República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019025403-0 A2

(22) Data do Depósito: 01/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 18/08/2020

(54) Título: ARTIGOS DE FABRICAÇÃO E MÉTODOS PARA TRATAMENTO USANDO TERAPIA CELULAR ADOTIVA

(51) Int. Cl.: A61K 35/17; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/11/2017 US 62/580,425; 01/12/2017 US 62/593,871; 02/06/2017 US 62/514,774; 05/06/2017 US 62/515,530; 08/01/2018 US 62/614,957; (...).

(71) Depositante(es): JUNO THERAPEUTICS INC.

(72) Inventor(es): TINA ALBERTSON; CLINTON WEBER; CHRISTOPHER GLEN RAMSBORG; BRIAN CHRISTIN; JACOB RANDOLPH GARCIA; CLAIRE L. SUTHERLAND; RACHEL K. YOST.

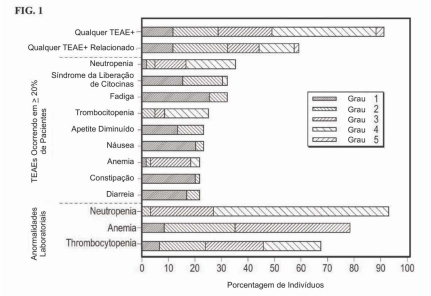
(86) Pedido PCT: PCT US2018035755 de 01/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/223101 de 06/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 29/11/2019

(57) Resumo: São fornecidos métodos de terapia celular adotiva que envolvem a administração de doses de células para o tratamento de doenças e condições, incluindo certas neoplasias malignas de células B. As células geralmente expressam receptores recombinantes, tais como receptores de antígeno quiméricos (RAQs). Em algumas modalidades, os métodos são para o tratamento de indivíduos com linfoma não-Hodgkin (LNH). Em algumas modalidades, os métodos são para o tratamento de indivíduos com LNH recidivado ou refratário. Também são fornecidos artigos de fabricação e tratamentos profiláticos em conexão com métodos de terapia adotiva.

FIG. 1



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ARTIGOS DE FABRICAÇÃO E MÉTODOS PARA TRATAMENTO USANDO TERAPIA CELULAR ADOTIVA".**

Referência Cruzada a Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica prioridade do pedido provisório U.S. No. 62/514.774, depositado em 2 de Junho de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/515.530, depositado em 5 de Junho, 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/521.366, depositado em 16 de Junho de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/527.000, depositado em 29 de Junho de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/549.938, depositado em 24 de Agosto de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/580.425, depositado em 1º de Novembro de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", Pedido Provisório U.S. No. 62/593.871, depositado em 1º de Dezembro de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/596.764, depositado em 8 de Dezembro de 2017, intitulado "ARTICLES OF MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", pedido provisório U.S. No. 62/614.957, depositado em 8 de Janeiro de 2018, intitulado "ARTICLES OF

MANUFACTURE AND METHODS FOR TREATMENT USING ADOPTIVE CELL THERAPY", cujos conteúdos estão incorporados por referência em sua totalidade.

Incorporação por Referência da Listagem de Sequências

[002] O presente pedido está sendo depositado juntamente com uma Listagem de Sequências em formato eletrônico. A Listagem de Sequência é fornecida como um arquivo intitulado 735042012140SeqList.txt, criado em 1 de Junho de 2018, com tamanho de 35.306 bytes. A informação no formato eletrônico da Listagem de Sequências está incorporada por referência em sua totalidade.

Campo

[003] A presente descrição refere-se, em alguns aspectos, à terapia celular adotiva que envolve a administração de doses de células para o tratamento de indivíduos com doenças e condições, como certas doenças malignas de células B, e métodos relacionados, composições, usos e artigos de fabricação. As células expressam receptores recombinantes, tais como receptores de antígenos quiméricos (RAQs). Em algumas modalidades, a doença ou condição é um linfoma não Hodgkin (LNH), como LNH recidivado ou refratário ou subtipo específico de LNH; em algumas modalidades, o indivíduo é de um grupo ou subconjunto específico de indivíduos com LNH, como indivíduos fortemente pré-tratados ou com mau prognóstico.

Antecedente

[004] Vários métodos de imunoterapia e/ou terapia celular estão disponíveis para o tratamento de doenças e condições. Por exemplo, terapias celulares adotivas (incluindo aquelas que envolvem a administração de células de expressão de receptores quiméricos específicos para uma doença ou distúrbio de interesse, como receptores de antígenos quiméricos (RAQs) e/ou outros receptores de

antígenos recombinantes, bem como outras células imunes adotivas e terapias de células T adotivas) podem ser benéficas no tratamento de câncer ou outras doenças ou distúrbios. São necessárias abordagens melhoradas. São fornecidos métodos e usos que atendem a estas necessidades.

Sumário

[005] São aqui fornecidos métodos, usos, composições, formulações e artigos de fabricação para o tratamento de indivíduos tendo ou com suspeita de ter uma doença ou doença, tal como um câncer ou tumor, opcionalmente uma malignidade de células B, como LNH ou LLA ou LLC ou um subtipo desta. Os métodos e outras modalidades geralmente se relacionam com a administração de células T em questão, células T geralmente modificadas, como aquelas que expressam ou contêm um receptor recombinante, como um receptor de antígeno quimérico (RAQ) ou TCR.

[006] Em algumas modalidades, a dose de células ou células administradas em conexão com quaisquer modalidades dos métodos, composições, artigos de fabricação e usos fornecidos, contém células T $CD4^+$ ou um subtipo ou fenótipo das mesmas (como células T $CD4^+$ de expressão de receptor modificado ou recombinante) e/ou células T $CD8^+$ ou um subtipo das mesmas (como células $CD4^+$ de expressão de receptor modificado ou recombinante). Em algumas modalidades, as células $CD8^+$ ou subtipo ou fenótipo estão presentes em uma dose ou quantidade ou número particular; em algumas modalidades, as células $CD4^+$ ou subtipo ou fenótipo estão presentes em uma dose ou quantidade ou número particular. Em algumas modalidades, as células $CD8^+$ ou subtipo ou fenótipo das mesmas e as células $CD4^+$ ou subtipo ou fenótipo das mesmas, estão presentes no artigo ou composição ou combinação, ou são administradas nos métodos, em uma relação definida, como em ou em torno de 1 : 1 ou entre ou cerca de 1 : 3 e em

ou cerca de 3 : 1. Em algumas modalidades, a dose ou administração contém ou é de uma quantidade ou número particular de uma população de células e a relação é uma relação definida ou é uma relação de ocorrência natural, como no sangue do indivíduo a partir do qual as células são derivadas ou relação que ocorre sem seleção ou controle para uma relação particular.

[007] Em algumas modalidades, as células T $CD4^+$ (ou subconjunto delas) e as células T $CD8^+$ (ou subconjunto delas), individualmente, contêm um receptor que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pela doença ou condição, ou a uma célula ou tecido do mesmo e/ou que está associado à doença ou condição.

[008] Em algumas modalidades, as células $CD4^+$ e $CD8^+$ são administradas e/ou formuladas juntas, por exemplo, em uma única formulação e/ou a partir de um único recipiente.

[009] Em algumas modalidades, administrações separadas são realizadas das células $CD4^+$ e $CD8^+$ na dose e/ou formulações ou recipientes separados são incluídos, cada um enriquecido individualmente para as células $CD4^+$ ou as células modificadas $CD4^+$ (como uma formulação contendo pelo menos uma certa porcentagem de, por exemplo, pelo menos 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % ou mais de células $CD4^+$ e/ou não compreendendo mais de 10 % ou mais de 5 % de células T $CD8^+$) e as células $CD8^+$ ou as células modificadas $CD8^+$ (como uma formulação contendo pelo menos uma certa porcentagem de, por exemplo, pelo menos 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % ou mais de células $CD8^+$ e/ou não compreendendo mais de 10 % ou mais de 5 % de células T $CD4^+$).

[0010] Em alguns aspectos, a administração compreende a administração de uma pluralidade de composições separadas, a referida pluralidade de composições separadas compreendendo uma primeira composição que compreende uma das células T $CD4^+$ e as

células T $CD8^+$ e uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ e as células T $CD8^+$. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor contido pelas células T $CD4^+$ e/ou o receptor contido pelas células T $CD8^+$ compreende células T, um receptor recombinante e/ou em que as células T $CD4^+$ e/ou células T $CD8^+$ são geneticamente modificadas para expressar o receptor.

[0011] Em algumas modalidades de quaisquer das modalidades fornecidas, a administração da primeira composição e a administração da segunda composição são realizadas no mesmo dia, são realizadas entre cerca de 0 e cerca de 12 horas separadamente, entre cerca de 0 e cerca de 6 horas separadamente ou entre 0 e 2 horas separadamente; e/ou o início da administração da primeira composição e o início da administração da segunda composição são realizados entre cerca de 1 minuto e cerca de 1 hora separadamente ou entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos separadamente. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição e a segunda composição são administradas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5 minutos separadamente.

[0012] Em certas modalidades de quaisquer das modalidades fornecidas, a primeira composição compreende as células T $CD4^+$. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição compreende as células T $CD8^+$. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o início da administração da primeira composição é realizada antes do início da administração da segunda composição. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células compreende uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam um receptor

recombinante para células $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou as células T $CD4^+$ compreendendo o receptor em uma das primeira e segunda composições e as células T $CD8^+$ compreendendo o receptor na outra das primeira e segunda composições estão presentes em uma relação definida, cuja relação é opcionalmente ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou as células T $CD4^+$ compreendendo o receptor e as células T $CD8^+$ compreendendo o receptor administrado na primeira e segunda composições estão presentes em uma relação definida, cuja relação é opcionalmente ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a relação definida é ou está aproximadamente 1 : 1. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células T é administrada ao indivíduo como uma dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células T é administrada como uma dose dupla, compreendendo uma primeira dose das células T e uma dose consecutiva das células T, em que uma ou ambas da primeira dose e da segunda dose compreende(m) a administração da pluralidade de composições de células T. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose consecutiva é administrada em um ponto do tempo que é pelo menos ou mais de cerca de 7 dias ou 14 dias após e menos de cerca de 28 dias após o início da administração da primeira dose de células.

[0013] Em modalidades particulares de qualquer um dos métodos

ou modalidades fornecidos, a dose de células compreende entre ou cerca de 1 X 10^5 e a ou cerca de 5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante total ou células T totais, entre ou cerca de 1 x 10^5 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, entre ou cerca de 5 x 10^5 e a ou cerca de 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, ou de ou cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, cada qual inclusive. Em certas modalidades de qualquer dos métodos fornecidos, a dose de células T compreende a administração de não mais do que 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células T compreende entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, cada qual inclusive.

[0014] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante liga-se especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso em células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição. Em certas modalidades de qualquer um dos os métodos fornecidos, a doença ou condição é um câncer. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos

fornecidos, o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (BCMA), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (tirosina cinase receptora erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (GEP-40), EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, dímeros de erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor fetal de acetilcolina, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, preferivelmente antígeno expresso de melanoma (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa de IL-13 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR Fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno dual, antígeno de câncer de testículo, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (GD2O), CE7, Tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, Receptor Acoplado à Proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o antígeno é CD19 .

[0015] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a doença ou condição é uma malignidade de célula B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH) e Linfoma

Difuso de Grandes Células B (LDGCB). Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a doença ou condição é LNH e o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (não especificado de outra forma) (*de novo* e transformado de indolente), linfoma de grandes células B mediastinais primário (LCBMP), linfoma de grandes células B rico em células T/histócitos (LCBRCTH), linfoma de Burkitt, linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

[0016] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante inclui um domínio extracelular contendo um domínio de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno é ou inclui um anticorpo ou um fragmento de anticorpo do mesmo, que opcionalmente é um fragmento de cadeia única. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o fragmento inclui regiões variáveis de anticorpo unidas por um ligante flexível. Em algumas modalidades, o fragmento inclui um scFv. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante também inclui um espaçador e/ou uma região de articulação.

[0017] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante inclui uma região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a região de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o domínio de sinalização intracelular é ou inclui um domínio de sinalização primário, um domínio de sinalização que é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, um domínio de sinalização de um componente do receptor de célula T

(TCR) e/ou um domínio de sinalização contendo um motivo de ativação baseado em tirosina imunoreceptora (ITAM). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular é ou inclui um domínio de sinalização intracelular de uma cadeia CD3, opcionalmente uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ) ou uma porção de sinalização da mesma.

[0018] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante também inclui um domínio transmembranar disposto entre o domínio extracelular e a região de sinalização intracelular.

[0019] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a região de sinalização intracelular também inclui uma região de sinalização coestimuladora. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de um CD28, um 4-1BB ou um ICOS ou uma porção de sinalização do mesmo. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio transmembranar e a região de sinalização intracelular.

[0020] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ), opcionalmente em que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ), opcionalmente em que o RAQ compreende um domínio de reconhecimento de antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno e a um domínio de sinalização intracelular compreendendo um ITAM, em que opcionalmente, o domínio de sinalização intracelular compreende um

domínio intracelular de uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ); e/ou em que o RAQ compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora, que opcionalmente compreende um domínio de sinalização de CD28 ou 4-1BB.

[0021] Em algumas modalidades, os artigos de fabricação incluem um recipiente como um frasconete que compreende uma composição que compreende células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante e instruções para administrar, a um indivíduo tendo uma doença ou condição, a composição de células T $CD4^+$ como uma pluralidade de composições com uma composição que compreende células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante ou uma dose unitária de células compreendendo toda ou uma porção da pluralidade de células T $CD4^+$ e uma composição que compreende células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante. Em algumas modalidades, o artigo de fabricação inclui um recipiente como um frasconete que compreende uma composição que compreende células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e instruções para administrar, a um indivíduo tendo uma doença ou condição, a composição de células T $CD8^+$ como uma pluralidade de composições com uma composição que compreende células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante ou uma dose unitária de células compreendendo toda ou uma porção da pluralidade de células T $CD4^+$ e uma composição que compreende células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante.

[0022] Em algumas das modalidades, o RAQ compreende, na ordem, o RAQ inclui um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que

é opcionalmente ou compreende um domínio de sinalização de CD3zeta e, opcionalmente, inclui ainda um espaçador entre o domínio transmembranar e o scFv;

[0023] Em algumas de quaisquer das modalidades, o RAQ inclui, na ordem, um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um domínio de sinalização de CD3zeta.

[0024] Em algumas de quaisquer das modalidades, o RAQ compreende ou consiste em, na ordem, um scFv específico para o antígeno, um espaçador, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização de CD3zeta.

[0025] Em alguns aspectos, o espaçador é um espaçador polipeptídico que (a) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina ou uma versão modificada da mesma ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos, e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, (b) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma articulação de IgG4 ou uma versão modificada da mesma e/ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, ou (c) está a ou cerca de 12 aminoácidos de comprimento e/ou

compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma IgG4, ou uma versão modificada da mesma; ou (d) tem ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 1, uma sequência codificada por SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, ou uma variante de quaisquer das anteriores tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência das mesmas, ou (e) compreende ou consiste na fórmula X_1PPX_2P, em que X_1 é glicina, cisteína ou arginina e X_2 é cisteína ou treonina; e/ou o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou uma variante da mesmo com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência; e/ou o domínio de sinalização primário compreende a SEQ ID NO: 13 ou 14 ou 15 ou uma variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou o scFv compreende uma sequência de CDRL1 de RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35), uma sequência de CDRL2 de SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) e/ou uma sequência de CDRL3 de GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) e/ou uma sequência de CDRH1 de DYGVS (SEQ ID NO: 38), uma sequência de CDRH2 de VIWGSETTYYNSALKS (SEQ ID NO: 39) e/ou uma sequência de CDRH3 de YAMDYWG (SEQ ID NO: 40) ou em que o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de FMC63 e uma região variável da cadeia leve de FMC63 e/ou uma sequência de CDRL1 de FMC63, uma sequência de CDRL2 de FMC63, uma sequência de CDRL3 de FMC63, uma sequência de CDRH1 de FMC63, uma sequência de CDRH2 de FMC63 e uma sequência de CDRH3 de FMC63 ou liga-se ao mesmo epítopo ou compete para

ligação com qualquer um dos anteriores, e opcionalmente em que o scFv compreende, na ordem, um V_H, um ligante, compreendendo opcionalmente a SEQ ID NO: 24 e um V_L e/ou o scFv compreende um ligante flexível e/ou compreende a sequência de aminoácido mencionada como SEQ ID NO: 24.

[0026] Em algumas modalidades, o espaçador compreende ou consiste na SEQ ID NO: 1, o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o domínio transmembranar é de CD28 ou compreende a SEQ ID NO: 9 ou uma variante da mesma tendo, pelo menos, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o scFv contém o domínio de ligação de ou CDRs ou V_H e V_L de FMC63, o domínio de sinalização primário contém a SEQ ID NO: 13, 14 ou 15 e/ou uma variante da mesma com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da mesma.

[0027] Em algumas modalidades, o espaçador compreende ou consiste na SEQ ID NO: 30, o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o domínio transmembranar é de CD28 ou compreende a SEQ ID NO: 9 ou uma variante da mesma tendo pelo menos, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o scFv contém o domínio de ligação de ou CDRs de ou V_H e V_L de FMC63, o domínio de sinalização primário contém a SEQ ID NO: 13, 14 ou 15 e/ou uma

variante da mesma com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da mesma.

[0028] Em algumas modalidades, o espaçador compreende ou consiste na SEQ ID NO: 31, o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o domínio transmembranar é de CD28 ou compreende a SEQ ID NO: 9 ou uma variante da mesma tendo, pelo menos, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o scFv contém o domínio de ligação de ou CDRs de ou V_H e V_L de FMC63, o domínio de sinalização primário contém a SEQ ID NO: 13, 14 ou 15 e/ou uma variante da mesma com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da mesma.

[0029] Em algumas modalidades, o espaçador compreende ou consiste na SEQ ID NO: 33, o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o domínio transmembranar é de CD28 ou compreende a SEQ ID NO: 9 ou uma variante da mesma tendo, pelo menos, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o scFv contém o domínio de ligação de ou CDRs de ou VH e V_L de FMC63, o domínio de sinalização primário contém a SEQ ID NO: 13, 14 ou 15 e/ou uma variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %

ou mais identidade de sequência.

[0030] Em algumas modalidades, o espaçador compreende ou consiste na SEQ ID NO: 34, o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou variante da mesma tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o domínio transmembranar é de CD28 ou compreende a SEQ ID NO: 9 ou uma variante da mesma tendo, pelo menos, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência da mesma, o scFv contém o domínio de ligação de ou CDRs de ou V_H e V_L de FMC63, o domínio de sinalização primário contém a SEQ ID NO: 13, 14 ou 15 e/ou uma variante do mesmo tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da mesma.

[0031] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ são iguais ou diferentes. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o frasconete compreende mais que ou mais que cerca 10 x 10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, mais que ou mais que cerca 15 x 10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, mais que ou mais que cerca 25 x 10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante.

[0032] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o frasconete compreende entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml, entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de 50 milhões de células por ml, entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de

25 milhões de células por ml, entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de 15 milhões de células por ml, 15 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml, entre cerca de 15 milhões de células por ml e cerca de 50 milhões de células por ml, entre cerca de 15 milhões de células por ml e cerca de 25 milhões de células por ml, entre cerca de 25 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml, entre cerca de 25 milhões de células por ml e cerca de 50 milhões de células por ml e entre cerca de 50 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a composição compreende ainda um crioprotetor e/ou o artigo inclui ainda instruções para descongelar a composição antes da administração ao indivíduo.

[0033] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as composições ou pluralidade de composições compreendem uma dose de células compreendendo de ou cerca de 2 x 10^7 a cerca de 4 x 10^7 células $CD8^+$, tal como cerca de 2 x 10^7, 2,5 x 10^7, 3 x 10^7, 3,5 x 10^7 ou 4 x 10^7 células $CD8^+$ e de ou cerca de 2 x 10^7 a cerca de 4 x 10^7 células $CD4^+$, tal como cerca de 2 x 10^7, 2,5 x 10^7, 3 x 10^7, 3,5 x 10^7, ou 4 x 10^7 células $CD4^+$, cada qual inclusive. Em algumas modalidades, as composições ou pluralidade de composições compreendem uma dose de células compreendendo aproximadamente 3 x 10^7 células $CD8^+$ e 3,5 x 10^7 células $CD4^+$.

[0034] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a pluralidade de composições de células compreende uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação opcionalmente é de aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1. Em certas

modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a relação definida é ou é aproximadamente 1 : 1. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a pluralidade de composições, coletivamente, compreende uma dose de células compreendendo de ou cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, 1 x 10^5 a 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, de ou cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, ou de ou cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, cada qual inclusive. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a pluralidade de composições, coletivamente, compreende uma dose de células compreendendo não mais do que 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a pluralidade de composições, coletivamente, compreende uma dose de células compreendendo entre ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, cada qual inclusive.

[0035] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ e a composição que compreende as células T $CD8^+$ com 0 a 12 horas separadamente, 0 a

6 horas separadamente ou 0 a 2 horas separadamente. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ e a composição que compreende as células T $CD8^+$ não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5 minutos. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ antes de administrar a composição que compreende as células $CD8^+$. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD8^+$ antes de administrar a composição que compreende as células $CD4^+$.

[0036] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o receptor recombinante liga-se especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é um câncer. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[0037] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (BCMA), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (tirosina cinase receptora erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG -40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de

ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno preferivelmente expresso de melanoma (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 da IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes NKG2D, CD44v6, antígeno dual, antígeno de câncer de testículos, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (OGD2), CE7, Tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, Receptor Acoplado à Proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o antígeno é CD19.

[0038] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é uma malignidade das células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é LNH e o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado em indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de grandes células B rico em células T/histócitos (LCBRCTH), linfoma de Burkitt,

linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

[0039] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células T são autólogas ao indivíduo. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células T são alogênicas ao indivíduo.

[0040] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o receptor recombinante é ou inclui um receptor de antígeno não RCT funcional ou um RCT ou seu fragmento de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

[0041] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o receptor recombinante inclui um domínio extracelular contendo um domínio de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, o domínio de ligação ao antígeno é ou inclui um anticorpo ou um fragmento de anticorpo do mesmo, que opcionalmente é um fragmento de cadeia única. Em algumas modalidades, o fragmento inclui regiões variáveis de anticorpo unidas por um ligante flexível. Em algumas modalidades, o fragmento inclui um scFv.

[0042] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação ou métodos fornecidos, o receptor recombinante também inclui um espaçador e/ou uma região de articulação.

[0043] Em certas modalidades, qualquer um dos artigos de fabricação ou métodos fornecidos, o receptor recombinante inclui uma região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, a região de sinalização intracelular inclui um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de

fabricação fornecidos, o domínio de sinalização intracelular é ou inclui um domínio de sinalização primário, um domínio de sinalização que é capaz de induzir um sinal de ativação primário em uma célula T, um domínio de sinalização de um receptor de célula T (TCR) e/ou um domínio de sinalização contendo um motivo de ativação com base em tirosina imunorreceptora (ITAM). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular é ou inclui um domínio de sinalização intracelular de uma cadeia CD3, opcionalmente uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ) ou uma porção de sinalização da mesma.

[0044] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação ou métodos fornecidos, o receptor recombinante também inclui um domínio transmembranar disposto entre o domínio extracelular e a região de sinalização intracelular.

[0045] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação ou métodos fornecidos, a região de sinalização intracelular também inclui uma região de sinalização coestimuladora. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de uma molécula coestimuladora de células T ou uma porção de sinalização da mesma. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a região de sinalização coestimuladora inclui um domínio de sinalização intracelular de um CD28, um 4-1BB ou um ICOS ou uma porção de sinalização do mesmo. Em algumas modalidades, a região de sinalização coestimuladora está entre o domínio transmembranar e a região de sinalização intracelular.

[0046] Em algumas modalidades, os métodos e artigos são para ou são capazes de tratar um indivíduo com linfoma não Hodgkin (LNH). Em alguns aspectos, o método envolve e/ou o artigo de fabricação especifica ou inclui formulações capazes de administrar ao indivíduo uma dose ou pluralidade de células T. Em alguns aspectos,

as células T compreendendo células T, como células T $CD8^+$ e/ou células T $CD4^+$, expressando um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH.

[0047] Em algumas modalidades, a dose de células T compreende entre ou cerca de 5×10^7 células T de expressão de RAQ e 1×10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive; e o LNH compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B e em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0 ou 1.

[0048] Em algumas modalidades de quaisquer das modalidades fornecidas, os métodos compreendem ainda a identificação ou o artigo de fabricação inclui informações que especificam o tratamento de um indivíduo com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B com um estado ECOG de 0 ou 1. Em algumas modalidades de quaisquer das modalidades fornecidas, a dose de células T e/ou as células administradas compreende uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação opcionalmente é aproximadamente 1 : 1 ou entre ou aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

[0049] Em alguns aspectos, as modalidades são para o tratamento de um indivíduo tendo linfoma não Hodgkin (LNH) e envolvem a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH.

Em alguns aspectos, a dose de células T inclui uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células CD8+ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação em alguns aspectos é aproximadamente ou é de 1 : 1. Em alguns aspectos, o LNH compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (não especificado de outra forma) (*de novo* ou transformado de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B.

[0050] Em modalidades particulares de quaisquer das modalidades fornecidas, o indivíduo é ou foi identificado como ou é especificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2. Em certas modalidades de quaisquer das modalidades fornecidas, o indivíduo é ou foi identificado como ou é especificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

[0051] Em algumas modalidades de quaisquer das modalidades fornecidas, os métodos e/ou usos e/ou administração de células de acordo com os artigos de fabricação, alcançam certos resultados e/ou estão associados a certos riscos reduzidos de toxicidade, por exemplo, na população de indivíduos tratados de acordo com os métodos ou de acordo com as informações fornecidas no artigo de fabricação. Em alguns aspectos, pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método atingiram uma resposta completa (RC) e/ou uma RC durável; e/ou pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam a resposta objetiva (RO) e/ou uma RO durável. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a resposta é durável por mais de 3 meses ou mais de 6 meses. Em algumas modalidades, pelo menos 40 %, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 % dos indivíduos que, na ou

antes da administração da dose de células, tiveram ou foram identificados como tendo um linfoma *double/triple hit* ou recaída, opcionalmente recaída dentro de 12 meses, após a administração de um transplante autólogo de células tronco (TACT), alcançou uma RO, opcionalmente, em que a RO é durável por ou mais de 3 meses ou pelo menos 6 meses. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, maior ou igual a cerca de 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) grau 3 ou superior ou uma neurotoxicidade de grau 3 ou superior. Em algumas modalidades, estes indivíduos não exibem SLC de início precoce e/ou neurotoxicidade.

[0052] São fornecidos aqui métodos para avaliar a probabilidade de uma resposta a uma terapia celular, os métodos envolvendo: avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar, determinando assim a probabilidade de um indivíduo atingir uma resposta à terapia celular. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a administração da terapia celular ao indivíduo, se é provável que o indivíduo obtenha uma resposta.

[0053] São aqui fornecidos métodos para selecionar um indivíduo

para tratamento, os métodos envolvendo: avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e selecionar um indivíduo com probabilidade de responder ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a administração da terapia celular ao indivíduo selecionado para o tratamento.

[0054] São fornecidos aqui métodos de tratamento, os métodos envolvendo: selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com uma terapia celular com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, a um nível limiar, em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não

compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e administrar a terapia celular a um indivíduo selecionado para tratamento.

[0055] Em algumas modalidades, o indivíduo provavelmente obterá uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e o indivíduo provavelmente não obterá uma resposta se o nível, quantidade ou a concentração de um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar.

[0056] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está a cerca do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a obter uma resposta após a administração de uma composição celular terapêutica de expressão de receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[0057] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a exibir doença estável (DE) e/ou doença progressiva (DP) após a administração de uma composição celular terapêutica de expressão de receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[0058] Em algumas modalidades, a resposta compreende resposta

objetiva. Em algumas modalidades, a resposta objetiva compreende resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

[0059] São fornecidos aqui métodos para avaliar a probabilidade de uma resposta durável a uma terapia celular, os métodos envolvendo: avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar, determinando assim a probabilidade de que um indivíduo obterá uma resposta durável à terapia celular.

[0060] Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a administração da terapia celular ao indivíduo se for provável que o indivíduo obtenha uma resposta.

[0061] São aqui fornecidos métodos de seleção de um indivíduo para tratamento, os métodos envolvendo: avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante;

e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e selecionar um indivíduo com probabilidade de responder ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo atingir uma resposta durável à terapia celular comparando, individualmente, o nível, a quantidade ou a concentração do analisado na amostra para um limiar nível. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a administração da terapia celular ao indivíduo selecionado para o tratamento.

[0062] São fornecidos aqui métodos de tratamento, os métodos envolvendo: selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com uma terapia celular com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo alcançar uma resposta durável à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica até um nível limiar, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é um candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e administrar a terapia celular a um indivíduo selecionado para tratamento.

[0063] Em algumas modalidades, é provável que o indivíduo obtenha uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e não é

provável que o indivíduo obtenha uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração do um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar.

[0064] Nas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está a cerca do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a obter uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[0065] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não obteve uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[0066] Em algumas modalidades, a resposta durável compreende uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) que é durável por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses.

[0067] Em algumas modalidades, a resposta durável compreende uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses.

[0068] São aqui fornecidos métodos para avaliar o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular, os métodos envolvendo avaliar o nível, quantidade ou

concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral em um indivíduo, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação de fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que: o indivíduo é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente construídas expressando um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou a medida volumétrica da carga tumoral com um nível limiar, determinando assim o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular.

[0069] São aqui fornecidos métodos para identificar um indivíduo, os métodos envolvendo avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral em um indivíduo, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que: o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e identificar um

indivíduo que está em risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular com base na comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou na medida volumétrica da carga tumoral a um nível limiar.

[0070] São aqui fornecidos métodos de tratamento, compreendendo avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral no indivíduo, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que: o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou a medida volumétrica da carga tumoral com um nível limiar, determinando assim o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular; e após ou com base nos resultados da avaliação, administrar ao indivíduo a terapia celular e, opcionalmente, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade.

[0071] Em algumas modalidades, a amostra biológica é uma amostra de sangue ou plasma.

[0072] Em algumas modalidades, a medida volumétrica da carga tumoral é uma soma das dimensões do produto (SDP) ou é uma medida volumétrica com base na imagem por CT e/ou MRI ou outra

imagem corporal. Em algumas modalidades, a medida volumétrica da carga tumoral é realizada antes do tratamento, antes da aférese ou antes da fabricação do produto celular.

[0073] Em algumas modalidades, os métodos também envolvem monitorar o indivíduo quanto a sintomas de toxicidade, se o indivíduo for administrado com uma terapia celular e for identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade.

[0074] Em algumas modalidades, o indivíduo tem um risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais dos analisadores ou a medida volumétrica da carga tumoral estiver acima de um nível limiar e o indivíduo tiver um baixo risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais dos analisados ou a medida volumétrica da carga tumoral estiver abaixo de um nível limiar.

[0075] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está a cerca do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado da medida volumétrica da carga tumoral em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo continuou a não desenvolver qualquer toxicidade depois de receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[0076] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado ou a medida volumétrica da carga tumoral em uma amostra biológica obtida de um

grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo continuou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[0077] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade ou SLC.

[0078] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade ou SLC de grau 1 ou superior.

[0079] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade grave ou é neurotoxicidade de grau 2 ou superior, uma neurotoxicidade de grau 3 ou superior, pelo menos neurotoxicidade de grau 3 prolongada ou é igual ou superior a neurotoxicidade de grau 4 ou 5; ou a toxicidade é SLC grave ou compreende grau 2 ou superior ou grau 3 ou superior.

[0080] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e a medida volumétrica da carga tumoral é SDP e o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α e MIP-1β .

[0081] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e um ou mais analisados são avaliados e os analisados são selecionados dentre LDH, Ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β.

[0082] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e um ou mais analisados são avaliados e os analisados são selecionados dentre IL-8, IL-10 e CXCL10.

[0083] Em algumas modalidades, a neurotoxicidade é neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade de grau 3 ou superior.

[0084] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o um ou mais analisados ou medida volumétrica da carga tumoral é

selecionado entre LDH, SPD, PCR, dímero d, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α.

[0085] Em algumas modalidades, a SLC é uma SLC grave ou uma SLC de grau 3 ou superior.

[0086] Em algumas modalidades, se o indivíduo é identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade, administrar ao indivíduo: (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente deve ser administrada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou uma terapia celular em dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou que não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou administrar ao indivíduo uma terapia celular em ambiente hospitalar e/ou com admissão ao hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve de outra forma ser administrada aos pacientes ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[0087] Em algumas modalidades, o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo de receptor anti-IL6.

[0088] Em algumas modalidades, o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 e FM101.

[0089] Em algumas modalidades, o agente ou outro tratamento é ou compreende um esteroide, opcionalmente dexametasona.

[0090] Em algumas modalidades, uma medida volumétrica é avaliada e a medida volumétrica é SDP e o nível limiar é ou está a cerca de $30cm^2$, é ou está a cerca de cerca de $40cm^2$, é ou está a cerca de $40cm^2$, é ou está a cerca de $50cm^2$, é ou está a cerca de $50cm^2$, é ou está a cerca de $60cm^2$ ou é ou está a cerca de $70cm^2$. Em algumas modalidades, a medida volumétrica é SDP e o nível limiar é ou está a cerca de 50 cm^2.

[0091] Em algumas modalidades, o um ou mais analisado(s) é ou compreende LDH e o nível limiar é ou está a cerca de 300 unidades por litro, é ou está a cerca de 400 unidades por litro, é ou está a cerca de 500 unidades por litro ou é ou está a cerca de 600 unidades por litro. Em algumas modalidades, o analisado é LDH e o nível limiar é ou está a cerca de 500 unidades por litro.

[0092] Em algumas modalidades, o receptor recombinante liga-se especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição. Em algumas modalidades, a doença ou condição é um câncer. Em algumas modalidades, a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma malignidade de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

[0093] Em algumas modalidades, o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ). Em algumas modalidades, as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$. Em algumas modalidades, as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo ou são autólogas ao indivíduo.

[0094] São aqui fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo tendo linfoma não Hodgkin (LNH), os métodos compreendendo a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, em que: a dose de células T compreende entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, inclusive, a referida dose compreendendo uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1; e o método resulta em (1) uma resposta completa (RC) em pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados e/ou resposta objetiva (RO) em pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados e (2) resulta em não mais de 50% dos indivíduos exibindo uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) maior que o grau 2 e/ou uma neurotoxicidade maior que o grau 2.

[0095] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, pelo menos 40%, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 % dos indivíduos que, na ou antes da administração da dose das células tinham ou foram identificados como tendo um linfoma *double/triple hit* (ou linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*)) ou recaída após a administração de um transplante autólogo de células tronco (TACT), obtiveram uma RO, opcionalmente, em que a RO é durável por ou mais de 3 meses ou por mais 6 meses.

[0096] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a RC ou a RO é durável por mais de 3 meses ou mais de 6 meses. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos

fornecidos, mais que ou mais que cerca 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem qualquer grau de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade.

[0097] Em algumas modalidades, a RC ou a RO é durável por mais de 3 meses ou mais de 6 meses; pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam uma RC que é durável; pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método e que alcançam uma RC, permanecem em RC ou permanecem em resposta ou permanecem sobrevivendo por pelo menos 3 meses ou por pelo menos 6 meses ou em ou mais 9 meses; e/ou em que pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método que alcançam uma RC por um mês e/ou por três meses permanecem em resposta, permanecem em RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses e/ou por mais de nove meses; e/ou pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam a resposta objetiva (RO) opcionalmente, em que a RO é durável ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingiram a RO, por pelo menos 3 meses ou pelo menos 6 meses; e/ou em que pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método e que alcançam uma RO permanecem em resposta ou sobrevivem por pelo menos 3 meses e/ou por pelo menos 6 meses.

[0098] Em algumas modalidades, na ou antes da administração da dose das células, o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma associado ou envolvendo o sistema nervoso central (SNC); e/ou pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método que, na da administração ou antes da dose de células exibidas ou foram

identificados como exibindo um linfoma com envolvimento do SNC, atingiram uma resolução da doença do SNC.

[0099] São aqui fornecidos métodos de tratamento de um indivíduo, o método envolvendo a administração a um indivíduo que tem um linfoma, uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo linfoma, em que o linfoma no indivíduo está associado ou envolve o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Em alguns aspectos, no momento ou antes da administração da dose das células, o indivíduo compreende uma lesão cerebral, opcionalmente uma lesão cerebral no lobo temporal. Em alguns exemplos, o linfoma é uma malignidade de células B. Em algumas modalidades, o linfoma é um linfoma não Hodgkin (LNH).

[00100] Em algumas destas modalidades, pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método atingiram uma resposta completa (RC) ou remissão da doença do SNC e/ou atingiram redução ou depuração da doença do SNC, opcionalmente em que a RC ou remissão ou redução ou depuração da doença do CNS é durável ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que alcançam a RC, por pelo menos 3 meses ou por pelo menos 6 meses; e/ou pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que alcançam uma RC ou remissão ou outra redução da doença do SNC em um mês e/ou em três meses permanecem em resposta, permanecem em remissão, por exemplo, em RC, ou permanecem mostrando sinais de redução ou remissão e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por pelo menos 3 meses ou mais e/ou por pelo menos 6 meses e/ou por pelo menos 9 meses; e/ou pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método

alcançam a resposta objetiva (RO) ou remissão da doença do SNC opcionalmente, em que a RO ou remissão da doença do SNC é durável, ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que alcançam a RC, por pelo menos 3 meses ou por pelo menos 6 meses; e/ou pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95% dos indivíduos que alcançam a RO ou remissão da doença do SNC permanecem em resposta ou sobrevivem por pelo menos 3 meses ou por pelo menos 6 meses; e/ou a lesão cerebral é reduzida em tamanho ou volume, opcionalmente por mais que ou mais que cerca de 25 %, 50 %, 75 % ou mais. Em alguns aspectos, a redução ou remissão ou depuração da doença do SNC é alcançada sem ou sem sinais ou sintomas substanciais de uma toxicidade, tal como uma neurotoxicidade tal como neurotoxicidade grave, por exemplo, neurotoxicidade maior que o grau 2 ou maior que o grau 3 e/ou sem toxicidade causada pela ativação ou presença das células de terapia celular no cérebro do indivíduo e/ou é alcançada sem um nível aumentado de toxicidade, em comparação a um indivíduo no qual a doença do SNC permanece e/ou é tratada com a terapia, porém, que não exibe a doença do SNC.

[00101] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, maior ou igual a cerca de 30 %, 35 %, 40 % ou 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem nenhum grau de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, pelo menos cerca de 45 %, 50 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90% ou 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem SLC de início precoce ou neurotoxicidade e/ou não exibem SLC antes de 3 dias após o início da administração e/ou não exibem início de neurotoxicidade antes de 5 dias após o início da administração e/ou em que o início mediano da neurotoxicidade entre

os indivíduos tratados de acordo com o método é igual ou após o pico médio de, ou tempo médio de resolução da SLC nos indivíduos tratados de acordo com o método e/ou o início mediano da neurotoxicidade entre os indivíduos tratados de acordo com o método é maior do que ou cerca de 8, 9, 10 ou 11 dias.

[00102] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, antes do início da administração da dose de células, o indivíduo não foi administrado com um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o indivíduo não é administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou uma síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma, dentro de um período de tempo após a administração da dose, cujo período de tempo é opcionalmente em ou cerca 1, 2, 3, 4, 5 dias ou é opcionalmente em ou cerca de 6, 7, 8, 9, 10, 11 dias ou é opcionalmente 1, 2, 3 ou 4 semanas. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o indivíduo não é administrado com um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou uma síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma, após a administração da dose, antes de ou a menos que o indivíduo exiba um sinal ou sintoma da toxicidade e/ou antes ou a menos que o indivíduo exiba um sinal ou sintoma da toxicidade que não seja uma febre, opcionalmente em que a febre não é uma febre prolongada ou a febre é ou foi reduzida ou reduzida em mais de 1ºC após o tratamento com um antipirético. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a administração e qualquer acompanhamento são realizados ambulatorialmente e/ou sem admitir o indivíduo em um hospital e/ou sem pernoite em um

hospital e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital, opcionalmente, a menos ou até que o indivíduo apresente uma febre prolongada ou que a febre tenha sido ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético.

[00103] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, antes do início da administração da dose de células, o indivíduo não foi administrado com um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou situximabe, e/ou não foi administrado com um esteroide, opcionalmente dexametasona. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o indivíduo não é admiistrado com um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou não foi administrado com um esteroide, opcionalmente dexametasona, dentro de um período de tempo após a administração da dose, cujo período de tempo é opcionalmente ou de cerca de 1, 2, 3, 4, 5 dias ou é opcionalmente ou de cerca de 6, 7, 8, 9, 10, 11 dias ou é opcionalmente 1, 2, 3 ou 4 semanas. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o indivíduo não é admiistrado com um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou não foi administrado com um esteroide, opcionalmente dexametasona, após a administração da dose celular, antes ou a menos que, o indivíduo exiba um sinal ou sintoma de uma toxicidade, opcionalmente uma neurotoxicidade ou SLC e/ou antes de, ou a menos que o indivíduo exiba um sinal ou sintoma de uma toxicidade, opcionalmente uma neurotoxicidade ou SLC, que não seja febre, opcionalmente em que a febre não seja uma febre prolongada ou a febre seja ou tenha sido reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a administração e qualquer acompanhamento são realizados ambulatorialmente e/ou sem admitir o indivíduo em um

hospital e/ou sem pernoite em um hospital e/ou sem a necessidade de admissão em ou pernoite em um hospital, opcionalmente, a menos ou até que o indivíduo apresente uma febre prolongada ou que tenha sido ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético.

[00104] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a administração é realizada ambulatorialmente e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, se o indivíduo, que é ou foi tratado ambulatorialmente, exibe febre prolongada ou febre que é ou não foi reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com um antipirético, o indivíduo é admitido no hospital ou para pernoite em um hospital e/ou é administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou uma síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

[00105] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado de indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B). Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o LNH compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B. Em alguns exemplos, o LNH inclui LDGCB. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o LDGCB é *de novo* ou transformado a partir de linfoma folicular (LF) e/ou não compreende LDGCB transformado a partir de LZM e LLC (Richter).

[00106] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, no momento ou imediatamente antes da administração da dose de células, o indivíduo recidivou a seguir à remissão após o tratamento com, ou se tornou refratário a uma ou mais terapias anteriores para o LNH, opcionalmente uma, duas ou três terapias anteriores que não sejam outra dose de células que expressam o RAQ.

[00107] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, na administração ou antes da dose das células, o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma associado ou envolvendo o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método que, na da administração ou antes da dose de células exibiram ou foram identificados para exibir um linfoma com envolvimento do SNC, alcançaram uma resolução da doença do SNC.

[00108] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, na ou antes da administração da dose de células: o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma *double/triple hit* (ou linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*)); o indivíduo é ou foi identificado como portador de um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário; o indivíduo não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior; e/ou o

indivíduo recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após receber um transplante autólogo de células tronco (TACT).

[00109] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o método inclui, antes da administração da dose de células, identificar ou selecionar um indivíduo para a administração da dose de células que possui um linfoma *double/triple hit* (ou linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*)), um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário, não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior para tratar a malignidade, opcionalmente o LNH; e/ou recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após o recebimento de um transplante autólogo de células tronco (TACT); e/ou tem um linfoma associado ou envolvendo o envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

[00110] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o método inclui ainda a administração de um agente terapêutica ou terapia adicional, opcionalmente diferente de uma terapia celular, opcionalmente diferente de terapia de células T RAQ$^+$. Em algumas modalidades, o agente terapêutico ou terapia adicional é para o tratamento do LNH ou malignidade e/ou aumenta a persistência, atividade e/ou eficácia da dose das células. Em algumas modalidades, o agente terapêutico ou terapia adicional é administrado se o indivíduo não exibir uma resposta, opcionalmente não exibir uma RC ou RO, à terapia celular dentro de 1 mês, dentro de 2 meses ou dentro de 3 meses após a administração da dose de células. Em algumas modalidades, o agente terapêutico ou terapia adicional é administrado a um indivíduo: que é ou foi identificado como tendo doença estável ou progressiva (DE/DP) após o tratamento com uma terapia anterior, opcionalmente uma terapia anterior com um agente quimioterapêutico, que é ou foi identificado com um estado Eastern

Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 2, que é ou foi identificado como tendo um linfoma folicular transformado (tLF) e/ou que é ou foi identificado como tendo um LDGCB transformado de LZM e LLC. Em algumas modalidades, antes da administração da dose de células ou do agente terapêutico ou terapia adicional, o método inclui identificar ou selecionar um indivíduo para a administração da dose de células que possui doença estável ou progressiva (DE/DP) após o tratamento com uma terapia anterior, opcionalmente uma terapia anterior com um agente quimioterapêutico, um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 2, um linfoma folicular transformado (tLF) e/ou um LDGCB transformado de LZM e LLC. Em algumas destas modalidades, o agente terapêutico ou terapia adicional é administrado antes, com ou ao mesmo tempo e/ou subsequente ao início da administração da dose de células.

[00111] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é um 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um CD3zeta. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o antígeno é um antígeno de célula B, que opcionalmente é CD19.

[00112] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, antes da administração, o indivíduo foi precondicionado com uma terapia linfodepletora compreendendo a administração de fludarabina e/ou ciclofosfamida. Certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos compreendem ainda, imediatamente antes da administração, a administração de uma terapia linfodepletora ao

indivíduo, compreendendo a administração de fludarabina e/ou ciclofosfamida. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a linfodepletora compreende a administração de ciclofosfamida em cerca de 200-400 mg/m^2, opcionalmente a ou cerca de 300 mg/m^2, inclusive e/ou fludarabina em cerca de 20-40 mg/m^2, opcionalmente 30 mg/m^2, diariamente por 2-4 dias, opcionalmente por 3 dias. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a terapia linfodepletadora compreende a administração de ciclofosfamida a cerca de 300 mg/m^2 e fludarabina a cerca de 30 mg/m^2 diariamente por 3 dias.

[00113] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a administração da dose celular e/ou da terapia para linfonodos é realizada via liberação ambulatorial. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células é administrada parenteralmente, opcionalmente por via intravenosa.

[00114] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos: pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam remissão completa (RC), exibiram sobrevida livre de progressão (SLP) e/ou sobrevida global (SG) superior a ou a cerca de 3 meses, 6 meses ou 12 meses; em média, indivíduos tratados de acordo com o método exibem uma SLP ou SG mediana superior a ou a cerca de 6 meses, 12 meses ou 18 meses; e/ou o indivíduo exibe SLP ou SG após a terapia por pelo menos a ou a cerca de 6, 12, 18 ou mais meses. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a ou a cerca de 14 ou 28 dias após o início da administração da dose de células, o número de células T RAQ$^+$, opcionalmente células T RAQ$^+$ CD8$^+$ e/ou células T RAQ$^+$ CD4$^+$, detectáveis no sangue do indivíduo, ou na maioria dos indivíduos assim tratados pelo método, é superior a 1 célula por µL, superior a 5 células por µL ou superior a 10 células por

µL.

[00115] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, as células T são autólogas ao indivíduo. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, as células T são alogênicas ao indivíduo. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, as células T compreendem células T $CD4^+$ e $CD8^+$ administradas como uma pluralidade de composições, a referida pluralidade de composições compreendendo a administração de uma primeira composição que compreende as células T $CD4^+$ ou as células T $CD8^+$ e administração de uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ ou das células T $CD8^+$.

[00116] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição e a segunda composição são administradas 0 a 12 horas separadamente, 0 a 6 horas separadamente ou 0 a 2 separadamente. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição e a segunda composição são administradas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais de 5 minutos separadamente. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição compreende a célula T $CD4^+$. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição compreende as células T $CD8^+$. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a primeira composição é administrada antes da segunda composição.

[00117] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células T é administrada ao indivíduo como uma dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período

de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose de células T é administrada como uma dose dupla, compreendendo uma primeira dose das células T e uma dose consecutiva das células T, em que uma ou ambas da primeira dose e da segunda dose compreende(m) a administração da pluralidade de composições de células T. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose consecutiva é administrada em um ponto do tempo que é pelo menos ou mais de cerca de 7 dias ou 14 dias após e menos de cerca de 28 dias após o início da administração da primeira dose de células.

[00118] É fornecido aqui um artigo de fabricação que compreende uma terapia celular que compreende uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam: a dose das células é administrada a um indivíduo que tenha ou tenha identificado linfoma não Hodgkin (LNH), o LNH selecionado a partir de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado de Estern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0 ou 1; e a dose de células T a ser administrada compreende entre cerca de 5×10^7 células T de expressão de RAQ e 1×10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da dose de células T em uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é de aproximadamente 1

: 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

[00119] É fornecido aqui um artigo de fabricação que compreende uma terapia celular que compreende uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam: a dose de células T deve ser administrado a uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células CD8+ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1; e a dose das células deve ser administrada a um indivíduo tendo ou identificado como portador de linfoma não Hodgkin (LNH), o LNH selecionado a partir de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B.

[00120] É fornecido aqui um artigo de fabricação que compreende uma terapia celular que compreende uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam: a dose das células deve ser administrada a um indivíduo tendo ou identificado como portador de linfoma não Hodgkin (LNH), opcionalmente um LNH selecionado a partir de LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado em indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B), a dose de células T a ser administrada compreende entre ou cerca de 5×10^7 células T de expressão de RAQ e 1×10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive; e a dose de células T deve ser administrada em uma relação definida de células

$CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1.

[00121] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda que a dose de células deve ser administrada a um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2, opcionalmente, um estado ECOG de 0 ou 1. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam que a administração é em um indivíduo que não recebeu, imediatamente antes da administração da dose de células ou dentro de ou cerca de 1 mês da dose das células, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente é ou compreende um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou um esteroide, opcionalmente dexametasona. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam que a dose de células não é para administração em um indivíduo com LDGCB transformado de LZM e LLC (Richter's) e/ou é para um indivíduo com um LDGCB que é *de novo* ou transformado de doença indolente. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam que o indivíduo não tem um LDGCB transformado de LZM e LLC (Richter).

[00122] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam que a administração da terapia celular é para um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um linfoma *double/triple hit* (ou linfoma de células B de alto grau,

com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*)), é ou foi identificado como tendo um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário; e/ou que não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimulatória, que opcionalmente é um 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um CD3zeta. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o antígeno é um antígeno de células B, que opcionalmente é CD19.

[00123] Modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos compreendem ainda instruções para uso com, após ou em conexão com uma terapia linfodepletora, a terapia linfodepletora opcionalmente compreendendo fludarabina e/ou ciclofosfamida. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a terapia linfodepletadora compreende a administração de ciclofosfamida em cerca de 200-400 mg/m^2, opcionalmente a ou cerca de 300 mg/m^2, inclusive, e/ou fludarabina a cerca de 20-40 mg/m^2, opcionalmente 30 mg/m^2, diariamente por 2-4 dias, opcionalmente por 3 dias. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a terapia linfodepletora compreende a administração de ciclofosfamida a cerca de 300 mg/m^2 e fludarabina a cerca de 30 mg/m^2 diariamente por 3 dias.

[00124] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda que a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao

hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou fica sem internação do indivíduo ao hospital por um ou mais dias. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda que a terapia celular é para administração parentérica, opcionalmente administração por via intravenosa. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a terapia celular compreende células T primárias obtidas de um indivíduo. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células T são autólogas ao indivíduo. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células T são alogênicas ao indivíduo.

[00125] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o artigo de fabricação compreende uma pluralidade de composições da terapia celular, a pluralidade de composições compreendendo uma primeira composição de células geneticamente modificadas compreendendo células T $CD4^+$ ou células T $CD8^+$, em que as instruções especificam que a primeira composição é para uso com uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ ou das células T $CD8^+$, opcionalmente em que as células da primeira composição e as células da mesma composição são do mesmo indivíduo.

[00126] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam que a primeira composição e a segunda composição devem ser administradas a uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente de aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1. Em certas

modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a relação definida é ou é aproximadamente 1 : 1. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a composição compreende ainda um crioprotetor e/ou o artigo inclui ainda instruções para descongelar a composição antes da administração ao indivíduo.

[00127] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ e a composição que compreende as células T $CD8^+$ 0 a 12 horas separadamente, 0 a 6 horas separadamente ou 0 a 2 horas separadamente. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ e a composição que compreende as células T $CD8^+$ não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5 minutos. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ antes de administrar a composição que compreende as células $CD8^+$. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD8^+$ antes de administrar a composição que compreende as células $CD4^+$.

[00128] São aqui fornecidos artigos de fabricação que compreendem um ou mais reagentes capazes de detectar um ou mais analisados e instruções para o uso do reagente para testar uma amostra biológica de um indivíduo que é candidato ao tratamento, opcionalmente com uma terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células

geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[00129] Modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos compreende ainda a terapia celular e/ou compreende ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o tratamento com a terapia celular. Certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos compreendem ainda um ou mais agentes ou tratamentos para o tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e/ou instruções para a administração de um ou mais agentes ou tratamentos para tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade no indivíduo.

[00130] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar para o analisado: administração ao indivíduo de um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou administração ao indivíduo da terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos, e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o

indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou administrar ao indivíduo a terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão ao hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deva ser administrada a indivíduos ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[00131] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda se o nível, quantidade ou concentração do analisado está abaixo de um nível limiar para o analisado, administrando ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente em uma dose não reduzida, opcionalmente ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[00132] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda a administração da terapia celular ao indivíduo e em que as instruções especificam ainda, se o nível, quantidade ou concentração do analisado, está abaixo de um nível limiar: a administração da terapia celular não compreende a administração, antes ou concomitantemente com a administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal de sintoma de uma toxicidade diferente da febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00133] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20%, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração e/ou está dentro de um desvio

padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição. É fornecido aqui um artigo de fabricação que compreende uma terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante e instruções para administrar a terapia celular após ou com base nos resultados de uma avaliação, em uma amostra biológica do nível, ou quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreendendo o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[00134] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a referida avaliação compreende detecção, que opcionalmente compreende contatar um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica. Certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos compreendem ainda o reagente e/ou compreendem ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o reagente para detectar o analisado. Algumas modalidades de

quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos compreendem ainda um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e/ou instruções para a administração de um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade no indivíduo.

[00135] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções para administrar a terapia celular especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um limite: administrar ao indivíduo um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após, o início da administração da composição celular terapêutica ou das células geneticamente modificadas; e/ou administração ao indivíduo da terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos, e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou administrar ao indivíduo a terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão ao hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular seja de outra maneira administrada aos pacientes ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[00136] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções para administrar a terapia celular

especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra está abaixo de um nível limiar, administrando ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente em dose não reduzida, opcionalmente ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda a administração da terapia celular ao indivíduo e em que as instruções especificam ainda, se o nível, quantidade ou concentração do analisado está abaixo de um nível limiar: não administrar, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00137] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20%, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00138] São aqui fornecidos artigos de fabricação que compreendem um agente capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou

atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e instruções para administrar o agente após ou com base nos resultados de uma avaliação em uma amostra biológica do nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação de fibrina). Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a referida avaliação compreende detecção, que opcionalmente compreende contatar um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica.

[00139] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam que o agente deve ser administrado i) antes, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo e/ou compreende ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o tratamento com a terapia celular. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a referida amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração do agente ou terapia celular. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o reagente é uma molécula de ligação que se liga especificamente ao marcador ou células da população de células mieloides. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o reagente é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a amostra biológica é ou é obtida de uma

amostra de sangue, plasma ou soro. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, compreendendo o reagente para detectar o analisado e/ou compreendendo ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o reagente para detectar o analisado. Algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos compreendem ainda a terapia celular e/ou compreendem ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o tratamento com a terapia celular.

[00140] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções para administrar o agente especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar, administrando ao indivíduo o agente. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções especificam ainda a administração de uma terapia celular ao indivíduo, em que a administração do agente deve ser realizada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as instruções para administrar o agente especificam, se o nível, quantidade ou concentração está abaixo do nível limiar que administra ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente, em que as instruções especificam que a terapia celular não deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem a admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00141] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível,

quantidade ou concentração média e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o teste ou a avaliação de células para o analisado é por meio de um imunoensaio.

[00142] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a toxicidade compreende neurotoxicidade ou síndrome de liberação de citocinas (SLC), opcionalmente neurotoxicidade de grau 1 ou superior ou SLC. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos: a toxicidade compreende neurotoxicidade grave e/ou compreende uma neurotoxicidade de grau 2 ou superior, uma neurotoxicidade de grau 3 ou superior, pelo menos uma neurotoxicidade de grau 3 prolongada ou é igual ou superior a neurotoxicidade de grau 4 ou grau 5; e/ou a toxicidade compreende SLC grave e/ou compreende SLC de grau 2 ou superior ou 3 ou superior. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a toxicidade está associada ao edema cerebral.

[00143] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende um ou mais de um esteroide; um antagonista ou inibidor de um receptor de citocina ou citocina selecionado dentre IL-10, IL-10R, IL-6, receptor de IL-6, IFNγ, IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1β, CCR5, TNFalfa, TNFR1, IL-1 e IL-1Ralfa/IL-1beta; ou um agente capaz de impedir, bloquear ou reduzir a atividade ou função

das células microgliais. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o antagonista ou inibidor é ou compreende um agente selecionado dentre um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo e um ácido nucleico. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo do receptor anti-IL6.

[00144] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 e FM101. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende tocilizumabe. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende siltuximabe. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o esteroide é ou compreende dexametasona.

[00145] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente capaz de impedir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, um inibidor da NADPH oxidase (NOX2), um bloqueador do canal de cálcio, um bloqueador do canal de sódio, inibe GM-CSF, inibe CSF1R, liga-se especificamente ao CSF-1, liga-se especificamente à IL-34, inibe a ativação do fator nuclear capa B (NF-κB), ativa um receptor CB_2 e/ou é um agonista de CB_2, um inibidor da fosfodiesterase, inibe microRNA-155 (miR-155) ou super-regula o microRNA-124 (miR-124). Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente capaz de impedir, bloquear

ou reduzir a ativação ou função de células microgliais é uma molécula pequena, peptídeo, proteína, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, um anticorpo mimético, um aptâmero, ou uma molécula de ácido nucleico.

[00146] Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente é selecionado dentre minociclina, naloxona, nimodipina, Riluzol, MOR103, lenalidomida, um canabinoide (opcionalmente WIN55 ou 212-2), imunoglobulina intravenosa (IVIg), ibudilaste, ácido nucleico bloqueado anti-miR-155 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-4)-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o agente é um inibidor do receptor de fator 1 de estimulação de colônias (CSF1R). Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o inibidor é selecionado dentre: PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 ou um sal farmacêutico ou profármaco do mesmo; emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003 ou é um fragmento de ligação ao antígeno dos mesmos; ou uma combinação de qualquer um dos anteriores. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o inibidor é PLX-3397.

[00147] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é um câncer. Em modalidades específicas de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a doença ou condição é uma malignidade das células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH), e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB).

[00148] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (BCMA), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (tirosina cinase receptora erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG -40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno preferivelmente expresso de melanoma (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 de IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes NKG2D, CD44v6, antígeno dual, antígeno de câncer de testículos, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 acetilado (GD2O), CE7, tumor de Wilms 1 (WT-1), um ciclina A2, CCL-1, CD138, receptor de proteína acoplada à proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de

patógeno.

[00149] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o receptor recombinante é um receptor de células T ou um receptor funcional de não células T. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ). Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o RAQ compreende um domínio de reconhecimento de antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular compreendendo um ITAM, em que, opcionalmente, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio intracelular de uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ); e/ou em que o RAQ compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora, que opcionalmente compreende um domínio de sinalização de CD28 ou 4-1BB.

[00150] Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo. Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende menos que cerca de 5×10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como menos ou menos que cerca de $2,5 \times 10^7$, menos ou menos que cerca de $1,0 \times 10^7$, menos ou menos que cerca de $5,0 \times 10^6$, menos ou menos que cerca de $1,0 \times 10^6$, menos ou menos que cerca de $5,0 \times 10^5$ ou menos ou menos que cerca de 1×10^5 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T

totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs). Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende de ou cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como 1 x 10^5 a 2,5 x 10^7, 1 x 10^5 a 1,0 x 10^7, 1 x 10^5 a 5,0 x 10^6, 1 x 10^5 a 1,0 x 10^6, 1,0 x 10^5 a 5,0 x 10^5, 5,0 x 10^5 a 5 x 10^7, 5 x 10^5 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^5 a 1,0 x 10^7, 5 x 10^5 a 5,0 x 10^6, 5 x 10^5 a 1,0 x 10^6, 1,0 x 10^6 a 5 x 10^7, 1 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 1 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1 x 10^6 a 5,0 x 10^6, 5,0 x 10^6 a 5 x 10^7, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1,0 x 10^7 a 5 x 10^7, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 ou 2,5 x 10^7 a 5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs) .

[00151] Em certas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o reagente é marcado de forma detectável, opcionalmente marcado por fluorescência. Em algumas modalidades de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o um ou mais analisado(s) é LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, IFN-alfa2, MCP-1 e MCP-1beta. Em modalidades particulares de quaisquer dos artigos de fabricação fornecidos, o um ou mais analisado(s) é ou compreende LDH.

[00152] São aqui fornecidos métodos de seleção de um indivíduo para tratamento, o método compreendendo: (a) contatar uma amostra biológica com um ou mais reagentes capazes de detectar ou que é específico para um ou mais analisado, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D

(produto de degradação da fibrina), em que: a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes de administrar a terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e (b) selecionar um indivíduo em que: (i) o nível, quantidade ou concentração do analisado nas amostras em ou acima de um nível ou acima de um nível limiar, identificando, assim, um indivíduo que está em risco de desenvolver uma toxicidade para a terapia celular; ou (ii) o nível, quantidade ou concentração do analisado está abaixo de um nível limiar.

[00153] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos: (a) um indivíduo em (i) é selecionado para administrar ao indivíduo (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente deve ser administrada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou (c) um indivíduo em (i) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou não está associada a um risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou (b) um indivíduo em (i) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com

admissão ao hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve de outra forma ser administrado a pacientes ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[00154] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, um indivíduo em (i) é selecionado, e o método compreende ainda: (a) administrar ao indivíduo (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente é realizada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii)) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou (b) administrar ao indivíduo uma terapia celular em dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou (c) administrar ao indivíduo uma terapia celular ou uma dose de células geneticamente modificadas de uma terapia celular que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou grave toxicidade na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou (d) administrar ao indivíduo uma terapia celular em ambiente hospitalar e/ou com admissão ao hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve de outra forma ser administrada aos pacientes ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[00155] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos

fornecidos: (a) um indivíduo em (ii) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular, opcionalmente em uma dose não reduzida, opcionalmente ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias; (b) um indivíduo em (ii) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular, em que a terapia celular não compreende a administração, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja a febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou um indivíduo em (ii) é selecionado para administrar uma terapia celular ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00156] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, um indivíduo em (ii) é selecionado, e o método compreende ainda administrar ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente em uma dose não reduzida, opcionalmente ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, um indivíduo em (ii) é selecionado, e o método compreende ainda administrar ao indivíduo a terapia celular, em que: a administração da terapia celular não compreende a administração, antes ou concomitantemente com administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem

admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00157] É fornecido aqui um método de tratamento, compreendendo: (a) analisar uma amostra biológica para o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, em que a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento, opcionalmente com uma terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante para o tratamento de uma doença ou condição, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina); e (b) seguir ou se basear nos resultados do ensaio, administrar ao indivíduo a terapia celular e, opcionalmente, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade.

[00158] É fornecido aqui um método de tratamento, compreendendo, seguir ou se basear nos resultados de um ensaio, de uma amostra biológica de um indivíduo, para o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, administrando ao indivíduo (i) uma terapia celular, opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de engenharia genética que expressa um receptor recombinante para o tratamento de uma doença ou condição e, opcionalmente, (ii) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade, em que: a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular; e o um ou mais analisado é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta,

eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[00159] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o referido ensaio compreende detecção que opcionalmente compreende contatar um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra for igual ou acima de um nível limiar: administrar ao indivíduo o agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou administrar ao indivíduo a terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos, e/ou na maioria dos indivíduos tendo uma doença ou condição em que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular; e/ou administrar ao indivíduo a terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão ao hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve de outra maneira ser administrada a indivíduos ambulatorialmente ou sem admissão ao hospital por um ou mais dias.

[00160] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, se o nível, quantidade ou concentração do analisado estiver em um nível ou acima de um nível limiar: a administração da terapia celular não compreende a administração, antes ou simultaneamente à administração do terapia celular e/ou antes do

desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo ambulatorialmente e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00161] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, administrar a um indivíduo, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade, em que: o indivíduo é um candidato para tratamento opcionalmente com uma terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante para o tratamento de uma doença ou condição; e o indivíduo foi identificado como em risco de desenvolver uma toxicidade após ou com base nos resultados de um ensaio, de uma amostra biológica de um indivíduo, para o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou da referida amostra biológica que não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas, em que o um ou mais analisado(s) é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina, e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[00162] Em certas modalidades de qualquer um dos métodos fornecidos, o referido ensaio compreende detecção que opcionalmente compreende contatar um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente a análise com a amostra biológica e determinar o nível,

quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente é administrado ao indivíduo se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra estiver em um nível limiar ou acima dele.

[00163] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente é administrado (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre a seguir o início da administração da terapia celular ao indivíduo. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10% ou dentro de 5 % da porcentagem ou número médio e/ou está dentro de um desvio padrão da porcentagem ou número médio de células positivas na superfície para o marcador mieloide em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00164] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração, e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica de expressão do receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição. Em certas modalidades de quaisquer dos

métodos fornecidos, o reagente é uma molécula de ligação que se liga especificamente ao marcador ou células da população de células mieloides. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o reagente é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a amostra biológica é ou está obtida de uma amostra de sangue, plasma ou soro. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, analisando ou avaliando células, o analisado compreende um imunoensaio.

[00165] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a toxicidade compreende neurotoxicidade ou síndrome de liberação de citocinas (SLC), opcionalmente neurotoxicidade de grau 1 ou superior ou SLC. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos: a toxicidade compreende neurotoxicidade grave e/ou compreende uma neurotoxicidade de grau 2 ou superior, uma neurotoxicidade de grau 3 ou superior, pelo menos uma neurotoxicidade de grau 3 prolongada ou é igual ou superior a neurotoxicidade de grau 4 ou 5; e/ou a toxicidade compreende SLC grave e/ou compreende SLC de grau 2 ou superior ou 3 ou superior. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a toxicidade está associada ao edema cerebral.

[00166] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende um ou mais de um esteroide; um antagonista ou inibidor de um receptor de citocina ou citocina selecionado dentre IL-10, IL-10R, IL-6, receptor de IL-6, IFNγ, IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1β, CCR5, TNFalfa, TNFR1, IL-1 e IL-1Ralfa/IL-1beta; ou um agente capaz de impedir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o antagonista ou inibidor é ou compreende um agente

selecionado dentre um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo e um ácido nucleico.

[00167] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo de receptor anti-IL6. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, CPSI-2634, ARGX-109, FE301 e FM101. Em modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende tocilizumabe. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente ou outro tratamento é ou compreende siltuximabe.

[00168] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o esteroide é ou compreende dexametasona. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, um inibidor da NADPH oxidase (NOX2), um bloqueador do canal de cálcio, um bloqueador do canal de sódio, inibe GM-CSF, inibe CS F1R, liga-se especificamente ao CSF-1, liga-se especificamente à IL-34, inibe a ativação do fator nuclear capa B (NF-κB), ativa um receptor CB2 e/ou é um agonista de CB2, um inibidor da fosfodiesterase, inibe o microRNA-155 (miR-155) ou super-regula o microRNA-124 (miR-124).

[00169] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente capaz de impedir, bloquear ou reduzir a ativação ou função de células microgliais é uma molécula pequena, peptídeo,

proteína, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, um anticorpo mimético, um aptâmero, ou uma molécula de ácido nucleico. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente é selecionado dentre minociclina, naloxona, nimodipina, Riluzol, MOR103, lenalidomida, um canabinoide (opcionalmente WIN55 ou 212-2), imunoglobulina intravenosa (IVIg), ibudilaste, ácido nucleico bloqueado anti-miR-155 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG -3003.

[00170] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o agente é um inibidor do receptor de fator 1 estimulador de colônia (CSF1R). Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o inibidor é selecionado dentre: PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3)-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 ou um sal farmacêutico ou profármaco do mesmo; emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003 ou é um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; ou uma combinação de qualquer dos itens anteriores.

[00171] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o inibidor é PLX-3397. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante liga-se especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a doença ou condição é um câncer. Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a doença ou

condição é um mieloma, leucemia ou linfoma. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a doença ou condição é uma malignidade de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH) e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB).

[00172] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (BCMA), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (tirosina cinase receptora erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (GEP-40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor fetal de acetilcolina, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE- A6, antígeno preferivelmente expresso de melanoma (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 de IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptora de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, VEGF receptores, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno dual, antígeno de câncer de testículos, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 acetilado (GD2O), CE7, Tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, Receptor Acoplado à

Proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno.

[00173] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante é um receptor de células T ou um receptor funcional de não células T. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ). Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o RAQ compreende um domínio de reconhecimento de antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular compreendendo um ITAM, em que opcionalmente, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio intracelular de uma cadeia CD3-zeta (CD3 ζ); e/ou em que o RAQ compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora, que opcionalmente compreende um domínio de sinalização de CD28 ou 4-1BB.

[00174] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a terapia celular compreende a administração de cerca de 1×10^5 a 1×10^8 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), ou de ou cerca de 5×10^5 a 1×10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares sanguíneas totais (CMSPs) ou de ou cerca de 1×10^6 a 1×10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), cada qual inclusive.

[00175] Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos

fornecidos, a terapia celular compreende a administração de não mais de 1 x 10^8 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), não mais do que 1 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares sanguíneas totais (CMSPs), não mais do que 0,5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares sanguíneas periféricas totais (CMSPs), não mais do que 1 x 10^6 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares sanguíneas totais (CMSPs), não mais do que 0,5 x 10^6 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs).

[00176] Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende menos que ou menos que cerca de 5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como menos ou menos que cerca de 2,5 x 10^7, menos ou menos que cerca de 1,0 x 10^7, menos ou menos que 5,0 x 10^6, menos ou menos que cerca de 1,0 x 10^6, menos ou menos que cerca de 5,0 x 10^5 ou menos ou menos que cerca de 1 x 10^5 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs) .

[00177] Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende de ou cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ+, células T totais ou células

mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como 1 x 10^5 a 2,5 x 10^7, 1 x 10^5 a 1,0 x 10^7, 1 x 10^5 a 5,0 x 10^6, 1 x 10^5 a 1,0 x 10^6, 1,0 x 10^5 a 5,0 x 10^5, 5,0 x 10^5 a 5 x 10^7, 5 x 10^5 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^5 a 1,0 x 10^7, 5 x 10^5 a 5,0 x 10^6, 5 x 10^5 a 1,0 x 10^6, 1,0 x 10^6 a 5 x 10^7, 1 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 1 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1 x 10^6 a 5,0 x 10^6, 5,0 x 10^6 a 5 x 10^7, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1,0 x 10^7 a 5 x 10^7, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 ou 2,5 x 10^7 a 5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs)) Em algumas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, as células modificadas são autólogas ao indivíduo. Em modalidades particulares de quaisquer dos métodos fornecidos, as células modificadas são alogênicas ao indivíduo. Em certas modalidades de quaisquer dos métodos fornecidos, o reagente é marcado de forma detectável, opcionalmente marcado por fluorescência.

[00178] Em algumas modalidades, as instruções fornecem informações sobre um nível limite, individualmente para cada um do um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma resposta ao tratamento com a terapia celular. Em algumas modalidades, as instruções fornecem informações sobre um nível limite, individualmente para cada um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma resposta durável após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, as instruções fornecem informações sobre um nível limite, individualmente para cada um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir toxicidade após a administração da terapia celular.

Breve Descrição dos Desenhos

[00179] A **FIG. 1** mostra a porcentagem de indivíduos que experimentaram anormalidades laboratoriais e eventos adversos

emergentes do tratamento (TEAEs) que ocorreram em ≥ 20 % dos indivíduos. *: Um EA Grau 5 de falência de múltiplos órgãos não relacionado ao estudo do tratamento e devido à progressão do linfoma; †: Um EA Grau 5 de dano alveolar difuso, investigador avaliado como relacionado à fludarabina, ciclofosfamida e terapia de células T RAQ, ocorrido no dia 23 em um indivíduo que recusou a ventilação mecânica para insuficiência respiratória progressiva enquanto neutropênico em fatores de crescimento e antibióticos de amplo espectro e antifúngicos

[00180] A **FIG. 2** é uma curva de Kaplan meier que descreve o tempo observado para o início da SLC e a neurotoxicidade.

[00181] A **FIG. 3A** e **FIG. 3B** descrevem taxas de resposta objetiva de três meses (TRO) entre subgrupos de indivíduos tratados.

[00182] A **FIG. 4A** e **FIG.4B** mostram a duração da resposta (CR/PR, RC ou RP) e sobrevida global na coorte completa e principal dos indivíduos.

[00183] A **FIG. 5A** mostra a farmacocinética das células T RAQ^+ no sangue periférico em vários momentos após o tratamento em diferentes níveis de dose. **FIG. 5B** mostra a farmacocinética das células T RAQ^+ no sangue periférico em vários momentos após o tratamento entre respondedores e não respondedores. **FIG. 5C** mostra a farmacocinética das células T RAQ^+ no sangue periférico em vários momentos após o tratamento em indivíduos que desenvolveram ou não desenvolveram neurotoxicidade.

[00184] A **FIG. 6A** mostra o número de células T $CD3^+/RAQ^+$, $CD4^+/RAQ^+$, $CD8^+/RAQ^+$ no sangue periférico de um indivíduo com LDGCB transformado quimiorrefratário medido em determinados momentos. **FIG. 6B** representa uma imagem axial de PET-CT pré-tratamento mostrando uma anormalidade intracraniana na fossa craniana média direita e uma extensa anormalidade nos tecidos

subcutâneos na região auricular posterior direita. **FIG. 6C** é uma imagem de PET-CT pós-tratamento que descreve a resolução da anormalidade na FIG. 2B após tratamento com células T RAQ anti-$CD19^+$. **FIG. 6D** é uma MRI cerebral pré-tratamento (imagem ponderada em T1 de alta resolução com o uso de material de contraste; vista axial) mostrando uma massa de realce homogênea na fossa craniana média direita. **FIG. 6E** é uma imagem de MRI pós-tratamento mostrando uma resolução quase completa da massa de realce. **FIG. 6F** é uma imagem axial de PET-CT em recidiva mostrando recorrência do tumor auricular posterior direito associado à captação intensa de ^{18}F-flurodesoxiglicose (seta). **FIG. 6G** é uma imagem de PET-CT mostrando resolução do tumor auricular posterior após biópsia incisional e reexpansão de células T RAQ^+.

[00185] A **FIG. 7** mostra níveis de analisados medidos no soro de indivíduos antes da administração das células T RAQ^+ e correlação com o desenvolvimento de neurotoxicidade.

[00186] A **FIG. 8** mostra um gráfico plotando o tempo livre de progressão (meses) e indicando a melhor resposta global e durabilidade da resposta, e os resultados clínicos individuais observados ao longo do tempo em indivíduos em uma coorte Completa e uma coorte Principal de indivíduos com LNH tratados com terapia celular anti-CD19 contendo células T $CD4^+$ e $CD8^+$ de expressão de RAQ-T. [a]:Pacientes atingiram a BOR no mês 1, exceto onde indicado de outra forma; [b]:Resolução completa do envolvimento do SNC por linfoma observado em 2 pacientes; [c]: Um paciente re-expandido após biópsia na progressão da doença

[00187] A **FIG. 9A** descreve o número mediano (± quartis) de células $CD3^+$ de expressão de RAQ/μL de sangue, avaliado por citometria de fluxo utilizando um anticorpo específico para um receptor truncado (CD3, círculo; N = 87); ou número médio (± quartis) de cópias

de transgene de RAQ integrado/µg de DNA genômico, avaliado por reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) usando iniciadores específicos para um elemento regulador pós-transcricional do vírus da hepatite por marmota (WPRE) presente no vetor que codifica o RAQ (qPCR, quadrado; N = 85) em amostras de sangue de 87 indivíduos que foram administrados com células de expressão de RAQ anti-CD19. O ponto de corte para detecção de células RAQ^+ na citometria de fluxo foi estabelecido em ≥ 25 eventos no canal de RAQ^+, e o limite de detecção para qPCR foi ≥ 12,5 cópias do transgene de RAQ por µg de DNA genômico.

[00188] A **FIG. 9B** descreve o número relativo de células de expressão de RAQ $CD4^+$ e $CD8^+$/µL em amostras de sangue e medula óssea de 67 indivíduos que foram administrados com células de expressão de RAQ anti-CD19, no dia 11 ± 3 dias. A linha representa a linha de unidade e não é uma linha de regressão.

[00189] As **FIGS. 10A** e **10B** descrevem a área mediana (± quartis) sob a curva entre os dias 0 e 28 (AUC_{0-28}; **FIG. 10A**) e a concentração sérica máxima ($C_{máx}$; células RAQ^+/µL de sangue; **FIG. 10B**) de células RAQ^+ $CD4^+$ e $CD8^+$ em subgrupos de indivíduos com linfoma difuso de grandes células B *de novo* ou transformadas em linfoma indolente (LDGCB, NOS; N = 27), linfoma folicular transformado (tLF; N = 10), LDGCB transformado de linfoma da zona marginal ou leucemia linfocítica crônica (tMZL/tLLC; N = 4) ou linfoma de células de revestimento (LCR; N-5), que receberam células T de expressão de RAQ no ND1.

[00190] As **FIGS. 11A** e **11B** descrevem a área mediana (± quartis) sob a curva entre os dias 0 e 28 (AUC_{0-28}; **FIG. 11A**) e a concentração sérica máxima ($C_{máx}$; células RAQ^+/µL de sangue; **FIG. 11B**) de células RAQ^+ $CD3^+$, $CD4^+$ e $CD8^+$ em indivíduos que receberam células RAQ^+ em ND1 ou ND2.

[00191] As **FIGS. 12A-12D** descrevem o número mediano (± quartis) de células RAQ^+ $CD4^+$ e $CD8^+$ de expressão de RAQ/μL de sangue ao longo do tempo, em indivíduos que desenvolveram síndrome de liberação de citocinas (qualquer SLC) em comparação com indivíduos que não desenvolveram SLC (sem SLC) ($CD4^+$: **FIG. 12A**; $CD8^+$: **FIG. 12B**) ou em indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade (qualquer NT) em comparação com indivíduos que não desenvolveram NT (sem NT) ($CD4^+$: **FIG. 12C**; $CD8^+$: **FIG. 12D**).

[00192] As **FIGS. 13A** e **13B** descrevem o número de células RAQ^+ $CD3^+$ de pico/μL ($C_{máx}$ de $CD3^+$) em indivíduos agrupados por indivíduos que tiveram a melhor resposta global (MRG) de RC, RP ou DP ou uma resposta durável de 3 meses (M3) de RC, RP ou PD.

[00193] A **FIG. 14A** descreve os níveis de analisado no sangue pré-linfodepleção em amostras de soro de indivíduos que exibiram alta expansão de célula RAQ^+ ($C_{máx}$ de $CD3^+ > 500$) e indivíduos que exibiram baixa expansão de célula RAQ^+ ($C_{máx}$ de $CD3^+ < 500$).

[00194] A **FIG. 14B** descreve os níveis de pico de analisado no sangue em amostras de soro de indivíduos que exibiram alta expansão de célula RAQ^+ (Cmáx de $CD3^+ > 500$) e indivíduos que exibiram baixa expansão de célula RAQ^+ ($C_{máx}$ de $CD3^+ < 500$).

[00195] A **FIG. 15** descreve um gráfico que representa SDP pré-linfodepleção (cm^2) contra AUC_{0-28} (células*dia/μL) de células RAQ^+ $CD3^+$, para indivíduos administrados com células ND1 ou ND2 de células RAQ^+.

[00196] As **FIGS. 16A** e **16B** descrevem os níveis de analisado no sangue pré-linfodepleção em amostras de soro de indivíduos que desenvolveram síndrome de liberação de citocinas (SLC grau 1 - 4) em comparação com indivíduos que não desenvolveram SLC (SLC grau 0) (**FIG. 16A**) ou em indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade (NT grau 0) em comparação com indivíduos que não

desenvolveram NT (NT grau 1 - 4) (**FIG. 16B**). As unidades foram: Ferritina e dímero D (µg/L); PCR (mg/L) e citocinas (pg/mL).

[00197] A **FIG. 17** descreve a avaliação da soma dos parâmetros do paciente pré-linfodepleção das dimensões do produto (SPD; cm^2), indicativa da carga tumoral e do nível de lactato desidrogenase (LDH; U/L), em indivíduos que desenvolveram síndrome de liberação de citocinas (qualquer SLC) em comparação com indivíduos que não desenvolveram SLC (sem SLC) ou em indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade (qualquer NT) em comparação com indivíduos que não desenvolveram NT (sem NT).

[00198] A **FIG. 18A** é um gráfico que descreve SPD pré-linfodepleção (cm^2) contra LDH pré-linfodepleção (U/L), em indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade (NT Grau 1 - 4) ou indivíduos que não desenvolveram NT (NT Grau 0) (painel esquerdo) e em indivíduos que desenvolveram SLC (SLC Grau 1 - 4) ou indivíduos que não desenvolveram SLC (SLC Grau 0) (painel direito). Linhas pontilhadas representam níveis de SDP (50 cm^2 ou superior) ou LDH (500 U/L ou superior) que estão associados a taxas mais altas de SLC ou NT. **FIG. 18B** representa as estimativas de relações de probabilidade para desenvolver SLC ou NT com base nos níveis de SDP (50 cm^2 ou superior) ou LDH (500 U/L ou superior), com intervalos de confiança de 95 % (IC). **FIG. 18C** descreve as estimativas da relação de probabilidade para o desenvolvimento de SLC ou NT com base nos níveis de SDP ou LDH, incluindo as estimativas da relação de probabilidade para valores inferiores ao limite, com intervalos de confiança de 95 % (IC).

[00199] A **FIG. 19** representa o parâmetro de carga tumoral (SDP) pré-linfodepleção e os níveis de analisado no sangue para indivíduos que tiveram uma resposta durável em 3 meses versus para indivíduos que não tiveram resposta em 3 meses. As unidades foram: Ferritina e

dímero D (µg/L); PCR e SAA-1 (mg/L) e citocinas (pg/mL).

[00200] As **FIGS. 20A** e **20B** descrevem níveis de pico de analisado no sangue em amostras de soro de indivíduos que desenvolveram síndrome de liberação de citocinas (qualquer SLC) em comparação com indivíduos que não desenvolveram SLC (sem SLC) (**FIG. 20A**) ou em indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade (qualquer NT) comparados a indivíduos que não desenvolveram NT (sem NT) (**FIG. 20B**). As unidades foram: PCR (mg/L), SAA-1 (mg/L) e citocinas (pg/mL).

[00201] A **FIG. 21A** descreve os níveis máximos de analisado no sangue em amostras de soro de indivíduos que tiveram a melhor resposta global (MRG) de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) (N = 57) em comparação com os níveis em indivíduos que tiveram doença estável (DE) ou doença progressiva (DP) (N = 17). **FIG. 21B** descreve os níveis máximos de analisado no sangue em amostras de soro de indivíduos que tiveram uma resposta de DE/DP em três meses (N = 31), em comparação com indivíduos que tiveram uma resposta de CR/PR em três meses (N = 35). As unidades foram: PCR (mg/L), SAA-1 (mg/L) e citocinas (pg/mL).

[00202] A **FIG. 22** representa as taxas de resposta objetiva de 3 meses (TRO) entre os subgrupos de indivíduos tratados, com faixa de confiança de 95 %.

[00203] As **FIGS. 23A** e **23B** representam a duração da resposta (DOR) para a coorte completa (**FIG. 23A**) e a coorte principal (**FIG. 23B**) e as **FIGS. 23C** e **23D** descrevem a sobrevida global para a coorte completa (**FIG. 23C**) e da coorte principal (**FIG. 23D**), para indivíduos que atingiram RC, RP, todos os indivíduos que apresentaram uma resposta, não respondedores e todos os indivíduos tratados. A F/U mediana foi de 6,3 meses para a duração da resposta.

[00204] A **FIG. 24** mostra a porcentagem de indivíduos que

experimentaram eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) na coorte de LDGCB COMPLETA ocorrendo em ≥ 20 % dos pacientes. Dados de 5 pacientes com LCM tratados com produto em conformidade em ND1 com pelo menos 28 dias de acompanhamento não foram incluídos. [b]: Um EA grau 5 de choque séptico não relacionado à administração de células T RAQ$^+$. [c]: Um EA grau 5 de dano alveolar difuso, investigador avaliado como relacionado à fludarabina, ciclofosfamida e células T RAQ$^+$, ocorrido no dia 23 em um paciente que recusou ventilação mecânica para insuficiência respiratória progressiva enquanto neutropênico em fatores de crescimento e antibióticos de amplo espectro e antifúngicos. [d]: Anomalias laboratoriais.

[00205] A **FIG. 25** mostra a porcentagem de indivíduos que desenvolveram SLC ou neurotoxicidade ao longo do tempo, na coorte completa.

[00206] A **FIG. 26** mostra gráficos de caixas exibindo a pureza das células T das composições de células T enriquecidas para células CD4$^+$ e CD8$^+$ em diferentes estágios do processo para gerar composições de células modificadas contendo células T RAQ, que é descrito no Exemplo 8. A frequência (% dos leucócitos totais) das células CD4$^+$ e CD8$^+$ nas composições é mostrada.

[00207] As **FIGS. 27A-27C** mostram gráficos de caixas exibindo a concentração (**FIG. 27A**), viabilidade (**FIG. 27B**) e frequência de células T negativas por caspase-3 (**FIG. 27C**) CD4$^+$ e CD8$^+$ RAQ$^+$ em composições de células terapêuticas de um volume de formulação alto ou baixo.

[00208] A **FIG. 28A** mostra o número de células T CD3$^+$ RAQ$^+$ presentes nas composições de células T RAQ para administração em ND1 e ND2. **FIG. 28B** mostra o número de células CD4$^+$ RAQ$^+$ e CD8$^+$ RAQ$^+$ e células CD4$^+$ RAQ$^+$ TNF-α$^+$ e células CD8$^+$RAQ$^+$ TNF-α$^+$

presentes nas composições de células T RAQ para administração em ND1 e ND2.

[00209] A **FIG. 29** mostra a porcentagem de indivíduos que experimentaram eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) na coorte no LDGCB COMPLETA ocorrendo em ≥ 20 % do indivíduo em um momento do estudo descrito no Exemplo 6. Dados para 6 indivíduos com LCM tratados com produto de conformante em ND1 com pelo menos 28 dias de acompanhamento não foram incluídos. [b]: Um EA grau 5 de choque séptico não relacionado à administração de células T RAQ$^+$, ocorrido na rotina da progressão da doença. [c]: Um EA grau 5 de dano alveolar difuso, investigador avaliado como relacionado à fludarabina, ciclofosfamida e células T RAQ$^+$, ocorrido no dia 23 em um paciente que recusou ventilação mecânica para insuficiência respiratória progressiva enquanto neutropênico em fatores de crescimento e antibióticos de amplo espectro e antifúngicos. [d]: Anomalias laboratoriais.

[00210] A **FIG. 30** descreve as taxas de resposta objetiva (TRO) de seis (6) meses entre os subgrupos de indivíduos tratados, com o intervalo de confiança de 95 %. [a]Inclui todos os indivíduos com LDGCB tratados em todos os níveis de dose na coorte CORE.

[00211] As **FIGS. 31A** e **31B** descrevem a duração da resposta (DOR) para a coorte completa (**FIG. 31A**) e a coorte principal (**FIG. 31B**) e as **FIGS. 31C** e **31D** representam a sobrevida global da coorte completa (**FIG. 31C**) e da coorte principal (**FIG. 31D**), para indivíduos que atingiram RC, RP, todos os indivíduos que apresentaram uma resposta, não respondedores e todos os indivíduos tratados. NE, não calculável.

Descrição Detalhada

I. MÉTODOS E USOS DA TERAPIA CELULAR COM CÉLULAS GENETICAMENTE MODIFICADAS

[00212] São fornecidos métodos e usos de células modificadas (por exemplo, células T) e/ou composições das mesmas, para o tratamento de indivíduos com uma doença ou condição, que geralmente é ou inclui um câncer ou um tumor, como uma leucemia ou um linfoma, mais particularmente um linfoma não Hodgkin (LNH). Em alguns aspectos, os métodos e usos fornecem ou alcançam resposta melhorada e/ou respostas ou eficácia mais duráveis e/ou risco reduzido de toxicidade ou outros efeitos colaterais, por exemplo, em grupos particulares de indivíduos tratados, em comparação com certos métodos alternativos. Em algumas modalidades, os métodos são vantajosos em virtude da administração de números especificados ou números relativos das células modificadas, a administração de relações definidas de tipos particulares de células, tratamento de populações de pacientes específicas, como aquelas com um perfil de risco específico, estadiamento e/ou histórico de tratamento anterior e/ou combinações dos mesmos. Também são fornecidos métodos que incluem a avaliação de parâmetros particulares, por exemplo, expressão de biomarcadores ou analisados específicos, que podem ser correlacionados com o desenvolvimento de toxicidade e métodos para tratamento, por exemplo, terapia de intervenção, para prevenir e/ou melhorar as toxicidades. Também são fornecidos métodos que envolvem a avaliação de parâmetros específicos, por exemplo, expressão de biomarcadores ou analisados específicos, que podem ser correlacionados com um resultado, como um resultado terapêutico, incluindo uma resposta, como uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (PR), resposta opcionalmente durável, como uma resposta que é durável por pelo menos 3 meses, 6 meses ou mais; ou um resultado de segurança, como um desenvolvimento de uma toxicidade, por exemplo, neurotoxicidade ou SLC, após a administração de uma imunoterapia e/ou terapia celular. Também são

fornecidos métodos para avaliar a probabilidade de resposta e/ou a probabilidade de risco de toxicidade, com base na avaliação dos parâmetros, como expressão de biomarcadores ou analisados. Também são fornecidas composições para uso em terapia celular. Também são fornecidos artigos de fabricação e kits, por exemplo, para uso nos métodos aqui fornecidos. Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e kits contêm opcionalmente instruções para o uso, de acordo com os métodos aqui fornecidos.

[00213] Em algumas modalidades, os métodos e usos incluem administrar ao indivíduo células que expressam receptores de superfície celular geneticamente modificados (recombinantes) em terapia celular adotiva, que geralmente são receptores quiméricos, como receptores de antígeno quiméricos (RAQs), reconhecendo um antígeno expresso por, associada e/ou específica à leucemia ou linfoma e/ou tipo de célula da qual é derivada. As células são geralmente administradas em uma composição formulada para administração; os métodos geralmente envolvem a administração de uma ou mais doses das células ao indivíduo, cuja(s) dose(s) pode(m) incluir um número particular ou número relativo de células ou das células modificadas e/ou uma relação ou composições definidas de dois ou mais subtipos dentro da composição, como células T CD4 vs.CD8.

[00214] Em algumas modalidades, as células, populações e composições são administradas a um indivíduo tendo a doença ou condição particular a ser tratada, por exemplo, via terapia celular adotiva, como terapia de célula T adotiva. Em algumas modalidades, os métodos envolvem o tratamento de um indivíduo tendo linfoma ou leucemia, como um linfoma não Hodgkin (LNH) com uma dose de células de expressão de receptores de antígeno (por exemplo, células de expressão de RAQ).

[00215] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem o tratamento de um grupo ou subconjunto específico de indivíduos, por exemplo, indivíduos identificados como tendo doença de alto risco, por exemplo, LNH de alto risco. Em alguns aspectos, os métodos tratam indivíduos com uma forma de linfoma não Hodgkin (LNH) de células B de prognóstico agressivo e/ou ruim, como o LNH que recidivou ou é refratário (R/R) à terapia padrão tem um prognóstico ruim. Em alguns casos, a taxa de resposta global (TRG; também conhecida em alguns casos como taxa de resposta objetiva) a terapias disponíveis, a um padrão de cuidado, ou a uma terapia de referência para a doença e/ou população de pacientes para a qual a terapia é indicada, é inferior a 40 % e/ou a resposta completa (RC; também conhecida em alguns casos como remissão completa) é inferior a 20 %. Em algumas modalidades, no LDGCB quimiorrefratário, a TRG com um tratamento de referência ou disponível ou terapia de padrão de cuidado é de cerca de 26 % e a taxa de RC é de cerca de 8 % (Crump *et al.* Outomes in refractory aggressive diffuse large B-cell lymphoma (LDGCB): Resultados do estudo SCHOLAR internacional. ASCO 2016 [Resumo 7516]). Em alguns aspectos, os métodos, composições, usos e artigos de fabricação fornecidos alcançam respostas melhoradas e superiores às terapias disponíveis.

[00216] Em algumas modalidades, os métodos, usos e artigos de fabricação envolvem ou são usados para o tratamento de indivíduos envolvendo, selecionando ou identificando um grupo ou subconjunto particular de indivíduos, por exemplo, com base em tipos específicos de doença, critérios de diagnóstico, tratamentos anteriores e/ou resposta a tratamentos anteriores. Em algumas modalidades, os métodos envolvem o tratamento de um indivíduo que recaiu a seguir à remissão após o tratamento com, ou se torna refratário a, uma ou mais terapias anteriores; ou um indivíduo que recaiu ou é refratário (R/R) a

uma ou mais terapias anteriores, por exemplo, uma ou mais linhas de terapia padrão. Em algumas modalidades, os métodos envolvem o tratamento de indivíduos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), não especificado de outra forma (NOS; *de novo* e transformado em indolente), linfoma de células B mediastinal primário (LCBMP) ou linfoma folicular, como linfoma folicular grau 3B (LF3B). Em algumas modalidades, os métodos envolvem o tratamento de um indivíduo que possui um Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0-1 ou 0-2. Em algumas modalidades, os métodos tratam uma população com mau prognóstico ou pacientes com LDGCB ou indivíduo desta que geralmente responde mal a terapias ou terapias de referência particulares, como uma que tem uma ou mais, como duas ou três, translocações cromossômicas (como denominado linfoma de "*double hit*" ou "*triple hit*"; tendo locus de translocações MYC/8q24, geralmente em combinação com o gene t(14;18)(q32;q21) bcl-2 ou/e translocação cromossômica BCL6/3q27; veja, por exemplo, Xu *et al.* (2013) Int J Clin Exp Pathol. 6 (4): 788–794) e/ou um que teve recidiva, recidivaram opcionalmente dentro de 12 meses, após a administração de um transplante autólogo de células tronco (TACT) e/ou um que tenha sido considerado quimiorrefratário.

[00217] Em alguns aspectos, as modalidades fornecidas são baseadas em observações de que os métodos fornecidos podem ser usados para alcançar uma alta taxa de resposta com alta durabilidade, em comparação com certos métodos disponíveis para terapia celular, sem um risco aumentado de toxicidade. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos permitem persistência prolongada de células adotivamente transferidas para terapia celular e/ou baixa taxa de desenvolvimento de toxicidade no indivíduo. Em algumas modalidades, os métodos podem ser usados para selecionar indivíduos para tratamento com terapia celular com probabilidade ou

mais propensos a responder à terapia e/ou determinar doses apropriadas ou regime de dosagem para maior taxa de resposta e/ou resposta mais durável, enquanto minimizando o risco de toxicidade. Tais métodos podem informar estratégias racionais para facilitar a aplicação clínica segura e eficaz da terapia celular adotiva, como a terapia celular RAQ-T.

[00218] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno (por exemplo, RAQ) se liga especificamente a um antígeno alvo associado à doença ou condição, como associado ao LNH. Em algumas modalidades, o antígeno associado à doença ou distúrbio é selecionado dentre CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Igcapa, Iglambda, CD79a, CD79b ou CD30.

[00219] Em algumas modalidades, os métodos incluem administração das células ou uma composição que contém as células a um indivíduo, tecido ou célula, como uma pessoa que tem, corre risco ou suspeita de ter a doença, condição ou distúrbio. Em algumas modalidades, o indivíduo é o indivíduo é um adulto. Em algumas modalidades, o indivíduo tem mais de 30, 40, 50, 60 ou 70 anos de idade.

[00220] Em algumas modalidades, os métodos incluem administração de células a um indivíduo selecionado ou identificado como tendo um certo prognóstico ou risco de LNH. O linfoma não Hodgkin (LNH) por ser uma doença variável. Alguns indivíduos com LNH podem sobreviver sem tratamento, enquanto outros podem exigir intervenção imediata. Em alguns casos, indivíduos com LNH podem ser classificados em grupos que podem informar o prognóstico da doença e/ou a estratégia de tratamento recomendada. Em alguns casos, esses grupos podem ser de "baixo risco", "risco intermediário", "alto risco" e/ou "risco muito alto" e os pacientes podem ser classificados como tal, dependendo de vários fatores, incluindo, entre

outros, anomalias genéticas e/ou características morfológicas ou físicas. Em algumas modalidades, os indivíduos tratados de acordo com os métodos e/ou com os artigos de fabricação ou composições são classificados ou identificados com base no risco de LNH. Em algumas modalidades, o indivíduo é aquele que tem LNH de alto risco.

[00221] Em algumas modalidades, o indivíduo foi tratado anteriormente com uma terapia ou um agente terapêutico direcionado à doença ou condição, por exemplo, LNH, antes da administração das células que expressam o receptor recombinante. Em algumas modalidades, o indivíduo foi tratado anteriormente com um transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT), por exemplo, HSCT alogênico ou HSCT autogênico. Em algumas modalidades, o indivíduo teve um prognóstico ruim após o tratamento com terapia padrão e/ou falhou em uma ou mais linhas da terapia anterior. Em algumas modalidades, o indivíduo foi tratado ou recebeu anteriormente pelo menos ou cerca de pelo menos ou cerca de 1, 2, 3 ou 4 outras terapias para o tratamento do LNH que não seja uma terapia linfodepletora e/ou a dose de células que expressam o receptor de antígeno. Em algumas modalidades, o indivíduo foi tratado anteriormente com quimioterapia ou radioterapia. Em alguns aspectos, o indivíduo é refratário ou não responsivo à outra terapia ou agente terapêutico. Em algumas modalidades, o indivíduo tem doença persistente ou recidivada, por exemplo, após tratamento com outra terapia ou intervenção terapêutica, incluindo quimioterapia ou radiação.

[00222] Em algumas modalidades, o indivíduo é elegível para um transplante, como é elegível para um transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT), por exemplo, HSCT alogênico. Em algumas tais modalidades, o indivíduo ainda não recebeu um transplante, apesar de ser elegível, antes da administração das células

modificadas (por exemplo, células RAQ-T) ou uma composição contendo as células ao indivíduo, conforme aqui fornecido.

[00223] Em algumas modalidades, o indivíduo é aquele que não é elegível para um transplante, como não é elegível para um transplante de células tronco hematopoiéticas (HSCT), por exemplo, HSCT alogênico. Em algumas modalidades, um tal indivíduo é administrado às células modificadas (por exemplo, células RAQ-T) ou uma composição contendo as células de acordo com as modalidades fornecidas aqui.

[00224] Em algumas modalidades, os métodos incluem administração de células a um indivíduo selecionado ou identificado como tendo LNH de alto risco. Em algumas modalidades, o indivíduo exibe uma ou mais anormalidades citogenéticas, como as associadas ao LNH de alto risco. Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado ou identificado com base em uma doença ou condição caracterizada ou determinada como LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de grandes células B rico em células T/histócitos (LCBRCTH), linfoma de Burkitt, linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF). Em modalidades particulares, o indivíduo a ser tratado usando os métodos aqui fornecidos inclui indivíduos com LNH agressivo, em particular, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), não especificado de outra forma (NOS; *de novo* e transformado de indolente), linfoma de grandes células B mediatinal primário (LCBMP) ou linfoma folicular grau 3B (LF3B). Em algumas modalidades, o indivíduo tem um estado de desempenho ruim. Em alguns aspectos, a população a ser tratada inclui indivíduos com um Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) que varia de 0 a 2. Em outros aspectos de qualquer uma das modalidades, os indivíduos a serem tratados

incluíram ECOG 0-1 ou não incluem indivíduos com ECOG 2. Em alguns aspectos de qualquer uma das modalidades, os indivíduos a serem tratados falharam em duas ou mais terapias anteriores. Em algumas modalidades, o indivíduo não tem LDGCB transformado de linfoma de zona marginal (LZM) e leucemia linfocítica crônica (LLC; Richter). Em algumas modalidades, um indivíduo com LLC pode exibir a síndrome de Richter (RS), definida como a transformação da LLC em um linfoma agressivo, mais comumente o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) (veja, por exemplo, Parikh *et al.* Blood 2014 123: 1647-1657). Em algumas modalidades, o indivíduo tem linfoma de células de revestimento (LCR). Em algumas modalidades, o indivíduo tem características que se correlacionam com a sobrevida global ruim. Em algumas modalidades, o indivíduo nunca alcançou uma resposta completa (RC), nunca recebeu transplante autólogo de células tronco (TACT), refratário a 1 ou mais terapias de segunda linha, tem doença refratária primária e/ou tem um escore de desempemho de ECOG de 2.

[00225] Em algumas modalidades, o indivíduo a ser tratado inclui um grupo de indivíduos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), *de novo* ou transformado de linfoma indolente (NOS), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), e linfoma folicular grau 3b (LF3B) após falha de 2 linhas de terapia e escore ECOG de 0-2, e o indivíduo pode opcionalmente ter sido previamente tratado com transplante alogênico de células tronco (SCT). Em algumas modalidades, este grupo de indivíduos pode ser referido como a "coorte completa". Em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para tratamento com terapia celular adotiva, se o indivíduo atender aos referidos critérios. Em algumas modalidades, dentro do referido grupo ("coorte total"), o indivíduo não é selecionado para tratamento ou excluído do tratamento, se o indivíduo tiver um

estado de desempenho ruim (por exemplo, ECOG 2) e/ou o LDGCB tiver sido transformado a partir de linfomas da zona marginal (LZM) e leucemia linfocítica crônica (LLC, Richter). Assim, em algumas modalidades, o indivíduo é selecionado para tratamento se o indivíduo tiver indivíduos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), *de novo* ou transformado de linfoma indolente (NOS), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), e linfoma folicular grau 3b (LF3B) após falha de 2 linhas de terapia e escore ECOG de 0 ou 1, e o indivíduo pode opcionalmente ter sido previamente tratado com transplante alogênico de células tronco (SCT), mas não tem LDGCB transformado de linfomas da zona marginal (LZM) e leucemia linfocítica crônica (LLC, Richter). Em algumas modalidades, esse grupo de indivíduos pode ser referido como "coorte principal". Em algumas modalidades, o indivíduo a ser tratado são indivíduos na "coorte principal".

[00226] Em alguns aspectos, as modalidades fornecidas são baseadas em observações de que determinada população de indivíduos, por exemplo, os indivíduos da "coorte principal" aos quais foi administrada uma certa dose da terapia celular, mostra uma taxa de resposta global (TRG) superior a 80%, com uma taxa de resposta completa (RC) superior a 55%, com alta durabilidade, por exemplo, resposta que é mantida por um longo período de tempo, por exemplo, mais de 3 meses, com uma TRG de 3 meses acima de 65 % e uma taxa de RC de três meses de aproximadamente 50 %. Em particular, as observações fornecidas indicaram que a TRG de três meses foi alta em indivíduos com duas ou três translocações cromossômicas (linfoma de "*double-hit*" ou "*triple-hit*"); tendo locus de translocações MYC/8q24, geralmente em combinação com o gene t(14; 18) (q32; q21) bcl-2 ou/e translocação cromossômica BCL6/3q27; veja, por exemplo, Xu *et al.* (2013) Int J Clin Exp Pathol. 6 (4): 788–794),

linfomas refratários primários, LDGCB quimiorrefratário e indivíduos que nunca atingiram a RC anteriormente.

[00227] Em alguns aspectos, são fornecidas composições, métodos e usos para a administração de uma composição definida da terapia celular, em doses particulares, que são associadas a uma alta taxa de resposta e/ou alta durabilidade da resposta, e baixos níveis e/ou incidência de toxicidade. Em algumas modalidades, a composição ou dose administrada é uma dose plana e/ou fixa, como uma dose plana precisa, de células e/ou de uma ou mais células com um fenótipo particular, como um número particular destas células ou um número que está dentro de uma faixa particular e/ou grau de variabilidade ou variação em comparação com um número alvo. Em algumas modalidades, a composição ou dose administrada contém uma relação definida de células $CD4^+$ e $CD8^+$ (por exemplo, relação 1 : 1 de células T $CD4^+$: $CD8^+$ RAQ^+) e/ou contém uma relação que está dentro de um certo grau de variabilidade de tal relação, como não mais que $\pm$ 10 %, como não mais que $\pm$ 8 %, como um grau de variabilidade ou variância de não mais que $\pm$ 10 %, como não mais que $\pm$ 8 %. Em algumas modalidades, as células $CD4^+$ e $CD8^+$ são formuladas e administradas individualmente. Em algumas modalidades, as células administradas exibem atividade e/ou função consistente, por exemplo, produção de citocina, apoptose e/ou expansão. Em algumas modalidades, as composições fornecidas exibem atividade altamente consistente e definida e baixa variabilidade entre células, por exemplo, em termos de número de células, função celular e/ou atividade celular, na composição ou entre preparações. Em algumas modalidades, a consistência na atividade e/ou função, por exemplo, baixa variabilidade entre preparações de composições, permite melhor eficácia e/ou segurança. Em algumas modalidades, a administração das composições definidas resultaram em baixa variabilidade do produto e

baixa toxicidade, por exemplo, SLC ou neurotoxicidade, em comparação com a administração de composições de células com alta heterogeneidade. Em algumas modalidades, a composição consistente, definida também exibe expansão celular consistente. Tal consistência pode facilitar a identificação da dose, janela terapêutica, avaliação da resposta à dose e identificação de fatores do indivíduo que podem se correlacionar com os resultados de segurança ou toxicidade.

[00228] Em algumas modalidades, em uma certa coorte de indivíduos que recebem uma infusão única de um nível de dose particular, uma taxa de resposta durável após 6 meses superior a 60% pode ser alcançada. Em algumas modalidades, os indivíduos em algumas coortes podem atingir uma taxa de resposta global (TRG, em alguns casos também conhecida como taxa de resposta objetiva) superior a 80 %, uma taxa de resposta completa (RC) superior a 60 % e/ou uma alta taxa de RC durável aos 6 meses. Em algumas modalidades, os indivíduos que recebem uma dose definida mostram melhores resultados de segurança, por exemplo, mais de dois terços dos indivíduos que não exibem nenhum SLC ou NT. Em alguns aspectos, a taxa de SLC grave ou NT grave é baixa. Em algumas modalidades, uma exposição mais alta (por exemplo, Cmáx e AUC_{0-28}) observada com uma dose definida particular, não se associa ao aumento da toxicidade, por exemplo, SLC ou NT. Em algumas modalidades, fatores particulares do indivíduo, por exemplo, certos biomarcadores, podem ser usados para prever o risco de toxicidade. Em algumas modalidades, as modalidades fornecidas podem ser usadas para alcançar alta taxa de resposta com baixo risco de toxicidade.

[00229] Em algumas modalidades, não mais que 25 %, não mais que 20 %, não mais que 15 %, não mais que 10 % ou não mais que

5% dos indivíduos tratados utilizando as composições fornecidas, artigos de fabricação, kits, métodos e usos são administrados com um agente (por exemplo, tocilizumabe e/ou dexametasona) para melhorar, tratar ou prevenir uma toxicidade, antes ou após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, o indivíduo não recebe nenhum tratamento de profilaxia antes de receber as células modificadas (por exemplo, células RAQ-T).

[00230] Em algumas modalidades, as modalidades fornecidas fornecem uma vantagem, por exemplo, permite a administração da terapia celular ambulatorialmente. Em algumas modalidades, a administração da terapia celular, por exemplo, a dose de células T de acordo com as modalidades fornecidas, pode ser realizada ambulatorialmente ou não requer admissão do paciente ao hospital, tal como admissão ao hospital que requer pernoite. Em algumas modalidades, tal administração ambulatorial pode permitir acesso aumentado e custos reduzidos, mantendo uma taxa de resposta alta e durável com baixa toxicidade. Em alguns aspectos, o tratamento ambulatorial pode ser vantajoso para pacientes que já estão de outra forma imunocomprometidos por tratamentos anteriores, por exemplo, pós-linfodepleção e correm maior risco de exposição em uma internação hospitalar ou em um ambiente hospitalar. Em alguns aspectos, os tratamentos ambulatoriais também aumentam as opções de tratamento para indivíduos que podem não ter acesso a pacientes internados, ambientes hospitalares ou centros de transplante, expandindo assim o acesso ao tratamento. Em algumas modalidades, indivíduos tratados ambulatorialmente usando as composições, artigos de fabricação, kits, métodos e usos fornecidos permanecem em ambulatórios por pelo menos 3 dias ou uma certa porcentagem de indivíduos, por exemplo, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 85 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 %

dos indivíduos assim tratados permanecem em ambulatórios por pelo menos 3 dias. Em alguns aspectos, os indivíduos permanecem em ambulatórios por pelo menos 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias ou mais. Em algumas modalidades, os indivíduos tratados usando as composições, artigos de fabricação, kits, métodos e usos fornecidos mostram uma redução na duração da internação hospitalar, por exemplo, de pelo menos 10 %, pelo menos 15 %, pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 30 %, pelo menos 35 % ou pelo menos 40%, em comparação com indivíduos tratados com outras composições, artigos de fabricação, kits, métodos e usos.

[00231] Em algumas modalidades, os métodos, células e composições podem fornecer alta taxa de resposta durável a indivíduos através de uma faixa de características do paciente e/ou carga tumoral. Em algumas modalidades, os métodos, células e composições podem fornecer alta taxa de resposta durável a pacientes de alto risco com mau prognóstico, com um risco reduzido de efeitos adversos ou toxicidades. Em algumas modalidades, os métodos e usos fornecem ou alcançam uma taxa de resposta mais alta e/ou respostas ou eficácia mais duráveis e/ou um risco reduzido de toxicidade ou outros efeitos colaterais que podem ser associados à terapia celular, tal como neurotoxicidade (NT) ou síndrome de liberação de citocinas (SLC). Em alguns aspectos, as observações fornecidas indicaram uma baixa taxa de NT grave (NTg) ou SLC grave (SLCg) e uma alta taxa de pacientes sem nenhuma toxicidade, por exemplo, NT ou SLC.

[00232] Em algumas modalidades, pelo menos 35 %, pelo menos 40 %, pelo menos 50 %, pelo menos 55 %, pelo menos 60 %, pelo menos 65 %, pelo menos 70 % ou pelo menos 75 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, atingiram uma

resposta completa (RC). Em algumas modalidades, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 % ou pelo menos 90 % dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, alcançam uma resposta objetiva (RO). Em algumas modalidades, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, alcançam uma RC ou RO por um mês, por dois meses ou por três meses.

[00233] Em algumas modalidades, por três meses, quatro meses, cinco meses, seis meses ou mais após o início da administração da terapia celular, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos permanecem em resposta, tal como permanecem em RC ou OR. Em algumas modalidades, tal resposta, tal como a RC ou RO, é durável por pelo menos três meses, quatro meses, cinco meses, seis meses, sete meses, oito meses ou nove meses, tal como em pelo menos ou cerca de 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos ou em tais indivíduos que alcançam uma RC por um mês ou três meses. Em algumas modalidades, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 %, pelo menos 95 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, ou tais indivíduos que alcançam uma RC por um mês ou por três meses, sobrevivem ou sobrevivem sem progressão por mais que ou mais que cerca de três meses, quatro meses, cinco meses, seis meses, sete meses, oito

meses ou nove meses.

[00234] Em algumas modalidades, a resposta resultante observada em tais indivíduos pelo tratamento de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, está associada ou resulta em baixo risco de qualquer toxicidade ou baixo risco de toxicidade grave na maioria dos indivíduos tratados. Em algumas modalidades, mais que ou mais que cerca de 30 %, 35 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos não exibem nenhum grau de SLC ou qualquer grau de neurotoxicidade (NT). Em algumas modalidades, mais que ou mais que cerca 50 %, 60 %, 70 %, 80 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos não exibem SLC grave ou SLC grau 3 ou superior. Em algumas modalidades, mais que ou mais que cerca 50 %, 60 %, 70 %, 80 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, não exibem neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, tal como neurotoxicidade grau 4 ou 5.

[00235] Em algumas modalidades, pelo menos ou cerca de 45 %, 50 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos não exibem SLC de início precoce ou neurotoxicidade e/ou não exibem início de SLC antes de 1 dia, 2 dias, 3 dias ou 4 dias após o início da administração. Em algumas modalidades, pelo menos ou cerca de 45 %, 50 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados de acordo com os métodos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, não exibem neurotoxicidade antes de 3 dias,

4 dias, 5 dias, seis dias ou 7 dias após o início da administração. Em alguns aspectos, o início mediano da neurotoxicidade entre os indivíduos tratados de acordo com os métodos e/ou com os artigos ou fabricação ou composições fornecidos está no ou após o pico médio ou tempo médio de resolução de SLC nos indivíduos tratados de acordo com o método Em alguns casos, o início mediano da neurotoxicidade entre os indivíduos tratados de acordo com o método é maior que ou cerca de 8, 9, 10 ou 11 dias.

[00236] Em algumas modalidades, tais resultados são observados após a administração de ou cerca de 5 x 10^7 a 1,5 x 10^8, tal como 5 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais, tal como uma dose de células T incluindo as células T $CD4^+$ e $CD8^+$ administradas em uma relação definida como aqui descrito, por exemplo, a ou a cerca de uma relação 1 : 1 e/ou em um número preciso ou plano ou fixo de células T RAQ^+, ou número preciso ou plano ou fixo de um tipo específico de células T RAQ^+, como células T $CD4^+$ RAQ^+ e/ou células T $CD8^+$ RAQ^+ e/ou um número de quaisquer de tais células que está dentro de um grau de variação especificado, como não mais que,+ ou - (mais ou menos, em alguns casos indicados como ±), 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, ou 15 % em comparação com esse número preciso ou plano ou fixo. Em algumas modalidades, tal número plano ou fixo de células é em ou cerca de 2,5 x 10^7, 5 × 107, 10 x 10^7, 15 x 10^7 ou 20 x 10^7, por exemplo, de células T RAQ^+ totais ou de $CD8^+$ e/ou células T $CD4^+$ RAQ^+. Em algumas modalidades, o número de células na dose inclui ou consiste essencialmente em 5 x 10^7 células T $CD4^+$ RAQ^+ (opcionalmente 2,5 x 10^7 células T $CD4^+$ RAQ^+ e 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ RAQ^+); em algumas modalidades, inclui ou consiste essencialmente em 10 × 107 células T RAQ^+ (opcionalmente 5 x 10^7 células T $CD4^+$ RAQ^+ e 5 x 10^7 células T $CD8^+$ RAQ^+). Em alguns aspectos, o número de células administradas está

dentro de um certo grau de variação de tais números nas modalidades anteriormente mencionadas, como dentro de mais ou menos (±) 5, 6, 7, 8, 9 ou 10%, tal como dentro de mais ou menos 8 %, em comparação com tal(ais) número(s) de células. Em alguns aspectos, a dose está dentro de um faixa na qual uma correlação é observada (opcionalmente uma relação linear) entre o número de tais células (por exemplo, de células T RAQ$^+$ totais ou de células T CD8$^+$ e/ou CD4$^+$ RAQ$^+$) e um ou mais resultados indicativos de resposta terapêutica, ou duração da mesma (por exemplo, a probabilidade de alcançar uma remissão, uma remissão completa e/ou uma duração particular da remissão) e/ou a duração de qualquer um dos anteriores. Em alguns aspectos, verificou-se que a dose mais alta de células administradas pode resultar em maior resposta sem ou sem substancialmente impactar ou afetar a incidência ou o risco de toxicidade (por exemplo, SLC ou neurotoxicidade), ou o grau de incidência ou risco de toxicidade, na indivíduo, por exemplo, SLC grave ou neurotoxicidade grave.

[00237] Em alguns aspectos, os métodos fornecidos podem atingir uma taxa de resposta alta ou particular (tal como uma taxa de resposta entre uma população avaliada após um certo período pós-administração, tal como três meses ou seis meses), por exemplo, TRG (tal como uma TRG de 6 meses ou 3 meses) de 40 % ou mais, 45 % ou mais, 50 % ou mais, 55 % ou mais, 60 % ou mais, 65 % ou mais, 70 % ou mais, 75 %, 80 % ou 81 %, 82 %, 83 %, 84 % ou 85 % ou mais e taxa de RC (tal como uma taxa de RC de 6 meses ou 3 meses) de 30 % ou mais, 35 % ou mais, 40 % ou mais, 45 % ou mais, 50 % ou mais, 55 % ou mais, 60 % ou mais, 65 % ou mais, 70 % ou mais, 71 %, 72 %, 73 % ou mais ou aproximadamente 75 % ou mais, que também é durável, tal como por um período de tempo particular ou em pelo menos um período de tempo particular, por exemplo, é

prolongado por mais de 1, 3 ou 6 meses ou mais ou 9 meses ou mais após o início da terapia. Em algumas modalidades, tais taxas de resposta e durabilidade são recebidas após apenas uma única administração ou dose de tal terapia. O tratamento de tais indivíduos pelos métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, em algumas modalidades, também resulta nos indivíduos que alcançam a alta taxa de resposta, ainda não exibindo maior incidência de toxicidade em desenvolvimento, tal como neurotoxicidade ou SLC, mesmo em doses mais elevadas das células. Em algumas modalidades, cerca de ou mais de 50 %, 55 % ou 60 % dos indivíduos que alcançam tais respostas não desenvolvem nenhum grau de toxicidade, tal como qualquer grau de SLC e/ou neurotoxicidade.

[00238] Assim, em algumas modalidades, os métodos, artigos de fabricação e/ou composições fornecidos, podem oferecer vantagens sobre outros métodos ou soluções ou abordagens disponíveis para o tratamento, tal como para terapia celular adotiva. Em particular, entre as modalidades fornecidas, estão aquelas que oferecem uma vantagem para indivíduos com LNH de alto risco, alcançando uma resposta durável a uma taxa alta, com incidência reduzida de toxicidades ou efeitos colaterais.

A. Método de tratamento

[00239] São aqui fornecidos métodos de tratamento que envolvem a administração de células modificadas ou composições contendo células modificadas, tais como células T modificadas. Também são fornecidos métodos e usos de células modificadas (por exemplo, células T) e/ou composições das mesmas, incluindo métodos para o tratamento de indivíduos com uma doença ou condição tal como uma leucemia ou um linfoma, por exemplo, um linfoma não Hodgkin (LNH), que envolve a administração das células modificadas e/ou suas

composições. Em algumas modalidades, os métodos e usos fornecidos podem alcançar resposta melhorada e/ou respostas ou eficácia mais duráveis e/ou um risco reduzido de toxicidade ou outros efeitos colaterais, por exemplo, em grupos específicos de indivíduos tratados, em comparação com certos métodos alternativos. Em alguns aspectos, também são fornecidos métodos de administração de células modificadas ou composições contendo células modificadas, tais como células T modificadas, a um indivíduo, tal como um indivíduo que tem uma doença ou distúrbio. Em alguns aspectos, também são fornecidos usos de células modificadas ou composições contendo células modificadas, tais como células T modificadas para tratamento de uma doença ou distúrbio. Em alguns aspectos, também são fornecidos usos de células modificadas ou composições contendo células modificadas, tais como células T modificadas para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio. Em alguns aspectos, também são fornecidos métodos de administração de células modificadas ou composições contendo células modificadas, tais como células T modificadas, para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, ou para administração a um indivíduo tendo uma doença ou distúrbio. Em alguns aspectos, os usos das células modificadas ou composições contendo células modificadas, tais como células T modificadas, estão de acordo com qualquer um dos métodos aqui descritos.

[00240] Os métodos gerais para administração de células para terapia celular adotiva são conhecidos e podem ser usados em conexão com os métodos e composições fornecidos. Por exemplo, os métodos de terapia de célula T adotiva são descritos, por exemplo, na Publicação do Pedido de Patente US No. 2003/0170238 de Gruenberg *et al*; Patente US No. 4.690.915 de Rosenberg; Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8 (10): 577-85). Veja, por exemplo, Themeli *et al.*

(2013) Nat Biotechnol. 31(10): 928-933; Tsukahara *et al.* (2013) Biochem Biophys Res Commun 438 (1): 84-9; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338.

[00241] A doença ou condição que é tratada pode ser qualquer uma em que a expressão de um antígeno está associada com e/ou envolvida na etiologia de uma condição ou distúrbio de doença, por exemplo, causa, exacerba ou de outra forma está envolvida em tal doença, condição ou distúrbio. Doenças e condições exemplares podem incluir doenças ou condições associadas à malignidade ou transformação de células (por exemplo, câncer), doença autoimune ou inflamatória ou uma doença infecciosa, por exemplo, causada por um patógeno bacteriano, viral ou outro. Antígenos exemplares, que incluem antígenos associados a várias doenças e condições que podem ser tratadas, são descritos acima. Em modalidades particulares, o receptor de antígeno quimérico ou RCT transgênico se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição.

[00242] Entre as doenças, condições e distúrbios estão os tumores, incluindo tumores sólidos, malignidades hematológicas e melanomas, e incluindo tumores localizados e metastáticos, doenças infecciosas, tal como infecção por um vírus ou outro patógeno, por exemplo, HIV, HCV, HBV, CMV, HPV e doença parasitária e doenças autoimunes e inflamatórias. Em algumas modalidades, a doença, distúrbio ou condição é um tumor, câncer, malignidade, neoplasia ou outra doença ou distúrbio proliferativo. Tais doenças incluem, porém, não estão limitadas a, leucemia, linfoma, por exemplo, leucemia mieloide aguda (ou mielogenosa) (LMA), leucemia mieloide crônica (ou mielogenosa) (LMC), leucemia linfocítica aguda (ou linfoblástica) (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia de células pilosas (LCP), linfoma linfocítico pequeno (LLP), linfoma de células de revestimento (LCR), linfoma da zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin (LH),

linfoma não Hodgkin (LNH), linfoma de grandes células anaplásico (LGCA), linfoma folicular, linfoma folicular refratário, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) e mieloma múltiplo (MM). Em algumas modalidades, doença ou condição é uma malignidade de células B selecionada dentre leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não Hodgkin (LNH) e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). Em algumas modalidades, a doença ou condição é LNH e o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado de indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP)), linfoma de grandes células B rico em células T/histócitos (LCBRCTH), linfoma de Burkitt, linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

[00243] Em algumas modalidades, o LNH pode ser representado com base na classificação de Lugano (veja, por exemplo, Cheson *et al.*, (2014) JCO 32 (27):3059-3067; Cheson, B.D. (2015) Chin Clin Oncol 4(1):5). Em alguns casos, os estágios são descritos pelos algarismos Romanos I a IV (1-4), e os linfomas de estágio limitado (I ou II) que afetam um órgão fora do sistema linfático (um órgão extranodal) são indicados por um E. Estágio I representa o envolvimento em um nó ou um grupo de nós adjacentes ou uma única lesão extranodal sem envolvimento nodal (IE). O estágio 2 representa o envolvimento em dois ou mais grupos nodais no mesmo lado do diafragma ou estágio I ou II por extensão nodal com envolvimento extranodal contíguo (IIE) limitado. O estágio III representa o envolvimento nos nós dos dois lados do diafragma ou nos nós acima do diafragma com envolvimento do baço. O estágio IV representa o envolvimento em envolvimento extralinfático não contíguo adicional. Além disso, a "doença volumosa" pode ser usada para descrever

grandes tumores no peito, em particular no estágio II. A extensão da doença é determinada pela tomografia por emissão de pósitrons (PET) - tomografia computadorizada (TC) para linfomas ávidos e TC para histologias não ávidas.

[00244] Em algumas modalidades, o indicador do estado de desenvolvimento Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pode ser usado para avaliar ou selecionar indivíduos para tratamento, por exemplo, indivíduos que tiveram um desempenho ruim de terapias anteriores (veja, por exemplo, Oken *et al.* (1982) Am J Clin Oncol. 5: 649-655). A Escala ECOG do Estado de Desempenho descreve o nível de funcionamento de um paciente em termos de sua capacidade de cuidar de si mesmo, atividade diária e capacidade física (por exemplo, caminhar, trabalhar etc.). Em algumas modalidades, um estado de desempenho de ECOG igual a 0 indica que um indivíduo pode realizar atividade normal. Em alguns aspectos, indivíduos com um estado de desempenho de ECOG igual a 1 exibem alguma restrição na atividade física, porém, o indivíduo é totalmente ambulatorial. Em alguns aspectos, os pacientes com um estado de desempenho de ECOG igual a 2 são mais de 50 % ambulatoriais. Em alguns casos, o indivíduo com um estado de desempenho de ECOG igual a 2 também pode ser capaz de cuidar de si; veja, por exemplo, Sørensen *et al.*, (1993) Br J Cancer 67 (4) 773-775. Os critérios que refletem o estado do desempenho de ECOG estão descritos na **Tabela 1** abaixo:

Tabela 1. Critérios do Estado de Desempenho de ECOG	
Grau	**Estado de desempenho de ECOG**
0	Totalmente ativo, capaz de realizar todo o desempenho pré-doença sem restrição
1	Restrito à atividade fisicamente extenuante, porém, ambulatorial e capaz de realizar trabalhos de natureza leve ou sedentária, por exemplo, trabalhos leves em casa, trabalhos de escritório

2	Ambulatorial e capaz de todo o autocuidado, porém, incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho; mais de 50 % das horas de vigília
3	Capaz apenas de autocuidado limitado; confinado à cama ou cadeira, mais de 50 % das horas de vigília
4	Completamente incapaz; não pode realizar nenhum autocuidado; totalmente confinado à cama ou cadeira
5	Morto

[00245] Em algumas modalidades, o indivíduo tem ou foi identificado como tendo um linfoma de *double/triple hit* ou um linfoma dos subtipos moleculares de *double/triple hit*. Em algumas modalidades, o linfoma é um linfoma de *double-hit* caracterizado pela presença de MYC (mielocitomatose oncogene), BCL2 (linfoma de células B 2) e/ou rearranjos gênicos de BCL6 (linfoma de células B 6) (por exemplo, translocações). Em algumas modalidades, o rearranjo gênico afeta o locus de MYC/8q24 em combinação com outro rearranjo gênico. Por exemplo, o outro rearranjo gênico inclui t(14;18)(q32;q21) envolvendo BCL2. Em algumas modalidades, os rearranjos gênicos afetam o locus de MYC/8q24 em combinação com BCL6/3q27. Em algumas modalidades, o linfoma é um linfoma de *triple hit* caracterizado pela presença de rearranjos gênicos MYC, BCL2 e BCL6; veja, por exemplo, Aukema *et al.*, (2011) Blood 117:2319-2331. Em alguns aspectos de tais modalidades, o indivíduo é ECOG 0-1 ou não tem ou não é suspeito ou caracterizado como tendo LDGCB transformado de LZM ou LLC. Em aspectos, a terapia é indicada para tais indivíduos e/ou as instruções indicam a administração a um indivíduo dentro de tal população. Em algumas modalidades, com base nos critérios de 2016 WHO (Swerdlow *et al.*, (2016) Blood 127 (20): 2375-2390), o linfoma de *double/triple hit* pode ser considerado linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*).

[00246] Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença ou condição infecciosa, tal como, porém, não limitados a, infecções virais, retrovirais, bacterianas e protozoárias, imunodeficiência, Citomegalovírus (CMV), vírus Epstein-Barr (EBV), adenovírus, poliomavírus BK. Em algumas modalidades, a doença ou condição é uma doença ou condição autoimune ou inflamatória, tal como artrite, por exemplo, artrite reumatoide (AR), diabetes Tipo I, lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença inflamatória intestinal, psoríase, esclerodermia, doença da tireoide autoimune, doença de Grave, doença de Crohn, esclerose múltipla, asma e/ou uma doença ou condição associada ao transplante.

[00247] Em algumas modalidades, o antígeno associado à doença ou distúrbio é selecionado dentre a integrina αvβ6 (integrina avb6), antígeno de maturação de células B (BCMA), B7-H3, B7-H6, anidrase carbônica 9 (CA9, também conhecida como CAIX ou G250), um antígeno de câncer de testículo, antígeno de câncer/testículo 1B (CTAG, também conhecido como NY-ESO-1 e LAGE-2), antígeno carcinoembrionário (CEA), uma ciclina, ciclina A2, Ligante 1 de Quimiocina de Motivo CC (CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, proteoglicano de sulfato de condroitina 4 (CSPG4), proteína de fator de crescimento epidérmico (EGFR), mutação do receptor do fator de fator de crescimento epidérmico tipo III (EGFR vIII), glicoproteína epitelial 2 (EPG-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG-40), efrinaB2, receptor de efrina A2 (EPHa2), receptor de estrogênio, receptor de Fc tipo 5 (FCRL5; também conhecido como receptor Fc homólogo 5 ou FCRH5), receptor de acetilcolina fetal (AchR fetal), uma proteína de ligação ao folato (FBP), receptor de folato alfa, gangliosídeo GD2, GD2 O-acetilado (GD2O), gangliosídeo GD3, glicoproteína 100 (gp100), glipicano-3 (GPC3), Receptor Acoplado à

Proteína G 5D (GPCR5D), Her2/neu (tirosina cinase receptora erb-B2), Her3 (erb-B3), Her4 (erb-B4), dímeros erbB, antígeno associado ao melanoma de alto peso molecular humano (HMW-MAA), antígeno de superfície da hepatite B, antígeno leucocitário humano A1 (HLA-A1), antígeno leucocitário humano A2 (HLA-A2), Receptor alfa de IL-22 (IL-22Rα), receptor alfa de IL-13 (IL-13Rα2), receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, molécula de adesão celular L1 (L1-CAM), epítopo CE7 de L1- CAM, Repetição Rica em Leucina Contendo 8 Membros da Família A (LRRC8A), Lewis Y, antígeno associado ao Melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, mesotelina (MSLN), c-Met, citomegalovírus de murino (CMV), mucina 1 (MUC1), MUC16, ligantes do membro de grupo 2 exterminador natural D (NKG2D), melan A (MART-1), molécula de adesão à célula neural (NCAM), antígeno oncofetal, antígeno preferivelmente expresso de melanoma (PRAME), receptor de progesterona, um antígeno específico da próstata, antígeno de células tronco da próstata (PSCA), antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), Tirosina Cinase Receptora como Receptor Órfão 1 (ROR1), survivina, glicoproteína Trofoblástica (TPBG também conhecida como 5T4), glicoproteína associada ao tumor 72 (TAG72), proteína 1 relacionada à tirosinase (TRP1, também conhecida como TYRP1 ou gp75), proteína 2 relacionada à tirosinase (TRP2, também conhecida como tautomerase dopacromada, delta-isomerase dopacromada ou DCT), receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR2), tumor de Wilms 1 (WT-1), um antígeno específico de patógeno ou expresso por patógeno ou um antígeno associado a um marcador universal e/ou moléculas biotiniladas e/ou moléculas expressas por HIV, HCV, HBV ou outros patógenos. Antígenos direcionados pelos receptores em algumas modalidades

incluem antígenos associados a uma malignidade de células B, tal como qualquer de um número conhecido de marcador de células B. Em algumas modalidades, o antígeno é ou inclui CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Igcapa, Iglambda, CD79a, CD79b ou CD30.

[00248] Em algumas modalidades, o antígeno é ou inclui um antígeno específico ao patógeno ou expresso ao patógeno. Em algumas modalidades, o antígeno é um antígeno viral (tal como um antígeno viral de HIV, HCV, HBV, etc.), antígenos bacterianos e/ou antígenos parasitários.

[00249] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, terapia de células T adotiva, é realizada por transferência autóloga, na qual as células são isoladas e/ou preparadas de outro modo a partir do indivíduo que deve receber a terapia celular ou de uma amostra derivada de um tal indivíduo. Assim, em alguns aspectos, as células são derivadas de um indivíduo, por exemplo, paciente, em necessidade de um tratamento e as células, após isolamento e processamento, são administradas ao mesmo indivíduo.

[00250] Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, terapia de células T adotiva, é realizada por transferência alogênica, na qual as células são isoladas e/ou preparadas de outro modo a partir de um indivíduo que não seja um indivíduo que deve receber ou que finalmente recebe a terapia celular, por exemplo, um primeiro indivíduo. Em tais modalidades, as células são, então, administradas a um indivíduo diferente, por exemplo, um segundo indivíduo, da mesma espécie. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo indivíduos são geneticamente idênticos. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo indivíduos são geneticamente semelhantes. Em algumas modalidades, o segundo indivíduo expressa a mesma classe ou supertipo HLA que o primeiro indivíduo.

[00251] As células podem ser administradas por qualquer meio adequado, por exemplo, por infusão em bolus, por injeção, por exemplo, injeções intravenosas ou subcutâneas, injeção intraocular, injeção periocular, injeção subretiniana, injeção intravítrea, injeção trans-septal, injeção subscleral, injeção intracoroidal, injeção intracameral, injeção *subconjectival*, injeção subconjuntival, injeção sub-Tenon, injeção retrobulbar, injeção peribulbar ou liberação justaescleral posterior. Em algumas modalidades, eles são administrados por administração parentérica, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para o tratamento local, administração intralesional. As infusões parentéricas incluem administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal ou subcutânea. Em algumas modalidades, uma dada dose é administrada por uma única administração em bolus das células. Em algumas modalidades, é administrada por múltiplas administrações em bolus das células, por exemplo, durante um período de não mais de 3 dias, ou por administração de infusão contínua das células. Em algumas modalidades, a administração da dose celular ou de quaisquer terapias adicionais, por exemplo, a terapia linfodepletora, terapia de intervenção e/ou terapia combinada, é realizada via liberação ambulatorial.

[00252] Para a prevenção ou tratamento da doença, a dosagem apropriada pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo de células ou receptores recombinantes, da gravidade e do curso da doença, se as células são administradas para propósitos de prevenção ou tratamento, terapia anterior, histórico clínico e resposta do indivíduo às células e a critério do médico assistente. As composições e células são, em algumas modalidades, administradas adequadamente ao indivíduo ao mesmo tempo ou ao longo de uma série de tratamentos.

[00253] Em algumas modalidades, as células são administradas

como parte de um tratamento combinado, tal como simultaneamente ou sequencialmente com, em qualquer ordem, outra ou adicional intervenção terapêutica, tal como um anticorpo ou célula modificada ou receptor ou agente, tal como um agente citotóxico ou terapêutico. As células em algumas modalidades são coadministradas com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou em conexão com outra intervenção terapêutica, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é qualquer intervenção ou agente descrito aqui, tais como quaisquer intervenções ou agentes descritos, que podem melhorar os sintomas de toxicidade aqui descritos, por exemplo, na Seção II. Em alguns contextos, as células são coadministradas com outra terapia suficientemente próxima no tempo, de modo que as populações celulares realcem o efeito de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou vice-versa. Em algumas modalidades, as células são administradas antes de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, as células são administradas após o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes adicionais incluem uma citocina, tal como IL-2, por exemplo, para realçar a persistência. Em algumas modalidades, os métodos compreendem a administração de um agente quimioterapêutico.

[00254] Em algumas modalidades, os métodos compreendem a administração de um agente quimioterapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico condicionador, por exemplo, para reduzir a carga tumoral antes da administração.

[00255] O precondicionando de indivíduos com terapias imunodepletadoras (por exemplo, linfodepletadoras) em alguns aspectos podem melhorar os efeitos da terapia celular adotiva (TCA).

[00256] Assim, em algumas modalidades, os métodos incluem a

administração de um agente de precondicionamento, tal como um agente quimioterapêutico ou linfodepletor, tal como ciclofosfamida, fludarabina ou combinações dos mesmos, a um indivíduo antes do início da terapia celular. Por exemplo, o indivíduo pode ser administrado com um agente de precondicionamento pelo menos 2 dias antes, tal como pelo menos 3, 4, 5, 6 ou 7 dias antes, ao início da terapia celular. Em algumas modalidades, o indivíduo é administrado com um agente de precondicionamento não mais do que 7 dias antes, tal como não mais do que 6, 5, 4, 3 ou 2 dias antes, ao início da terapia celular.

[00257] Em algumas modalidades, o indivíduo é precondicionado com ciclofosfamida em uma dose entre ou entre cerca de 20 mg/kg e 100 mg/kg, tal como entre ou entre cerca de 40 mg/kg e 80 mg/kg. Em alguns aspectos, o indivíduo é precondicionado com ou com cerca de 60 mg/kg de ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida pode ser administrada em uma dose única ou em uma pluralidade de doses, tais como as administradas diariamente, a cada dois dias ou a cada três dias. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada uma vez ao dia por um ou dois dias. Em algumas modalidades, onde o agente linfodepletor compreende ciclofosfamida, o indivíduo recebe ciclofosfamida em uma dose entre ou entre cerca de 100 mg/m^2 e 500 mg/m^2, tal como entre ou entre cerca de 200 mg/m^2 e 400 mg/m^2, ou 250 mg/m^2 e 350 mg/m^2, inclusive. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 300 mg/m^2 de ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida pode ser administrada em uma dose única ou em uma pluralidade de doses, tais como as administradas diariamente, a cada dois dias ou a cada três dias. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada diariamente, tal como por 1 - 5 dias, por exemplo, por 3 a 5 dias. Em alguns casos, o indivíduo é administrado

com cerca de 300 mg/m^2 de ciclofosfamida, diariamente por 3 dias, antes do início da terapia celular.

[00258] Em algumas modalidades, onde o agente linfodepletor compreende fludarabina, o indivíduo é administrado com fludarabina em uma dose entre ou entre cerca de 1 mg/m^2 e 100 mg/m^2, tal como entre ou entre cerca de 10 mg/m^2 e 75 mg/m^2, 15 mg/m^2 e 50 mg/m^2, 20 mg/m^2 e 40 mg/m^2, ou 24 mg/m^2 e 35 mg/m^2, inclusive. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 30 mg/m^2 de fludarabina. Em algumas modalidades, a fludarabina pode ser administrada em uma dose única ou em uma pluralidade de doses, tais como as administradas diariamente, a cada dois dias ou a cada três dias. Em algumas modalidades, a fludarabina é administrada diariamente, tal como por 1 - 5 dias, por exemplo, por 3 a 5 dias. Em alguns casos, o indivíduo é administrado com cerca de 30 mg/m^2 de fludarabina, diariamente por 3 dias, antes do início da terapia celular.

[00259] Em algumas modalidades, o agente linfodepletor compreende uma combinação de agentes, tal como uma combinação de ciclofosfamida e fludarabina. Assim, a combinação de agentes pode incluir ciclofosfamida em qualquer dose ou esquema de administração, tais como os descritos acima, e fludarabina em qualquer dose ou esquema de administração, tais como os descritos acima. Por exemplo, em alguns aspectos, o indivíduo é administrado com 60 mg/kg (~ 2 g/m^2) de ciclofosfamida e 3 a 5 doses de 25 mg/m^2 de fludarabina antes da primeira ou da dose subsequente.

[00260] Após a administração das células, a atividade biológica das populações de células modificadas em algumas modalidades é medida, por exemplo, por qualquer um de vários métodos conhecidos. Os parâmetros para avaliar incluem a ligação específica de uma célula T modificada ou natural ou outra célula imune ao antígeno, *in vivo*, por exemplo, por imagem ou *ex vivo*, por exemplo, por ELISA ou citometria

de fluxo. Em certas modalidades, a capacidade das células modificadas destruírem as células alvo pode ser medida usando quaisquer métodos conhecidos adequados, tais como ensaios de citotoxicidade descritos em, por exemplo, Kochenderfer *et al.*, J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009) e Herman *et al.* J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004). Em certas modalidades, a atividade biológica das células é medida testando a expressão e/ou secreção de uma ou mais citocinas, tais como CD107a, IFNγ, IL-2 e TNF. Em alguns aspectos, a atividade biológica é medida pela avaliação do resultado clínico, tal como redução na carga ou carga tumoral.

[00261] Em certas modalidades, as células modificadas são ainda modificadas de várias maneiras, de modo que sua eficácia terapêutica ou profilática seja aumentada. Por exemplo, o RAQ ou RCT modificado expresso pela população pode ser conjugado direta ou indiretamente através de um ligante a uma fração de direcionamento. A prática de conjugar compostos, por exemplo, o RAQ ou RCT, para porções de direcionamento é conhecida. Veja, por exemplo, Wadwa *et al.*, J. Drug Targeting 3 : 1 1 1 (1995) e Patente U.S. 5.087.616. Em algumas modalidades, as células são administradas como parte de um tratamento combinado, tal como simultaneamente ou sequencialmente com, em qualquer ordem, outra intervenção terapêutica, tal como um anticorpo ou célula modificada ou receptor ou agente, tal como um agente citotóxico ou terapêutico. As células em algumas modalidades são coadministradas com um ou mais agentes terapêuticos adicionais ou em conexão com outra intervenção terapêutica, simultaneamente ou sequencialmente em qualquer ordem. Em alguns contextos, as células são coadministradas com outra terapia suficientemente próxima no tempo, de modo que as populações celulares realcem o efeito de um ou mais agentes terapêuticos adicionais, ou vice-versa.

Em algumas modalidades, as células são administradas antes de um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, as células são administradas após o um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes adicionais inclui uma citocina, tal como IL-2, por exemplo, para realçar a persistência.

B. Dosagem

[00262] Em algumas modalidades, uma dose de células é administrada a indivíduos de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos. Em algumas modalidades, o tamanho ou o momento das doses é determinado em função da doença ou condição específica no indivíduo. Em alguns casos, o tamanho ou o momento das doses para uma doença particular, em vista da descrição fornecida, pode ser determinado empiricamente.

[00263] Em algumas modalidades, a dose de células compreende entre a ou a cerca de 2 x 10^5 das células/kg e a ou a cerca de 2 x 10^6 das células/kg, tal como entre a ou a cerca de 4 x 10^5 das células/kg e a ou a cerca de 1 x 10^6 das células/kg ou entre a ou a cerca e 6 x 10^5 das células/kg e a ou a cerca de 8 x 10^5 das células/kg. Em algumas modalidades, a dose de células compreende não mais do que 2 x 10^5 das células (por exemplo, expressando antígeno, tais como células de expressão de RAQ) por quilograma de peso corporal do indivíduo (células/kg), tal como não mais do que a ou a cerca de 3 x 10^5 células/kg, não mais do que a ou a cerca de 4 x 10^5 células/kg, não mais do que a ou a cerca de 5 x 10^5 células/kg, não mais do que a ou a cerca de 6 x 10^5 células/kg, não mais do que a ou a cerca de 7 x 10^5 células/kg, não mais do que a ou a cerca de 8 ou 10^5 células/kg, não mais do que a ou a cerca de 9 x 10^5 células/kg, ou não mais do que ou a cerca de 1 x 10^6 células/kg, ou não mais do que a ou a cerca de 2 x

10^6 células/kg. Em algumas modalidades, a dose de células compreende pelo menos ou em pelo menos ou a ou a cerca de 2 x 10^5 das células (por exemplo, expressando antígeno, tais como células de expressão de RAQ) por quilograma de peso corporal do indivíduo (células/kg), tal como pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 3 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 4 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 5 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 6 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 7 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 8 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 9 x 10^5 células/kg, pelo menos ou pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 1 x 10^6 células/kg, ou pelo menos ou a pelo menos cerca de ou a ou a cerca de 2 x 10^6 células/kg.

[00264] Em certas modalidades, as células, ou populações individuais de subtipos de células, são administradas ao indivíduo a uma faixa de cerca de um milhão a cerca de 100 bilhões de células e/ou esta quantidade de células por quilograma de peso corporal, tal como, por exemplo, 1 milhão a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 5 milhões de células, cerca de 25 milhões de células, cerca de 500 milhões de células, cerca de 1 bilhão de células, cerca de 5 bilhões de células, cerca de 20 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 40 bilhões de células, ou uma faixa definida por dois dos valores anteriores), como cerca de 10 a 100 bilhões de células (por exemplo, cerca de 20 milhões de células, cerca de 30 milhões de células, cerca de 40 milhões de células, cerca de 60 milhões de células, cerca de 70 milhões de células, cerca de 80 milhões de células, cerca de 90 milhões de células, cerca de 10 bilhões de células, cerca de 25 bilhões de células, cerca de 50 bilhões

de células, cerca de 75 bilhões de células, cerca de 90 bilhões de células ou um faixa definido por dois valores anteriores) e, em alguns casos, cerca de 100 milhões de células a cerca de 50 bilhões de células (por exemplo, cerca de 120 milhões de células, cerca de 250 milhões de células, cerca de 350 milhões de células, cerca de 450 milhões de células, cerca de 650 milhões de células, cerca de 800 milhões de células, cerca de 900 milhões de células, cerca de 3 bilhões de células, cerca de 30 bilhões de células, cerca de 45 bilhões de células) ou qualquer valor entre essas faixas e/ou por quilograma de peso corporal. As dosagens podem variar dependendo dos atributos particulares da doença ou distúrbio e/ou paciente e/ou outros tratamentos.

[00265] Em algumas modalidades, a dose de células é uma dose plana de células ou dose fixa de células, de modo que a dose de células não esteja ligada ou com base na área da superfície corporal ou no peso de um indivíduo.

[00266] Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende de ou de cerca de 1×10^5 a 5×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a $2,5 \times 10^8$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 1×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 5×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a $2,5 \times 10^7$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 1×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 5×10^6 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a $2,5 \times 10^6$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 1×10^6 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 5×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a $2,5 \times 10^8$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 1×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 5×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a $2,5 \times 10^7$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 1×10^7 células T de expressão de

RAQ totais, 1 x 10^6 a 5 x 10^6 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^6 a 2,5 x 10^6 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 5 x 10^6 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^7 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^7 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^8 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^8 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, ou 2,5 x 10^8 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais.

[00267] Em algumas modalidades, a dose de células geneticamente modificadas compreende pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^5 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^5 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca

de 5 x 10^5 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^6 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^6 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^6 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^7 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^7 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^7 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^8 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^8 células de expressão de RAQ, ou pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^8 células de expressão de RAQ.

[00268] Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose compreendendo um número de células de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), de ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs) ou de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), cada uma inclusive. Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose de células compreendendo um número de células pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^5 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), tais pelo menos ou pelo menos 1 x 10^6, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^7, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^8 dessas células. Em algumas modalidades, o número é com referência ao número total de $CD3^+$ ou $CD8^+$, em alguns casos também células de expressão de receptor recombinante (por

exemplo, RAQ^+). Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose compreendendo um número de células de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células T totais $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou células de expressão de receptor recombinante $CD3^+$ ou $CD8^+$, de ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células T totais $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou células de expressão de receptor recombinante $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou a partir de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células T totais $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou células de expressão de receptores recombinantes $CD3^+$ ou $CD8^+$, cada um inclusive. Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose compreendendo um número de células de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células $CD3^+/RAQ^+$ ou $CD8^+/RAQ^+$ totais, ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células $CD3^+/RAQ^+$ ou $CD8^+/RAQ^+$ totais, ou a partir de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células totais $CD3^+/RAQ^+$ ou $CD8^+/RAQ^+$, cada uma inclusive.

[00269] Em algumas modalidades, a dose de células T compreende: a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante ou a ou cerca de 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante. Em algumas modalidades, a dose de células T compreende: em cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante ou a ou cerca de 5 x 10^7 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante. Em algumas modalidades, a dose de células T compreende: em cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante ou a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante.

[00270] Em algumas modalidades, as células T da dose incluem células T $CD4^+$, células T $CD8^+$ ou células T $CD4^+$ e $CD8^+$.

[00271] Em algumas modalidades, por exemplo, onde o indivíduo é humano, as células T $CD8^+$ da dose, incluindo em uma dose incluindo células T $CD4^+$ e $CD8^+$, incluem entre cerca de 1 x 10^6 e 5 x 10^8 total

do receptor recombinante (por exemplo, RAQ) que expressam células $CD8^+$, por exemplo, no faixa de cerca de 5×10^6 a 1×10^8 células, tais células 1×10^7, $2,5 \times 10^7$, 5×10^7, $7,5 \times 10^7$, 1×10^8 ou 5×10^8 no dessas células totais, ou a faixa entre dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, o paciente recebe doses múltiplas e cada uma das doses ou a dose total pode estar dentro de qualquer um dos valores anteriores. Em algumas modalidades, a dose de células compreende a administração de ou de cerca de 1×10^7 a $0,75 \times 10^8$ células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais, 1×10^7 a $2,5 \times 10^7$ células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais, de ou de cerca de 1×10^7 a $0,75 \times 10^8$ células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais, cada uma inclusive. Em algumas modalidades, a dose de células compreende a administração de cerca de 1×10^7, $2,5 \times 10^7$, 5×10^7 $7,5 \times 10^7$, 1×10^8 ou 5×10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais.

[00272] Em algumas modalidades, por exemplo, onde o indivíduo é humano, a dose inclui menos de cerca de 2×10^8 a 1×10^8 células de expressão de receptor recombinante totais (por exemplo, RAQ), células T ou células mononucleares de sangue periférico (CMSPs), por exemplo, na faixa de cerca de 1×10^6 a 2×10^8 ou 1×10^6 a 1×10^8 células, como 2×10^6, 5×10^6, 1×10^7, 5×10^7, 1×10^8 ou $1,5 \times 10^8$ dessas células totais ou a faixa entre dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, onde o indivíduo é um humano, a dose inclui entre cerca de 1×10^6 e 3×10^8 células de expressão do receptor recombinante totais (por exemplo, RAQ), por exemplo, na faixa de cerca de 1×10^7 a 2×10^8 dessas células, como 1×10^7, 5×10^7, 1×10^8 ou $1,5 \times 10^8$ dessas células totais, ou a faixa entre quaisquer dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, o paciente recebe doses múltiplas e cada uma das doses ou os a dose total pode estar

dentro de qualquer um dos valores anteriores. Em algumas modalidades, a dose de células compreende a administração de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, 1 x 10^5 a 1,5 x 10^8 células T de expressão do receptor recombinante totais ou células T totais, 1 x 10^5 a 1 x 10^8 células T de expressão do receptor recombinante totais ou células T totais, de ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células T de expressão do receptor recombinante totais ou células T totais, ou a partir de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão do receptor recombinante totais ou células T totais, cada uma inclusive.

[00273] Em algumas modalidades, as células T da dose incluem células T $CD4^+$, células T $CD8^+$ ou células T $CD4^+$ e $CD8^+$.

[00274] Em algumas modalidades, por exemplo, onde o indivíduo é humano, as células T $CD8^+$ da dose, incluindo em uma dose incluindo células T $CD4^+$ e $CD8^+$, incluem entre cerca de 1 x 10^6 e 1 x 10^8 receptor recombinante total (por exemplo, RAQ) que expressam células $CD8^+$, por exemplo, na faixa de cerca de 5 x 10^6 a 1 x 10^8 células, tais células 1 x 10^7, 2,5 x 10^7, 5 x 10^7, 7,5 x 10^7 ou 1 x 10^8 dessas células totais ou a faixa entre dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, o paciente recebe doses múltiplas e cada uma das doses ou a dose total pode estar dentro de qualquer um dos valores anteriores. Em algumas modalidades, a dose de células compreende a administração de ou de cerca de 1 x 10^7 a 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais, de ou de cerca de 1 x 10^7 a 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais, cada uma inclusive. Em algumas modalidades, a dose de células compreende a administração de cerca de 1 x 10^7, 2,5 x 10^7, 5 x 10^7 7,5 x 10^7 ou 1 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptores recombinantes totais.

[00275] Em algumas modalidades, a dose de células, por exemplo, células T de expressão de receptor recombinante, é administrada ao indivíduo como uma dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais.

[00276] No contexto da terapia celular adotiva, a administração de uma determinada "dose" abrange a administração da quantidade ou número de células especificadas como uma composição única e/ou administração ininterrupta única, por exemplo, como uma injeção única ou infusão contínua, e também abrange a administração da quantidade ou número especificado de células como uma dose dividida ou como uma pluralidade de composições, fornecidas em várias composições ou infusões individuais, durante um período de tempo especificado, como por um período não superior a 3 dias. Em contextos, a dose é uma administração única ou contínua do número especificado de células, administrado ou iniciado em um único momento. Em alguns contextos, no entanto, a dose é administrada em várias injeções ou infusões por um período não superior a três dias, como uma vez ao dia por três dias ou por dois dias ou por múltiplas infusões durante um único dia.

[00277] Assim, em alguns aspectos, as células da dose são administradas em uma única composição farmacêutica. Em algumas modalidades, as células da dose são administradas em uma pluralidade de composições, contendo coletivamente as células da dose.

[00278] Em algumas modalidades, o termo "dose dividida" refere-se a uma dose que é dividida para que seja administrada por mais de um dia. Este tipo de dosagem é abrangido pelos presentes métodos e é considerado uma dose única.

[00279] Assim, a dose de células pode ser administrada como uma

dose dividida, por exemplo, uma dose dividida administrada ao longo do tempo. Por exemplo, em algumas modalidades, a dose pode ser administrada ao indivíduo durante 2 dias ou durante 3 dias. Métodos exemplares para dosagem dividida incluem administrar 25 % da dose no primeiro dia e administrar os 75 % restantes da dose no segundo dia. Em outras modalidades, 33 % da dose podem ser administrados no primeiro dia e os restantes 67 % administrados no segundo dia. Em alguns aspectos, 10 % da dose são administrados no primeiro dia, 30% da dose são administrados no segundo dia e 60 % da dose são administrados no terceiro dia. Em algumas modalidades, a dose dividida não é espalhada por mais de 3 dias.

[00280] Em algumas modalidades, as células da dose podem ser administradas pela administração de uma pluralidade de composições ou soluções, como uma primeira e uma segunda, opcionalmente mais, cada uma contendo algumas células da dose. Em alguns aspectos, a pluralidade de composições, cada uma contendo uma população diferente e/ou subtipos de células, é administrada separadamente ou independentemente, opcionalmente dentro de um certo período de tempo. Por exemplo, as populações ou subtipos de células podem incluir células T $CD8^+$ e $CD4^+$, respectivamente, e/ou populações enriquecidas em $CD8^+$ e $CD4^+$, respectivamente, por exemplo, células T $CD4^+$ e/ou $CD8^+$, cada uma delas individualmente, incluindo células geneticamente modificadas para expressar o receptor recombinante. Em algumas modalidades, a administração da dose compreende a administração de uma primeira composição que compreende uma dose de células T $CD8^+$ ou uma dose de células T $CD4^+$ e a administração de uma segunda composição que compreende a outra dose da célula T $CD4^+$ e as células T $CD8^+$.

[00281] Em algumas modalidades, a administração da composição ou dose, por exemplo, administração da pluralidade de composições

celulares, envolve a administração das composições celulares separadamente. Em alguns aspectos, as administrações separadas são realizadas simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem. Em algumas modalidades, a dose compreende uma primeira composição e uma segunda composição, e a primeira composição e a segunda composição são administradas com faixa de 0 a 12 horas, faixa de 0 a 6 horas ou faixa de 0 a 2 horas. Em algumas modalidades, o início da administração da primeira composição e o início da administração da segunda composição são realizados não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora ou não mais do que 30 minutos separadamente, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5 minutos. Em algumas modalidades, a iniciação e/ou conclusão da administração da primeira composição e a conclusão e/ou iniciação da administração da segunda composição são realizadas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora ou não mais do que 30 minutos separadamente, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5 minutos separadamente.

[00282] Em algumas composições, a primeira composição, por exemplo, a primeira composição da dose, compreende células T $CD4^+$. Em alguma composição, a primeira composição, por exemplo, a primeira composição da dose, compreende células T $CD8^+$. Em algumas modalidades, a primeira composição é administrada antes da segunda composição.

[00283] Em algumas modalidades, a dose ou composição de células inclui uma relação definida ou alvo de células $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente de aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1, como

aproximadamente 1 : 1. Em alguns aspectos, a administração de uma composição ou dose com a relação desejada ou desejada de diferentes populações celulares (como a relação $CD4^+$: $CD8^+$ ou a relação RAQ^+ $CD4^+$: RAQ^+ $CD8^+$, por exemplo, 1 : 1) envolve a administração de uma célula composição contendo uma das populações e depois administração uma composição celular separada compreendendo a outra das populações, em que a administração está na ou aproximadamente na relação alvo ou desejada. Em alguns aspectos, a administração de uma dose ou composição de células em uma relação definida leva a uma expansão melhorada, persistência e/ou atividade antitumoral da terapia de células T.

[00284] Em algumas modalidades, o indivíduo recebe doses múltiplas, por exemplo, duas ou mais doses ou doses consecutivas múltiplas, das células. Em algumas modalidades, duas doses são administradas a um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo recebe a dose consecutiva, por exemplo, segunda dose, é administrada aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 dias após a primeira dose. Em algumas modalidades, várias doses consecutivas são administradas após a primeira dose, de modo que uma dose ou doses adicionais são administradas após a administração da dose consecutiva. Em alguns aspectos, o número de células administradas ao indivíduo na dose adicional é igual ou semelhante à primeira dose e/ou dose consecutiva. Em algumas modalidades, a dose ou doses adicionais são maiores que as doses anteriores.

[00285] Em alguns aspectos, o tamanho da primeira e/ou dose consecutiva é determinado com base em um ou mais critérios, como resposta do indivíduo ao tratamento anterior, por exemplo, quimioterapia, carga de doença no indivíduo, como carga tumoral, volume, tamanho ou grau, extensão ou tipo de metástase, estágio e/ou

probabilidade ou incidência do indivíduo desenvolver resultados tóxicos, por exemplo, SLC, síndrome de ativação de macrófagos, síndrome de lise tumoral, neurotoxicidade e/ou uma resposta imune do hospedeiro contra as células e/ou receptores recombinantes sendo administrados.

[00286] Em alguns aspectos, o tempo entre a administração da primeira dose e a administração da dose consecutiva é de cerca de 9 a cerca de 35 dias, cerca de 14 a cerca de 28 dias ou 15 a 27 dias. Em algumas modalidades, a administração da dose consecutiva é em um ponto do tempo mais de cerca de 14 dias após e menos de cerca de 28 dias após a administração da primeira dose. Em alguns aspectos, o tempo entre a primeira e a dose consecutiva é de aproximadamente 21 dias. Em algumas modalidades, uma dose ou doses adicionais, por exemplo, doses consecutivas, são administradas após a administração da dose consecutiva. Em alguns aspectos, a dose ou doses consecutivas adicionais são administradas pelo menos cerca de 14 e menos de cerca de 28 dias após a administração de uma dose anterior. Em algumas modalidades, a dose adicional é administrada menos de cerca de 14 dias após a dose anterior, por exemplo, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 dias após a dose anterior. Em algumas modalidades, nenhuma dose é administrada menos de cerca de 14 dias após a dose anterior e/ou nenhuma dose é administrada mais de cerca de 28 dias após a dose anterior.

[00287] Em algumas modalidades, a dose de células, por exemplo, células de expressão de receptor recombinante, compreende duas doses (por exemplo, uma dose dupla), compreendendo uma primeira dose das células T e uma dose consecutiva das células T, em que uma ou ambas da primeira dose e a segunda dose compreende a administração da dose dividida de células T.

[00288] Em algumas modalidades, a dose de células é geralmente

grande o suficiente para ser eficaz na redução da carga da doença.

[00289] Em algumas modalidades, as células são administradas em uma dosagem desejada, que em alguns aspectos inclui uma dose ou número desejado de células ou tipo (s) de célula e/ou uma relação desejada de tipos de célula. Assim, a dosagem de células em algumas modalidades é baseada em um número total de células (ou número por kg de peso corporal) e uma relação desejada das populações ou subtipos individuais, como a relação $CD4^+$ para $CD8^+$. Em algumas modalidades, a dosagem de células é baseada em um número total desejado (ou número por kg de peso corporal) de células nas populações individuais ou nos tipos de células individuais. Em algumas modalidades, a dosagem é baseada em uma combinação de tais características, como um número desejado de células totais, relação desejada e número total desejado de células nas populações individuais.

[00290] Em algumas modalidades, as populações ou subtipos de células, como as células T $CD8^+$ e $CD4^+$, são administradas na ou dentro de uma diferença tolerada de uma dose desejada do dessas células totais, como uma dose desejada de células T. Em alguns aspectos, a dose desejada é um número desejado de células ou um número desejado de células por unidade de peso corporal do indivíduo ao qual as células são administradas, por exemplo, células/kg. Em alguns aspectos, a dose desejada é igual ou superior a um número mínimo de células ou número mínimo de células por unidade de peso corporal. Em alguns aspectos, entre as células totais, administradas na dose desejada, as populações ou subtipos individuais estão presentes em uma taxa de saída desejada ou próxima a ela (como a relação $CD4^+$ a $CD8^+$), por exemplo, dentro de uma certa diferença tolerada ou erro dessa relação.

[00291] Em algumas modalidades, as células são administradas na

ou dentro de uma diferença tolerada de uma dose desejada de um ou mais das populações individuais ou subtipos de células, como uma dose desejada de células $CD4^+$ e/ou uma dose desejada de células $CD8^+$. Em alguns aspectos, a dose desejada é um número desejado de células do subtipo ou população, ou um número desejado dessas células por unidade de peso corporal do indivíduo ao qual as células são administradas, por exemplo, células/kg. Em alguns aspectos, a dose desejada é igual ou superior a um número mínimo de células da população ou subtipo ou número mínimo de células da população ou subtipo por unidade de peso corporal.

[00292] Assim, em algumas modalidades, a dosagem é baseada em uma dose fixa desejada de células totais e em uma relação desejada, e/ou em uma dose fixa desejada de um ou mais, por exemplo, cada um dos subtipos individuais ou subpopulações. Assim, em algumas modalidades, a dosagem é baseada em uma dose fixa ou mínima desejada de células T e em uma relação desejada de células $CD4^+$ para $CD8^+$, e/ou é baseada em uma dose fixa ou mínima desejada de células $CD4^+$ e/ou $CD8^+$.

[00293] Em algumas modalidades, as células são administradas em ou dentro de um faixa tolerado de uma taxa de saída desejada de várias populações ou subtipos de células, como células ou subtipos $CD4^+$ e $CD8^+$. Em alguns aspectos, a relação desejada pode ser uma relação específica ou uma faixa de relações. Por exemplo, em algumas modalidades, a relação desejada (por exemplo, relação de células $CD4^+$ para $CD8^+$) está entre ou cerca de 5 : 1 e cerca de 5 : 1 (ou maior que 5 : 1 (ou maior do que cerca de 1 : 5 e menor que cerca de 5 : 1), ou entre ou cerca de 1 : 3 e cerca de 3 : 1 (ou superior a 1 : 3 e inferior a 3 : 1), como entre ou cerca de 2 : 1 e cerca de 1 : 5 (ou maior do que cerca de 1 : 5 e inferior a cerca de 2 : 1, como a ou cerca de 5 : 1, 4,5 : 1, 4: 1, 3,5 : 1, 3 : 1, 2,5 : 1, 2 : 1, 1.9: 1, 1.8: 1, 1.7: 1,

1.6: 1, 1.5 : 1, 1.4: 1, 1.3 : 1, 1.2 : 1, 1.1 : 1, 1 : 1, 1 : 1.1, 1 : 1.2, 1 : 1,3, 1 : 1,4, 1 : 1,5, 1 : 1,6, 1 : 1,7, 1 : 1,8, 1 : 1,9: 1 : 2, 1 : 2,5, 1 : 3, 1 : 3,5, 1 : 4, 1 : 4,5, ou 1 : 5. Em alguns aspectos, a diferença tolerada é de cerca de 1 %, cerca de 2 %, cerca de 3 %, cerca de 4 % cerca de 5%, cerca de 10 %, cerca de 15 %, cerca de 15 %, cerca de 20 %, cerca de 25 %, cerca de 30 %, cerca de 35 %, cerca de 40 %, cerca de 45 %, cerca de 50 % da relação desejada, incluindo qualquer valor entre esses faixas.

[00294] Em modalidades particulares, os números e/ou concentrações de células se referem ao número de células de expressão de receptor recombinante (por exemplo, RAQ). Em outras modalidades, os números e/ou concentrações de células se referem ao número ou concentração de todas as células, células T ou células mononucleares de sangue periférico (CMSPs) administradas.

[00295] Em alguns aspectos, o tamanho da dose é determinado com base em um ou mais critérios, como resposta do indivíduo a tratamento anterior, por exemplo, quimioterapia, carga de doença no indivíduo, como carga tumoral, volume, tamanho ou grau, extensão ou tipo de metástase, estágio e/ou probabilidade ou incidência do indivíduo desenvolver resultados tóxicos, por exemplo, SLC, síndrome de ativação de macrófagos, síndrome de lise tumoral, neurotoxicidade e/ou uma resposta imune do hospedeiro contra as células e/ou receptores recombinantes sendo administrados.

[00296] Em algumas modalidades, os métodos também incluem a administração de uma ou mais doses adicionais de células de expressão de um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e/ou terapia para linfonodos, e/ou uma ou mais etapas dos métodos são repetidas. Em algumas modalidades, a uma ou mais doses adicionais é a mesma que a dose inicial. Em algumas modalidades, a uma ou mais doses adicionais é diferente da dose inicial, por exemplo, mais alta, como 2

vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes ou 10 vezes ou mais do que a dose inicial ou mais baixa, como por exemplo, mais alta, como 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes ou 10 vezes ou mais do que a dose inicial. Em algumas modalidades, a administração de uma ou mais doses adicionais é determinada com base na resposta do indivíduo ao tratamento inicial ou a qualquer tratamento anterior, carga de doença no indivíduo, como carga tumoral, volume, tamanho ou grau, extensão ou tipo de metástase, estágio e/ou probabilidade ou incidência do indivíduo desenvolver resultados tóxicos, por exemplo, SLC, síndrome de ativação de macrófagos, síndrome de lise tumoral, neurotoxicidade e/ou uma resposta imune do hospedeiro contra as células e/ou receptores recombinantes sendo administrados.

C. Resposta, Eficácia e Sobrevivência

[00297] Em algumas modalidades, a administração trata efetivamente o indivíduo, apesar do indivíduo ter se tornado resistente a outra terapia. Em algumas modalidades, pelo menos 30%, pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam remissão completa (RC); e/ou pelo menos cerca de 40 %, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60 % ou pelo menos cerca de 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam uma resposta objetiva (RO). Em algumas modalidades, pelo menos ou cerca de 50% dos indivíduos, pelo menos ou cerca de 60 % dos indivíduos, pelo menos ou cerca de pelo menos 70 % dos indivíduos, pelo menos ou cerca de 80 % dos indivíduos ou pelo menos ou cerca de pelo menos 90 os indivíduos tratados de acordo com o método atingem RC e/ou alcançam uma resposta objetiva (RO). Em algumas modalidades, os critérios avaliados para o tratamento eficaz incluem taxa de resposta geral (TRG; também conhecida em alguns casos como taxa de

resposta objetiva), resposta completa (RC; também conhecida em alguns casos como resposta completa), duração da resposta (DOR), sobrevida livre de progressão (SLP) e/ou sobrevida global (SG).

[00298] Em algumas modalidades, pelo menos 40 % ou pelo menos 50% dos indivíduos tratados de acordo com os métodos aqui fornecidos alcançam remissão completa (RC; também conhecida em alguns casos como resposta completa), exibem sobrevida livre de progressão (SLP) e/ou sobrevida global (SG) superior a aproximadamente 3 meses, 6 meses ou 12 meses ou superior a 13 meses ou aproximadamente 14 meses; em média, indivíduos tratados de acordo com o método exibem uma SLP ou SG mediana maior do que cerca de 6 meses, 12 meses ou 18 meses; e/ou o indivíduo exibe SLP ou SG após a terapia por pelo menos aproximadamente 6, 12, 18 ou mais meses ou mais.

[00299] Em alguns aspectos, as taxas de resposta em indivíduos, como indivíduos com LNH, são baseadas nos critérios de Lugano. (Cheson *et al.*, (2014) JCO 32 (27): 3059-3067; Johnson *et al.*, (2015) Radiology 2 : 323-338; Cheson, BD (2015) Chin Clin Oncol 4 (1): 5). Em alguns aspectos, a avaliação da resposta utiliza qualquer método clínico, hematológico e/ou molecular. Em alguns aspectos, a resposta avaliada usando os critérios de Lugano envolve o uso da tomografia computadorizada (TC) por tomografia de emissão de pósitrons (PET) e/ou tomografia computadorizada, conforme apropriado. As avaliações de PET-CT podem ainda compreender o uso de fluorodeoxiglucose (FDG) para linfomas ávidos por FDG. Em alguns aspectos, onde o PET-CT será usado para avaliar a resposta em histologias ávidas por FDG, uma escala de 5 pontos pode ser usada. Em alguns aspectos, a escala de 5 pontos compreende os seguintes critérios: 1, sem captação acima da base; 2, captação ≤ mediastino; 3, captação> mediastino, mas ≤ fígado; 4, captação moderada> fígado; 5, captação

acentuadamente superior ao fígado e/ou novas lesões; X, é improvável que novas áreas de captação estejam relacionadas ao linfoma.

[00300] Em alguns aspectos, uma resposta completa, conforme descrito usando os critérios de Lugano, envolve uma resposta metabólica completa e uma resposta radiológica completa em vários sítios mensuráveis. Em alguns aspectos, esses sítios incluem linfonodos e sítios extralinfáticos, em que uma RC é descrito como uma pontuação de 1, 2 ou 3 com ou sem uma massa residual na escala de 5 pontos, quando o PET-CT é usado. Em alguns aspectos, no anel de Waldeyer ou em sítios extranodais com alta captação fisiológica ou com ativação no baço ou medula (por exemplo, com quimioterapia ou fatores estimuladores de colônias mieloides), a captação pode ser maior que o mediastino e/ou o fígado normais. Nessa circunstância, a resposta metabólica completa pode ser inferida se a captação nos sítios de envolvimento inicial não for maior do que o tecido normal circundante, mesmo que o tecido tenha uma captação fisiológica alta. Em alguns aspectos, a resposta é avaliada nos linfonodos usando a TC, em que uma RC é descrito como nenhum local extralinfático da doença e os nós/massas nodais alvo devem regredir para ≤ 1,5 cm no maior diâmetro transversal de uma lesão (LDi). Outros sítios de avaliação incluem a medula óssea em que a avaliação baseada em PET-CT deve indicar uma falta de evidência de doença ávida por FDG na medula e uma avaliação baseada em TC deve indicar uma morfologia normal que, se indeterminada, deve ser negativa para IHC. Outros sítios podem incluir a avaliação do aumento de órgãos, que deve regredir ao normal. Em alguns aspectos, lesões não mensuradas e novas lesões são avaliadas, as quais, no caso de RC, devem estar ausentes (Cheson *et al.*, (2014) JCO 32 (27): 3059-3067; Johnson *et al.*, (2015) Radiology 2 : 323-338; Cheson, BD (2015) Chin Clin Oncol 4 (1): 5).

[00301] Em alguns aspectos, uma resposta parcial (RP; também conhecida em alguns casos como remissão parcial), conforme descrito usando os critérios de Lugano, envolve uma resposta metabólica e/ou radiológica parcial em vários sítios mensuráveis. Em alguns aspectos, esses sítios incluem linfonodos e sítios extralinfáticos, em que um RP é descrito como uma pontuação de 4 ou 5 com captação reduzida em comparação com a linha de base e a massa residual de qualquer tamanho, quando PET-CT é usado. Nesse ínterim, esses achados podem indicar a resposta da doença. No final do tratamento, esses achados podem indicar doença residual. Em alguns aspectos, a resposta é avaliada nos linfonodos usando CT, em que um RP é descrito como uma redução de ≥50 % no SDP de até 6 nós mensuráveis alvo e sítios extranodais. Se uma lesão for muito pequena para ser medida na TC, 5 mm × 5 mm são atribuídos como valor padrão; se a lesão não estiver mais visível, o valor é 0 mm × 0 mm; para um nó> 5 mm × 5 mm, mas menor que o normal, as medidas reais são usadas para o cálculo. Outros sítios de avaliação incluem a medula óssea em que a avaliação baseada em PET-CT deve indicar uma captação residual superior à captação na medula normal, mas reduzida em comparação com a linha de base (captação difusa compatível com alterações reativas de quimioterapia permitida). Em alguns aspectos, se houver alterações focais persistentes na medula no contexto de uma resposta nodal, deve-se considerar uma avaliação mais aprofundada com ressonância magnética ou biópsia ou uma varredura com faixa. Em alguns aspectos, outros sítios podem incluir a avaliação do aumento de órgãos, onde o baço deve ter regredido em > 50% em comprimento além do normal. Em alguns aspectos, são avaliadas lesões não medidas e novas lesões, que no caso de RP devem estar ausentes/normais, regredidas, mas sem aumento. Nenhuma resposta/doença estável (DE) ou doença

progressiva (DP) também pode ser medida usando PET-CT e/ou avaliações baseadas em TC. (Cheson *et al.*, (2014) JCO 32 (27): 3059-3067; Johnson *et al.*, (2015) Radiology 2 : 323-338; Cheson, BD (2015) Chin Clin Oncol 4 (1): 5).

[00302] Em alguns aspectos, a sobrevida livre de progressão (SLP) é descrita como o período de tempo durante e após o tratamento de uma doença, como o câncer, em que um indivíduo vive com a doença, mas não piora. Em alguns aspectos, a resposta objetiva (RO) é descrita como uma resposta mensurável. Em alguns aspectos, a taxa de resposta objetiva (TRO; também conhecida em alguns casos como taxa de resposta geral) é descrita como a relação de pacientes que atingiram RC ou RP. Em alguns aspectos, a sobrevida global (SG) é descrita como o período de tempo a partir da data do diagnóstico ou do início do tratamento de uma doença, como o câncer, em que os indivíduos diagnosticados com a doença ainda estão vivos. Em alguns aspectos, a sobrevida livre de eventos (EFS) é descrita como o período de tempo após o término do tratamento de um câncer para que o indivíduo permaneça livre de certas complicações ou eventos que o tratamento pretendia impedir ou atrasar. Esses eventos podem incluir o retorno do câncer ou o aparecimento de certos sintomas, como dor óssea por câncer que se espalhou para o osso ou morte.

[00303] Em algumas modalidades, a medida da duração da resposta (DOR) inclui o tempo desde a documentação da resposta do tumor até a progressão da doença. Em algumas modalidades, o parâmetro para avaliar a resposta pode incluir resposta durável, por exemplo, resposta que persiste após um período de tempo desde o início da terapia. Em algumas modalidades, a resposta durável é indicada pela taxa de resposta em aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 ou 24 meses após o início da terapia. Em algumas modalidades, a resposta é durável por mais de 3 meses ou mais de 6

meses.

[00304] Em alguns aspectos, o critério RECIST é usado para determinar a resposta objetiva do tumor; em alguns aspectos, em tumores sólidos. (Eisenhauer *et al.*, European Journal de Cancer 45 (2009) 228-247.) Em alguns aspectos, o critério RECIST é usado para determinar a resposta objetiva do tumor para lesões-alvo. Em alguns aspectos, uma resposta completa, conforme determinada pelo critério RECIST, é descrita como o desaparecimento de todas as lesões alvo e qualquer linfonodo patológico (alvo ou não-alvo) deve ter redução no eixo curto para <10 mm. Em outros aspectos, uma resposta parcial, determinada pelo critério RECIST, é descrita como uma redução de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões alvo, tomando como referência os diâmetros da soma da linha de base. Em outros aspectos, a doença progressiva (DP) é descrita como um aumento de pelo menos 20% na soma dos diâmetros das lesões alvo, tomando como referência a menor soma no estudo (isso inclui a soma da linha de base, se for a menor no estudo). Além do aumento relativo de 20%, a soma também deve demonstrar um aumento absoluto de pelo menos 5 mm (em alguns aspectos, o aparecimento de uma ou mais novas lesões também é considerado progressão). Em outros aspectos, a doença estável (DE) não é descrita como retração suficiente para se qualificar para RP nem aumento suficiente para se qualificar para PD, tomando como referência os menores diâmetros de soma durante o estudo.

[00305] Em alguns aspectos, a administração de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, geralmente reduz ou impede a expansão ou o ônus da doença ou condição no indivíduo. Por exemplo, onde a doença ou condição é um tumor, os métodos geralmente reduzem o tamanho do tumor, volume, metástase, porcentagem de blastos na medula óssea

ou câncer detectável molecularmente e/ou melhoram o prognóstico ou a sobrevivência ou outro sintoma associado à carga tumoral.

[00306] A carga da doença pode abranger um número total de células da doença no indivíduo ou em um órgão, tecido ou fluido corporal do indivíduo, como o órgão ou tecido do tumor ou outro local, por exemplo, o que indicaria metástase. Por exemplo, as células tumorais podem ser detectadas e/ou quantificadas no sangue ou na medula óssea no contexto de certas neoplasias hematológicas. A carga da doença pode incluir, em algumas modalidades, a massa de um tumor, o número ou extensão de metástases e/ou a porcentagem de células blásticas presentes na medula óssea.

[00307] Em algumas modalidades, um indivíduo tem leucemia. A extensão do ônus da doença pode ser determinada por avaliação da leucemia residual no sangue ou medula óssea.

[00308] Em alguns aspectos, as taxas de resposta em indivíduos, como indivíduos com LLC, são baseadas nos critérios de resposta do Workshop Internacional sobre Leucemia Linfocítica Crônica (IWCLL) (Hallek *et al.*, Blood 2008, 15 de junho; 111 (12) : 5446-5456). Em alguns aspectos, esses critérios são descritos a seguir: remissão completa (RC; também conhecida em alguns casos como resposta completa), que em alguns aspectos requer a ausência de linfócitos clonais do sangue periférico por imunofenotipagem, ausência de linfadenopatia, ausência de hepatomegalia ou esplenomegalia ausência de sintomas constitucionais e contagem sanguínea satisfatória; remissão completa com recuperação medular incompleta (CRi), que em alguns aspectos é descrita coma RC acima, mas sem hemograma; remissão parcial (RP; também conhecida em alguns casos como resposta parcial), que em alguns aspectos é descrita como ≥ 50 % de queda na contagem de linfócitos, ≥ 50 % de redução na linfadenopatia ou ≥ 50 % de redução no fígado ou baço, juntamente

com melhora na hemograma periférico; doença progressiva (DP), que em alguns aspectos é descrita como aumento de ≥ 50 % na contagem de linfócitos para> 5 x10^9/L, aumento de ≥ 50 % na linfadenopatia, aumento de ≥ 50 % no tamanho do fígado ou baço, transformação de Richter ou novas citopenias devido a CLL; e doença estável, que em alguns aspectos é descrita como não atendendo aos critérios de RC, RCi, RP ou DP.

[00309] Em algumas modalidades, os indivíduos exibem uma RC ou RO se, dentro de 1 mês após a administração da dose das células, os linfonodos no indivíduo tiverem tamanho menor ou igual a 20 mm, menor ou igual a 10 mm ou menor que ou igual a 10 mm.

[00310] Em algumas modalidades, um clone índice do CLL não é detectado na medula óssea do indivíduo (ou na medula óssea superior a 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos. Em algumas modalidades, um clone índice do CLL é avaliado por sequenciamento profundo de IgH. Em algumas modalidades, o clone índice não é detectado em um momento que é igual ou próximo a, ou pelo menos igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 ou 24 meses após a administração das células.

[00311] Em algumas modalidades, um indivíduo exibe doença morfológica se houver blastos maiores ou iguais a 5 % na medula óssea, por exemplo, como detectado por microscopia óptica, como blastos maiores ou iguais a 10 % no osso medula óssea, maior ou igual a 20 % dos blastos na medula óssea, maior ou igual a 30 % dos blastos na medula óssea, maior ou igual a 40 % blastos na medula óssea ou maior ou igual a 50 % blastos na medula óssea a medula óssea. Em algumas modalidades, um indivíduo exibe remissão completa ou clínica se houver menos de 5 % de blastos na medula óssea.

[00312] Em algumas modalidades, um indivíduo tem leucemia. A

extensão da carga da doença pode ser determinada pela avaliação da leucemia residual no sangue ou na medula óssea.

[00313] Em algumas modalidades, um indivíduo exibe doença morfológica se houver blastos maiores ou iguais a 5 % na medula óssea, por exemplo, como detectado por microscopia óptica, como blastos maiores ou iguais a 10 % no osso medula óssea, maior ou igual a 20% dos blastos na medula óssea, maior ou igual a 30 % dos blastos na medula óssea, maior ou igual a 40% blastos na medula óssea ou maior ou igual a 50% blastos na medula óssea a medula óssea. Em algumas modalidades, um indivíduo exibe remissão completa ou clínica se houver menos de 5% de blastos na medula óssea.

[00314] Em algumas modalidades, um indivíduo pode exibir remissão completa, mas uma pequena relação de células leucêmicas residuais morfologicamente indetectáveis (por técnicas de microscopia de luz) está presente. Diz-se que um indivíduo exibe doença residual mínima (MRD) se o indivíduo exibir menos de 5 % de blastos na medula óssea e exibir câncer detectável molecularmente. Em algumas modalidades, o câncer molecularmente detectável pode ser avaliado usando qualquer uma de uma variedade de técnicas moleculares que permitem a detecção sensível de um pequeno número de células. Em alguns aspectos, essas técnicas incluem ensaios de PCR, que podem determinar rearranjos únicos de genes de receptores de células Ig/T ou transcritos de fusão produzidos por translocações cromossômicas. Em algumas modalidades, a citometria de fluxo pode ser usada para identificar células cancerígenas com base em imunofenotipos específicos de leucemia. Em algumas modalidades, a detecção molecular de câncer pode detectar até 1 célula de leucemia em 100.000 células normais. Em algumas modalidades, um indivíduo exibe MRD que é detectável molecularmente se pelo menos ou maior

que 1 célula de leucemia em 100.000 células for detectada, como por PCR ou citometria de fluxo. Em algumas modalidades, a carga de doença de um indivíduo é molecularmente indetectável ou MRD-, de modo que, em alguns casos, nenhuma célula de leucemia é capaz de ser detectada no indivíduo usando técnicas de PCR ou citometria de fluxo.

[00315] Em algumas modalidades, um clone índice da leucemia, por exemplo, CLL, não é detectado no medula óssea do indivíduo (ou na medula óssea superior a 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou mais dos indivíduos tratados de acordo com os métodos. Em algumas modalidades, um clone índice da leucemia, por exemplo, CLL, é avaliada pelo sequenciamento profundo de IGH. Em algumas modalidades, o clone do índice não é detectado em um momento que é igual ou superior a pelo menos igual ou igual a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12, 18 ou 24 meses após a administração das células.

[00316] Em alguns aspectos, a MRD é detectada por citometria de fluxo. A citometria de fluxo pode ser usada para monitorar amostras de medula óssea e de sangue periférico de células cancerígenas. Em aspectos particulares, a citometria de fluxo é usada para detectar ou monitorar a presença de células cancerígenas na medula óssea. Em alguns aspectos, a detecção imune multiparâmetros por citometria de fluxo é usada para detectar células cancerígenas (veja, por exemplo, Coustan-Smith *et al.*, (1998) Lancet 351 : 550-554). Em alguns aspectos, a detecção imune multiparâmetros por citometria de massa é usada para detectar células cancerígenas. Em alguns exemplos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 ou 50 parâmetros podem ser usados para detectar células cancerígenas. Os antígenos utilizados para a detecção são selecionados com base no câncer sendo detectado (Foon e Todd (1986) *Blood* 68: 1 - 31).

[00317] Em alguns exemplos, a medula óssea é colhida por

aspirados ou biópsias da medula óssea, e os linfócitos são isolados para análise. Anticorpos monoclonais e/ou policlonais conjugados a um fluorocromo (por exemplo, isotiocianato de fluoresceína (FITC), fitoeritrina, proteína de clorofila peridinina ou biotina) podem ser usados para detectar epítopos, como desoxinucleotidil transferase terminal (TdT), CD3, CD10, CD11c, CD13, CD14, CD33, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD34, CD45, CD56, CD79b, IgM e/ou KORSA3544, em linfócitos isolados. As células marcadas podem então ser detectadas usando citometria de fluxo, como citometria de fluxo multiparâmetros, ou citometria de massa, para detectar vários epítopos.

[00318] As células linfoides podem ser identificadas e bloqueadas com base em um gráfico de pontos de dispersão de luz e, posteriormente, bloqueadas para identificar populações de células de expressão das características imunofenotípicas de interesse. Epítopos exemplares são apresentados na **Tabela 2** abaixo. Outra classificação imune de leucemias e linfomas é fornecida por Foon e Todd (Blood (1986) 68 (1): 1 - 31). Em alguns aspectos, a avaliação citométrica do fluxo de MRD pode ser alcançada pela quantificação de linfócitos vivos portadores de um ou mais imunofenótipos de CLL (por exemplo, baixa dispersão frente/lado; $CD3^{neg}$; $CD5^{+}$; $CD14^{neg}$; $CD19^{+}$; $CD23^{+}$; $CD45^{+}$; $CD56^{neg}$).

Tabela 2. Características de Imunofenótipo e Citogenética Exemplares		
Doença	**Imunofenótipo**	**Citogenética**
Leucemia Linfocítica Crônica (LLC)	Pan-B+; CD5+; CD23+; CD79b/CD22 fraco; FMC7-; sIg fraco	Trissomia12 del(13)(q14.3) del 11q22-q23 del 17p13 (p53) t(11;14)(q13;q32) rearranjo BCL1/IgH t(14;19)(q32;q13) deleção de IgH (14q32) del(6q) +8q24 +3 +18 del 6q21
Linfoma Linfocítico Pequeno (SLL)	Pan-B+; CD5+; CD23+; CD10-; sIgM+ extremamente fraco	del(6)(q21-23)
Linfoma Linfoplasmocítico	Pan-B+; CD5-; CD10-; cyIgM+	t(9;14)(p13;q32) PAX5/IgH
Linfoma de células do folículo central	Pan-B+; CD10+/-; CD5-; sIg+	t(14;18)(q32;q21)/ Rearr BCL2
Linfoma difuso de células grandes	CD19+; CD22+; CD10-/+; SIg+	mutações t(14;18) e p53 t(3;V)(q27;V)/ variantes BCL6 Rearr c-MYC
Linfoma de Burkitt	Pan-B+; TdT-; CD10+; CD5-; sIgM+	t(8;14)(q24;q32) ou variantes/Rearr c-MYC
Linfoma semelhante ao Burkitt	Pan-B+; TdT-; CD10-/+ CD5-; sIg+	t(8;14) ou variantes t(8;14)+ t(14;18)
Linfoma de células de revestimento	Pan-B^{+}; CD5+; CD23-; CD10-/+; sIgM+ brilhante	t(11;14)(q13;q32)/Rearr BCL1
Linfoma de células B da zona marginal (MZBCL)	pan-B+; CD5-/+; CD10-; CD23-; CD11c+/-; cyIg^{+} (40 % das células), sIgM+ brilhante; sIgD-	fusão t(11;18)(q21;q21)/PI2/MLT: Linfoma de MALT de baixo grau extranodal; doença indolente t(1;14)(p21;q32): Linfoma de MALT extranodal del(7)(q22-31): Splenic MZBCL /+3q: MZBCL nodal, extranodal e Esplênico

+: positivo em >90 % dos casos +/-: positivo em mais do que 50 % dos casos -/+: positivo em menos do que 50 % de cases -: positivo em <10 % dos casos Marcadores de Pan-B: por exemplo, CD19, CD20, CD79a [001] sIG: imunoglobulinas de superfície [002] cyIg: imunoglobulinas citoplásmicas

[00319] Em alguns aspectos, o sequenciamento profundo do local da cadeia pesada de imunoglobulina (IGH) das células B colhidas pode ser usado para detectar a doença residual mínima (MRD). A presença clonal de um rearranjo de IgG específico pode fornecer um marcador para detectar a presença de neoplasias de células B, como CLL ou LNH e/ou presença residual de células malignas. Em alguns aspectos, células como uma população que contém ou suspeita de conter células B são colhidas e isoladas do sangue. Em alguns aspectos, as células são colhidas e isoladas da medula óssea, por exemplo, de aspirados ou biópsias da medula óssea e/ou de outras amostras biológicas. Em alguns aspectos, a amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) da região determinante da complementaridade 3 (CDR3) é alcançada usando iniciadores para sequências altamente conservadas nas regiões V e J do local do gene, que podem ser usadas para identificar populações clonais de células para fins de avaliar a doença residual mínima. Outros métodos para detectar populações clonais, como abordagens de sequenciamento de células únicas, incluindo aquelas que fornecem informações sobre o número de células de uma linhagem específica e/ou que expressam uma cadeia variável específica, como cadeia pesada variável ou sítio de ligação, como uma população clonal, pode ser usado. Em alguns aspectos, o DNA do IGH é amplificado usando iniciadores degenerados ou iniciadores que reconhecem regiões de cadeias variáveis compartilhadas entre diferentes clones celulares, como aquelas que reconhecem o consenso V e a região J de consenso

degenerado da sequência IGH. Uma sequência exemplar da região V é ACACGGCCTCGTGTATTACTGT (SEQ ID NO: 57). Uma sequência de consenso degenerada exemplar da região J é ACCTGAGGAGACGGTGACC(SEQ ID NO: 58).

[00320] O produto da PCR ou o resultado do sequenciamento em alguns aspectos é específico do alelo reorganizado e serve como um marcador clonal para a detecção de MRD. Após a amplificação por PCR da região CDR3, os produtos de PCR podem ser sequenciados para produzir oligonucleotídeos específicos para o paciente construídos como sondas para PCR específico para alelos para detecção sensível de MRD após tratamento de malignidades de células B com terapia de células RAQ-T, por exemplo, CD19 terapia celular RAQ-T. Nos exemplos em que um produto de PCR não é gerado usando os iniciadores de consenso, podem ser utilizados iniciadores específicos da família da região V para a região de estrutura 1.

[00321] Em alguns aspectos, a persistência de células tumorais detectáveis por PCR, como células da malignidade de células B, como LNH ou CLL, como sequências de IGH detectáveis correspondentes às sequências de IGH malignas ou clonais, após o tratamento está associado a um risco aumentado de recaída. Em alguns aspectos, pacientes que são negativos para sequências malignas de IGH após o tratamento (em alguns aspectos, mesmo no contexto de outros critérios que indicam doença progressiva ou apenas uma resposta parcial, como persistência de linfonodos aumentados ou outros critérios que podem em alguns contextos pode estar associado à doença ou à falta de resposta completa) pode ser considerado como tendo uma probabilidade aumentada de SLP ou para entrar em RC ou RC durável ou sobrevida prolongada, em comparação com pacientes com sequências malignas persistentes de IGH. Em algumas

modalidades, essas determinações prognósticas e de estadiamento são particularmente relevantes para tratamentos nos quais a depuração de células malignas é observada dentro de um curto período de tempo após a administração da terapia, por exemplo, em comparação com a resolução de outros sintomas clínicos, como o tamanho dos linfonodos ou outros critérios de preparação. Por exemplo, em alguns desses aspectos, a ausência de IGH detectável ou doença residual mínima em uma amostra como a medula óssea pode ser uma leitura preferida para resposta ou probabilidade de resposta ou durabilidade da mesma, em comparação com outras abordagens de estadiamento ou prognóstico disponíveis. Em alguns aspectos, os resultados do MRD, por exemplo, informações de sequenciamento profundo do IGH, podem informar uma intervenção adicional ou a falta dela. Por exemplo, os métodos e outras modalidades fornecidas em alguns contextos prevêem que um indivíduo considerado negativo para IGH maligno pode, em alguns aspectos, não ser mais tratado ou não ser administrada mais uma dose da terapia fornecida, ou que ao indivíduo ser administrado uma dose mais baixa ou reduzida. Por outro lado, pode ser fornecido ou especificado que um indivíduo que exibe MRD via sequenciamento profundo de IGH seja tratado posteriormente, por exemplo, com a terapia inicialmente administrada em uma dose semelhante ou mais alta ou com um tratamento adicional. Em alguns aspectos, a doença ou condição persiste após a administração da primeira dose e/ou a administração da primeira dose não são suficientes para erradicar a doença ou condição no indivíduo.

[00322] Em algumas modalidades, o método reduz a carga da doença ou condição, por exemplo, número de células tumorais, tamanho do tumor, duração da sobrevivência do paciente ou sobrevida livre de eventos, em maior grau e/ou por um período maior tempo

comparado com a redução que seria observada com um método comparável usando um regime de dosagem alternativo, como aquele em que o indivíduo recebe uma ou mais agentes terapêuticos alternativos e/ou nos quais o indivíduo não recebe uma dose de células e/ou um agente depletor de linfonodos de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos. Em algumas modalidades, a carga de uma doença ou condição no indivíduo é detectada, avaliada ou medida. A carga de doença pode ser detectada em alguns aspectos pela detecção do número total de doenças ou células associadas a doenças, por exemplo, células tumorais, no indivíduo, ou em um órgão, tecido ou fluido corporal do indivíduo, como sangue ou soro. Em alguns aspectos, a sobrevivência do indivíduo, a sobrevivência dentro de um determinado período de tempo, a extensão da sobrevivência, a presença ou a duração da sobrevida livre de eventos ou sem sintomas, ou sobrevida livre de recaída, é avaliada. Em algumas modalidades, qualquer sintoma da doença ou condição é avaliado. Em algumas modalidades, a medida da carga de doença ou condição é especificada.

[00323] Em algumas modalidades, a taxa de sobrevivência livre de eventos ou taxa de sobrevivência geral do indivíduo é melhorada pelos métodos, em comparação com outros métodos, por exemplo, métodos nos quais o indivíduo recebe um ou mais agentes terapêuticos alternativos e/ou um em que o indivíduo não receba uma dose de células e/ou um agente de eliminação de linfonodos de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos. Por exemplo, em algumas modalidades, a taxa ou probabilidade de sobrevida livre de eventos para indivíduos tratados pelos métodos aos 6 meses após a dose é maior do que cerca de 40 %, maior do que cerca de 50 %, maior do que cerca de 60 %, maior do

que cerca de 70 %, maior do que cerca de 80 %, maior do que cerca de 90 % ou maior do que cerca de 95 %. Em alguns aspectos, a taxa de sobrevivência geral é maior do que cerca de 40 %, maior do que cerca de 50 %, maior do que cerca de 60 %, maior do que cerca de 70 %, maior do que cerca de 80 %, maior do que cerca de 90 % ou maior do que cerca de 95 %. Em algumas modalidades, o indivíduo tratado com os métodos exibe sobrevivência livre de eventos, sobrevivência livre de recaída ou sobrevivência por pelo menos 6 meses ou pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 anos. Em algumas modalidades, o tempo para progressão é melhorado, como um tempo para progressão maior do que cerca de 6 meses ou pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 anos.

[00324] Em algumas modalidades, após o tratamento pelo método, a probabilidade de recaída é reduzida em comparação com outros métodos, por exemplo, métodos nos quais o indivíduo recebe um ou mais agentes terapêuticos alternativos e/ou aquele em que o indivíduo não recebe receber uma dose de células e/ou um agente de eliminação de linfonodos de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos. Por exemplo, em algumas modalidades, a probabilidade de recaída aos 6 meses após a primeira dose é menor que cerca de 80 %, menor que cerca de 70 %, menor que cerca de 60 %, menor que cerca de 50 %, menor que cerca de 40 %, menor cerca de 30 %, menos de cerca de 20 % ou menos de cerca de 10 %.

[00325] Em alguns casos, a farmacocinética das células administradas, por exemplo, células transferidas adotivamente, é determinada para avaliar a disponibilidade, por exemplo, biodisponibilidade das células administradas. Os métodos para determinar a farmacocinética das células transferidas adotivamente podem incluir retirar sangue periférico de indivíduos aos quais foram

administradas células modificadas e determinar o número ou relação das células modificadas no sangue periférico. As abordagens para selecionar e/ou isolar células podem incluir o uso de anticorpos específicos para receptores de antígeno quiméricos (RAQ) (por exemplo, Brentjens *et al.*, Sci. Transl. Med. 2013 mar; 5 (177): 177ra38) Protein L (Zheng *et al.*, J. Transl. Med. 2012 fev; 10:29), marcadores epitópicos, como sequências Strep-Tag, introduzidos diretamente em sítios específicos no RAQ, por meio dos quais os reagentes de ligação ao Strep-Tag são usados para avaliar diretamente o RAQ (Liu *et al.* (2016) Nature Biotechnology, 34: 430; pedido de patente internacional Pub. No. WO2015095895) e anticorpos monoclonais que se ligam especificamente a um polipeptídeo RAQ (consulte o pedido de patente internacional Pub. No. WO2014190273). Em alguns casos, genes marcadores extrínsecos podem ser utilizados em conjunto com terapias celulares modificadas para permitir a detecção ou seleção de células e, em alguns casos, também para promover o suicídio celular. Um receptor de fator de crescimento epidérmico truncado (EGFRt) em alguns casos pode ser coexpresso com um transgene de interesse (um RAQ ou RCT) em células transduzidas (veja, por exemplo, a Patente U.S. No. 8.802.374). O EGFRt pode conter um epítopo reconhecido pelo anticorpo cetuximabe (Erbitux®) ou outro anticorpo terapêutico anti-EGFR ou molécula de ligação, que pode ser usado para identificar ou selecionar células que foram modificadas com a construção de EGFRt e outro receptor recombinante, como um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e/ou para eliminar ou separar células de expressão do receptor. Veja, Patente U.S. No. 8.802.374 e Liu *et al.*, Nature Biotech. Abril de 2016; 34 (4): 430-434).

[00326] Em algumas modalidades, o número de C os ells numa amostra biológica obtida do paciente, por exemplo, sangue, podem ser

determinados num período de tempo após a administração da terapia celular, por exemplo, para determinar a farmacocinética das células. Em algumas modalidades, o número de células T RAQ^+, opcionalmente células T RAQ^+ $CD8^+$ e/ou células T RAQ^+ $CD4^+$, detectáveis no sangue do indivíduo, ou na maioria dos indivíduos tratados pelo método, é maior que 1 células por µL, superior a 5 células por µL ou superior a 10 células por µL.

D. Toxicidade

[00327] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos são projetados para ou incluem recursos que resultam em uma taxa mais baixa e/ou menor grau de toxicidade, resultado ou sintoma tóxico, perfil, fator ou propriedade que promove a toxicidade, como um sintoma ou resultado associado ou indicativo de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade, por exemplo, em comparação com a administração de uma terapia celular alternativa, como uma composição celular T RAQ^+ alternativa e/ou uma dose alternativa de células, por exemplo, uma dosagem de células que não é administrada em uma relação definida.

[00328] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos não resultam em uma alta taxa ou probabilidade de toxicidade ou resultados tóxicos, nem reduzem a taxa ou probabilidade de toxicidade ou resultados tóxicos, como neurotoxicidade (NT), síndrome de liberação de citocinas (SLC), como em comparação com outras terapias celulares. Em algumas modalidades, os métodos não resultam em, ou não aumentam o risco de NT grave (NTg), SLC grave (SLCg), síndrome de ativação de macrófagos, síndrome de lise tumoral, febre de pelo menos 38 graus Celsius ou aproximadamente três ou mais dias e um nível plasmático de PCR de pelo menos aproximadamente 20 mg/dL. Em algumas modalidades, maior ou maior do que cerca de 30 %, 35 %, 40 %, 50 %, 55 %, 60 % ou mais

dos indivíduos tratados de acordo com os métodos fornecidos não exibem nenhum grau de SLC ou qualquer grau de neurotoxicidade. Em algumas modalidades, não mais de 50 % dos indivíduos tratados (por exemplo, pelo menos 60 %, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90% ou mais dos indivíduos tratados) exibem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) maior que grau 2 e/ou uma neurotoxicidade superior ao grau 2. Em algumas modalidades, pelo menos 50% dos indivíduos tratados de acordo com o método (por exemplo, pelo menos 60%, pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90% ou mais dos indivíduos tratados) não apresentam um resultado tóxico grave (por exemplo, SLC grave ou neurotoxicidade grave), como não expõem neurotoxicidade grau 3 ou superior e/ou não apresentam SLC grave ou não em um determinado período de tempo após o tratamento, como dentro de uma semana, duas semanas ou um mês após a administração das células. Em algumas modalidades, os parâmetros avaliados para determinar certas toxicidades incluem eventos adversos (EAs), toxicidades limitantes da dose (DLTs), SLC e NT.

[00329] A administração de terapia de células T adotiva, como tratamento com células T que expressam receptores de antígeno quiméricos, pode induzir efeitos ou resultados tóxicos, como síndrome de liberação de citocinas e neurotoxicidade. Em alguns exemplos, esses efeitos ou resultados são paralelos aos altos níveis de citocinas circulantes, que podem estar subjacentes à toxicidade observada.

[00330] Em alguns aspectos, o resultado tóxico é ou está associado ou é indicativo de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou SLC grave (SLCg). A SLC, por exemplo, SLCg, pode ocorrer em alguns casos após a terapia e administração de células T adotivas a indivíduos de outros produtos biológicos. Veja, Davila *et al.*, Sci Transl Med 6, 224ra25 (2014); Brentjens *et al.*, Sci. Transl. Med. 5, 177ra38

(2013); Grupp *et al.*, N. Engl. J. Med. 368, 1509-1518 (2013); e Kochenderfer *et al.*, Blood 119, 2709-2720 (2012); Xu *et al.*, Cancer Letters 343 (2014) 172-78.

[00331] Tipicamente, a SLC é causada por uma resposta imune sistêmica exagerada mediada por, por exemplo, células T, células B, células NK, monócitos e/ou macrófagos. Tais células podem liberar uma grande quantidade de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas. As citocinas podem desencadear uma resposta inflamatória aguda e/ou induzir danos aos órgãos endoteliais, que podem resultar em vazamento microvascular, insuficiência cardíaca ou morte. A SLC grave e com risco de vida pode levar a infiltração pulmonar e lesão pulmonar, insuficiência renal ou coagulação intravascular disseminada. Outras toxicidades graves e com risco de vida podem incluir toxicidade cardíaca, dificuldade respiratória, toxicidade neurológica e/ou insuficiência hepática.

[00332] A SLC pode ser tratada usando terapia anti-inflamatória, como uma terapia anti-IL-6, por exemplo, anticorpo anti-IL-6, por exemplo, tocilizumabe ou antibióticos ou outros agentes, conforme descrito. Resultados, sinais e sintomas da SLC são conhecidos e incluem os aqui descritos. Em algumas modalidades, onde um regime de dosagem ou administração em particular afeta ou não afeta um dado resultado, sinal ou sintoma associado à SLC, resultados, sinais e sintomas específicos e/ou quantidades ou graus dos mesmos podem ser especificados.

[00333] No contexto da administração de células de expressão de RAQ, a SLC geralmente ocorre 6 a 20 dias após a infusão de células de expressão de um RAQ. Veja, Xu *et al.*, Cancer Letters 343 (2014) 172-78. Em alguns casos, a SLC ocorre menos de 6 dias ou mais de 20 dias após a infusão de células T RAQ. A incidência e o momento da SLC podem estar relacionados aos níveis basais de citocinas ou carga

tumoral no momento da infusão. Comumente, a SLC envolve níveis séricos elevados de interferon (IFN)-γ, fator de necrose tumoral (TNF)-α e/ou interleucina (IL)-2. Outras citocinas que podem ser rapidamente induzidas na SLC são IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10.

[00334] Resultados exemplares associados à SLC incluem febre, rigidez, calafrios, hipotensão, dispnéia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), encefalopatia, elevação de ALT/AST, insuficiência renal, distúrbios cardíacos, hipoxia, distúrbios neurológicos e morte. As complicações neurológicas incluem delírio, atividade convulsiva, confusão, dificuldade em encontrar palavras, afasia e/ou obturação. Outros resultados relacionados à SLC incluem fadiga, náusea, dor de cabeça, convulsão, taquicardia, mialgias, erupção cutânea, síndrome do vazamento vascular agudo, comprometimento da função hepática e insuficiência renal. Em alguns aspectos, a SLC está associada a um aumento de um ou mais fatores como ferritina sérica, dímero-d, aminotransferases, lactato desidrogenase e triglicerídeos, ou hipofibrinogenemia ou hepatoesplenomegalia. Outros sinais ou sintomas exemplares associados à SLC incluem instabilidade hemodinâmica, neutropenia febril, aumento da proteína C reativa (PCR) sérica, alterações nos parâmetros de coagulação (por exemplo, relação normalizada internacional (INR), tempo de protrombina (PTI) e/ou fibrinogênio)), alterações na função cardíaca e de outros órgãos e/ou contagem absoluta de neutrófilos (CAN).

[00335] Em algumas modalidades, os resultados associados à SLC incluem um ou mais dos seguintes: febre persistente, por exemplo, febre de uma temperatura especificada, por exemplo, maior que a ou cerca de 38 graus Celsius, por dois ou mais, por exemplo, três ou mais, por exemplo, quatro ou mais dias ou por pelo menos três dias consecutivos; febre maior ou igual a 38 graus Celsius; elevação de

citocinas, como uma alteração máxima de dobra, por exemplo, de pelo menos cerca de 75, em comparação com os níveis de pré-tratamento de pelo menos duas citocinas (por exemplo, pelo menos dois do grupo que consiste em interferon gama (IFNγ), GM -CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, fracktalkine e IL-5 e/ou fator de necrose tumoral alfa (TNFα)) ou uma alteração máxima dobra, por exemplo, de pelo menos pelo menos cerca de 250 pelo menos uma dessas citocinas; e/ou pelo menos um sinal clínico de toxicidade, como hipotensão (por exemplo, conforme medido por pelo menos um pressor vasoativo intravenoso); níveis de hipoxia (por exemplo, níveis plasmáticos de oxigênio (PO2) inferiores a cerca de 90 %); e/ou um ou mais distúrbios neurológicos (incluindo alterações do estado mental, obtundação e convulsões).

[00336] Resultados exemplares relacionados à SLC incluem níveis séricos aumentados ou altos de um ou mais fatores, incluindo citocinas e quimiocinas e outros fatores associados à SLC. Resultados exemplares incluem ainda aumentos na síntese ou secreção de um ou mais desses fatores. Essa síntese ou secreção pode ser pela célula T ou uma célula que interage com a célula T, como uma célula imune inata ou célula B.

[00337] Em algumas modalidades, os fatores séricos associados à SLC ou resultados relacionados à SLC incluem citocinas inflamatórias e/ou quimiocinas, incluindo interferon gama (IFN-γ), TNF-α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, sIL-2Ra, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), proteína inflamatória de macrófagos (PIM)-1, fator de necrose tumoral alfa (TNFα), IL-6 e IL-10, IL-1β, IL-8, IL-2, MIP-1, Flt-3L, fracktalkine e/ou IL-5. Em algumas modalidades, o fator ou resultado inclui a proteína C reativa (PCR). Além de ser um fator de risco precoce e facilmente mensurável para a SLC, a CRP também é um marcador para a expansão celular. Em algumas modalidades, os indivíduos que são medidos para ter altos

níveis de PCR, como ≥ 15 mg/dL, têm SLC. Em algumas modalidades, os indivíduos que são medidos para ter altos níveis de CRP não têm SLC. Em algumas modalidades, uma medida de SLC inclui uma medida de CRP e outro fator indicativo de SLC.

[00338] Em algumas modalidades, uma ou mais citocinas ou quimiocinas inflamatórias são monitoradas antes, durante ou após o tratamento com RAQ. Em alguns aspectos, as uma ou mais citocinas ou quimiocinas incluem IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, sIL- 2Rα, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) ou proteína inflamatória de macrófagos (PIM). Em algumas modalidades, IFN-γ, TNF-α e IL-6 são monitorados.

[00339] Os critérios de SLC que parecem correlacionar-se com o início da SLC para prever quais pacientes têm maior risco de desenvolver SLCg foram desenvolvidos (consulte Davilla *et al.* Science translational science. 2014; 6 (224): 224ra25). Os fatores incluem febre, hipoxia, hipotensão, alterações neurológicas, níveis séricos elevados de citocinas inflamatórias, como um conjunto de sete citocinas (IFNγ, IL-5, IL-6, IL-10, Flt-3L, fractalkine e GM-CSF) cuja elevação induzida pelo tratamento pode correlacionar bem com carga de tumor pré-tratamento e sintomas de SLCg. Outras diretrizes sobre o diagnóstico e tratamento da SLC são conhecidas (veja, por exemplo, Lee et al, Blood. 2014; 124 (2): 188-95). Em algumas modalidades, os critérios refletivos do grau de SLC são os detalhados na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3 : Critérios de Classificação Exemplares para SLC

Grau	**Descrição dos Sintomas**
1 Suave	Não apresenta risco de vida, requer apenas tratamento sintomático, como antipiréticos e antieméticos (por exemplo, febre, náusea, fadiga, dor de cabeça, mialgias, mal-estar)

2 Moderado	Exigir e responder a intervenções moderadas: • Necessidade de oxigênio <40 %, ou • Hipotensão responsiva a fluidos ou baixa dose de um único vasopressor, ou • Toxicidade para órgãos de grau 2 (por CTCAE v4.0)
3 Grave	Exigir e responder a intervenções agressivas: • Necessidade de oxigênio <40 %, ou • Hipotensão que requer alta dose de um vasopressor único (por exemplo, noradrenalina ≥ 20 µg/kg/min, dopamina ≥ 10 µg/kg/min, fenilefrina ≥ 200 µg/kg/min ou epinefrina ≥ 10 µg/kg/min) ou • Hipotensão que requer múltiplos vasopressores (por exemplo, vasopressina + um dos agentes acima, ou vasopressores combinados equivalentes a ≥ 20 µg/kg/min de norepinefrina) ou • Toxicidade para órgãos grau 3 ou transaminite grau 4 (por CTCAE v4.0)
4 Com risco de vida	Com risco de vida: • Requisito para suporte do ventilador, ou • Toxicidade para órgãos grau 4 (excluindo transaminite)
5 Fatal	Morte

[00340] Em algumas modalidades, um indivíduo é considerado como desenvolvendo "SLC grave" ("SLCg") em resposta ou secundário à administração de uma terapia celular ou dose de células da mesma, se, após a administração, o indivíduo exibir: (1) febre de pelo menos 38 graus Celsius por pelo menos três dias; (2) elevação de citocinas que inclui (a) uma alteração máxima de pelo menos 75 por pelo menos dois dos sete grupos seguintes de sete citocinas em comparação com o nível imediatamente após a administração: interferon gama (IFNγ), GM-CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, fracktalkine e IL-5 e/ou (b) uma alteração máxima de pelo menos 250 para pelo menos um dos sete grupos de sete citocinas a seguir ao nível imediatamente após a administração : interferon gama (IFNγ), GM-CSF, IL-6, IL-10,

Flt-3L, fracktalkine e IL-5; e (c) pelo menos um sinal clínico de toxicidade, como hipotensão (exigindo pelo menos um pressor vasoativo intravenoso) ou hipoxia (PO_2 <90 %) ou um ou mais distúrbios neurológicos (incluindo alterações do estado mental, obtundação e/convulsões). Em algumas modalidades, a SLC grave inclui uma SLC com grau 3 ou superior, como estabelecido na **Tabela 3**.

[00341] Em algumas modalidades, os resultados associados à SLC grave ou SLC grau 3 ou superior, como o grau 4 ou superior, incluem um ou mais dos seguintes: febre persistente, por exemplo, febre de uma temperatura especificada, por exemplo, maior que em ou próximo a 38 graus Celsius, por dois ou mais, por exemplo, três ou mais, por exemplo, quatro ou mais dias ou por pelo menos três dias consecutivos; febre maior ou igual a 38 graus Celsius; elevação de citocinas, como uma alteração máxima de dobra, por exemplo, de pelo menos cerca de 75, em comparação com os níveis de pré-tratamento de pelo menos duas citocinas (por exemplo, pelo menos dois do grupo que consiste em interferon gama (IFNγ), GM -CSF, IL-6, IL-10, Flt-3L, fracktalkine e IL-5 e/ou fator de necrose tumoral alfa (TNFα)) ou uma alteração máxima dobra, por exemplo, de pelo menos pelo menos cerca de 250 pelo menos uma dessas citocinas; e/ou pelo menos um sinal clínico de toxicidade, como hipotensão (por exemplo, conforme medido por pelo menos um pressor vasoativo intravenoso); níveis de hipoxia (por exemplo, níveis plasmáticos de oxigênio (PO_2) inferiores a cerca de 90 %); e/ou um ou mais distúrbios neurológicos (incluindo alterações do estado mental, obtundação e convulsões). Em algumas modalidades, a SLC grave inclui a SLC que requer gerenciamento ou cuidados na unidade de terapia intensiva (UTI).

[00342] Em algumas modalidades, a SLC, como a SLC grave, abrange uma combinação de (1) febre persistente (febre de pelo

menos 38 graus Celsius por pelo menos três dias) e (2) um nível sérico de PCR de pelo menos a ou cerca de 20 mg/dL. Em algumas modalidades, a SLC engloba hipotensão que requer o uso de dois ou mais vasopressores ou falha respiratória que requer ventilação mecânica. Em algumas modalidades, a dosagem de vasopressores é aumentada em uma segunda administração ou subsequente.

[00343] Em algumas modalidades, a SLC grave ou a SLC grau 3 engloba um aumento na alanina aminotransferase, um aumento na aspartato aminotransferase, calafrios, neutropenia febril, dor de cabeça, disfunção ventricular esquerda, encefalopatia, hidrocefalia e/ou tremor.

[00344] O método de medir ou detectar os vários resultados pode ser especificado.

[00345] Em alguns aspectos, o resultado tóxico é ou está associado à neurotoxicidade. Em algumas modalidades, os sintomas associados a um risco clínico de neurotoxicidade incluem confusão, delírio, afasia, afasia expressiva, obtundação, mioclonia, letargia, estado mental alterado, convulsões, atividade semelhante a convulsões, convulsões (opcionalmente como confirmado pelo eletroencefalograma [EEG]), níveis elevados de beta amiloide (Aβ), níveis elevados de glutamato e níveis elevados de radicais de oxigênio. Em algumas modalidades, a neurotoxicidade é classificada com base na gravidade (por exemplo, usando uma escala de grau 1 - 5 (veja, por exemplo, Guido Cavaletti and Paola Marmiroli Nature Reviews Neurology 6, 657-666 (dezembro de 2010); National Cancer Institute - Critérios comuns de toxicidade versão 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

[00346] Em alguns casos, os sintomas neurológicos podem ser os primeiros sintomas da SLCg. Em algumas modalidades, os sintomas neurológicos são vistos iniciando 5 a 7 dias após a infusão da terapia celular. Em algumas modalidades, a duração das alterações

neurológicas pode variar de 3 a 19 dias. Em alguns casos, a recuperação das alterações neurológicas ocorre após a resolução de outros sintomas da SLCg. Em algumas modalidades, o tempo ou o grau de resolução das alterações neurológicas não é acelerado pelo tratamento com anti-IL-6 e/ou esteroide (s).

[00347] Em algumas modalidades, considera-se que um indivíduo desenvolve "neurotoxicidade grave" em resposta ou secundária à administração de uma terapia celular ou dose de células dela, se, após a administração, o indivíduo exibir sintomas que limitam o autocuidado (por exemplo, tomar banho, vestir e despir, alimentar, usar o banheiro, tomar medicamentos) dentre: 1) sintomas de neuropatia motora periférica, incluindo inflamação ou degeneração dos nervos motores periféricos; 2) sintomas de neuropatia sensorial periférica, incluindo inflamação ou degeneração dos nervos sensoriais periféricos, disestesia, como distorção da percepção sensorial, resultando em uma sensação anormal e desagradável, neuralgia, como sensação dolorosa intensa ao longo de um nervo ou grupo de nervos e/ou parestesia, como distúrbios funcionais dos neurônios sensoriais, resultando em sensações cutâneas anormais de formigamento, dormência, pressão, frio e calor na ausência de estímulo. Em algumas modalidades, a neurotoxicidade grave inclui neurotoxicidade com um grau de 3 ou superior, como estabelecido na Tabela 4.

Tabela 4: Critérios de Classificação Exemplares para neurotoxidade

Grau	**Descrição dos Sintomas**
1 Asintomático ou Suave	Sintomas leves ou assintomáticos
2 Moderado	Presença de sintomas que limitam as atividades instrumentais da vida diária (AVD), como preparar refeições, fazer compras ou comprar roupas, usar o telefone, administrar dinheiro

3 Grave	Presença de sintomas que limitam as AVDs de autocuidado, como tomar banho, vestir-se e despir-se, alimentar-se, usar o banheiro, tomar medicamentos
4 Com risco de vida	Sintomas com risco de vida, exigindo intervenção urgente
5 Fatal	Morte

[00348] Em algumas modalidades, os métodos reduzem os sintomas associados à SLC ou neurotoxicidade em comparação com outros métodos. Em alguns aspectos, os métodos fornecidos reduzem sintomas, resultados ou fatores associados à SLC, incluindo sintomas, resultados ou fatores associados à SLC grave ou SLC grau 3 ou superior, em comparação com outros métodos. Por exemplo, os indivíduos tratados de acordo com os presentes métodos podem não ter detectáveis e/ou apresentar sintomas, resultados ou fatores reduzidos de SLC, por exemplo, SLC grave ou SLC grau 3 ou superior, como qualquer um descrito, por exemplo, estabelecido na **Tabela 3**. Em algumas modalidades, os indivíduos tratados de acordo com os presentes métodos podem ter sintomas reduzidos de neurotoxicidade, como fraqueza ou dormência nos membros, perda de memória, visão e/ou intelecto, comportamentos obsessivos e/ou compulsivos incontroláveis, delírios, dor de cabeça, problemas cognitivos e comportamentais, incluindo perda de controle motor, deterioração cognitiva e disfunção do sistema nervoso autônomo e disfunção sexual, em comparação com indivíduos tratados por outros métodos. Em algumas modalidades, os indivíduos tratados de acordo com os presentes métodos podem ter sintomas reduzidos associados à neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, disetesia, neuralgia ou parestesia.

[00349] Em algumas modalidades, os métodos reduzem os resultados associados à neurotoxicidade, incluindo danos ao sistema

nervoso e/ou cérebro, como a morte de neurônios. Em alguns aspectos, os métodos reduzem o nível de fatores associados à neurotoxicidade, como beta-amiloide (Aβ), glutamato e radicais de oxigênio.

[00350] Em algumas modalidades, o resultado da toxicidade é uma toxicidade limitadora de dose (DLT). Em algumas modalidades, o resultado tóxico é uma toxicidade limitadora de dose. Em algumas modalidades, o resultado tóxico é a ausência de uma toxicidade limitadora de dose. Em algumas modalidades, uma toxicidade limitadora de dose (DLT) é definida como qualquer toxicidade de grau 3 ou superior, avaliada por quaisquer diretrizes conhecidas ou publicadas para avaliar a toxicidade específica, como qualquer uma descrita acima e incluindo o Common Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versão 4.0.

[00351] Em algumas modalidades, a baixa taxa, risco ou probabilidade de desenvolver uma toxicidade, por exemplo, SLC ou neurotoxicidade ou SLC grave ou neurotoxicidade, por exemplo, SLC ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, observada com a administração de uma dose de células T de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, permite a administração da terapia celular em nível ambulatorial. Em algumas modalidades, a administração da terapia celular, por exemplo, A dose de células T (por exemplo, células T RAQ^+), de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é realizada em nível ambulatorial ou não requer admissão do paciente no hospital, como admissão para o hospital que exige um pernoite.

[00352] Em alguns aspectos, os indivíduos administraram a terapia celular, por exemplo, A dose de células T (por exemplo, células T RAQ^+) de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de

fabricação ou composições fornecidos, incluindo indivíduos tratados em regime ambulatorial, não recebe intervenção para tratar qualquer toxicidade antes ou com administração da dose celular, a menos ou até que o indivíduo exiba um sinal ou sintoma de uma toxicidade, tal como uma neurotoxicidade ou SLC. Agentes exemplares para tratamento, atraso, atenuação ou melhoria de uma toxicidade são descritos na Seção II.

[00353] Em algumas modalidades, se um indivíduo administrou a terapia celular, por exemplo, a dose de células T (por exemplo, células T RAQ+), incluindo indivíduos tratados em regime ambulatorial, exibe febre que o indivíduo recebe ou é instruído a receber ou administrar um tratamento para reduzir a febre. Em algumas modalidades, a febre no indivíduo é caracterizada como uma temperatura corporal do indivíduo que é (ou é medida em) a ou acima de um certo nível ou temperatura limite. Em alguns aspectos, a temperatura limite é aquela associada a pelo menos uma febre baixa, com pelo menos uma febre moderada e/ou com pelo menos uma febre de alto grau. Em algumas modalidades, a temperatura limite é uma temperatura ou faixa específica. Por exemplo, a temperatura limite pode ser a ou de cerca de ou pelo menos a ou cerca de 38, 39, 40, 41 ou 42 graus Celsius, e/ou pode ser uma faixa de a ou cerca de 38 graus Celsius a ou cerca de 39 graus Celsius, uma faixa de a ou cerca de 39 graus Celsius a ou cerca de 40 graus Celsius, um faixa de cerca de a ou cerca de 40 graus Celsius a ou cerca de 41 graus, ou uma faixa de 41 graus Celsius a ou cerca de 42 graus Celsius ou a ou cerca de 42 graus Celsius.

[00354] Em algumas modalidades, o tratamento projetado para reduzir a febre inclui tratamento com um antipirético. Um antipirético pode incluir qualquer agente, por exemplo, composto, composição ou ingrediente, que reduza a febre, como um dentre qualquer número de

agentes conhecidos por ter efeitos antipiréticos, como NSAIDs (como ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e nimesulida), salicilatos, tais como aspirina, salicilato de colina, salicilato de magnésio e salicilato de sódio, paracetamol, acetaminofeno, Metamizol, Nabumetona, Phenaxona, antipirina, febrifugos. Em algumas modalidades, o antipirético é acetaminofeno. Em algumas modalidades, o acetaminofeno pode ser administrado na dose de 12,5 mg/kg por via oral ou intravenosa até a cada quatro horas. Em algumas modalidades, é ou compreende ibuprofeno ou aspirina.

[00355] Em algumas modalidades, se a febre é uma febre prolongada, o indivíduo recebe um tratamento alternativo para o tratamento da toxicidade, como qualquer um descrito na Seção II abaixo. Para indivíduos tratados ambulatorialmente, o indivíduo é instruído a retornar ao hospital se o indivíduo tiver e/ou estiver determinado a ou tiver febre prolongada. Em algumas modalidades, o indivíduo tem, e/ou é determinado ou considerado como tendo uma febre prolongada se ele exibir uma febre igual ou acima da temperatura limite relevante e onde a febre ou a temperatura corporal do indivíduo não for reduzida, ou não é reduzido em ou em mais do que uma quantidade especificada (por exemplo, em mais de 1 °C e geralmente não varia em cerca de 0,5 °C, 0,4 °C, 0,3 °C ou 0,2 °C), após um tratamento especificado, como um tratamento projetado para reduzir a febre, como o tratamento com um antipirético, por exemplo, NSAID ou salicilatos, por exemplo, ibuprofeno, acetaminofeno ou aspirina. Por exemplo, um indivíduo é considerado como tendo uma febre prolongada se ele exibir ou estiver determinado a exibir uma febre de pelo menos a ou cerca de 38 ou 39 graus Celsius, ou aproximadamente, que não é reduzido nem é mais reduzido do que a ou cerca de 0,5 °C, 0,4 °C, 0,3 °C ou 0,2 °C, ou por a ou cerca de 1 %, 2 %, 3 %, 4 % ou 5 %, durante um período de 6 horas, durante um

período de 8 horas, ou durante um período de 12 horas, ou durante um período de 24 horas, mesmo após o tratamento com antipiréticos, como o acetaminofeno. Em algumas modalidades, a dosagem do antipirético é uma dosagem normalmente eficaz em tal indivíduo para reduzir a febre ou febre de um tipo particular, como febre associada a uma infecção bacteriana ou viral, por exemplo, uma infecção localizada ou sistêmica.

[00356] Em algumas modalidades, o indivíduo tem, e/ou é determinado ou considerado como tendo uma febre prolongada se ele exibir uma febre na temperatura limiar relevante ou acima dela e onde a febre ou a temperatura corporal do indivíduo não flutua cerca de, ou mais do que cerca de 1 °C, e geralmente não flutua cerca de, ou mais do que cerca de 0,5 °C, 0,4 °C, 0,3 °C ou 0,2 °C. Essa ausência de flutuação acima ou em determinada quantidade geralmente é medida durante um determinado período de tempo (como um período de 24 horas, 12 horas, 8 horas, 6 horas, 3 horas ou 1 hora de duração), que pode ser medido a partir do primeiro sinal de febre ou da primeira temperatura acima do limiar indicado). Por exemplo, em algumas modalidades, um indivíduo é considerado ou determinado como exibindo febre prolongada se ele exibir uma febre de pelo menos aproximadamente ou aproximadamente ou pelo menos aproximadamente 38 ou 39 graus Celsius, o que não varia de temperatura mais do que a ou cerca de 0,5 °C, 0,4 °C, 0,3 °C ou 0,2 °C, durante um período de 6 horas, durante um período de 8 horas, ou durante um período de 12 horas ou durante um período de 24 horas.

[00357] Em algumas modalidades, a febre é uma febre prolongada; em alguns aspectos, o indivíduo é tratado no momento em que um indivíduo foi determinado como tendo uma febre prolongada, como dentro de uma, duas, três, quatro, cinco seis ou menos horas dessa determinação ou da primeira determinação após a terapia inicial com

potencial para induzir a toxicidade, como a terapia celular, como a dose de células T, por exemplo, células T RAQ^+.

[00358] Em algumas modalidades, uma ou mais intervenções ou agentes para o tratamento da toxicidade, como terapias de direcionamento de toxicidade, são administrados no momento em que ou imediatamente após o qual o indivíduo é determinado ou confirmado (como é o primeiro determinado ou confirmado) exibe febre prolongada, por exemplo, conforme medido de acordo com qualquer uma das modalidades mencionadas acima. Em algumas modalidades, a uma ou mais terapias de direcionamento de toxicidade é administrada dentro de um certo período de tempo de tal confirmação ou determinação, como 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas ou 8 horas deste.

E. Biomarcadores, Analisados ou Parâmetros

[00359] Entre os métodos fornecidos, estão os métodos de avaliação de risco para o desenvolvimento de toxicidade associada à terapia celular em um indivíduo que envolve avaliar ou detectar biomarcadores (por exemplo, analisados) ou parâmetros que estão associados à toxicidade, por exemplo, neurotoxicidade, como neurotoxicidade grave e/ou SLC, como SLC grave. Também entre os métodos fornecidos, estão os métodos para avaliar a probabilidade de resposta a uma terapia celular em um indivíduo que envolve avaliar ou detectar biomarcadores (por exemplo, analisados) ou parâmetros associados a um resultado de resposta, como resposta objetiva incluindo resposta completa (RC) e resposta parcial (RP). Em algumas modalidades, o resultado da resposta associada inclui resposta durável, como uma resposta durável por 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses ou mais, após a resposta inicial.

[00360] Em algumas modalidades, os métodos envolvem avaliar ou detectar a presença ou ausência de um ou um painel de

biomarcadores (por exemplo, analisados) e/ou parâmetros (por exemplo, concentração, quantidade, nível ou atividade) associados a um ou um painel de biomarcadores (por exemplo, analisados). Em alguns casos, os métodos podem incluir a comparação de um ou mais parâmetros com um valor de referência específico, como um nível limiar (também chamado de "valor limiar"), por exemplo, aqueles associados a um risco de desenvolver toxicidade ou aqueles associados a uma resposta específica, como RO, RC ou RP, ou resposta durável, como uma resposta durável por 3 meses, 6 meses, 9 meses 12 meses ou mais, após a resposta inicial. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a seleção de indivíduos para tratamento com uma terapia celular com base na avaliação da presença ou ausência do biomarcador e/ou comparação dos biomarcadores com um valor de referência ou nível limiar do biomarcador. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a administração de um agente ou terapia que pode tratar, prevenir, retardar e/ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade, por exemplo, com base na avaliação da presença ou ausência do biomarcador e/ou comparação do biomarcadores para um valor de referência ou nível limiar do biomarcador.

[00361] Em algumas modalidades, os métodos envolvem avaliar a probabilidade de resposta do indivíduo ou o risco de desenvolvimento de uma toxicidade, após administração de uma terapia celular. Em algumas modalidades, os métodos envolvem avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da

administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas. Em alguns aspectos, os métodos envolvem a comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando desse modo o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular. Em alguns aspectos, as comparações podem ser usadas para determinar a probabilidade de resposta do indivíduo ou o risco de desenvolvimento de uma toxicidade, após a administração de uma terapia celular.

[00362] Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a seleção de indivíduos para tratamento com uma terapia celular, como uma dose específica de terapia celular, incluindo a administração de uma dose específica de terapia celular, como os descritos aqui, por exemplo, na Seção IA e IB, com base na avaliação da presença ou ausência do biomarcador e/ou comparação dos biomarcadores com um valor de referência ou nível limiar do biomarcador. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem a seleção de indivíduos para tratamento com um agente adicional, como um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade, com base na avaliação da presença ou ausência do biomarcador e/ou comparação dos biomarcadores com um valor de referência ou nível limiar do biomarcador.

[00363] Em algumas modalidades, o parâmetro é ou inclui atributos, fatores, características do paciente e/ou a doença ou condição. Em algumas modalidades, o parâmetro é um parâmetro relacionado à carga tumororal, por exemplo, uma medição da carga tumororal. Em alguns aspectos, os métodos também envolvem monitoramento adicional do indivíduo em busca de possíveis sintomas de toxicidade

com base no risco de toxicidade determinado pela avaliação da presença ou ausência do biomarcador e/ou comparação dos biomarcadores com um valor de referência ou nível limiar da Em alguns aspectos, uma amostra biológica, por exemplo, amostra de sangue ou amostra de tecido do indivíduo, pode ser obtida para detectar a presença ou ausência de um biomarcador (por exemplo, analisado), como para detectar ou medir um parâmetro (por exemplo, concentração, quantidade, nível ou atividade) do biomarcador e/ou avaliação da presença de um biomarcador, para análise, correlação e/ou detecção de resultados e/ou toxicidades particulares. Em algumas modalidades, certos parâmetros fisiológicos ou biológicos associados a um biomarcador, incluindo a expressão de biomarcadores e/ou parâmetros clínicos e laboratoriais, podem ser avaliados, a partir de uma amostra biológica, por exemplo, sangue, de indivíduos antes ou após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, biomarcadores de expressão ou analisados e/ou parâmetros clínicos e laboratoriais, podem ser avaliados a partir de amostra biológica, por exemplo, sangue, de indivíduos antes da administração da terapia celular (pré-tratamento). Em algumas modalidades, biomarcadores de expressão ou analisados e/ou parâmetros clínicos e laboratoriais, podem ser avaliados a partir de uma amostra biológica, por exemplo, sangue, de indivíduos após a administração da terapia celular (pós-tratamento). Em algumas modalidades, a concentração, quantidade, nível ou atividade de biomarcadores (por exemplo, analisados) e/ou parâmetros clínicos e laboratoriais podem ser avaliados em um ou mais momentos antes ou após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, o pico de concentração, quantidade, nível ou atividade de biomarcadores (por exemplo, analisados) e/ou parâmetros clínicos e laboratoriais durante um período de tempo especificado também

podem ser determinados.

[00364] Em algumas modalidades, um biomarcador ou um analisado é uma característica objetivamente mensurável ou uma molécula expressa por ou em uma amostra biológica, incluindo células, que podem ser indicativas ou associadas a um estado ou fenômeno específico, como um processo biológico, um resultado terapêutico, um fenótipo celular ou um estado doente. Em alguns aspectos, um biomarcador ou analisado ou parâmetros associados a um biomarcador ou analisado podem ser medidos ou detectados. Por exemplo, a presença ou ausência de expressão de um biomarcador ou analisado, pode ser detectada. Em alguns aspectos, os parâmetros como concentração, quantidade, nível ou atividade do biomarcador ou analisado podem ser medidos ou detectados. Em algumas modalidades, a presença, ausência, expressão, concentração, quantidade, nível e/ou atividade do biomarcador pode ser associada a, correlacionada com, indicativa e/ou preditiva de estados particulares, como resultados terapêuticos específicos ou estado do indivíduo. Em alguns aspectos, a presença, ausência, expressão, concentração, quantidade, nível e/ou atividade do biomarcador ou analisado, como qualquer um descrito aqui, pode ser usada para avaliar a probabilidade de um resultado ou estado específico, como um determinado resultado terapêutico, incluindo resultado de resposta ou resultado de toxicidade. Em algumas modalidades, biomarcadores exemplares incluem citocinas, moléculas de superfície celular, quimiocinas, receptores, receptores solúveis, proteínas séricas solúveis e/ou produtos de degradação. Em algumas modalidades, biomarcadores ou analisados também podem incluir atributos particulares, fatores, características do paciente e/ou a doença ou condição ou fatores indicativos do estado do paciente e/ou da doença ou condição do paciente (incluindo a carga da doença) e/ou parâmetros clínicos ou laboratoriais.

[00365] Em algumas modalidades, os biomarcadores podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros biomarcadores, como em um painel de biomarcadores. Em algumas modalidades, a expressão de biomarcadores particulares pode ser correlacionada com resultados ou toxicidades particulares, por exemplo, desenvolvimento de neurotoxicidade. Em algumas modalidades, biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, que podem ser avaliados incluem Lactato desidrogenase (LDH), ferritina, proteína C-reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6), IL-7, IL- 8, IL-10, IL-15, IL-16, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interferon alfa 2 (IFN-α2), proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória macrofágica 1 alfa (MIP-1α), proteína inflamatória macrofágica 1 beta (MIP-1β), Eotaxina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), receptor alfa de IL-1 (IL-1Rα), IL-1β, proteína induzível por IFN-γ 10 (IP-10), perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina). Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo parâmetros dos mesmos, incluem LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β. Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, incluem ferritina, CRP, dímero D, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α. Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, incluem ferritina, CRP, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α ou MIP-1β.

[00366] Em algumas modalidades, os métodos incluem detectar a presença ou ausência de um ou mais biomarcadores, como um parâmetro (por exemplo, concentração, quantidade, nível ou atividade) associado a um ou mais biomarcadores, nos quais o um ou mais biomarcadores são selecionados entre Lactato desidrogenase (LDH), ferritina, proteína C reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, necrose tumoral fator alfa (TNF-α), interferon alfa 2

(IFN-α2), proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos 1 alfa (MIP-1α), proteína inflamatória de macrófagos 1 beta (MIP-1β), Eotaxina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), receptor alfa de IL-1 (IL-1Rα), IL-1β, proteína induzível por IFN-γ 10 (IP-10), perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[00367] Em algumas modalidades, o parâmetro que é avaliado é ou inclui atributos, fatores, características do paciente e/ou a doença ou condição e/ou expressão de biomarcadores. Em algumas modalidades, o parâmetro é ou inclui um ou mais fatores indicativos da paciente e/ou a doença ou condição do paciente. Em algumas modalidades, o parâmetro é indicativo da carga tumororal. Em algumas modalidades, o fator indicativo da carga tumororal é uma medida volumétrica do (s) tumor (es). Em algumas modalidades, a medida volumétrica é uma medida da (s) lesão (ões), como tamanho do tumor, diâmetro do tumor, volume do tumor, massa do tumor, carga ou volume do tumor, edema relacionado ao tumor, edema relacionado ao tumor, necrose relacionada ao tumor e/ou número ou extensão de metástases. Em algumas modalidades, a medida volumétrica do tumor é uma medida bidimensional. Por exemplo, em algumas modalidades, a área da (s) lesão (ões) é calculada como o produto do diâmetro mais longo e do diâmetro perpendicular mais longo de todos os tumores mensuráveis. Em alguns casos, a medida volumétrica do tumor é uma medida unidimensional. Em alguns casos, o tamanho das lesões mensuráveis é avaliado como o maior diâmetro. Em algumas modalidades, a soma dos produtos de diâmetros (SPD), diâmetros de tumor mais longos (LD), soma dos diâmetros de tumor mais longos (SLD), necrose, volume de tumor, volume de necrose, relação necrose-tumor (NTR), edema peritumoral (PTE) e a relação edema-tumor (ETR) é medida.

[00368] Métodos exemplares para medir e avaliar a carga tumoral incluem aqueles descritos em, por exemplo, Carceller *et al.*, Pediatr Blood Cancer. (2016) 63 (8): 1400-1406 e Eisenhauer *et al.*, Eur J. Cancer. (2009) 45 (2): 228-247. Em algumas modalidades, o volumétrico é uma soma dos produtos de diâmetros (SPD) medidos determinando a soma dos produtos dos maiores diâmetros perpendiculares de todos os tumores mensuráveis. Em alguns aspectos, o tumor ou lesão é medido em uma dimensão com o maior diâmetro (LD) e/ou determinando a soma dos diâmetros mais longos do tumor (SLD) de todas as lesões mensuráveis. Em algumas modalidades, a medida volumétrica de tumor é uma quantificação volumétrica de necrose tumoral, como volume de necrose e/ou relação necrose-tumor (NTR), veja, Monsky *et al.*, Anticancer Res. (2012) 32 (11): 4951-4961. Em alguns aspectos, a medida volumétrica do tumor é uma quantificação volumétrica do edema relacionado ao tumor, como edema peritumoral (TEP) e/ou relação edema-tumor (ETR). Em algumas modalidades, a medição pode ser realizada usando técnicas de imagem, como tomografia computadorizada (CT), tomografia de emissão de pósitrons (PET) e/ou ressonância magnética (MRI) do indivíduo.

[00369] Em algumas modalidades, a medida volumétrica do tumor é determinada em uma sessão de triagem, como uma avaliação de rotina ou coleta de sangue para confirmar e/ou identificar a condição ou doença no indivíduo.

[00370] Em algumas modalidades, a presença ou ausência e/ou um parâmetro de um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisados) são avaliados a partir de uma amostra biológica. Em alguns aspectos, a amostra biológica é um fluido corporal ou um tecido. Em algumas dessas modalidades, a amostra biológica, por exemplo, fluido corporal, é ou contém sangue total, soro ou plasma.

[00371] Em algumas modalidades, a presença ou ausência e/ou um parâmetro de um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisados) são avaliados antes da administração da terapia celular (por exemplo, pré-infusão), por exemplo, obtida até 2 dias, até 7 dias, até 14 dias, até 21 dias, até 28 dias, até 35 dias ou até 40 dias antes do início da administração das células modificadas. Em algumas modalidades, a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular (por exemplo, pré-infusão), por exemplo, obtida até 2 dias, até 7 dias, até 14 dias, até 21 dias, até 28 dias, até 35 dias ou até 40 dias antes do início da administração das células modificadas.

[00372] Em algumas modalidades, a amostra biológica é uma amostra de aférese ou leucafrese. Em algumas modalidades, a ou ausência e/ou um parâmetro de um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisados) são avaliados ou a amostra biológica é obtida após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, os reagentes podem ser utilizados antes da administração da terapia celular ou após a administração da terapia celular, para fins de diagnóstico, para identificar indivíduos e/ou avaliar os resultados do tratamento e/ou toxicidades.

[00373] Em algumas modalidades, medir o valor de um ou mais biomarcadores compreende a realização de um ensaio *in vitro*. Em alguns aspectos, o ensaio *in vitro* é um imunoensaio, um ensaio baseado em aptâmero, um ensaio histológico ou citológico ou um ensaio de nível de expressão de mRNA. Em algumas modalidades, os valores de um ou mais biomarcadores são medidos por um ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), imunotransferência, imunoprecipitação, radioimunoensaio (RIA), imunomanchamento, um ensaio de citometria de fluxo, ressonância de plasmônio superficial (SPR), um ensaio de quimioluminescência, um imunoensaio de fluxo lateral, um ensaio de inibição ou um ensaio de avidez. Em alguns

casos, o valor de pelo menos um dos um ou mais biomarcadores é determinado usando um reagente de ligação que se liga especificamente a pelo menos um biomarcador. Em alguns aspectos, o reagente de ligação é um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, um aptâmero ou uma sonda de ácido nucleico.

[00374] Em algumas modalidades, medir o valor de um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisados) compreende o contato de um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar a presença ou ausência, nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica. Em algumas modalidades, o um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisado) é lactato desidrogenase (LDH), ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina). Em algumas modalidades, o um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisado) é LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, IFN-alfa2, MCP-1 e MIP-1beta. Em algumas modalidades, o um ou mais biomarcadores (por exemplo, analisado) é ou inclui LDH.

[00375] Em alguns aspectos, o reagente é uma molécula de ligação que se liga especificamente ao analisado. Por exemplo, em algumas modalidades, o reagente é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o reagente é ou inclui um substrato ou parceiro de ligação do analisado.

[00376] Em algumas modalidades, a presença, ausência ou parâmetro (por exemplo, nível, quantidade, concentração e/ou outra medida) de LDH é detectada ou determinada em uma amostra. São conhecidos vários métodos para detectar ou determinar LDH. Por exemplo, um ensaio que mede a conversão de LDH de lactato em piruvato através da redução de NAD^+ em NADH pode ser usado para

detectar LDH na amostra. Em algumas modalidades, a amostra é contatada com lactato na presença da coenzima NAD que, como uma medida de LDH na amostra, resulta em NADH que é oxidado na presença de um agente de transferência de elétrons. Em algumas modalidades, o NADH interage com uma sonda ou precursor de corante que é detectável medindo a absorção em uma faixa de luz visível. Em alguns exemplos, a diaforase utiliza o NADH para reduzir o sal de tetrazólio (INT) para um produto vermelho de formazano e o produto é medido. Portanto, em algumas modalidades, a quantidade de produto colorido formado é diretamente proporcional à atividade de LDH na amostra.

[00377] Em algumas modalidades, os métodos envolvem a comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando desse modo um risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular ou, assim, determinar uma probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular. Em alguns aspectos, os níveis de limiar exemplares podem ser determinados com base nos valores médios ou medianos e valores dentro de uma faixa ou desvio padrão dos valores médios ou medianos do nível, quantidade ou concentração do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo exibiu um resultado específico, como um resultado terapêutico específico, incluindo exibir uma resposta ou não; ou desenvolvendo uma toxicidade ou não desenvolvendo uma toxicidade. Em algumas modalidades, aspectos particulares da determinação de valores limite incluem os descritos abaixo nas Seções I.E.1 e I.E.2.

1. Biomarcadores, Analisados ou Parâmetros Exemplares Associados a Resultados de Resposta

[00378] Em algumas modalidades, o analisado ou biomarcador está associado, correlacionado a, indicativo e/ou preditivo de um resultado específico, como um resultado de resposta específico, como uma resposta objetiva (RO), uma resposta completa (RC) ou uma resposta parcial (RP) ou resposta durável, como uma RO ou RC ou um RP durável em 3, 6, 9 meses ou mais. Em algumas modalidades, níveis mais baixos ou reduzidos ou níveis aumentados de um ou mais desses biomarcadores (por exemplo, analisados), como comparados a um valor de referência ou nível limiar, podem ser associados à resposta a, como uma RO, RC ou RP, ou quaisquer resultados de resposta aqui descritos, por exemplo, na Seção IC, opcionalmente uma resposta durável, como uma resposta durável por pelo menos 3 meses, 6 meses ou mais.

[00379] Em algumas modalidades, o analisado ou biomarcador está associado a, correlacionado com, indicativo e/ou preditivo de um resultado específico, como uma resposta específica ou resultado de resposta durável, em um indivíduo ao qual foi administrada uma terapia celular, como com uma composição contendo células geneticamente modificadas. Em algumas modalidades, a presença, expressão, nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica obtida de um indivíduo antes da administração da terapia celular, pode estar associada, correlacionada com, indicativa e/ou preditiva de um resultado específico, como uma resposta específica ou resultado de resposta durável. Em algumas modalidades, presença, expressão, nível, quantidade ou concentração de biomarcadores específicos podem ser correlacionados com uma resposta específica ou resultado de resposta durável. Em algumas modalidades, o resultado da resposta pode ser qualquer resultado da resposta descrito aqui, por exemplo, na Seção I.C.

[00380] Em algumas modalidades, os métodos incluem a

comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando assim a probabilidade de que um indivíduo atinja uma resposta à terapia celular. Em algumas modalidades, os métodos incluem a seleção de um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar. Em algumas modalidades, os métodos também incluem administrar a terapia celular ao indivíduo selecionado para o tratamento. Em algumas modalidades, se o indivíduo for determinado como não provável de obter uma resposta ou uma resposta durável, compreendendo ainda a administração de um agente terapêutico adicional ao indivíduo.

[00381] Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados) incluem aqueles associados a um resultado de resposta e/ou uma resposta durável. Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, incluem LDH, ferritina, CRP, dímero D, amiloide sérico A1 (SAA-1), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, Quimiocina com motivo TNF-α, IFN-γ, MIP-1α e CXC 10 (CXCL10).

[00382] Em alguns aspectos, exemplos de analisados ou biomarcadores que podem ser avaliados ou analisados com relação à avaliação da probabilidade de resposta após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisados selecionados de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10 Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados, é provável que o indivíduo obtenha uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e o indivíduo provavelmente não conseguirá

uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados acima de um nível limiar. Em algumas modalidades, a resposta é ou compreende resposta objetiva. Em algumas modalidades, a resposta objetiva é ou compreende resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP). Em alguns aspectos, níveis reduzidos de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), podem estar associados à obtenção de uma resposta objetiva, incluindo resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

[00383] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF ou IL-10 em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo conseguiu obter uma resposta após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição. Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF ou IL-10 em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a exibir doença estável (DE) e/ou doença progressiva (DP) após administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00384] Em alguns aspectos, exemplos de analisados ou biomarcadores que podem ser avaliados ou analisados com relação à

avaliação da probabilidade de resposta durável após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisados selecionados de LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β. Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados, é provável que o indivíduo atinja uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e não for provável que o indivíduo atinja uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar. Em algumas modalidades, a resposta durável é ou compreende uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) que é durável por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses. Em algumas modalidades, a resposta durável é ou compreende uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses. Em alguns aspectos, níveis reduzidos de LDH, ferritina, PCR, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL -10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), pode estar associado à obtenção de resposta durável, como uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses.

[00385] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 %, e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de LDH, ferritina, PCR, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF- α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 ou MIP-1β em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo prosseguiu para obter uma resposta duradoura após a administração de uma composição celular terapêutica que

expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00386] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 ou MIP-1β em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não alcançou uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para tratar a mesma doença ou condição.

[00387] Em algumas modalidades, a resposta é resposta durável, como uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses.

[00388] Em algumas modalidades, o nível limiar para LDH é igual ou inferior ou inferior a 600 U/L, 500 U/L, 400 U/L, 300 U/L ou 200 U/L.

[00389] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para ferritina é igual ou inferior ou inferior a cerca de 1000 µg/L, 900 µg/L, 800 µg/L, 700 µg/L, 600 µg/L, 500 µg/L, 400 µg/L, 300 µg/L ou 200 µg/L.

[00390] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para a PCR é igual ou superior ou inferior a 20 mg/L, 19 mg/L, 18 mg/L, 17 mg/L, 17 mg/L, 16 mg/L, 15 mg/L, 14 mg/L, 13 mg/L, 12 mg/L, 11 mg/L, 10 mg/L, 9 mg/L, 8 mg/L, 7 mg/L, 6 mg/L ou 5 mg/L.

[00391] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para o dímero D é igual ou inferior ou inferior a 1000 µg/L, 900 µg/L, 800 µg/L, 800 µg/L, 700 µg/L, 600 µg/L, 500 µg/L, 400 µg/L, 300 µg/L ou 200 µg/L.

[00392] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para SAA-1 é igual ou inferior ou inferior a cerca de 100 mg/L, 90 mg/L, 80

mg/L, 70 mg/L, 60 mg/L, 50 mg/L, 40 mg/L, 30 mg/L ou 20 mg/L.

[00393] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-6 é igual ou inferior ou inferior a cerca de 6 pg/mL, 5 pg/mL, 4 pg/mL, 3 pg/mL ou 2 pg/mL.

[00394] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-10 é igual ou inferior ou inferior a cerca de 2 pg/mL, 1 pg/mL, 0,9 pg/mL, 0,8 pg/mL, 0,7 pg/mL, 0,6 pg/mL ou 0,5 pg/mL.

[00395] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-15 é igual ou inferior ou inferior a 7 pg/mL, 6 pg/mL, 5 pg/mL, 4 pg/mL ou 3 pg/mL.

[00396] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-16 é igual ou inferior ou inferior a cerca de 1000 pg/mL, 900 pg/mL, 800 pg/mL, 700 pg/mL ou 600 pg/mL.

[00397] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para TNF-α é igual ou inferior ou inferior a cerca de 10 pg/mL, 9 pg/mL, 8 pg/mL, 7 pg/mL ou 6 pg/mL.

[00398] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IFN-γ é igual ou inferior ou inferior a cerca de 30 pg/mL, 20 pg/mL, 10 pg/mL, 9 pg/mL, 8 pg/mL ou 7 pg/mL.

[00399] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para MIP-1α é igual ou inferior ou inferior a cerca de 40 pg/mL, 30 pg/mL ou 20 pg/mL. e/ou

[00400] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para CXCL-10 é igual ou inferior ou inferior a cerca de 1500 pg/mL, 1000 pg/mL, 900 pg/mL, 800 pg/mL, 700 pg/mL, 600 pg/mL ou 500 pg/mL.

[00401] Em alguns aspectos, analisados exemplares ou biomarcadores que podem ser avaliados ou analisados com relação à avaliação da probabilidade de resposta durável após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisados selecionados de ferritina, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1β e

TNF-α. Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados, é provável que o indivíduo atinja uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e não for provável que o indivíduo atinja uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar. Em algumas modalidades, a resposta durável é ou compreende uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) que é durável por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses. Em algumas modalidades, a resposta durável é ou compreende uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses. Em alguns aspectos, níveis reduzidos de ferritina, PCR, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1β e TNF-α, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), pode estar associado à obtenção de resposta durável, como uma RC ou RP durável por pelo menos três meses.

[00402] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de ferritina, PCR, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1β ou TNF-α em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo alcançou uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00403] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou

médio, quantidade ou concentração de ferritina, CRP, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1β ou TNF-α em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos os indivíduos do grupo não alcançaram uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00404] Em alguns aspectos, analisados exemplares ou biomarcadores que podem ser avaliados ou analisados com relação à avaliação da probabilidade de resposta durável após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisados selecionados a partir de hemoglobina e albumina. Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados, é provável que o indivíduo atinja uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar e não for provável que o indivíduo atinja uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar. Em algumas modalidades, a resposta durável é ou compreende uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) que é durável por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses. Em algumas modalidades, a resposta durável é ou compreende uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses. Em alguns aspectos, níveis elevados de hemoglobina e albumina, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), podem estar associados à obtenção de resposta durável, como uma RC ou RP durável para pelo menos 3 meses.

[00405] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou

médio, quantidade ou concentração de hemoglobina ou albumina em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo alcançou uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00406] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de hemoglobina ou albumina em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não obteve uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

2. Biomarcadores, Analisados ou Parâmetros Exemplares Associados a Resultados de Toxicidade

[00407] Em algumas modalidades, o analisado ou biomarcador está associado a, correlacionado com, indicativo e/ou preditivo de um resultado específico, como desenvolvimento de uma toxicidade, em um indivíduo ao qual foi administrada uma terapia celular, como com uma composição contendo células geneticamente modificadas. Em algumas modalidades, a presença, expressão, nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica obtida de um indivíduo antes da administração da terapia celular, pode estar associada, correlacionada com, indicativa e/ou preditiva de um resultado específico, como o desenvolvimento de uma toxicidade, como quaisquer resultados de toxicidade aqui descritos, por exemplo, na Seção I.D. Em algumas modalidades, presença, expressão, nível, quantidade ou concentração de biomarcadores específicos pode ser

correlacionado com resultados ou toxicidades particulares, por exemplo, desenvolvimento de NT ou SLC. Em algumas modalidades, a toxicidade é uma toxicidade potencialmente associada à terapia celular, como qualquer uma descrita aqui, por exemplo, na Seção I.D. Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade (NT) ou síndrome de liberação de citocinas (SLC). Em algumas modalidades, a toxicidade é um NT grave ou uma SLC grave. Em algumas modalidades, a toxicidade é grau 2 ou superior NT ou grau 2 ou superior SLC. Em algumas modalidades, a toxicidade é de grau 3 ou superior NT ou SLC grau 3 ou superior.

[00408] Em algumas modalidades, os métodos incluem a comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando desse modo um risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, os métodos incluem identificar um indivíduo que corre o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular com base na comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar. Em algumas modalidades, os métodos também incluem seguir ou com base nos resultados da avaliação, administrar ao indivíduo a terapia celular e, opcionalmente, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade. Em algumas modalidades, os métodos também envolvem o monitoramento do indivíduo em busca de sintomas de toxicidade se o indivíduo receber uma terapia celular e for identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade.

[00409] Em algumas modalidades, se o indivíduo é identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade, uma ou mais das seguintes etapas podem ser executadas podem ser administradas ao

indivíduo: (a) (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente deve ser administrada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois, ou três dias, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou (b) administrar ao indivíduo uma terapia celular em dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave em uma maioria dos indivíduos e/ou maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou (c) administração ao paciente de uma terapia celular em ambiente hospitalar e/ou com internação no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular seja de outra forma a ser administrada aos pacientes em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[00410] Em algumas modalidades, biomarcadores ou analisados, incluindo parâmetros dos mesmos, que podem ser avaliados incluem Lactato desidrogenase (LDH), ferritina, proteína C reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6), IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interferon alfa 2 (IFN-α2), proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1), proteína inflamatória macrofágica 1 alfa (MIP-1α), proteína inflamatória macrofágica 1 beta (MIP-1β), Eotaxina, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), receptor alfa de IL-1 (IL-1Rα), IL-1β, indutível por IFN-γ Proteína 10 (IP-10), perforina e D-dímero (produto de degradação da fibrina). Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo parâmetros dos mesmos, incluem LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β. Em

algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, incluem ferritina, CRP, dímero D, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α. Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, incluem ferritina, CRP, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α ou MIP-1β. Em algumas modalidades, níveis elevados ou níveis aumentados de um ou mais desses biomarcadores (por exemplo, biomarcadores), como comparados a um valor de referência ou nível limiar, podem ser associados ao desenvolvimento de neurotoxicidade, por exemplo neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior ou 4 ou 5. Em algumas modalidades, níveis elevados ou níveis aumentados de um ou mais desses biomarcadores (por exemplo, analisados), como comparados a um valor de referência ou nível limiar, podem estar associados ao desenvolvimento de neurotoxicidade, por exemplo neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior ou 4 ou 5.

[00411] Em alguns aspectos, analisados exemplares ou biomarcadores que podem ser avaliados ou analisados com relação à avaliação do risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisados selecionados a partir de LDH, ferritina, proteína C reativa (CRP), IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β. Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados, o indivíduo corre o risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar e o indivíduo tiver um risco baixo de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar. Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade. Em alguns aspectos, níveis elevados de LDH, ferritina, proteína C-reativa (PCR), IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β, em um

ambiente biológico A amostra de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento) pode estar associada a um risco maior de desenvolver uma neurotoxicidade.

[00412] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 30 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, uma montagem ou concentração de LDH, ferritina, proteína C reativa (PCR), IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 ou MIP-1β em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não desenvolveu nenhuma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00413] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 30 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 ou MIP-1β em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00414] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade.

[00415] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para LDH é igual ou superior ou superior a 300 U/L, 400 U/L, 500 U/L, 600 U/L ou 700 U/L.

[00416] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para Ferritina é igual ou superior ou superior a 500 ng/mL, 600 ng/mL, 700 ng/mL, 800 ng/mL, 900 ng/mL, 1000 ng/mL mL ou 1500 ng/mL.

[00417] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para a PCR é igual ou superior a 20 mg/L, 30 mg/L, 40 mg/L, 50 mg/L, 60 mg/L, 60 mg/L, 70 mg/L ou 80 mg/L.

[00418] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-6 é igual ou superior a 5 pg/mL, 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL, 10 pg/mL, 20 pg/mL ou 30 pg/mL.

[00419] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-8 é igual ou superior ou superior a 8 pg/mL, 9 pg/mL, 10 pg/mL, 20 pg/mL ou 30 pg/mL.

[00420] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IL-10 é igual ou superior a 20 pg/mL, 30 pg/mL, 40 pg/mL, 50 pg/mL, 60 pg/mL ou 70 pg/mL.

[00421] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para TNF-α é igual ou superior ou maior do que cerca de 20 pg/mL ou 30 pg/mL.

[00422] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para IFN-α2 é igual ou superior a 40 pg/mL, 50 pg/mL, 60 pg/mL, 70 pg/mL ou 80 pg/mL.

[00423] Em algumas modalidades, nível limiar exemplar para MCP-1; e/ou é igual ou superior a 200 pg/mL ou 300 pg/mL.

[00424] Em algumas modalidades, o nível limiar exemplar para MIP-1β é igual ou superior a 40 pg/mL, 50 pg/mL, 60 pg/mL, 70 pg/mL ou 80 pg/mL.

[00425] Em alguns aspectos, analisados exemplares ou biomarcadores que podem ser avaliados ou analisados com relação à avaliação do risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisados selecionados de IL-8, IL-10 e CXCL10. Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados, o indivíduo corre o risco de desenvolver uma toxicidade se o nível,

quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver acima de um nível limiar e o indivíduo tiver um risco baixo de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar. Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade. Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade grave ou uma neurotoxicidade grau 3 ou superior. Em alguns aspectos, níveis elevados de IL-8, IL-10 e CXCL10, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), podem estar associados a um risco maior de desenvolver uma neurotoxicidade, ou uma neurotoxicidade grave ou uma neurotoxicidade grau 3 ou superior.

[00426] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25%, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 30 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de IL-8, IL-10 ou CXCL10 em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não desenvolveu nenhuma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para tratar a mesma doença ou condição.

[00427] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 30 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de IL-8, IL-10 ou CXCL10 em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para tratar a mesma doença ou condição.

[00428] Em alguns aspectos, analisados exemplares ou biomarcadores ou uma medida volumétrica da carga tumoral que pode ser avaliada ou analisada com relação à avaliação do risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular incluem um ou mais analisado ou medida volumétrica da carga tumoral selecionada de uma soma dos produtos de diâmetros (SPD), LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, MIP-1α e MIP-1β. Em algumas modalidades, para qualquer um dos analisados ou biomarcadores acima mencionados ou medida volumétrica da carga tumoral, o indivíduo corre o risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados ou a medida volumétrica da carga tumoral estiver acima um nível limiar e o indivíduo tem um baixo risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados ou a medida volumétrica da carga tumororal estiver abaixo de um nível limiar. Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade. Em alguns aspectos, níveis elevados ou medida de uma soma dos produtos de diâmetros (SPD), LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), D-dímero (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, MIP-1α e MIP-1β, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), pode estar associado a um maior risco de desenvolver uma neurotoxicidade (NT) ou uma síndrome de liberação de citocinas (SLC).

[00429] Em algumas modalidades, a uma ou mais medidas analíticas ou volumétricas da carga tumoral selecionada entre LDH, SPD, IL-10, IL-15, IL-15, IL-16, TNF-α e MIP-1β, e a toxicidade é neurotoxicidade. Em algumas modalidades, a uma ou mais medidas analíticas ou volumétricas da carga tumoral selecionada a partir de LDH, SPD, CRP, dímero d, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α, e a toxicidade

é SLC. Em alguns aspectos, níveis ou medidas elevados de LDH, SPD, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α e MIP-1β, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), pode estar associado a um maior risco de desenvolver uma neurotoxicidade (NT). Em alguns aspectos, níveis elevados ou medida de LDH, SPD, PCR, d-dímero, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α, em uma amostra biológica de um indivíduo obtido antes da administração de uma terapia celular (pré-tratamento), pode estar associado a um maior risco de desenvolver uma síndrome de liberação de citocinas (SLC).

[00430] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 32 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, MIP-1α ou MIP-1β ou a mediana ou medida volumétrica média da carga tumoral de uma soma dos produtos de diâmetros (SPD), em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não desenvolveu toxicidade depois de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00431] Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 32 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, MIP-1α ou MIP-1β ou a mediana ou medida volumétrica média da carga tumoral de uma soma dos produtos de diâmetros (SPD), em uma amostra biológica obtida de um grupo de

indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade depois de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00432] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para LDH é igual ou superior ou maior do que cerca de 300 U/L, 400 U/L, 500 U/L ou 600 U/L.

[00433] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para SDP é igual ou superior a 30 cm^2, 40 cm^2, 50 cm^2, 60 cm^2, 70 cm^2, 80 cm^2 ou 90 cm^2.

[00434] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para IL-10 é igual ou superior ou maior do que cerca de 0,8 pg/mL, 0,9 pg/mL, 1 pg/mL, 2 pg/mL, 3 pg/mL ou 4 pg/mL.

[00435] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para IL-15 é igual ou superior a 3 pg/mL, 4 pg/mL, 5 pg/mL, 6 pg/mL ou 7 pg/mL.

[00436] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para IL-16 é igual ou superior ou maior do que cerca de 600 pg/mL, 700 pg/mL, 800 pg/mL, 900 pg/mL ou 1000 pg/mL.

[00437] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para TNF-α é igual ou superior a 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL ou 10 pg/mL.

[00438] Em algumas modalidades, a toxicidade é neurotoxicidade e o nível limiar exemplar para MIP-1β é igual ou superior a 70 pg/mL, 80 pg/mL, 90 pg/mL ou 100 pg/mL.

[00439] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e um nível limiar exemplar para LDH é igual ou superior a 300 U/L, 400 U/L, 500 U/L ou 600 U/L.

[00440] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível de limite para SDP é igual ou superior a 20 cm^2, 30 cm^2, 40 cm^2 ou 50 cm^2.

[00441] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para a ferritina é igual ou superior ou maior do que cerca de 300 ng/mL, 400 ng/mL, 500 ng/mL, 600 ng/mL, 700 ng/mL, 800 ng/mL, 900 ng/mL ou 1000 ng/mL.

[00442] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para a PCR é igual ou superior ou superior a 20 mg/L, 30 mg/L ou 40 mg/L.

[00443] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para o dímero-d é igual ou superior ou maior do que cerca de 300 pg/mL, 400 pg/mL, 500 pg/mL, 600 pg/mL, 700 pg/mL, 800 pg/mL, 900 pg/mL ou 1000 pg/mL.

[00444] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para IL-6 é igual ou superior a 2 pg/mL, 3 pg/mL, 4 pg/mL, 5 pg/mL, 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL ou 9 pg/mL.

[00445] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para IL-15 é igual ou superior a 3 pg/mL, 4 pg/mL, 5 pg/mL, 6 pg/mL, 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL ou 10 pg/mL.

[00446] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para o TNF-α é igual ou superior ou superior a 7 pg/mL, 8 pg/mL, 9 pg/mL, 10 pg/mL ou 15 pg/mL.

[00447] Em algumas modalidades, a toxicidade é SLC e o nível limiar exemplar para MIP-1α é igual ou acima ou acima ou acima de cerca de 20 pg/mL, 30 pg/mL ou 40 pg/mL.

[00448] Em algumas modalidades, o biomarcador é LDH e, em alguns casos, o desenvolvimento de toxicidade, por exemplo, SLC ou NT, está correlacionado com o valor de LDH que está acima de um valor limite. Em algumas modalidades, o marcador inflamatório é LDH

e o valor limite é ou está cerca de 300 unidades por litro, é ou está cerca de 400 unidades por litro, é ou está cerca de 500 unidades por litro ou é ou está cerca de 600 unidades por litro.

[00449] Em algumas modalidades, se o nível, quantidade ou concentração do biomarcador (por exemplo, analisado) na amostra estiver igual ou superior a um nível limiar do analisado, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade é administrado ao indivíduo antes, dentro de um, dois ou três dias após, simultaneamente com e/ou na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo. Agentes ou intervenções exemplares para uso em conexão com os métodos fornecidos para tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o risco de desenvolver toxicidade estão descritos na Seção II.

[00450] Em alguns casos, se o nível, a quantidade de concentração do biomarcador na amostra for igual ou superior a um nível limiar, a terapia celular é administrada ao indivíduo em uma dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou não está associado a um risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após administração da terapia celular. Em alguns casos, se o nível, a quantidade de concentração do biomarcador na amostra é igual ou superior a um nível limiar, a terapia celular é administrada ao indivíduo em um ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve ser administrada de outra forma a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[00451] Em algumas modalidades, se o nível, quantidade ou

concentração do biomarcador (por exemplo, analisado) estiver abaixo de um nível limiar para o analisado, a terapia celular é administrada ao indivíduo, opcionalmente em uma dose não reduzida. Em alguns casos, a terapia celular é opcionalmente administrada em nível ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias. Em algumas modalidades, se o nível, quantidade ou concentração do analisado estiver abaixo de um nível limiar, a administração da terapia celular não inclui a administração, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal de sintoma de uma toxicidade que não seja febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao paciente em regime ambulatorial e/ou sem admissão do paciente no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do indivíduo ao hospital por um ou mais dias.

[00452] Em alguns aspectos dos métodos fornecidos, é determinado que um indivíduo está em risco de desenvolver toxicidade (por exemplo, neurotoxicidade, como neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, por exemplo, neurotoxicidade grau 4 ou 5 e/ou SLC, como SLC grave ou SLC grau 3 ou superior) por uma comparação do parâmetro (por exemplo, concentração, quantidade, nível ou atividade) do biomarcador (por exemplo, analisado) ou, individualmente, cada um dos biomarcadores (por exemplo, analisados) com um valor de referência, como limiar, do parâmetro correspondente para o biomarcador ou para cada biomarcador. Em algumas modalidades, a comparação indica se o indivíduo está ou não em risco de desenvolver toxicidade, por exemplo, neurotoxicidade, como neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, e/ou indica neurotoxicidade grau 4 ou 5 e/ou SLC, como SLC grave ou

SLC grau 3 ou superior e/ou indica um grau de risco para o desenvolvimento da referida toxicidade. Em algumas modalidades, o valor de referência é aquele que é um nível ou limite de limiar no qual existe um bom valor preditivo (por exemplo, precisão, sensibilidade e/ou especificidade) de que tal toxicidade ocorrerá ou é provável que ocorra isoladamente ou em combinação com um ou mais biomarcadores no painel. Em alguns casos, esse valor de referência, por exemplo, limiar, pode ser ou é predeterminado ou conhecido antes da execução do método, como de uma pluralidade de indivíduos previamente tratados com uma terapia celular e avaliados quanto à correlação do parâmetro do biomarcador ou, individualmente, cada um dos biomarcadores em um painel para a presença de um resultado tóxico (por exemplo, a presença de neurotoxicidade, como neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, por exemplo, neurotoxicidade grau 4 ou 5 e/ou SLC, como SLC grave ou SLC grau 3 ou superior).

[00453] Em algumas modalidades, um parâmetro de um biomarcador (por exemplo, LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β) que é maior ou maior que o valor de referência, por exemplo nível limiar, do parâmetro correspondente está associado a uma previsão positiva de um risco de toxicidade (isoladamente ou em conjunto com a avaliação dos outros biomarcadores no painel). Em algumas modalidades, um parâmetro de um biomarcador que é igual ou inferior ao valor de referência, por exemplo, nível limiar, do parâmetro correspondente está associado a uma previsão negativa de um risco de toxicidade (isoladamente ou em conjunto com a avaliação dos outros biomarcadores no painel).

[00454] Em algumas modalidades, o nível limiar é determinado com base no nível, quantidade, concentração ou outra medida do biomarcador (por exemplo, analisado) na amostra positiva para o

biomarcador. Em alguns aspectos, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração ou medida e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração ou medida, do analisado ou parâmetro em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade, por exemplo, neurotoxicidade tal como neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, por exemplo, neurotoxicidade grau 4 ou 5 e/ou SLC, como SLC grave ou SLC grau 3 ou superior, após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00455] Em algumas modalidades de qualquer um dos métodos fornecidos, o biomarcador (por exemplo, analisado) se correlaciona e/ou é preditivo do risco de desenvolver neurotoxicidade grave, como neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior, por exemplo, neurotoxicidade grau 4 ou 5 e/ou SLC grave ou SLC grau 3 ou superior. Em algumas modalidades, o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração ou medida e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração ou medida, do analisado ou parâmetro em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver neurotoxicidade ou grau grave 3 ou mais neurotoxicidade, por exemplo neurotoxicidade grau 4 ou 5 e/ou SLC grave ou SLC grau 3 ou superior, após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma

doença ou condição.

[00456] Em algumas modalidades, a medida volumétrica é SDP e, em alguns casos, o desenvolvimento de toxicidade, por exemplo, SLC ou NT, está correlacionado com o valor de SDP que está acima de um valor limite. Em algumas modalidades, a medida volumétrica é SPD, e o valor do limiar é ou está cerca de 30 cm^2, é ou está cerca de 40 cm^2, é ou está cerca de 50 cm^2, é ou está cerca de 60 cm^2 ou é ou está cerca de 70 cm^2. Em algumas modalidades, a medida volumétrica é SDP e o valor do limiar é ou está cerca de 30 cm^2, é ou está cerca de 40 cm^2, é ou está cerca de 50 cm^2, é ou está cerca de 60 cm^2 ou é ou está cerca de 70 cm^2.

[00457] Em algumas modalidades, o parâmetro, incluindo medições volumétricas de tumores ou está associado à resposta à terapia celular e/ou a um risco para o desenvolvimento de toxicidade, por exemplo, SLC ou neurotoxicidade (NT).

[00458] Em algumas modalidades, a medida volumétrica é SDP e o nível limiar é ou está cerca de 30 cm^2, é ou está cerca de 40 cm^2, é ou está cerca de 50 cm^2, é ou está cerca de 60 cm^2 ou é ou está cerca de 70 cm^2. Em algumas modalidades, a medida volumétrica é SDP e o nível limiar é ou está cerca de 50 cm^2.

[00459] Em algumas modalidades, o analisado é LDH e o nível limiar é ou está cerca de 300 unidades por litro (U/L), é ou é cerca de 400 U/L, é ou é cerca de 500 U/L ou é ou está cerca de 600 U/L. Em algumas modalidades, o analisado é LDH e o nível limiar é ou está cerca de 500 U/L.

[00460] Em algumas modalidades, o parâmetro ou biomarcador é LDH. Em algumas modalidades, o biomarcador é LDH e o valor limite é 500 U/L ou superior. Em algumas modalidades, o parâmetro ou biomarcador é SPD. Em algumas modalidades, o parâmetro é SDP e o valor do limiar é ou está cerca de 50 cm^2 ou superior. Em algumas

modalidades, o biomarcador ou parâmetros são SDP e LDH, e os valores limite são SDP de 50 cm^2 ou superior e LDH de 500 U/L ou superior. Em algumas modalidades, os biomarcadores ou parâmetros estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento de SLC ou NT.

[00461] Em algumas modalidades, uma medição do parâmetro ou marcador que está acima do valor limite, por exemplo, SDP de 50 cm^2 ou superior e LDH de 500 U/L ou superior, está associada a um aproximadamente 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8, 9, 10 vezes maior risco de desenvolver SLC ou NT, como SLC ou NT de qualquer grau. Em algumas modalidades, uma medição do parâmetro ou marcador que está abaixo do valor limite, por exemplo, SDP menor que 500 cm^2 e LDH menor que 500 U/L, está associada a aproximadamente 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8, 9, 10 vezes menor risco de desenvolver SLC ou NT, como SLC ou NT de qualquer grau.

[00462] Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados) incluem aqueles associados ao aumento dos parâmetros farmacocinéticos (PK) da célula, por exemplo, aumento da concentração sérica máxima da célula (C_{max}) ou aumento da exposição (por exemplo, área sob a curva (AUC)). Em algumas modalidades, os biomarcadores (por exemplo, analisados), incluindo seus parâmetros, incluem IL-7, IL-15, MIP-1α e TNF-α.

[00463] Em algumas modalidades, o parâmetro é um parâmetro relacionado à carga tumororal, por exemplo, uma medição da carga tumororal. Em alguns aspectos, os métodos também envolvem monitoramento adicional do indivíduo em busca de possíveis sintomas de toxicidade com base no risco de toxicidade determinado pela avaliação da presença ou ausência do biomarcador e/ou comparação dos biomarcadores com um valor de referência ou nível limiar da biomarcador.

II. INTERVENÇÕES OU AGENTES QUE TRATAM OU MELHORAM SINTOMAS DE TOXICIDADE

[00464] Em algumas modalidades, os métodos e artigos de fabricação fornecidos podem ser usados em conexão com, ou envolvem ou incluem, um ou mais agentes ou tratamentos para o tratamento, prevenção, atraso ou atenuação do desenvolvimento de uma toxicidade. Em alguns exemplos, o agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento de uma toxicidade é administrado antes e/ou simultaneamente com a administração de uma composição celular terapêutica compreendendo as células geneticamente modificadas.

[00465] Em algumas modalidades, o agente, por exemplo, um agente de direcionamento de toxicidade ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento de uma toxicidade é um esteroide, é um antagonista ou inibidor de um receptor de citocinas, tal como receptor de IL-6, receptor de CD122 (receptor de IL-2Rbeta) ou CCR2, ou é um inibidor de uma citocina, como IL-6, MCP-1, IL-10, IFN-γ, IL-8 ou IL-18. Em algumas modalidades, o agente é um agonista de um receptor de citocina e/ou citocina, como TGF-β. Em algumas modalidades, o agente, por exemplo, agonista, antagonista ou inibidor, é um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00466] Em algumas modalidades, um bolo de fluido pode ser empregado como uma intervenção, como para tratar a hipotensão associada à SLC. Em algumas modalidades, os níveis alvo de hematócrito são> 24 %. Em algumas modalidades, a intervenção inclui o uso da tecnologia de resina absorvente com filtragem de sangue ou plasma. Em alguns casos, a intervenção inclui diálise, plasmaférese ou tecnologias semelhantes. Em algumas modalidades, vasopressores ou

acetaminofeno podem ser empregados.

[00467] Em algumas modalidades, o agente pode ser administrado sequencialmente, intermitentemente ou ao mesmo tempo ou na mesma composição que a terapia, como células para terapia celular adotiva. Por exemplo, o agente pode ser administrado antes, durante, simultaneamente com ou após a administração da imunoterapia e/ou terapia celular.

[00468] Em algumas modalidades, o agente é administrado ao mesmo tempo como descrito aqui e de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos. Em algumas modalidades, o agente de direcionamento de toxicidade é administrado em um momento que está dentro, como menos ou menos que n, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 dias após o início da imunoterapia e/ou terapia celular. Em algumas modalidades, o agente de direcionamento de toxicidade é administrado dentro ou dentro de cerca de 1 dia, 2 dias ou 3 dias após o início da administração da imunoterapia e/ou terapia celular.

[00469] Em algumas modalidades, o agente, por exemplo, agente de direcionamento de toxicidade, é administrado a um indivíduo após o início da administração da imunoterapia e/ou terapia celular em um momento em que o indivíduo não exibe SLC grau 2 ou superior ou neurotoxicidade grau 2 ou superior. Em alguns aspectos, o agente de direcionamento de toxicidade é administrado após o início da administração da imunoterapia e/ou terapia celular em um momento em que o indivíduo não exibe SLC grave ou neurotoxicidade grave. Assim, entre o início da administração da imunoterapia e/ou terapia celular e o agente de direcionamento de toxicidade, o indivíduo é aquele que não exibe SLC grau 2 ou superior, como SLC grave, e/ou não exibe grau 2 ou superior neurotoxicidade, como neurotoxicidade grave.

[00470] Exemplos não limitantes de intervenções para tratamento ou melhoria de uma toxicidade, como SLC grave (SLCg), são descritos na Tabela 5. Em algumas modalidades, a intervenção inclui tocilizumabe ou outro agente de direcionamento de toxicidade, conforme descrito, que pode ser num momento em que há febre prolongada ou persistente maior ou igual a 38 °C ou maior ou maior do que cerca de 39 °C no indivíduo. Em algumas modalidades, a febre é mantida no indivíduo por mais de 10 horas, mais de 12 horas, mais de 16 horas ou mais de 24 horas antes da intervenção.

Tabela 5. Intervenções Exemplares.

Sintomas relacionados à SLC	Intervenção Sugerida
Febre ≥ 38,3 °C	Acetaminofeno (12,5 mg/kg) PO/IV até a cada quatro horas
Febre persistente de ≥ 39 °C por 10 horas que não responde ao acetaminofeno	Tocilizumabe (8-12 mg/kg) IV
Febre persistente de ≥ 39 °C após o tocilizumabe	Dexametasona 5-10 mg IV/PO até a cada 6 a 12 horas com febre contínua
Recorrência dos sintomas 48 horas após a dose inicial de tocilizumabe	Tocilizumabe (8-12 mg/kg) IV
Hipotensão	Bolo fluido, alvo de hematócrito> 24 %
Hipotensão persistente/recorrente após bolo líquido inicial (dentro de 6 horas)	Tocilizumabe (8-12 mg/kg) IV
Uso de pressores de baixa dose para hipotensão por mais de 12 horas	Dexametasona 5-10 mg IV/PO até a cada 6 horas com o uso continuado de pressores
Início de pressores de dose mais alta ou adição de um segundo pressor para hipotensão	Dexametasona 5-10 mg IV/PO até a cada 6 horas com o uso continuado de pressores

Início da suplementação de oxigênio	Tocilizumabe (8-12 mg/kg) IV
Aumento do suporte respiratório com preocupação por intubação iminente	Dexametasona 5-10 mg IV/PO até a cada 6 horas com o uso continuado de pressores
Recorrência/persistência dos sintomas aos quais o tocilizumabe foi administrado ≥ 48 horas após a administração da dose inicial	Tocilizumabe (8-12 mg/kg) IV

[00471] Em alguns casos, o agente ou terapia ou intervenção, por exemplo, agente de direcionamento de toxicidade, é administrado isoladamente ou é administrado como parte de uma composição ou formulação, como uma composição ou formulação farmacêutica, conforme descrito aqui. Assim, o agente sozinho ou como parte de uma composição farmacêutica pode ser administrado por via intravenosa ou oral, ou por qualquer outra via de administração conhecida aceitável ou como aqui descrito.

[00472] Em algumas modalidades, a dosagem do agente ou a frequência de administração do agente em um regime de dosagem é reduzida em comparação com a dosagem do agente ou sua frequência em um método no qual um indivíduo é tratado com o agente após o grau 2 ou SLC ou neurotoxicidade maior ou maior, como após neurotoxicidade grave, por exemplo, grau 3 ou superior, ou após neurotoxicidade grave, por exemplo, grau 3 ou superior, foi desenvolvido ou diagnosticado (por exemplo, após sinais ou sintomas físicos de SLC grau 3 ou superior ou manifestada neurotoxicidade). Em algumas modalidades, a dosagem do agente ou a frequência de administração do agente em um regime de dosagem é reduzida em comparação com a dosagem do agente ou sua frequência em um método no qual um indivíduo é tratado por SLC ou neurotoxicidade maior que 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 1 semana, 2 semanas, três semanas ou mais após a administração da imunoterapia e/ou terapia

celular. Em algumas modalidades, a dosagem é reduzida em mais ou mais do que 1,2 vezes, 1,5 vezes, 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes, 6 vezes, 7 vezes, 8 vezes, 9 vezes, 10 vezes ou mais. Em algumas modalidades, a dosagem é reduzida em mais de ou cerca de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou mais. Em algumas modalidades, a frequência de dosagem é reduzida, como o número de doses diárias é reduzido ou o número de dias de dosagem é reduzido.

A. Esteroide

[00473] Em algumas modalidades, o agente, por exemplo, agente de direcionamento de toxicidade, que trata e/ou impede, atrasa ou atenua o desenvolvimento ou risco de desenvolver uma toxicidade para uma imunoterapia e/ou terapia celular, é um esteroide, por exemplo, corticosteroide. Os corticosteroides normalmente incluem glicocorticoides e mineralocorticoides.

[00474] Qualquer corticosteroide, por exemplo, glicocorticoide, pode ser usado nos métodos aqui fornecidos. Em algumas modalidades, os glicocorticoides incluem glicocorticoides sintéticos e não sintéticos. Exemplos de glicocorticoides incluem, mas não estão limitados a: alclometasonas, algestonas, beclometasonas (por exemplo, dipropionato de beclometasona), betametasona (por exemplo, 17-valerato de betametasona, acetato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona), budesonidas, clobetasetas (clobetasonas), clobetasonas, clocortolonas (por exemplo, pivalato de clocortolona), cloprednóis, corticosteronas, cortisonas e hidrocortisonas (por exemplo, acetato de hidrocortisona), cortivazóis, deflazacortes, desonidas, desoximetasona, dexametasona (por exemplo, 21-fosfato de dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona), diflorasonas (por exemplo, diacetato de diflorasona), diflucortolonas, difluprednatos, enoxolonas, fluazacortes, flucloronetos, fludrocortisonas (por exemplo, acetato de

fludrocortisona), flumetasonas (por exemplo, pivalato de flumetasona), flunisolidas, fluocinolonas (por exemplo, fluocinolona acetamida), fluperolonas (por exemplo, acetato de fluperolona), fluprednidenos, fluprednisolonas, flurandrenolidas, fluticasonas (por exemplo, propionato de fluticasona), formocortais, halcinonidas, halobetasóis, halometasonas, halopredonas, hidrocortamatos, hidrocortisonas (por exemplo, 21-butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, probitato de hidrocortisona, hidrocortisona, hidrocortisona, hidrocortisona, hidrocortisona, hidrocortisona, succinato de sódio, valerato de hidrocortisona), etabonato de loteprednol, mazipredonas, medrisonas, meprednisonas, metilprednisolonas (aceponato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, hemissuccinato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona), mometasonas (por exemplo, furuato de mometasona), parametasonas (por exemplo, acetato de parametasona)m prednicarbatos, prednisolonas (por exemplo, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, 21-hemissuccinato de prednisolona, acetato de prednisolona; farnesilato de prednisolona, hemissuccinato de prednisolona, prednisolona-21 (beta-D-glucuronida), metassulfobenzoato de prednisolona, esteaglato de prednisolona, tebutato de prednisolona, tetra-hidroftalato de prednisolona), prednisonas, prednivais, prednilidenos, rimexolonas, tixocortóis, triancinolonas (por exemplo, acetonida de triancinolona, benetonida de triancinolona, hexacetonida de triancinolona, 21-palmitato de triancinolona acetonida, diacetato de triancinolona). Esses glicocorticoides e seus sais são discutidos em detalhes, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16ª ed. 1980).

[00475] Em alguns exemplos, o glicocorticoide é selecionado dentre cortisonas, dexametasona, hidrocortisonas, metilprednisolonas,

prednisolonas e prednisonas. Em um exemplo particular, o glicocorticoide é a dexametasona.

[00476] Em algumas modalidades, o agente é um corticosteroide e é administrado em uma quantidade terapeuticamente eficaz para tratar, melhorar ou reduzir um ou mais sintomas de uma toxicidade para uma imunoterapia e/ou terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade. Em algumas modalidades, os indicadores de melhoria ou tratamento bem-sucedido incluem a determinação da falha em manifestar uma pontuação relevante na escala de classificação de toxicidade (por exemplo, SLC ou escala de classificação de neurotoxicidade), como uma pontuação inferior a 3 ou uma alteração na classificação ou gravidade no a escala de classificação discutida aqui, como uma mudança de uma pontuação de 4 para uma pontuação de 3 ou uma alteração de uma pontuação de 4 para uma pontuação de 2, 1 ou 0.

[00477] Em alguns aspectos, o corticosteroide é fornecido em uma dose terapeuticamente eficaz. A concentração terapeuticamente eficaz pode ser determinada empiricamente através de testes em sistemas conhecidos *in vitro* ou *in vivo* (por exemplo, modelo animal). Por exemplo, a quantidade de um corticosteroide selecionado a ser administrado para melhorar os sintomas ou efeitos adversos de uma toxicidade para uma imunoterapia e/ou uma terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade, pode ser determinada por técnicas clínicas padrão. Além disso, modelos animais podem ser empregados para ajudar a identificar faixas ideais de dosagem. A dosagem precisa, que pode ser determinada empiricamente, pode depender da preparação terapêutica específica, do regime e esquema de dosagem, da via de administração e da gravidade da doença.

[00478] O corticosteroide pode ser administrado em qualquer quantidade que seja eficaz para melhorar um ou mais sintomas

associados à toxicidade, como a SLC ou a neurotoxicidade. O corticosteroide, por exemplo, glicocorticoide, pode ser administrado, por exemplo, em uma quantidade entre 0,1 e 100 mg ou cerca de 0,1 mg por dose, 0,1 a 80 mg, 0,1 a 60 mg, 0,1 a 40 mg, 0,1 a 30 mg, 0,1 para 20 mg, 0,1 a 15 mg, 0,1 a 10 mg, 0,1 a 5 mg, 0,2 a 40 mg, 0,2 a 30 mg, 0,2 a 20 mg, 0,2 a 15 mg, 0,2 a 10 mg, 0,2 a 5 mg, 0,4 a 40 mg, 0,4 a 30 mg, 0,4 a 20 mg, 0,4 a 15 mg, 0,4 a 10 mg, 0,4 a 5 mg, 0,4 a 4 mg, 1 a 20 mg, 1 a 15 mg ou 1 a 10 mg, a um indivíduo humano adulto de 70 kg. Tipicamente, o corticosteroide, como um glicocorticoide, é administrado em uma quantidade entre 0,4 e 20 mg, ou aproximadamente, por exemplo, 0,4 mg, 0,5 mg, 0,6 mg, 0,6 mg, 0,7 mg, 0,75 mg, 0,75 mg, 0,8 mg, 0,9 mg 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg ou 20 mg por dose, a um indivíduo humano adulto médio.

[00479] Em algumas modalidades, o corticosteroide pode ser administrado, por exemplo, em uma dosagem de aproximadamente 0,001 mg/kg (do indivíduo), 0,002 mg/kg, 0,003 mg/kg, 0,004 mg/kg, 0,005 mg/kg, 0,006 mg/kg, 0,007 mg/kg, 0,008 mg/kg, 0,009 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,015 mg/kg, 0,02 mg/kg, 0,025 mg/kg, 0,03 mg/kg, 0,035 mg/kg, 0,04 mg/kg, 0,045 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,055 mg/kg, 0,06 mg/kg, 0,065 mg/kg, 0,07 mg/kg, 0,075 mg/kg, 0,08 mg/kg, 0,085 mg/kg, 0,09 mg/kg, 0,095 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,15 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,25 mg/kg, 0,30 mg/kg, 0,35 mg/kg, 0,40 mg/kg, 0,45 mg/kg, 0,50 mg/kg, 0,55 mg/kg, 0,60 mg/kg, 0,65 mg/kg, 0,70 mg/kg, 0,75 mg/kg, 0,80 mg/kg, 0,85 mg/kg, 0,90 mg/kg, 0,95 mg/kg, 1 mg/kg, 1,05 mg/kg, 1,1 mg/kg, 1,15 mg/kg, 1,20 mg/kg, 1,25 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,35 mg/kg ou 1,4 mg/kg, a uma indivíduo humano adulto médio, pesando tipicamente cerca de 70 kg a 75 kg.

[00480] O corticosteroide ou glicocorticoide, por exemplo,

dexametasona, pode ser administrado por via oral (comprimidos, concentrado líquido ou líquido), PO, por via intravenosa (IV), intramuscular ou por qualquer outra via ou via conhecida descrita aqui (por exemplo, com relação a formulações farmacêuticas). Em alguns aspectos, o corticosteroide é administrado em bolo e, em outros aspectos, pode ser administrado por um período de tempo.

[00481] Em alguns aspectos, o glicocorticoide pode ser administrado durante um período de mais de um dia, como mais de dois dias, mais de 3 dias ou mais de 4 ou mais dias. Em algumas modalidades, o corticosteroide pode ser administrado um por dia, duas vezes por dia ou três vezes ou mais por dia. Por exemplo, o corticosteroide, por exemplo, dexametasona, pode em alguns exemplos ser administrado a 10 mg (ou equivalente) de IV duas vezes por dia durante três dias.

[00482] Em algumas modalidades, a dosagem de corticosteroide, por exemplo, glicocorticoide, é administrada em doses sucessivamente mais baixas por tratamento. Portanto, em alguns desses regimes de tratamento, a dose de corticosteroide é reduzida. Por exemplo, o corticosteroide pode ser administrado em uma dose inicial (ou dose equivalente, como com referência à dexametasona) de 4 mg e, após cada administração sucessiva, a dose pode ser reduzida, de modo que a dose seja de 3 mg para a próxima administração, 2 mg para a próxima administração e 1 mg para a próxima administração

[00483] Geralmente, o corticosteroide administrado depende do corticosteroide específico, pois existe uma diferença de potência entre os diferentes corticosteroides. Entende-se tipicamente que os fármacos variam em potência e, portanto, as doses podem variar, a fim de obter efeitos equivalentes. A **Tabela 6** mostra a equivalência em termos de potência para vários glicocorticoides e vias de administração. A potência equivalente na dosagem clínica é bem

conhecida. Informações relacionadas à dosagem equivalente de esteroides (de maneira não cronoterapêutica) podem ser encontradas no British National Formulary (BNF) 37, março de 1999.

Tabela 6: Administração de glicocorticoide	
Glicocorticoide (Rotina)	**Potência de Equivalência**
Hidrocortisona (IV ou PO)	20
Prednisona	5
Prednisolona (IV ou PO)	5
Succinato sódico de metilprednisolona (IV)	4
Dexametasona (IV ou PO)	0,5-0,75

[00484] Assim, em algumas modalidades, o esteroide é administrado em uma quantidade de dosagem equivalente de cerca de 1,0 mg a 20 mg de dexametasona por dia, como 1,0 mg a 15 mg de dexametasona por dia, 1,0 mg a 10 mg de dexametasona por dia, 2,0 mg a 8 mg de dexametasona por dia ou 2,0 mg a 6,0 mg de dexametasona por dia, cada um inclusive. Em alguns casos, o esteroide é administrado em uma dose equivalente de aproximadamente 4 mg ou aproximadamente 8 mg de dexametasona por dia.

[00485] Em algumas modalidades, o esteroide é administrado se a febre persistir após o tratamento com tocilizumabe. Por exemplo, em algumas modalidades, a dexametasona é administrada por via oral ou intravenosa em uma dosagem de 5-10 mg até cada 6-12 horas com febres contínuas. Em algumas modalidades, o tocilizumabe é administrado simultaneamente ou após a suplementação de oxigênio.

B. Inibidor de Células Microgliais

[00486] Em algumas modalidades, o inibidor na terapia de combinação é um inibidor de uma atividade celular microglial. Em algumas modalidades, a administração do inibidor modula a atividade da microglia. Em algumas modalidades, o inibidor é um antagonista que inibe a atividade de uma via de sinalização na microglia. Em

algumas modalidades, o inibidor de microglia afeta a homeostase microglial, a sobrevivência e/ou a proliferação. Em algumas modalidades, o inibidor tem como alvo a via de sinalização de CSF1R. Em algumas modalidades, o inibidor é um inibidor de CSF1R. Em algumas modalidades, o inibidor é uma molécula pequena. Em alguns casos, o inibidor é um anticorpo.

[00487] Em alguns aspectos, a administração do inibidor resulta em um ou mais efeitos selecionados a partir de uma alteração na homeostase e viabilidade microglial, uma diminuição ou bloqueio da proliferação celular microglial, uma redução ou eliminação de células microgliais, uma redução na ativação microglial, uma redução na produção de óxido nítrico da microglia, uma redução na atividade da óxido nítrico sintase na microglia ou proteção dos neurônios motores afetados pela ativação microglial. Em algumas modalidades, o agente altera o nível de um biomarcador sérico ou sanguíneo da inibição de CSF1R ou uma diminuição no nível de N-telopeptídeo reticulado do colágeno urinário tipo 1 (NTX) comparado com um momento imediatamente antes do início da administração do inibidor. Em algumas modalidades, a administração do agente inibe transitoriamente a atividade da atividade da microglia e/ou em que a inibição da atividade da microglia não é permanente. Em algumas modalidades, a administração do agente inibe transitoriamente a atividade de CSF1R e/ou em que a inibição da atividade de CSF1R não é permanente.

[00488] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é uma molécula pequena, peptídeo, proteína, anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, um anticorpo mimético, um aptâmero ou uma molécula de ácido nucleico. Em algumas modalidades, o método envolve a administração de um inibidor da atividade da microglia. Em algumas modalidades, o agente é um

antagonista que inibe a atividade de uma via de sinalização na microglia. Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade celular microglial afeta a homeostase, a sobrevivência e/ou a proliferação microglial.

[00489] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, um inibidor da NADPH oxidase (NOX2), um bloqueador de canal de cálcio, bloqueador de canal de sódio, inibe GM-CSF, inibe CSF1R, liga-se especificamente ao CSF-1, liga-se especificamente à IL-34, inibe a ativação do fator nuclear capa B (NF-κB), ativa um receptor CB2 e/ou é um agonista do CB2, um inibidor da fosfodiesterase, inibe o microRNA-155 (miR-155), regula positivamente o microRNA-124 (miR-124), inibe a produção de óxido nítrico na microglia, inibe a óxido nítrico sintase ou ativa o fator de transcrição NRF2 (também chamado de fator nuclear (derivado do eritroide 2) do tipo 2 ou NFE2L2).

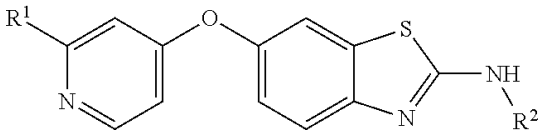
[00490] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais tem como alvo CSF1 (também chamado de fator estimulador de colônias de macrófagos MCSF). Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais afeta a fosforilação estimulada por MCSF do receptor M-CSF (Pryer *et al. Proc Am Assoc. Cancer Res*, AACR Abstract nr DDT02-2 (2009)). Em alguns casos, o agente que reduz a atividade das células microgliais é o MCS110 (número da publicação do pedido de patente internacional WO2014001802; Clinical Trial Study Record Nos.: A1 NCT00757757; NCT02807844; NCT02435680; NCT01643850).

[00491] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é uma molécula pequena que direciona a via CSF1. Em algumas modalidades, o agente é uma molécula pequena que se liga ao CSF1R. Em algumas modalidades, o agente é uma

molécula pequena que inibe a atividade da CSF1R cinase por competir com a ligação de ATP à CSF1R cinase. Em algumas modalidades, o agente é uma molécula pequena que inibe a ativação do receptor CFS1R. Em alguns casos, a ligação do ligante CSF-1 ao CSF1R é inibida. Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é qualquer um dos inibidores descritos no número de publicação do pedido de patente U.S. US20160032248.

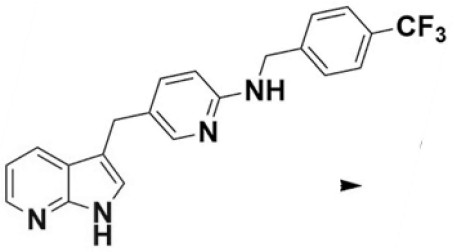
[00492] Em algumas modalidades, o agente é um inibidor de molécula pequena selecionado de PLX-3397, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, PLX73086 (AC-708), DCC-3014, AZD6495, GW2580, Ki20227, BLZ945, PLX647, PLX5622. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos inibidores descritos em Conway *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 102 (44): 16078-83 (2005); Dagher *et al.*, *Journal de Neuroinflammation*, 12 : 139 (2015); Ohno *et al.*, *Mol Cancer Ther*. 5 (11): 2634-43 (2006); von Tresckow *et al. Clin Cancer Res.*, 21 (8) (2015); Manthey *et al. Mol Cancer Ther*. (8 (11): 3151-61 (2009); Pyonteck *et al.*, *Nat Med.* 19 (10): 1264-1272 (2013); Haegel *et al.*, *Cancer Res* AACR Abstract nr 288 (2015); Smith *et al.* al., *Cancer Res* AACR Abstract nr 4889 (2016); Clinical Trial Study Record Nos.: NCT01525602; NCT02734433; NCT02777710; NCT01804530; NCT01597739; NCT01572519; NCT01054014; NCT01316822; publicação internacional: NCT01316822; publicação internacional: NW051680287; números de publicação do pedido de patente US20110044998, US 2014/0065141 e US 2015/0119267.

[00493] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é 4-((2-(((1R,2R)-2-hidroxiciclo-hexil)amino)benzo[d]tiazol-6-il)óxi)-N-metilpicolinamida (BLZ945) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:

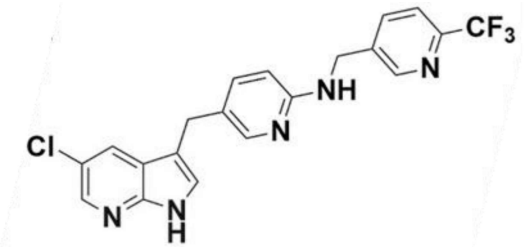


em que R1 é um alquil pirazol ou uma alquil carboxamida e R2 é uma hidroxicicloalquila ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00494] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é 5-((5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil)-N-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piridin-2-amina, N-[5-[(5-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)metil]-2-piridinil]-6-(trifluorometil)-3-piridinometanamina) (PLX 3397) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o dicloridrato de 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2-piridinamina (PLX647) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é o seguinte composto:

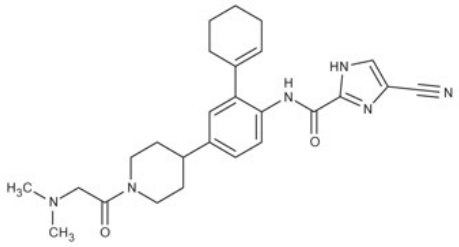


ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é o seguinte composto:



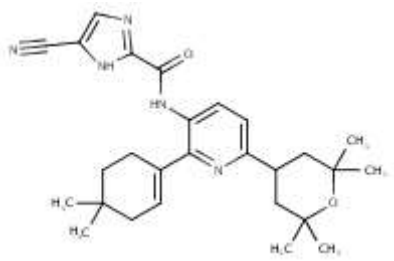
ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos inibidores descritos no número de patente US US7893075.

[00495] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é monocloridrato de 4-ciano-N-[2-(1-ciclo-hexen-1-il)-4-[1-[(dimetilamino)acetil]-4-piperidinil]fenil]-1H-imidazol-2-carboxamida (JNJ28312141) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos inibidores descritos no número de patente US US7645755.

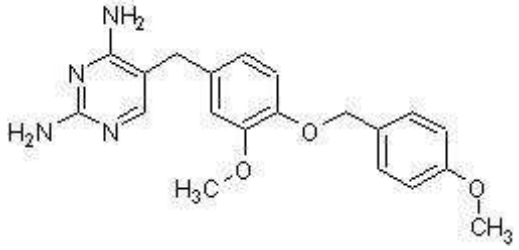
[00496] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é 1H-Imidazol-2-carboxamida, 5-ciano-N-(2-(4,4-dimetil-1-ciclo-hexen-1-il)-6-(tetra-hidro-2,2,6,6-tetrametil-2H-piran-4-il)-3-piridinil)-, N-(2-(4,4-dimetilciclo-hex-1-enil)-6-(2,2,6,6-tetrametiltetra-hidropiran-4-il)piridin-3-il)amida de ácido 4-ciano-1H-imidazol-2-carboxílico, 4-ciano-N-(2-(4,4-dimetilciclo-hex-1-en-1-il)-6-(2,2,6,6-tetrametil-tetra-hidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)-1H-imidazol-2-carboxamida (JNJ-40346527) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

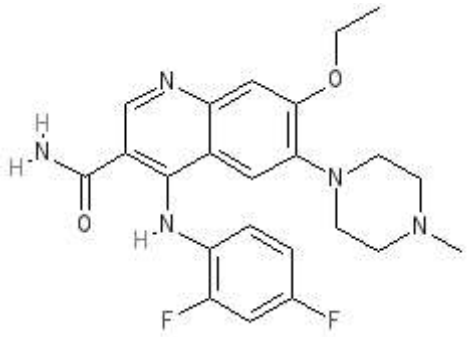
[00497] Em outra modalidade, o agente que reduz a atividade das

células microgliais é 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



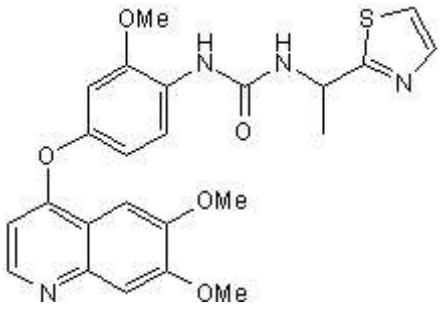
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (número de publicação do pedido de patente internacional WO2009099553).

[00498] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é 4-(2,4-difluoroanilino)-7-etóxi-6-(4-metilpiperazin-1-il)quinolina-3-carboxamida (AZD6495) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00499] Em algumas modalidades, o agente que reduz a atividade das células microgliais é N-{4-[(6,7-dimetóxi-4-quinolil)óxi]-2-metoxifenil}-N0-[1-(1,3-tiazol-2-il)etil]ureia (Ki20227) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00500] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é um anticorpo que direciona a via CSF1. Em algumas modalidades, o agente é um anticorpo que se liga ao CSF1R. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CSF1R bloqueia a dimerização do CSF1R. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CSF1R bloqueia a interface de dimerização do CSF1R que é formada pelos domínios D4 e D5 (Ries *et al.* Cancer Cell 25 (6): 846-59 (2014)). Em alguns casos, o agente é selecionado entre emactuzumabe (RG7155; RO5509554), cabiralizumabe (FPA-008), LY-3022855 (IMC-CS4), AMG-820, TG-3003, MCS110, H27K15, 12-2D6, 2- 4A5 (Rovida e Sbarba, *J Clin Cell Immunol.*6: 6 (2015); Clinical Trial Study Record Nos.: NCT02760797; NCT01494688; NCT02323191; NCT01962337; NCT02471716; NCT02526017; NCT01346358; NCT02265536; NCT02265536; NCT02265536; NCT02265536; NCT01643850).

[00501] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é um antibiótico da tetraciclina. Por exemplo, o agente afeta a concentração de IL-1b, IL-6, TNF-α ou iNOS em células da microglia (Yrjänheikki *et al. PNAS* 95 (26): 15769-15774 (1998); Clinical Trial Study Record No: NCT01120899). Em algumas modalidades, o agente é um antagonista opioide (Younger *et al. Pain Med.* 10 (4): 663-672 (2009.) Em algumas modalidades, o agente reduz a neurotransmissão glutamatérgica (Patente US Número 5.527.814). Em algumas modalidades, o agente modula a sinalização de NFkB (Valera *et al, J. Neuroinflammation* 12:93 (2015); Clinical Trial

Study Record No: NCT00231140). Em algumas modalidades, o agente direciona os receptores canabinoides (Ramírez *et al. J. Neurosci* 25 (8): 1904-13 (2005)) Em algumas modalidades, o agente é selecionado dentre minociclina, naloxona, riluzol, lenalidomida e um canabinoide (opcionalmente WIN55 ou 212-2).

[00502] Acredita-se que a produção de óxido nítrico da micróglia, em alguns casos, resulte ou aumente a neurotoxicidade. Em algumas modalidades, o agente modula ou inibe a produção de óxido nítrico a partir da microglia. Em algumas modalidades, o agente inibe a óxido nítrico sintase (NOS). Em algumas modalidades, o inibidor da NOS é a Ronopterina (VAS-203), também conhecida como 4-amino-tetra-hidrobiopterina (4-ABH4). Em algumas modalidades, o inibidor de NOS é cindunistate, A-84643, ONO-1714, L-NOARG, NCX-456, VAS-2381, GW-273629, NXN-462, CKD-712, KD-7040 ou guanidinoetildissulfeto. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos inibidores descritos em Höing *et al.*, Cell Stem Cell. 2 de novembro de 2012; 11 (5): 620-32.

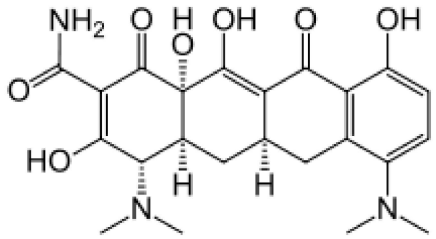
[00503] Em algumas modalidades, o agente bloqueia o tráfego de células T, como no sistema nervoso central. Em algumas modalidades, o bloqueio do tráfico de células T pode reduzir ou impedir que as células imunes cruzem as paredes dos vasos sanguíneos no sistema nervoso central, incluindo o cruzamento da barreira hematoencefálica. Em alguns casos, as células T específicas para o antígeno ativado produzem citocinas pró-inflamatórias, incluindo IFN-γ e TNF, após reativação no SNC, levando à ativação de células residentes, como microglia e astrócitos. Veja Kivisäkk *et al.*, Neurology. 2009 2 de junho; 72 (22): 1922-1930. Assim, em algumas modalidades, sequestrar células T ativadas de células microgliais, como bloqueando o tráfego e/ou inibindo a capacidade dessas células de atravessar a barreira hematoencefálica, pode reduzir ou eliminar a ativação microglial. Em

algumas modalidades, o agente inibe moléculas de adesão em células imunes, incluindo células T. Em algumas modalidades, o agente inibe uma integrina. Em algumas modalidades, a integrina é alfa-4 integrina. Em algumas modalidades, o agente é o natalizumabe (Tysabri®). Em algumas modalidades, o agente modula um receptor de superfície celular. Em algumas modalidades, o agente modula o receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), como S1PR1 ou S1PR5. Em algumas modalidades, o agente causa a internalização de um receptor celular, como um receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P), como S1PR1 ou S1PR5. Em algumas modalidades, o agente é fingolimod (Gilenya®) ou ozanimod (RPC-1063).

[00504] Pensa-se que o fator de transcrição NRF2 regula a resposta antioxidante, por exemplo, ativando genes que contêm um elemento de ação cis em sua região promotora. Um exemplo de tal elemento inclui um elemento de resposta antioxidante (ARE). Em algumas modalidades, o agente ativa NRF2. Em algumas modalidades, a ativação de NRF2 em células microgliais reduz a capacidade de resposta das células microgliais ao IFN e LPS. Em algumas modalidades, a ativação de NRF2 inibe, diminui ou reduz a desmielinização, perda axonal, morte neuronal e/ou morte de oligodendrócitos. Em algumas modalidades, o agente regula positivamente a via citoprotetora celular regulada por NRF2. Em algumas modalidades, o agente que ativa NRF2 é fumarato de dimetil (Tecfidera®). Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos inibidores descritos na patente US número 8.399.514. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos inibidores descritos em Höing *et al.*, Cell Stem Cell. 2 de novembro de 2012; 11 (5): 620-32.

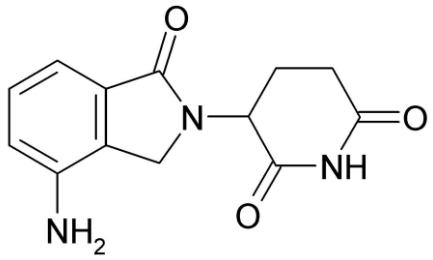
[00505] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetra-hidróxi-1,11-dioxo-1,4, 4a, 5,5a, 6,11,12a-octa-

hidrotetraceno-2-carboxamida (Minociclina) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos compostos descritos no número de publicação do pedido de patente US US20100190755. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



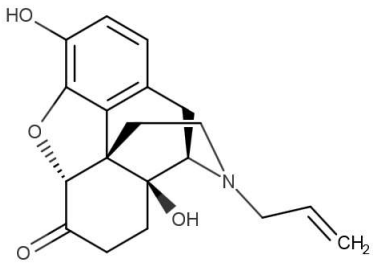
ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00506] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é 3-(7-amino-3-oxo-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona (lenalidomida) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



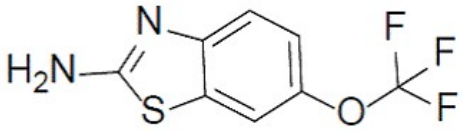
ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00507] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é 4R,4aS,7aR,12bS)-4a,9-di-hidróxi-3-prop-2-enil-2,4,5,6,7a, 13-hexa-hidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-e]isoquinolina-7-ona (naloxona) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é qualquer um dos compostos descritos no número de patente US US8247425. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00508] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é 2-amino-6-(trifluorometóxi) benzotiazol, 6-(trifluorometóxi) benzo[d]tiazol-2-amina ou 6-(trifluorometóxi)-1, 3-benzotiazol-2-amina (riluzol) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados, como descrito no número de patente US US5527814. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:

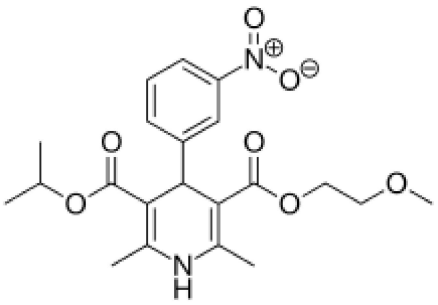


ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00509] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é um modulador de uma via de sinalização na microglia. Em alguns casos, o agente reduz a seleção de microglia. Em algumas modalidades, o agente é um inibidor de GM-CSF (CSF2). Em outras modalidades, o agente que reduz a ativação de células microgliais é um bloqueador de canais iônicos. Em algumas modalidades específicas, o agente é um bloqueador dos canais de cálcio. Por exemplo, em alguns exemplos específicos, o agente é um bloqueador dos canais de cálcio da di-hidropiridina. Em algumas modalidades, o agente é um inibidor de microRNA. Por exemplo, o agente direciona o miR-155. Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é selecionado entre MOR103, Nimodipina, IVIg e LNA-anti-miR-155 (Butoxsky *et al.* Ann Neurol., 77

(1): 75-99 (2015) e Sanz *et al.*, *Br J. Pharmacol*. 167 (8): 1702-1711 (2012); Winter *et al.*, *Ann Clin and Transl Neurol*. 2328-9503 (2016); Clinical Trial Study Record: NCT01517282, NCT00750867).

[00510] Em algumas modalidades, o agente que reduz a ativação das células microgliais é 3-(2-metoxietil) 5-propan-2-il 2,6-dimetil-4-(3-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridina-3, 5-dicarboxilato (nimodipina) ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou seus derivados. Em algumas modalidades, o agente é um dos inibidores descritos no número de patente US US3799934. Em algumas modalidades, o agente é o seguinte composto:



ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00511] Em alguns casos, o agente que reduz a ativação das células microgliais é administrado de uma forma que afeta apenas o sistema nervoso central e/ou não afeta os macrófagos associados ao tumor. Em algumas modalidades, o agente promove a quiescência da microglia, mas não elimina ou reduz o número de microglia. Em algumas modalidades, o método envolve a inibição da atividade de microglia especificamente no cérebro, como descrito em Ponomarev *et al.*, *Nature Medicine*, (1): 64-70 (2011)

[00512] Agentes exemplares que reduzem a ativação de células microgliais e esquemas de dosagem exemplares para administrar tais agentes são apresentados na Tabela 7 abaixo.

Tabela 7. Inibidores de micróglia e regimes de dosagem exemplares			
Inibidor Exemplar	**Tipo de Molécula**	**Alvo(s) Molecular(es)**	**Regime (s) de Dosagem Exemplar (es)**
Pexidartinibe (PLX3397)	Molécula pequena	CSF1R; c-Kit; FLT3	Comprimidos de 200 mg, duas vezes ao dia, durante 28 dias; Administrar diariamente como regime de dose dividida, cinco níveis de dose possíveis na parte de escalonamento da dose: 400 mg 5 dias em 2 dias de folga (esquema intermitente), 400 mg, 600 mg, 800 mg ou 1000 mg; 1000 mg/dia por 2 semanas e 800 mg/dia por 22 semanas
Emactuzumabe (RG1755; RO5509554)	anticorpo monoclonal	CSF1R	100-3000 mg uma vez a cada 2 semanas
Cabiralizumabe (FPA-008)	anticorpo	CSF1R	Infusão intravenosa por 30 minutos a cada 2 semanas
LY-3022855 (IMC-CS4)	anticorpo monoclonal	CSF1R	1,25 mg/kg de administração intravenosa a cada 2 semanas por 6 semanas
JNJ-40346527	Molécula pequena	CSF1R	100 mg duas vezes ao dia por 12 semanas; cápsula de 100-1000 mg por dia
MCS110	anticorpo	MCSF (CSF1)	Até 4 doses de 10 mg/kg MCS110 administradas por via intravenosa uma vez a cada 4 semanas a partir do dia 1
MOR103	anticorpo	GM-CSF	6 doses de 0,5-2,0 mg/kg durante 70 dias
IVIg	imunoglobulina	Desconhecido	Infusão intravenosa de 0,4g/kg por mês, durante 6 meses
Minocyline	molécula pequena	antibiótico de amplo espectro: IL-1b; IL-6, TNF-α; iNOS	Dose oral de 100 mg de minociclina duas vezes ao dia por 24 meses
Naloxona	molécula pequena	Receptores opioides	4,5 mg cápsulas de cloridrato de naltrexona uma vez/dia por 8 semanas
Lenalidomida /talidomida	molécula pequena	sinalização de NFkB	100-400 mg por dia

Riluzol	molécula pequena	Liberação de glutamato por micróglia	50 mg duas vezes ao dia
Canabinoides/canabidiol (por exemplo, WIN55,212-2)	molécula pequena	Receptors de canabinoide	Por via oral 10 mg/kg/dia por 6 semanas (média de 700 mg/dia)
Dimetil fumarato (Tecfidera®).	molécula pequena	sinalização de Nrf2	Dose inicial de 120 mg por via oral duas vezes/dia por 7 dias. A dose aumentou para 240 mg por via oral duas vezes/dia depois
natalizumabe (Tysabri®)	anticorpo	integrina alfa-4	300 mg por via intravenosa durante uma hora, a cada quatro semanas
fingolimode (Gilenya®)	molécula pequena	receptores de S1P, incluindo S1PR1	0,5 mg por via oral uma vez ao dia
ozanimode (RPC-1063)	molécula pequena	S1PR1 e S1PR5	0,25 mg, 0,5 mg ou 1 mg uma vez ao dia

C. Outros agentes (por exemplo, agentes de direcionamento de citocinas)

[00513] Em algumas modalidades, o agente, por exemplo, agente de direcionamento de toxicidade, que trata ou melhora os sintomas de uma toxicidade da imunoterapia e/ou de uma terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade, é aquele que direciona uma citocina, por exemplo, é um antagonista ou inibidor de uma citocina, como a transformação do crescimento fator beta (TGF-beta), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), IL-2, MIP1β (CCL4), TNF alfa, IL-1, interferon gama (IFN-gama) ou proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1). Em algumas modalidades, o agente que trata ou melhora os sintomas de uma toxicidade de uma imunoterapia e/ou uma terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade, é aquele que direciona (por exemplo, inibe ou é um antagonista) de um receptor de citocinas, como receptor de IL-6 (IL-6R), receptor de IL-2 (IL-2R/CD25), receptor de MCP-1 (CCL2) (CCR2 ou CCR4), um receptor de TGF-beta (TGF-beta I, II ou III), receptor de IFN-gama (IFNGR),

receptor de MIP1β (por exemplo, CCR5), receptor de TNF-alfa (por exemplo, TNFR1), receptor de IL-1 (IL1-Rα/IL-1Rβ) ou receptor de IL-10 (IL-10R).

[00514] A quantidade de um agente selecionado que trata ou melhora os sintomas de uma toxicidade de uma imunoterapia e/ou uma terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade a ser administrada para melhorar sintomas ou efeitos adversos de uma toxicidade a uma imunoterapia e/ou uma terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade, pode ser determinada por técnicas clínicas padrão. Eventos adversos exemplares incluem, entre outros, um aumento da alanina aminotransferase, um aumento da aspartato aminotransferase, calafrios, neutropenia febril, dor de cabeça, hipotensão, disfunção ventricular esquerda, encefalopatia, hidrocefalia, convulsão e/ou tremor.

[00515] Em algumas modalidades, o agente é administrado em uma quantidade de dosagem de ou de cerca de 30 mg a 5000 mg, como 50 mg a 1000 mg, 50 mg a 500 mg, 50 mg a 500 mg, 50 mg a 200 mg, 50 mg a 100 mg, 100 mg a 1000 mg, 100 mg a 500 mg, 100 mg a 200 mg, 200 mg a 1000 mg, 200 mg a 500 mg ou 500 mg a 1000 mg.

[00516] Em algumas modalidades, o agente é administrado de ou de cerca de 0,5 mg/kg a 100 mg/kg, como de ou de cerca de 1 mg/kg a 50 mg/kg, 1 mg/kg a 25 mg/kg, 1 mg/kg a 10 mg/kg, 1 mg/kg a 5 mg/kg, 5 mg/kg a 100 mg/kg, 5 mg/kg a 50 mg/kg, 5 mg/kg a 25 mg/kg, 5 mg/kg a 10 mg/kg, 10 mg/kg a 100 mg/kg, 10 mg/kg a 50 mg/kg, 10 mg/kg a 25 mg/kg, 25 mg/kg a 100 mg/kg, 25 mg/kg a 50 mg/kg a 50 mg/kg a 100 mg/kg. Em algumas modalidades, o agente é administrado em uma quantidade de dosagem de ou de cerca de 1 mg/kg a 10 mg/kg, 2 mg/kg a 8 mg/kg, 2 mg/kg a 6 mg/kg, 2 mg/kg a 4 mg/kg ou 6 mg/kg a 8 mg/kg, cada um inclusive. Em alguns aspectos, o agente é administrado em uma quantidade de dosagem de pelo

menos ou pelo menos cerca de 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg ou mais. Em algumas modalidades, o agente é administrado na dose de 4 mg/kg ou 8 mg/kg.

[00517] Em algumas modalidades, o agente é administrado por injeção, por exemplo, injeções intravenosas ou subcutâneas, injeção intra-ocular, injeção periocular, injeção subretiniana, injeção intravítrea, injeção transseptal, injeção subscleral, injeção intracoroidal, injeção intracameral, injeção subconjectal, injeção subconjuntival, injeção sub-Tenon, injeção retrobulbar, injeção peribulbar ou liberação justaescleral posterior. Em algumas modalidades, eles são administrados por administração parentérica, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para o tratamento local, administração intralesional. As infusões parentéricas incluem administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal ou subcutânea.

[00518] Em algumas modalidades, a quantidade do agente é administrada aproximadamente ou aproximadamente duas vezes ao dia, diariamente, a cada dois dias, três vezes por semana, semanalmente, a cada duas semanas ou uma vez por mês.

[00519] Em algumas modalidades, o agente é administrado como parte de uma composição ou formulação, como uma composição ou formulação farmacêutica, conforme descrito abaixo. Assim, em alguns casos, a composição que compreende o agente é administrada como descrito abaixo. Em outros aspectos, o agente é administrado sozinho e pode ser administrado por qualquer via de administração aceitável conhecida ou por uma aqui descrita, como em relação a composições e formulações farmacêuticas.

[00520] Em algumas modalidades, o agente que trata ou melhora os sintomas de uma toxicidade da imunoterapia e/ou terapia celular, como SLC ou neurotoxicidade, é um anticorpo ou fragmento de ligação

ao antígeno. Em algumas modalidades, o agente é tocilizumabe, siltuximabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 ou FM101.

[00521] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor da IL-6 ou do receptor da IL-6 (IL-6R). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que neutraliza a atividade da IL-6, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga à IL-6 ou IL-6R. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente é ou compreende tocilizumabe (atlizumabe) ou sarilumabe, anticorpos anti-IL-6R. Em algumas modalidades, o agente é um anticorpo anti-IL-6R descrito na Patente U.S. No: 8.562.991. Em alguns casos, o agente que direciona a IL-6 é um anticorpo anti-IL-6, como siltuximabe, elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301, FM101, ou olokizumabe (CDP6038). Em alguns aspectos, o agente pode neutralizar a atividade da IL-6 inibindo as interações ligante-receptor. A viabilidade deste tipo geral de abordagem foi demonstrada com um antagonista natural do receptor da interleucina-1. Veja, Harmurn, C.H. *et al.*, Nature (1990) 343 : 336-340. Em alguns aspectos, o antagonista ou inibidor da IL-6/IL-6R é uma muteína da IL-6, como a descrita na Patente US No. 5591827. Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor da IL-6/IL-6R é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00522] Em algumas modalidades, o agente é tocilizumabe. Em algumas modalidades, o tocilizumabe é administrado como uma intervenção precoce de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, em uma dosagem de ou de cerca de 1 mg/kg a 12 mg/kg, como a aproximadamente 4 mg/kg, 8 mg/kg ou 10 mg/kg. Em algumas modalidades, o

tocilizumabe é administrado por infusão intravenosa. Em algumas modalidades, o tocilizumabe é administrado para uma febre persistente superior a 39 °C, com duração de 10 horas, que não responde ao acetaminofeno. Em algumas modalidades, uma segunda administração de tocilizumabe é fornecida se os sintomas persistirem após 48 horas da dose inicial.

[00523] Em algumas modalidades, o agente é um agonista ou estimulador de TGF-β ou um receptor de TGF-β (por exemplo, receptor de TGF-β I, II ou III). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que aumenta a atividade do TGF-β, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga ao TGF-β ou a um de seus receptores. Em algumas modalidades, o agente que é um agonista ou estimulador de TGF-β e/ou seu receptor é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00524] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor de MCP-1 (CCL2) ou um receptor de MCP-1 (por exemplo, receptor de MCP-1 CCR2 ou CCR4). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que neutraliza a atividade da MCP-1, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga à MCP-1 ou a um de seus receptores (CCR2 ou CCR4). Em algumas modalidades, o antagonista ou inibidor da MCP-1 é qualquer um descrito em Gong *et al.* J Exp Med. 7 de julho de 1997; 186 (1): 131-137 ou Shahrara *et al.* J. Immunol 2008; 180: 3447-3456. Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor de MCP-1 e/ou seu receptor (CCR2 ou CCR4) é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00525] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor de IFN-γ ou um receptor de IFN-γ (IFNGR). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que neutraliza a atividade do IFN-γ, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga ao

IFN-γ ou a seu receptor (IFNGR). Em alguns aspectos, o anticorpo neutralizador de IFN-gama é qualquer um descrito em Dobber *et al.* Cell Immunol. Fevereiro de 1995; 160 (2): 185-92 ou Ozmen *et al.* J. Immunol. 1 de abril de 1993; 150 (7): 2698-705. Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor de IFN-γ/IFNGR é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00526] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor da IL-10 ou do receptor da IL-10 (IL-10R). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que neutraliza a atividade da IL-10, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga à IL-10 ou IL-10R. Em alguns aspectos, o anticorpo neutralizador de IL-10 é qualquer um descrito em Dobber *et al.* Cell Immunol. Fevereiro de 1995; 160 (2): 185-92 ou Hunter *et al.* J. Immunol. 1 de junho de 2005; 174 (11): 7368-75. Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor da IL-10/IL-10R é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00527] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor da IL-1 ou do receptor da IL-1 (IL-1R). Em alguns aspectos, o agente é um antagonista do receptor da IL-1, que é uma forma modificada da IL-1R, como o anakinra (veja, por exemplo, Fleischmann *et al.*, (2006) Annals of the rheumatic diseases. 65 (8): 1006-12). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que neutraliza a atividade da IL-1, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga à IL-1 ou IL-1R, como o canacinumab (veja, também EP 2277543). Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor da IL-1/IL-1R é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00528] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor de um fator de necrose tumoral (TNF) ou um receptor de fator

de necrose tumoral (TNFR). Em alguns aspectos, o agente é um anticorpo que bloqueia a atividade do TNF, como um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno que se liga a um TNF, como o TNFα, ou seu receptor (TNFR, por exemplo, TNFRp55 ou TNFRp75). Em alguns aspectos, o agente é selecionado dentre infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe e etanercepte. Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor do TNF/TNFR é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico. Em algumas modalidades, o agente é uma molécula pequena que afeta o TNF, como a lenalidomida (veja, por exemplo, Muller *et al.* (1999) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 9 (11): 1625).

[00529] Em algumas modalidades, o agente é um antagonista ou inibidor da sinalização através da Janus cinase (JAK) e duas cascatas de sinalização de transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT). As proteínas JAK/STAT são componentes comuns da sinalização de citocinas e receptores de citocinas. Em algumas modalidades, o agente que é um antagonista ou inibidor de JAK/STAT, como o ruxolitinibe (veja, por exemplo, Mesa *et al.* (2012) Nature Reviews Drug Discovery. 11 (2): 103-104), tofacitinibe (também conhecido como Xeljanz, Jakvinus tasocitinibe e CP-690550), Baricitinibe (também conhecido como LY-3009104, INCB-28050), Filgotinibe (G-146034, GLPG-0634), Gandotinibe (LY-2784544), Lestaurtinibe (CEP-701), Momelotinibe (GS-0387, CYT-387), Pacritinibe (SB1518) e Upadacitinibe (ABT-494). Em algumas modalidades, o agente é uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo ou um ácido nucleico.

[00530] Em algumas modalidades, o agente é um inibidor de cinase. Em algumas modalidades, o agente é um inibidor da tirosina cinase de Bruton (BTK). Em algumas modalidades, o inibidor é ou compreende ibrutinibe ou acalabrutinibe (veja, por exemplo, Barrett *et*

al., ASH 58th Meeting Annual San Diego, CA 3-6 de dezembro de 2016, Resumo 654; Ruella *et al.*, ASH 58th Annual Meeting San Diego, CA, de 3 a 6 de dezembro de 2016, Resumo 2159). Em algumas modalidades, o agente é um inibidor como descrito na Patente US No. 7.514.444; 8.008.309; 8.476.284; 8.497.277; 8.697.711; 8.703.780; 8.735.403; 8.754.090; 8.754.091; 8.957.079; 8.999.999; 9.125.889; 9.181.257; ou 9.296.753.

[00531] Em algumas modalidades, um dispositivo, como a tecnologia de resina absorvente com filtragem de sangue ou plasma, pode ser usado para reduzir os níveis de citocinas. Em algumas modalidades, o dispositivo usado para reduzir os níveis de citocinas é um absorvedor físico de citocinas, como um absorvedor extracorpóreo de citocinas. Em algumas modalidades, um absorvedor físico de citocinas pode ser usado para eliminar citocinas da corrente sanguínea de uma maneira extracorpórea *ex vivo*. Em algumas modalidades, o agente é um polímero poroso. Em algumas modalidades, o agente é CytoSorb (veja, por exemplo, Basu *et al.*, Indian J Crit Care Med. (2014) 18 (12): 822-824).

III. RECEPTORES DE ANTÍGENOS RECOMBINANTES EXPRESSOS PELAS CÉLULAS

[00532] Em algumas modalidades, as células para uso ou administradas em conexão com os métodos fornecidos contêm ou são modificadas para conter um receptor modificado, por exemplo, um receptor de antígeno modificado, como um receptor de antígeno quimérico (RAQ) ou um receptor de célula T (RCT). Também são fornecidas populações dessas células, composições que contêm essas células e/ou enriquecidas para tais células, como nas quais células de um determinado tipo, como células T ou células $CD8^+$ ou $CD4^+$, são enriquecidas ou selecionadas. Entre as composições estão composições farmacêuticas e formulações para administração, como

para terapia celular adotiva. Também são fornecidos métodos terapêuticos para administrar as células e composições a indivíduos, por exemplo, pacientes, de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos.

[00533] Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais ácidos nucleicos introduzidos por engenharia genética e, assim, expressam produtos recombinantes ou modificados por engenharia genética desses ácidos nucleicos. Em algumas modalidades, a transferência de genes é realizada estimulando primeiro as células, como combinando-as com um estímulo que induz uma resposta como proliferação, sobrevivência e/ou ativação, por exemplo, conforme medido pela expressão de uma citocina ou marcador de ativação, seguido de transdução das células ativadas e expansão em cultura para números suficientes para aplicações clínicas.

[00534] As células geralmente expressam receptores recombinantes, como receptores de antígeno, incluindo receptores funcionais de antígeno não-RCT, por exemplo, receptores de antígeno quiméricos (RAQs) e outros receptores de ligação a antígeno, como receptores de células T transgênicos (RCTs). Também entre os receptores estão outros receptores quiméricos.

A. Receptores de Antígeno Quiméricos (RAQs)

[00535] Em algumas modalidades dos métodos e usos fornecidos, os receptores quiméricos, como os receptores de antígeno quiméricos, contêm um ou mais domínios que combinam um domínio de ligação ao ligante (por exemplo, anticorpo ou fragmento de anticorpo) que fornece especificidade para um antígeno desejado (por exemplo, antígeno tumoral) com domínios de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular é uma porção de domínio intracelular estimulante ou ativadora, como um domínio estimulador ou ativador de células T, fornecendo um sinal de

ativação primário ou um sinal primário. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular contém ou adicionalmente contém um domínio de sinalização coestimulador para facilitar as funções efetoras. Em algumas modalidades, receptores quiméricos quando geneticamente modificados em células imunes podem modular a atividade das células T e, em alguns casos, modular a diferenciação ou homeostase das células T, resultando em células geneticamente modificadas com maior longevidade, sobrevivência e/ou persistência *in vivo*, como para uso em células adotivas métodos de terapia.

[00536] Receptores de antígeno exemplares, incluindo RAQs, e métodos para engenharia e introdução de tais receptores nas células, incluem aqueles descritos, por exemplo, nos números de publicação de pedido de patente internacional WO200014257, WO2013126726, WO2012/129514, WO2014031687, WO2013/166321, WO2013/071154, WO2013/123061 números de publicação do pedido de patente U.S. US2002131960, US2013287748, US20130149337, patentes dos EUA Nos.: 6.451.995, 7.446.190, 8.252.592, 8.339.645, 8.398.282, 7.446.179, 6.410.319, 7.070.995, 7.365.755, 7.354.773, 7.365.757, 7.365.757, 7.365.755, 7.365.755, 7.365.756, 7.365.755, 7.365.755, 7.365.755, 7.354.756, 7.346.756, 7.346.755, 7.346.756 número de pedido de patente EP2537416 e/ou os descritos por Sadelain *et al.*, Cancer Discov. 2013 abril; 3 (4): 388-398; Davila *et al.* (2013) PLoS ONE 8 (4): e61338; Turtle *et al.*, Curr. Opin. Immunol., Outubro de 2012; 24 (5): 633-39; Wu *et al.*, Cancer, 18 de março de 2012 (2): 160-75. Em alguns aspectos, os receptores de antígeno incluem um RAQ, como descrito na Patente US: 7.446.190, e aqueles descritos na Publicação de Pedido de Patente Internacional: WO/2014055668 A1. Exemplos de RAQs incluem RAQs, conforme descrito em qualquer uma das publicações mencionadas, como WO2014031687, US 8.339.645, US 7.446.179, US 2013/0149337,

Patente US: 7.446.190, Patente US: 8.389.282, Kochenderfer *et al.*, 2013, Nature Reviews Clinical Oncology, 10, 267-276 (2013); Wang *et al.* (2012) *J. Immunother*. 35 (9): 689-701; e Brentjens *et al.*, Sci Transl Med. 2013 5 (177). Veja, também WO2014031687, US 8.339.645, US 7.446.179, US 2013/0149337, Patente US N.º 7.446.190 e Patente US N.º 8.389.282.

[00537] Os receptores quiméricos, como RAQs, geralmente incluem um domínio de ligação a antígeno extracelular, como uma porção de uma molécula de anticorpo, geralmente uma região variável de cadeia pesada (VH) e/ou região variável de cadeia leve (V_L) do anticorpo, por exemplo, um fragmento de anticorpo scFv.

[00538] Em algumas modalidades, o antígeno direcionado pelo receptor é um polipeptídeo. Em algumas modalidades, é um carboidrato ou outra molécula. Em algumas modalidades, o antígeno é seletivamente expresso ou superexpressado nas células da doença ou condição, por exemplo, o tumor ou células patogênicas, em comparação com células ou tecidos normais ou não direcionados. Em outras modalidades, o antígeno é expresso nas células normais e/ou é expresso nas células modificadas.

[00539] Em algumas modalidades, o antígeno direcionado pelo receptor é ou compreende selecionado dentre a integrina αvβ6 (integrina avb6), antígeno de maturação de células B (AMCB), B7-H3, B7-H6, anidrase carbônica 9 (CA9, também conhecida como CAIX ou G250), um antígeno de testículo de câncer, antígeno de câncer/testículo 1B (CTAG, também conhecido como NY-ESO-1 e LAGE-2), antígeno carcinoembrionário (CEA), uma ciclina, ciclina A2, ligante de quimiocina Motif CC 1 (CCL-1), CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD133, CD138, CD171, proteoglicano de sulfato de condroitina 4 (CSPG4), proteína de fator de crescimento epidérmico (EGFR),

mutação do receptor do fator de crescimento epidérmico do tipo III (EGFR vIII), glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (GEP-40), efrinaB2, receptor de efrina A2 (EPHa2), receptor de estrogênio, receptor de Fc 5 (FCRL5; também conhecido como receptor de Fc homólogo 5 ou FCRH5), receptor de acetilcolina fetal (AchR fetal), uma proteína de ligação ao folato (FBP), receptor de folato alfa, gangliosídeo GD2, O-acetilato d GD2 (GD2O), gangliosídeo GD3, glicoproteína 100 (gp100), glipicano-3 (GPC3), Receptor acoplado à proteína G 5D (RAPG5D), Her2/neu (receptor tirosina cinase erb-B2), Her3 (erb-B3), Dímeros Her4 (erb-B4), erbB, antígeno humano associado ao melanoma de alto peso molecular (HMW-MAA), antígeno de superfície da hepatite B, antígeno leucocitário humano A1 (HLA-A1), antígeno leucocitário humano A2 (HLA-A2), Receptor alfa de IL-22 (IL-22Rα), receptor alfa 2 de IL-13 (IL-13Rα2), receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, molécula de adesão celular L1 (L1-CAM), epítopo CE7 de L1-CAM, Repetição Rica em Leucina contendo 8 membros da família A (LRRC8A), Lewis Y, antígeno associado ao melanoma (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MAGE-A10, mesotelina (MSLN), c-Met, citomegalovírus de murino (CMV), mucina 1 (MUC1), MUC16, ligantes do membro natural 2 do grupo exterminador D (NKG2D), melano A (MART-1), molécula de adesão a células neurais (NCAM), antígeno oncofetal, antígeno de melanoma preferencialmente expresso (AMEPE), receptor de progesterona, um antígeno específico da próstata, antígeno de células tronco da próstata (PSCA), antígeno de membrana específico da próstata (PSMA), Receptor Órfão 1 Tipo Receptor Tirosina Cinase (ROR1), survivina, glicoproteína trofoblástica (TPBG também conhecida como 5T4), glicoproteína 72 associada ao tumor (TAG72), proteína 1 relacionada à tirosinase (TRP1, também conhecida como TYRP1 ou gp75), proteína 2 relacionada à tirosinase (TRP2, também

conhecida como dopacromo tautomerase, dopacromo delta-isomerase ou DCT), receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR), receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR2), tumor de Wilms 1 (WT-1), um antígeno específico a patógenos ou expresso por patógenos ou um antígeno associado a um marcador universal e/ou moléculas biotiniladas e/ou moléculas expressas por HIV, HCV, HBV ou outros patógenos. Os antígenos direcionados pelos receptores em algumas modalidades incluem antígenos associados a uma malignidade de células B, como qualquer um de vários marcadores conhecidos de células B. Em algumas modalidades, o antígeno direcionado pelo receptor é CD20, CD19, CD22, ROR1, CD45, CD21, CD5, CD33, Igcapa, Iglambda, CD79a, CD79b ou CD30.

[00540] Em algumas modalidades, os domínios scFv e/ou V_H são derivados de FMC63. FMC63 geralmente refere-se a um anticorpo IgG1 monoclonal de camundongo produzido contra células Nalm-1 e -16 que expressam CD19 de origem humana (Ling, N. R., *et al.* (1987). *Leucocyte typing III*. 302). O anticorpo FMC63 compreende CDRH1 e H2 estabelecidos na SEQ ID NOS: 38, 39 respectivamente, e CDRH3 estabelecidos na SEQ ID NOS: 40 ou 54 e CDRL1 estabelecidos na SEQ ID NOS: 35 e CDR L2 36 ou 55 e CDR L3 sequências 37 ou 56. O anticorpo FMC63 compreende a região variável da cadeia pesada (V_H) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 41 e a região variável da cadeia leve (V_L) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 42. Em algumas modalidades, o svFv compreende uma cadeia leve variável contendo a sequência de CDRL1 da SEQ ID NO: 35, uma sequência de CDRL2 da SEQ ID NO: 36 e uma sequência de CDRL3 da SEQ ID NO: 37 e/ou uma cadeia pesada variável contendo uma Sequência de CDRH1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de CDRH2 da SEQ ID NO: 39 e uma sequência de

CDRH3 da SEQ ID NO: 40. Em algumas modalidades, o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de FMC63 estabelecida na SEQ ID NO: 41 e uma região variável da cadeia leve de FMC63 estabelecida na SEQ ID NO: 42. Em algumas modalidades, a cadeia leve variável e pesada são conectadas por um ligante. Em algumas modalidades, o ligante é estabelecido na SEQ ID NO: 24. Em algumas modalidades, o scFv compreende, em ordem, uma V_H, um ligante e uma V_L. Em algumas modalidades, o scFv compreende, em ordem, uma V_L, um ligante e uma V_H. Em algumas modalidades, o svFc é codificado por uma sequência de nucleotídeos estabelecida na SEQ ID NO: 25 ou uma sequência que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de identidade de sequência com a SEQ ID NO: 25. Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 43 ou uma sequência que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, Identidade de sequência de 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de SEQ ID NO: 43.

[00541] Em algumas modalidades, o scFv é derivado de SJ25C1. SJ25C1 é um anticorpo IgG1 monoclonal de camundongo criado contra células Nalm-1 e -16 que expressam CD19 de origem humana (Ling, N. R., *et al.* (1987). *Leucocyte typing III*. 302). O anticorpo SJ25C1 compreende CDRH1, H2 e H3 estabelecidas nas SEQ ID NOS: 47-49, respectivamente, e as sequências CDRL1, L2 e L3 estabelecidas nas SEQ ID NOS: 44-46, respectivamente. O anticorpo SJ25C1 compreende a região variável da cadeia pesada (V_H) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 50 e a região variável da cadeia leve (V_L) compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 51. Em algumas modalidades, o svFv compreende uma cadeia leve variável contendo a sequência de

CDRL1 da SEQ ID NO: 44, uma sequência de CDRL2 da SEQ ID NO: 45 e uma sequência de CDRL3 da SEQ ID NO: 46 e/ou uma cadeia pesada variável contendo uma sequência de CDRH1 da SEQ ID NO : 47, uma sequência de CDRH2 da SEQ ID NO: 48 e uma sequência de CDRH3 da SEQ ID NO: 49. Em algumas modalidades, o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de SJ25C1 estabelecida na SEQ ID NO: 50 e uma região variável da cadeia leve de SJ25C1 estabelecida na SEQ ID NO: 51. Em algumas modalidades, a cadeia leve variável e pesada são conectadas por um ligante. Em algumas modalidades, o ligante é estabelecido na SEQ ID NO: 52. Em algumas modalidades, o scFv compreende, em ordem, uma V_H, um ligante e uma V_L. Em algumas modalidades, o scFv compreende, em ordem, uma V_L, um ligante e uma V_H. Em algumas modalidades, o scFv compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 53 ou uma sequência que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, Identidade de sequência de 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % de SEQ ID NO: 53.

[00542] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo um anticorpo ou fragmento de anticorpo. Em alguns aspectos, o receptor de antígeno quimérico inclui uma porção extracelular contendo o anticorpo ou fragmento e um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o anticorpo ou fragmento inclui um scFv.

[00543] Em algumas modalidades, a porção de anticorpo do receptor recombinante, por exemplo, RAQ, inclui ainda pelo menos uma porção de uma região constante de imunoglobulina, como uma região de articulação, por exemplo, uma região de articulação de IgG4 e/ou uma região de C_H1/C_L e/ou Fc. Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de uma IgG humana, como IgG4 ou

IgG1. Em alguns aspectos, a porção da região constante serve como uma região espaçadora entre o componente de reconhecimento de antígeno, por exemplo, scFv e domínio transmembranar. O espaçador pode ter um comprimento que proporcione maior capacidade de resposta da célula após a ligação ao antígeno, em comparação com a ausência do espaçador. Espaçadores exemplares incluem, mas não estão limitados aos descritos em Hudecek *et al.* (2013) *Clin. Cancer Res*., 19: 3153, número de publicação do pedido de patente internacional WO2014031687, Patente U.S. 8.822.647 ou aplicativo publicado. US2014/0271635.

[00544] Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de uma IgG humana, como IgG4 ou IgG1. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência ESKYGPPCPPCP (estabelecida na SEQ ID NO: 1) e é codificado pela sequência estabelecida na SEQ ID NO: 2. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência estabelecida na SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência estabelecida na SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, a região ou porção constante é de IgD. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência estabelecida na SEQ ID NO: 5. Em algumas modalidades, o espaçador tem uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID NOS: 1, 3, 4 ou 5. Em algumas modalidades, o espaçador tem a sequência apresentada na SEQ ID NOS: 26-34. Em algumas modalidades, o espaçador tem uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência com qualquer uma das SEQ ID NOS: 26-34.

[00545] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno

compreende um domínio intracelular ligado direta ou indiretamente ao domínio extracelular. Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico inclui um domínio transmembranar ligando o domínio extracelular e o domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um ITAM. Por exemplo, em alguns aspectos, o domínio de reconhecimento de antígeno (por exemplo, domínio extracelular) geralmente está ligado a um ou mais componentes de sinalização intracelular, como componentes de sinalização que imitam a ativação através de um complexo receptor de antígeno, como um complexo RCT, no caso de um RAQ e/ou sinal através de outro receptor de superfície celular. Em algumas modalidades, o receptor quimérico compreende um domínio transmembranar ligado ou fundido entre o domínio extracelular (por exemplo, scFv) e o domínio de sinalização intracelular. Assim, em algumas modalidades, o componente de ligação ao antígeno (por exemplo, anticorpo) está ligado a um ou mais domínios de sinalização transmembranar e intracelular.

[00546] Em uma modalidade, um domínio transmembranar que naturalmente está associado a um dos domínios no receptor, por exemplo, RAQ, é usado. Em alguns casos, o domínio transmembranar é selecionado ou modificado por substituição de aminoácidos para evitar a ligação de tais domínios aos domínios transmembranares da mesma ou de diferentes proteínas da membrana superficial para minimizar as interações com outros membros do complexo receptor.

[00547] O domínio transmembranar em algumas modalidades é derivado de uma fonte natural ou de uma fonte sintética. Onde a fonte é natural, em alguns aspectos, o domínio é derivado de qualquer proteína ligada à membrana ou transmembrana. As regiões transmembranares incluem aquelas derivadas (ou seja, compreendem pelo menos as regiões transmembranares) da cadeia alfa, beta ou

zeta do receptor de células T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. Alternativamente, o domínio transmembranar em algumas modalidades é sintético. Em alguns aspectos, o domínio transmembranar sintético compreende resíduos predominantemente hidrofóbicos, como leucina e valina. Em alguns aspectos, um tripleto de fenilalanina, triptofano e valina será encontrado em cada extremidade de um domínio transmembranar sintético. Em algumas modalidades, a ligação é feita por ligantes, espaçadores e/ou domínios transmembranares. Em alguns aspectos, o domínio transmembranar contém uma porção transmembranar de CD28.

[00548] Em algumas modalidades, o domínio extracelular e o domínio transmembranar podem ser ligados direta ou indiretamente. Em algumas modalidades, o domínio extracelular e a transmembrana estão ligados por um espaçador, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, o receptor contém porção extracelular da molécula a partir da qual o domínio transmembranar é derivado, como uma porção extracelular CD28.

[00549] Entre os domínios de sinalização intracelular estão aqueles que imitam ou aproximam um sinal através de um receptor de antígeno natural, um sinal através desse receptor em combinação com um receptor coestimulador e/ou um sinal através de um receptor coestimulador sozinho. Em algumas modalidades, um ligante curto de oligo- ou polipeptídeo, por exemplo, um ligante de 2 a 10 aminoácidos de comprimento, tal como um contendo glicina e serina, por exemplo, dupleto de glicina-serina, está presente e forma uma ligação entre o domínio transmembranar e o domínio de sinalização citoplasmático do RAQ.

[00550] A ativação de células T é, em alguns aspectos, descrita como sendo mediada por duas classes de sequências de sinalização

citoplasmáticas: aquelas que iniciam a ativação primária dependente de antígeno através da RCT (sequências primárias de sinalização citoplasmática) e aquelas que agem de maneira independente de antígeno fornecer um sinal secundário ou coestimulador (sequências de sinalização citoplasmáticas secundárias). Em alguns aspectos, o RAQ inclui um ou ambos os componentes de sinalização.

[00551] O receptor, por exemplo, o RAQ, geralmente inclui pelo menos um componente ou componentes de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, o RAQ inclui uma sequência de sinalização citoplasmática primária que regula a ativação primária do complexo RCT. As sequências de sinalização citoplasmáticas primárias que atuam de maneira estimuladora podem conter motivos de sinalização que são conhecidos como motivos de ativação à base de tirosina imunorreceptora ou ITAMs. Exemplos de ITAM contendo sequências de sinalização citoplasmáticas primárias incluem aquelas derivadas da cadeia CD3 zeta, FcR gama, CD3 gama, CD3 delta e CD3 épsilon. Em algumas modalidades, a (s) molécula (s) de sinalização citoplasmática no RAQ contém (êm) um domínio de sinalização citoplasmático, uma porção do mesmo ou uma sequência derivada do CD3 zeta.

[00552] Em algumas modalidades, o receptor inclui um componente intracelular de um complexo RCT, como uma cadeia CDR CD3 que media a ativação de células T e citotoxicidade, por exemplo, cadeia CD3 zeta. Assim, em alguns aspectos, a porção de ligação ao antígeno está ligada a um ou mais módulos de sinalização celular. Em algumas modalidades, os módulos de sinalização celular incluem o domínio transmembranar CD3, domínios de sinalização intracelular CD3 e/ou outros domínios CD transmembranar. Em algumas modalidades, o receptor, por exemplo, RAQ, inclui ainda uma porção de uma ou mais moléculas adicionais, tais como o receptor Fc γ, CD8, CD4, CD25 ou CD16. Por exemplo, em alguns aspectos, o RAQ ou

outro receptor quimérico inclui uma molécula quimérica entre CD3-zeta (CD3-ζ) ou receptor Fc γ e CD8, CD4, CD25 ou CD16.

[00553] Em algumas modalidades, mediante a ligação do RAQ ou outro receptor quimérico, o domínio citoplasmático ou o domínio de sinalização intracelular do receptor ativa pelo menos uma das funções ou respostas efetoras normais da célula imune, por exemplo, célula T projetada para expressar o RAQ. Por exemplo, em alguns contextos, o RAQ induz uma função de uma célula T, como atividade citolítica ou atividade auxiliar de T, como secreção de citocinas ou outros fatores. Em algumas modalidades, uma porção truncada de um domínio de sinalização intracelular de um componente receptor de antígeno ou molécula coestimuladora é usada no lugar de uma cadeia imunoestimuladora intacta, por exemplo, se ela transduz o sinal da função efetora. Em algumas modalidades, o domínio ou domínios de sinalização intracelular incluem as sequências citoplasmáticas do receptor de células T (RCT) e, em alguns aspectos, também os de correceptores que no contexto natural agem em conjunto com esses receptores para iniciar a transdução de sinal após o antígeno envolvimento do receptor.

[00554] No contexto de uma RCT natural, a ativação completa geralmente requer não apenas sinalização através da RCT, mas também um sinal coestimulador. Assim, em algumas modalidades, para promover a ativação completa, um componente para gerar sinal secundário ou coestimulador também é incluído no RAQ. Em outras modalidades, o RAQ não inclui um componente para gerar um sinal coestimulador. Em alguns aspectos, um RAQ adicional é expresso na mesma célula e fornece o componente para gerar o sinal secundário ou coestimulador.

[00555] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico contém um domínio intracelular de uma molécula

coestimuladora de células T. Em algumas modalidades, o RAQ inclui um domínio de sinalização e/ou porção transmembranar de um receptor coestimulador, como CD28, 4-1BB, OX40, DAP10 e ICOS. Em alguns aspectos, o mesmo RAQ inclui os componentes de ativação e de coestimulação. Em algumas modalidades, o receptor de antígeno quimérico contém um domínio intracelular derivado de uma molécula de coestimulador de células T ou uma variante funcional do mesmo, como entre o domínio transmembranar e o domínio de sinalização intracelular. Em alguns aspectos, a molécula coestimuladora de células T é CD28 ou 41BB.

[00556] Em algumas modalidades, o domínio de ativação é incluído dentro de um RAQ, enquanto o componente coestimulador é fornecido por outro RAQ reconhecendo outro antígeno. Em algumas modalidades, os RAQs incluem RAQs ativadores ou estimuladores, RAQs coestimuladors, ambos expressos na mesma célula (veja, WO2014/055668). Em alguns aspectos, as células incluem um ou mais RAQ estimuladores ou ativadores e/ou um RAQ estimulador. Em algumas modalidades, as células incluem ainda RAQs inibidors (iRAQs, veja, Fedorov *et al.*, Sci. Transl. Medicine, 5 (215) (dezembro de 2013), como um RAQ que reconhece um antígeno diferente daquele associado e/ou específico para a doença ou condição em que um sinal de ativação entregue através do RAQ alvo da doença é diminuído ou inibido pela ligação do RAQ inibidor ao seu ligante, por exemplo, para reduzir os efeitos fora do alvo.

[00557] Em certas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio transmembranar e de sinalização CD28 ligado a um domínio intracelular CD3 (por exemplo, CD3-zeta). Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio coestimulador quimérico CD28 e CD137 (4-1BB, TNFRSF9), ligado a um domínio intracelular CD3 zeta.

[00558] Em algumas modalidades, o RAQ abrange um ou mais, por exemplo, dois ou mais domínios coestimuladors e um domínio de ativação, por exemplo, domínio de ativação primário, na porção citoplasmática. Exemplos de RAQs incluem componentes intracelulares de CD3-zeta, CD28 e 4-1BB.

[00559] Em algumas modalidades, o receptor de antígeno inclui ainda um marcador e/ou células de expressão do RAQ ou outro receptor de antígeno inclui ainda um marcador substituto, como um marcador de superfície celular, que pode ser usado para confirmar a transdução ou engenharia da célula para expressar o receptor. Em alguns aspectos, o marcador inclui todo ou parte (por exemplo, forma truncada) de CD34, um NGFR ou receptor de fator de crescimento epidérmico, como a versão truncada desse receptor de superfície celular (por exemplo, tEGFR). Em algumas modalidades, o ácido nucleico que codifica o marcador está operacionalmente ligado a um polinucleotídeo que codifica para uma sequência ligante, como uma sequência ligante clivável, por exemplo, T2A. Por exemplo, um marcador e, opcionalmente, uma sequência de ligação, pode ser qualquer como descrito no pedido de patente publicado No. WO2014031687. Por exemplo, o marcador pode ser um EGFR truncado (tEGFR) que é, opcionalmente, vinculado a uma sequência de ligante, como uma sequência de ligante clivável em T2A.

[00560] Um polipeptídeo exemplar para um EGFR truncado (por exemplo, tEGFR) compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 7 ou 16 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90%, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO: 7 ou 16. Um exemplo de T2A a sequência ligante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 6 ou 17 ou uma sequência de

aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90%, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO: 6 ou 17.

[00561] Em algumas modalidades, o marcador é uma molécula, por exemplo, proteína da superfície celular, não encontrada naturalmente nas células T ou não encontrada naturalmente na superfície das células T ou em uma porção das mesmas. Em algumas modalidades, a molécula é uma molécula não-própria, por exemplo, proteína não-própria, isto é, uma que não é reconhecida como "própria" pelo sistema imunológico do hospedeiro no qual as células serão transferidas adotivamente.

[00562] Em algumas modalidades, o marcador não tem função terapêutica e/ou produz outro efeito além de ser usado como marcador para engenharia genética, por exemplo, para selecionar células modificadas com sucesso. Em outras modalidades, o marcador pode ser uma molécula ou molécula terapêutica que exerce algum efeito desejado, como um ligante para uma célula a ser encontrada *in vivo*, como uma molécula de ponto de verificação imunoestimulador ou imunológico para melhorar e/ou amortecer as respostas das células mediante transferência adotiva e encontro com ligante.

[00563] Em alguns casos, os RAQs são referidos como RAQs de primeira, segunda e/ou terceira geração. Em alguns aspectos, um RAQ de primeira geração é aquele que apenas fornece um sinal induzido pela cadeia CD3 após a ligação ao antígeno; em alguns aspectos, um RAQ de segunda geração é aquele que fornece esse sinal e sinal coestimulador, como um que inclui um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador como CD28 ou CD137; em alguns aspectos, um RAQ de terceira geração é aquele que inclui múltiplos domínios coestimuladors de diferentes receptores coestimuladores.

[00564] Por exemplo, em algumas modalidades, o RAQ contém um anticorpo, por exemplo, um fragmento de anticorpo, um domínio transmembranar que é ou contém uma porção transmembranar de CD28 ou uma variante funcional do mesmo e um domínio de sinalização intracelular contendo uma porção de sinalização de CD28 ou sua variante funcional e uma porção de sinalização de CD3 zeta ou sua variante funcional. Em algumas modalidades, o RAQ contém um anticorpo, por exemplo, fragmento de anticorpo, um domínio transmembranar que é ou contém uma porção transmembranar de CD28 ou uma variante funcional do mesmo e um domínio de sinalização intracelular contendo uma porção de sinalização de um 4-1BB ou variante funcional e uma porção de sinalização de CD3 zeta ou sua variante funcional. Em algumas dessas modalidades, o receptor inclui ainda um espaçador contendo uma porção de uma molécula de Ig, tal como uma molécula de Ig humana, tal como uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, como um espaçador apenas da articulação.

[00565] Em algumas modalidades, o domínio transmembranar do receptor recombinante, por exemplo, o RAQ, é ou inclui um domínio de transmembrana do CD28 humano (por exemplo, nº de acesso P01747.1) ou sua variante, como um domínio transmembranar que compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 8 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86%, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO : 8; em algumas modalidades, a porção contendo o domínio transmembranar do receptor recombinante compreende a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 9 ou uma sequência de aminoácidos com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de

identidade de sequência.

[00566] Em algumas modalidades, o (s) componente (s) de sinalização intracelular do receptor recombinante, por exemplo, o RAQ, contém um domínio de sinalização coestimulador intracelular de CD28 humano ou uma variante funcional ou porção dele, como um domínio com uma substituição de LL a GG nas posições 186-187 de uma proteína CD28 nativa. Por exemplo, o domínio de sinalização intracelular pode compreender a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 10 ou 11 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90%, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 10 ou 11. Em algumas modalidades, o domínio intracelular compreende um domínio de sinalização coestimulador intracelular de 4-1BB (por exemplo, (nº de acesso Q07011.1) ou variante funcional ou parte dele, como a sequência de aminoácidos estabelecida na SEQ ID NO: 12 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO: 12.

[00567] Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular do receptor recombinante, por exemplo, o RAQ, compreende um domínio de sinalização estimulante do CD3 zeta humano ou uma variante funcional do mesmo, como um domínio citoplasmático 112 AA da isoforma 3 do CD3ζ humano (nº de acesso: P20963.2) ou um domínio de sinalização do CD3 zeta como descrito na Patente US No.: 7.446.190 ou Patente US No. 8.911.993. Por exemplo, em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular compreende a sequência de aminoácidos conforme estabelecido na SEQ ID NO: 13, 14 ou 15 ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %,

90%, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência da SEQ ID NO: 13, 14 ou 15.

[00568] Em alguns aspectos, o espaçador contém apenas uma região de articulação de uma IgG, como apenas uma articulação de IgG4 ou IgG1, como o espaçador de articulação estabelecido na SEQ ID NO: 1. Em outras modalidades, o espaçador é ou contém uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação derivada de IgG4, opcionalmente ligada a um domínio C_H2 e/ou C_H3. Em algumas modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, ligada aos domínios C_H2 e C_H3, como estabelecido na SEQ ID NO: 4. Em algumas modalidades, o espaçador é uma articulação de Ig, por exemplo, uma articulação de IgG4, ligada apenas a um domínio C_H3, tal como estabelecido na SEQ ID NO: 3. Em algumas modalidades, o espaçador é ou compreende uma sequência rica em glicina-serina ou outro ligante flexível, como ligantes flexíveis conhecidos.

[00569] Por exemplo, em algumas modalidades, o RAQ inclui um anticorpo, como um fragmento de anticorpo, incluindo scFvs, um espaçador, como um espaçador que contém uma porção de uma molécula de imunoglobulina, como uma região de articulação e/ou um ou mais regiões constantes de uma molécula de cadeia pesada, como um espaçador contendo articulação de Ig, um domínio transmembranar contendo todo ou uma porção de um domínio transmembranar derivado de CD28, um domínio de sinalização intracelular derivado de CD28 e um domínio de sinalização CD3 zeta. Em algumas modalidades, o RAQ inclui um anticorpo ou fragmento, como scFv, um espaçador como qualquer um dos espaçadores que contêm articulações de Ig, um domínio transmembranar derivado de CD28, um domínio de sinalização intracelular derivado de 4-1BB e um domínio de sinalização derivado de CD3 zeta.

[00570] Em algumas modalidades, as moléculas de ácido nucleico que codificam essas construções de RAQ incluem ainda uma sequência que codifica um elemento de salto ribossômico T2A e/ou uma sequência de tEGFR, por exemplo, a jusante da sequência que codifica o RAQ. Em algumas modalidades, a sequência codifica um elemento de salto ribossômico T2A estabelecido na SEQ ID NO: 6 ou 17, ou uma sequência de aminoácidos que exibe pelo menos 85 %, 86%, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais identidade de sequência com a SEQ ID NO: 6 ou 17. Em algumas modalidades, células T que expressam um receptor de antígeno (por exemplo, RAQ) também pode ser gerado para expressar um EGFR truncado (EGFRt) como um epítopo de seleção não imunogênico (por exemplo, através da introdução de uma construção que codifica o RAQ e EGFRt separados por um comutador de ribossoma T2A para expressar duas proteínas da mesma construção), que então pode ser usado como um marcador para detectar essas células (veja, por exemplo, Patente US No. 8.802.374). Em algumas modalidades, a sequência codifica uma sequência de tEGFR estabelecida na SEQ ID NO: 7 ou 16, ou uma sequência e de aminoácidos que exibem pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90%, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência com a SEQ ID NO: 7 ou 16. Em alguns casos, o peptídeo, como T2A, pode fazer com que o ribossoma salte (síntese do ribossoma) a síntese de uma ligação peptídica no terminal C de um elemento 2A, levando à separação entre o final da sequência 2A e o próximo peptídeo a jusante (veja, por exemplo, de Felipe. *Genetic Vaccines and Ther*. 2:13 (2004) e de Felipe *et al.Traffic* 5: 616-626 (2004)). Muitos elementos 2A são conhecidos. Exemplos de sequências 2A que podem ser usadas nos métodos e ácidos nucleicos aqui descritos, sem limitação, sequências 2A do vírus da febre aftosa

(F2A, por exemplo, SEQ ID NO: 21), vírus da rinite A equina (E2A, por exemplo, SEQ ID NO: 20), vírus Thosea asigna (T2A, por exemplo, SEQ ID NO: 6 ou 17) e teschovirus-1 porcino (P2A, por exemplo, SEQ ID NO: 18 ou 19), conforme descrito na Publicação de Patente U.S. 20070116690.

[00571] Os receptores recombinantes, como RAQs, expressos pelas células administradas ao indivíduo geralmente reconhecem ou se ligam especificamente a uma molécula que é expressa em, associada a e/ou específica para a doença ou condição ou células a serem tratadas. Após ligação específica à molécula, por exemplo, antígeno, o receptor geralmente libera um sinal imunoestimulador, como um sinal transduzido por ITAM, na célula, promovendo assim uma resposta imune direcionada à doença ou condição. Por exemplo, em algumas modalidades, as células expressam um RAQ que se liga especificamente a um antígeno expresso por uma célula ou tecido da doença ou condição ou associado à doença ou condição.

B. Receptores de Células T (RCTs)

[00572] Em algumas modalidades, células modificadas, como células T, usadas em conexão com os métodos, usos, artigos de fabricação ou composições fornecidas são células de expressão de um receptor de célula T (RCT) ou uma porção de ligação a antígeno do mesmo que reconhece um epítopo peptídico ou epítopo de célula T de um polipeptídeo alvo, tal como um antígeno de um tumor, proteína viral ou autoimune.

[00573] Em algumas modalidades, um "receptor de célula T" ou "RCT" é uma molécula que contém cadeias α e β variáveis (também conhecidas como RCTα e RCTβ, respectivamente) ou cadeias γ e δ variáveis (também conhecidas como RCTα e RCTβ, respectivamente), ou suas porções de ligação ao antígeno, e que é capaz de se ligar especificamente a um peptídeo ligado a uma molécula de MHC. Em

algumas modalidades, a RCT está na forma αβ. Tipicamente, os RCTs que existem nas formas αβ e γδ são geralmente estruturalmente semelhantes, mas as células T que as expressam podem ter locais ou funções anatômicas distintas. Um RCT pode ser encontrado na superfície de uma célula ou na forma solúvel. Geralmente, uma RCT é encontrado na superfície das células T (ou linfócitos T), onde geralmente é responsável pelo reconhecimento de antígenos ligados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

[00574] A menos que indicado de outra forma, o termo "RCT" deve ser entendido como abrangendo RCTs completos, bem como porções de ligação ao antígeno ou seus fragmentos de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, a RCT é uma RCT intacto ou completo, incluindo RCTs na forma αβ ou γδ. Em algumas modalidades, a RCT é uma porção de ligação a antígeno que é menor que uma RCT de comprimento total, mas que se liga a um peptídeo específico ligado a uma molécula de MHC, como se liga a um complexo de peptídeo de MHC. Em alguns casos, uma porção ou fragmento de ligação ao antígeno de uma RCT pode conter apenas uma porção dos domínios estruturais de uma RCT inteiro ou intacto, mas ainda é capaz de ligar o epítopo peptídico, como o complexo MHC-peptídeo, ao qual a RCT completo se liga. Em alguns casos, uma porção de ligação ao antígeno contém os domínios variáveis de uma RCT, como a cadeia α variável e a cadeia β variável de uma RCT, suficientes para formar um sítio de ligação para a ligação a um complexo específico de peptídeo MHC. Geralmente, as cadeias variáveis de uma RCT contêm regiões determinantes de complementaridade envolvidas no reconhecimento do complexo peptídeo, MHC e/ou MHC-peptídeo.

[00575] Em algumas modalidades, os domínios variáveis do RCT contêm loops hipervariáveis, ou regiões determinantes de complementaridade (CDRs), que geralmente são os principais

contribuintes para o reconhecimento de antígenos e capacidades e especificidade de ligação. Em algumas modalidades, uma CDR de uma RCT ou uma combinação dos mesmos forma todo ou substancialmente todo o sítio de ligação ao antígeno de uma dada molécula de RCT. As várias CDRs dentro de uma região variável de uma cadeia de RCT geralmente são separadas por regiões estruturais (FRs), que geralmente exibem menos variabilidade entre as moléculas de RCT em comparação com as CDRs (veja, por exemplo, Jores *et al.*, Proc. Nat'l Acad Sci. USA 87: 9138, 1990; Chothia *et al.*, EMBO J. 7: 3745, 1988; veja também Lefranc *et al.*, Dev. Comp. Immunol. 27:55, 2003). Em algumas modalidades, o CDR3 é a principal CDR responsável pela ligação ou especificidade do antígeno ou é o mais importante entre as três CDRs em uma determinada região variável da RCT para o reconhecimento do antígeno e/ou para a interação com a porção peptídica processada do complexo peptídeo-MHC. Em alguns contextos, o CDR1 da cadeia alfa pode interagir com a parte N-terminal de certos peptídeos antigênicos. Em alguns contextos, CDR1 da cadeia beta pode interagir com a parte C-terminal do peptídeo. Em alguns contextos, o CDR2 contribui mais fortemente para ou é a principal CDR responsável pela interação ou reconhecimento da porção MHC do complexo MHC-peptídeo. Em algumas modalidades, a região variável da cadeia β pode conter uma região hipervariável adicional (CDR4 ou HVR4), que geralmente está envolvida na ligação de superantígenos e não no reconhecimento de antígenos (Kotb (1995) Clinical Microbiology Reviews, 8: 411-426).

[00576] Em algumas modalidades, uma RCT também pode conter um domínio constante, um domínio transmembranar e/ou uma cauda citoplasmática curta (veja, por exemplo, Janeway *et al.*, Immunobiology: The Immune System in Health e Disease, 3rd Ed., Current Biology Publications, por exemplo, 4:33, 1997). Em alguns

aspectos, cada cadeia da RCT pode possuir um domínio variável da imunoglobulina N-terminal, um domínio constante da imunoglobulina, uma região transmembranar e uma cauda citoplasmática curta na extremidade C-terminal. Em algumas modalidades, uma RCT está associada a proteínas invariantes do complexo CD3 envolvidas na mediação da transdução de sinal.

[00577] Em algumas modalidades, uma cadeia de RCT contém um ou mais domínio constante. Por exemplo, a porção extracelular de uma determinada cadeia de RCT (por exemplo, cadeia α ou cadeia β) pode conter dois domínios do tipo imunoglobulina, como um domínio variável (por exemplo, Vα ou Vβ; tipicamente os aminoácidos 1 a 116 sobre a numeração de Kabat Kabat *et al.*, "Sequences of Proteins of Immunological Interest, US Dept. Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991, 5ª ed.) e um domínio constante (por exemplo, domínio constante da cadeia α ou Cα, tipicamente posiciona 117 a 259 da cadeia com base na numeração de Kabat ou domínio constante da cadeia β ou ou C_β, tipicamente posiciona 117 a 295 da cadeia com base em Kabat) adjacente à membrana celular. Por exemplo, em alguns casos, a porção extracelular da RCT formada pelas duas cadeias contém dois domínios constantes proximais à membrana e dois domínios variáveis distais à membrana, cujos domínios variáveis contêm CDRs. O domínio constante da RCT pode conter sequências de conexão curtas nas quais um resíduo de cisteína forma uma ligação dissulfeto, ligando assim as duas cadeias da RCT. Em algumas modalidades, uma RCT pode ter um resíduo de cisteína adicional em cada uma das cadeias α e β, de modo que a RCT contenha duas ligações dissulfeto nos domínios constantes.

[00578] Em algumas modalidades, as cadeias de RCT contêm um domínio transmembranar. Em algumas modalidades, o domínio

transmembranar é carregado positivamente. Em alguns casos, a cadeia RCT contém uma cauda citoplasmática. Em alguns casos, a estrutura permite que a RCT se associe a outras moléculas como CD3 e suas subunidades. Por exemplo, uma RCT contendo domínios constantes com uma região transmembranar pode ancorar a proteína na membrana celular e associar-se a subunidades invariantes do aparelho ou complexo de sinalização CD3. As caudas intracelulares das subunidades de sinalização de CD3 (por exemplo, cadeias CD3γ, CD3δ, CD3ε e CD3ζ) contêm um ou mais motivos de ativação à base de tirosina imunorreceptores ou ITAM que estão envolvidos na capacidade de sinalização do complexo RCT.

[00579] Em algumas modalidades, a RCT pode ser um heterodímero de duas cadeias α e β (ou opcionalmente γ e δ) ou pode ser uma construção de RCT de cadeia única. Em algumas modalidades, a RCT é um heterodímero contendo duas cadeias separadas (cadeias α e β ou cadeias γ e δ) que estão ligadas, como por uma ligação dissulfeto ou ligações dissulfeto.

[00580] Em algumas modalidades, a RCT pode ser gerada a partir de uma sequência conhecida de RCT, como sequências de cadeias Vα, β, para as quais uma sequência de codificação substancialmente completa está facilmente disponível. Os métodos para obter sequências de RCT de tamanho natural, incluindo sequências da cadeia V, de fontes celulares são bem conhecidos. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos que codificam a RCT podem ser obtidos a partir de uma variedade de fontes, como por amplificação por reação em cadeia da polimerase (PCR) dos ácidos nucleicos que codificam a RCT dentro ou isolados de uma determinada célula ou células ou síntese de RCT disponível publicamente Sequências de DNA.

[00581] Em algumas modalidades, a RCT é obtida a partir de uma

fonte biológica, como células de uma célula T (por exemplo, célula T citotóxica), hibridomas de células T ou outra fonte disponível publicamente. Em algumas modalidades, as células T podem ser obtidas a partir de células isoladas *in vivo*. Em algumas modalidades, a RCT é uma RCT timidamente selecionada. Em algumas modalidades, a RCT é uma RCT restrita a neoepítopos. Em algumas modalidades, as células T podem ser um hibridoma ou clone de célula T cultivado. Em algumas modalidades, a RCT ou sua porção de ligação ao antígeno ou seu fragmento de ligação ao antígeno pode ser gerado sinteticamente a partir do conhecimento da sequência da RCT.

[00582] Em algumas modalidades, a RCT é gerado a partir de uma RCT identificado ou selecionado a partir da triagem de uma RCTs contra um antígeno polipeptídico alvo ou seu epítopo de célula T alvo. As bibliotecas de RCT podem ser geradas por amplificação do repertório de Vα e Vβ a partir de células T isoladas de um indivíduo, incluindo células presentes em PBMCs, baço ou outro órgão linfoide. Em alguns casos, as células T podem ser amplificadas a partir de linfócitos infiltrantes de tumores (TILs). Em algumas modalidades, as bibliotecas de RCT podem ser geradas a partir de células $CD4^+$ ou $CD8^+$. Em algumas modalidades, os RCTs podem ser amplificados a partir de uma fonte de células T de um indivíduo saudável normal, isto é, bibliotecas normais de RCT. Em algumas modalidades, os RCTs podem ser amplificados a partir de uma fonte de células T de um indivíduo doente, isto é, bibliotecas de RCT doentes. Em algumas modalidades, os iniciadores degenerados são usados para amplificar o repertório genético de Vα e Vβ, como por RT-PCR em amostras, como células T, obtidas de seres humanos. Em algumas modalidades, as bibliotecas scTv podem ser montadas a partir de bibliotecas Vα e Vβ ingênuas nas quais os produtos amplificados são clonados ou montados para serem separados por um ligante. Dependendo da fonte

do indivíduo e das células, as bibliotecas podem ser específicas do alelo HLA. Alternativamente, em algumas modalidades, as bibliotecas de RCT podem ser geradas por mutagênese ou diversificação de uma molécula de RCT parental ou de andaime. Em alguns aspectos, os RCTs são indivíduos a evolução direcionada, como por mutagênese, por exemplo, da cadeia α ou β. Em alguns aspectos, resíduos específicos nas CDRs da RCT são alterados. Em algumas modalidades, os RCTs selecionados podem ser modificados por maturação por afinidade. Em algumas modalidades, as células T específicas do antígeno podem ser selecionadas, como por meio de triagem para avaliar a atividade dos CTL contra o peptídeo. Em alguns aspectos, RCTs, por exemplo, presente nas células T específicas do antígeno, pode ser selecionado, como por atividade de ligação, por exemplo, afinidade ou avidez particular para o antígeno.

[00583] Em algumas modalidades, a RCT ou sua porção de ligação ao antígeno é aquela que foi modificada ou construída. Em algumas modalidades, métodos de evolução direcionada são usados para gerar RCTs com propriedades alteradas, como com maior afinidade para um complexo específico de MHC-peptídeo. Em algumas modalidades, a evolução direcionada é alcançada por métodos de exibição, incluindo, mas não limitado a, exibição de leveduras (Holler *et al.* (2003) Nat Immunol, 4, 55-62; Holler *et al.* (2000) *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 5387-92), exibição de fagos (Li *et al.* (2005) Nat Biotechnol, 23, 349-54) ou exibição de células T (Chervin *et al.* (2008) J Immunol Methods, 339, 175-84). Em algumas modalidades, as abordagens de exibição envolvem construção ou modificação de uma RCT conhecida, origem ou de referência. Por exemplo, em alguns casos, uma RCT do tipo selvagem pode ser usada como modelo para produzir RCTs mutagenizadas nas quais um ou mais resíduos das CDRs são mutados e mutantes com uma propriedade alterada desejada, como

maior afinidade por um antígeno alvo desejo, são selecionados.

[00584] Em algumas modalidades, peptídeos de um polipeptídeo alvo para uso na produção ou geração de uma RCT de interesse são conhecidos ou podem ser facilmente identificados. Em algumas modalidades, peptídeos adequados para uso na geração de RCTs ou porções de ligação ao antígeno podem ser determinados com base na presença de um motivo restrito a HLA em um polipeptídeo alvo de interesse, como um polipeptídeo alvo descrito abaixo. Em algumas modalidades, os peptídeos são identificados usando modelos de previsão de computador disponíveis. Em algumas modalidades, para a previsão de locais de ligação ao MHC classe I, esses modelos incluem, mas não estão limitados a, ProPred1 (Singh e Raghava (2001) Bioinformatics 17 (12): 1236-1237 e SYFPEITHI (consulte Schuler *et al.* (2007)) Immunoinformtics Methods in Molecular Biology, 409 (1): 75-93, 2007. Em algumas modalidades, o epítopo restrito ao MHC é HLA-A0201, que é expresso em aproximadamente 39-46 % de todos os caucasianos e, portanto, representa um adequado escolha do antígeno MHC para uso na preparação de uma RCT ou outra molécula de ligação ao peptídeo MHC.

[00585] São conhecidos motivos de ligação ao HLA-A0201 e os sítios de clivagem para proteassomas e imunoproteassomas usando modelos de previsão por computador. Para prever sítios de ligação ao MHC classe I, esses modelos incluem, mas não estão limitados a, ProPred1 (descrito em mais detalhes em Singh e Raghava, ProPred: prediction of HLA-DR binding. BIOINFORMATICS 17 (12): 1236-1237 2001) e SYFPEITHI (veja, Schuler et al. SYFPEITHI, Database for Searching and T-Cell Epitope Prediction. in Immunoinformatics Methods in Molecular Biology, vol 409(1): 75-93 2007)

[00586] Em algumas modalidades, a RCT ou sua porção de ligação ao antígeno pode ser uma proteína natural produzida de forma

recombinante ou uma forma mutada na qual uma ou mais propriedades, como característica de ligação, foram alteradas. Em algumas modalidades, uma RCT pode ser derivada de uma de várias espécies animais, como humano, camundongo, rato ou outro mamífero. Um RCT pode estar ligado à célula ou na forma solúvel. Em algumas modalidades, para fins dos métodos fornecidos, a RCT está na forma ligada à célula, expressa na superfície de uma célula.

[00587] Em algumas modalidades, a RCT é uma RCT de tamanho natural. Em algumas modalidades, a RCT é uma porção de ligação ao antígeno. Em algumas modalidades, a RCT é uma RCT dimérica (dRCT). Em algumas modalidades, a RCT é uma RCT de cadeia única (sc-RCT). Em algumas modalidades, uma dRCT ou scRCT tem as estruturas descritas nos documentos WO 03/020763, WO 04/033685, WO2011/044186.

[00588] Em algumas modalidades, a RCT contém uma sequência correspondente à sequência transmembranar. Em algumas modalidades, a RCT contém uma sequência correspondente às sequências citoplasmáticas. Em algumas modalidades, a RCT é capaz de formar um complexo de RCT com CD3. Em algumas modalidades, qualquer uma das RCTs, incluindo uma dRCT ou scRCT, pode ser ligada a domínios de sinalização que produzem uma RCT ativa na superfície de uma célula T. Em algumas modalidades, a RCT é expressa na superfície das células.

[00589] Em algumas modalidades, uma dRCT contém um primeiro polipeptídeo em que uma sequência correspondente a uma sequência da região variável da cadeia α de RCT é fundida ao terminal N de uma sequência correspondente a uma sequência extracelular da região constante da cadeia α de RCT e um segundo polipeptídeo em que um a sequência correspondente a uma sequência da região variável da cadeia RCT-p é fundida ao terminal N; uma sequência correspondente

a uma sequência extracelular da região constante da cadeia RCT-p, sendo o primeiro e o segundo polipeptídeos ligados por uma ligação dissulfeto. Em algumas modalidades, a ligação pode corresponder à ligação dissulfeto intercadeia nativa presente nas αβ RCTs diméricos nativos. Em algumas modalidades, as ligações dissulfeto intercadeia não estão presentes em uma RCT nativa. Por exemplo, em algumas modalidades, uma ou mais cisteínas podem ser incorporadas nas sequências extracelulares da região constante do par de polipeptídeo dRCT. Em alguns casos, uma ligação dissulfeto nativa e uma não nativa pode ser desejável. Em algumas modalidades, a RCT contém uma sequência transmembranar para ancorar na membrana.

[00590] Em algumas modalidades, uma dRCT contém uma cadeia α de RCT contendo um domínio α variável, um domínio α constante e um primeiro motivo de dimerização ligado ao terminal C do domínio α constante e uma cadeia β de RCT compreendendo uma variável β domínio, um domínio β constante e um primeiro motivo de dimerização anexado ao terminal C do domínio β constante, em que o primeiro e o segundo motivos de dimerização interagem facilmente para formar uma ligação covalente entre um aminoácido no primeiro motivo de dimerização e um aminoácido no segundo motivo de dimerização que liga a cadeia RCT α e a cadeia RCT β juntas.

[00591] Em algumas modalidades, a RCT é uma scRCT. Tipicamente, uma scRCT pode ser gerada usando métodos conhecidos, Veja, por exemplo, Soo Hoo, W. F. *et al. PNAS* (USA) 89, 4759 (1992); Wulfing, C. e Pluckthun, A., J. Mol. Biol. 242, 655 (1994); Kurucz, I. *et al. PNAS* (USA) 90 3830 (1993); PCT internacional publicado nos. WO 96/13593, WO 96/18105, WO99/60120, WO99/18129, WO 03/020763, WO2011/044186; e Schlueter, C.J. *et al.* J. Mol. Biol. 256, 859 (1996). Em algumas modalidades, uma scRCT contém uma ligação intercadeia dissulfeto não-nativa introduzida para

facilitar a associação das cadeias de RCT (veja, por exemplo, a publicação internacional publicada PCT No. WO 03/020763). Em algumas modalidades, uma scRCT é uma RCT truncada não ligada a dissulfeto no qual zíperes de leucina heterólogos fundidos com seus terminais C facilitam a associação de cadeias (veja, por exemplo, o PCT internacional publicado No. WO99/60120). Em algumas modalidades, uma scRCT contém um domínio variável de RCTα covalentemente ligado a um domínio variável de RCTβ por meio de um ligante peptídico (veja, por exemplo, PCT internacional publicado No. WO99/18129).

[00592] Em algumas modalidades, uma scRCT contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de aminoácidos correspondente a uma região variável da cadeia α da RCT, um segundo segmento constituído por uma sequência de aminoácidos correspondente a uma sequência da região variável da cadeia RCT β fundida ao N terminal de uma sequência de aminoácidos correspondente a uma sequência extracelular de domínio constante da cadeia RCT β e uma sequência ligante que liga o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00593] Em algumas modalidades, uma scRCT contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de região variável da cadeia α fundida ao terminal N de uma sequência de domínio constante extracelular da cadeia α e um segundo segmento constituído por uma sequência de região variável da cadeia β fundida ao Terminal N de uma constante extracelular da cadeia β da sequência e sequência transmembranar e, opcionalmente, uma sequência ligante que liga o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00594] Em algumas modalidades, uma scRCT contém um primeiro segmento constituído por uma sequência de região variável de cadeia RCT β fundida ao terminal N de uma sequência de domínio constante

extracelular de cadeia β e um segundo segmento constituído por uma sequência de região variável de cadeia α fundida a o terminal N de uma sequência extracelular constante da cadeia α e sequência transmembranar e, opcionalmente, uma sequência ligante que liga o terminal C do primeiro segmento ao terminal N do segundo segmento.

[00595] Em algumas modalidades, o ligante de uma scRCTs que liga o primeiro e o segundo segmentos de RCT pode ser qualquer ligante capaz de formar uma única fita polipeptídica, mantendo a especificidade de ligação ao RCT. Em algumas modalidades, a sequência do ligante pode, por exemplo, ter a fórmula -P-AA-P-, em que P é prolina e AA representa uma sequência de aminoácidos em que os aminoácidos são glicina e serina. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo segmentos são emparelhados de modo que as sequências da região variável dos mesmos sejam orientadas para essa ligação. Portanto, em alguns casos, o ligante tem um comprimento suficiente para abranger a distância entre o terminal C do primeiro segmento e o terminal N do segundo segmento, ou vice-versa, mas não é muito longo para bloquear ou reduzir a ligação da scRCT para o ligante alvo. Em algumas modalidades, o ligante pode conter de ou de cerca de 10 a 45 aminoácidos, como 10 a 30 aminoácidos ou 26 a 41 resíduos de aminoácidos, por exemplo, 29, 30, 31 ou 32 aminoácidos. Em algumas modalidades, o ligante tem a fórmula -PGGG-(SGGGG) 5-P-, em que P é prolina, G é glicina e S é serina (SEQ ID NO: 28). Em algumas modalidades, o ligante tem a sequência GSADDAKKDAAKKDGKS (SEQ ID NO: 29)

[00596] Em algumas modalidades, a scRCT contém uma ligação dissulfeto covalente que liga um resíduo da região de imunoglobulina do domínio constante da cadeia α a um resíduo da região de imunoglobulina do domínio constante da cadeia β. Em algumas modalidades, a ligação dissulfeto intercadeia em uma RCT nativo não

está presente. Por exemplo, em algumas modalidades, uma ou mais cisteínas podem ser incorporadas nas sequências extracelulares da região constante dos primeiro e segundo segmentos do polipeptídeo scRCT. Em alguns casos, uma ligação dissulfeto nativa e uma não nativa pode ser desejável.

[00597] Em algumas modalidades de uma dRCT ou scRCT contendo ligações dissulfeto intercadeias introduzidas, as ligações dissulfeto nativas não estão presentes. Em algumas modalidades, a uma ou mais das cisteínas nativas que formam uma ligação dissulfeto intercadeia nativa são substituídas por outro resíduo, como uma serina ou alanina. Em algumas modalidades, uma ligação dissulfeto introduzida pode ser formada pela mutação de resíduos não-cisteína no primeiro e segundo segmentos em cisteína. Exemplos de ligações dissulfeto não nativas de uma RCT são descritas no International PCT No. WO2006/000830 publicado.

[00598] Em algumas modalidades, a RCT ou seu fragmento de ligação ao antígeno exibe uma afinidade com uma constante de ligação de equilíbrio para um antígeno alvo entre ou entre cerca de 10-5 e 10-12 M e todos os valores e faixas individuais. Em algumas modalidades, o antígeno alvo é um complexo ou ligante do MHC-peptídeo.

[00599] Em algumas modalidades, o ácido nucleico ou ácidos nucleicos que codificam uma RCT, como as cadeias α e β, podem ser amplificados por PCR, clonagem ou outros meios adequados e clonados em um vetor ou vetores de expressão adequados. O vetor de expressão pode ser qualquer vetor de expressão recombinante adequado e pode ser usado para transformar ou transfectar qualquer hospedeiro adequado. Os vetores adequados incluem aqueles projetados para propagação e expansão ou expressão ou ambos, como plasmídeos e vírus.

[00600] Em algumas modalidades, o vetor pode um vetor da série pUC (Fermentas Life Sciences), da série pBluescript (Stratagene, LaJolla, Califórnia), da série pET (Novagen, Madison, Wis.), Da série pGEX (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suécia) ou a série pEX (Clontech, Palo Alto, Califórnia). Em alguns casos, vetores de bacteriófagos, como λG10, λGT11, λZapII (Stratagene), λEMBL4 e λNM1149, também podem ser utilizados. Em algumas modalidades, os vetores de expressão de plantas podem ser usados e incluem pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 e pBIN19 (Clontech). Em algumas modalidades, os vetores de expressão animal incluem pEUK-CI, pMAM e pMAMneo (Clontech). Em algumas modalidades, um vetor viral é usado, como um vetor retroviral.

[00601] Em algumas modalidades, os vetores de expressão recombinantes podem ser preparados usando técnicas padrão de DNA recombinante. Em algumas modalidades, os vetores podem conter sequências reguladoras, como códons de iniciação e terminação da transcrição e tradução, que são específicos para o tipo de hospedeiro (por exemplo, bactéria, fungo, planta ou animal) no qual o vetor deve ser introduzido, como apropriado e levando em consideração se o vetor é baseado em DNA ou RNA. Em algumas modalidades, o vetor pode conter um promotor não nativo operacionalmente ligado à sequência de nucleotídeos que codifica a RCT ou a porção de ligação ao antígeno (ou outra molécula de ligação ao peptídeo MHC). Em algumas modalidades, o promotor pode ser um promotor não viral ou um promotor viral, como um promotor de citomegalovírus (CMV), um promotor SV40, um promotor de RSV e um promotor encontrado na repetição terminal longa da célula tronco de murino vírus. Outros promotores conhecidos também são considerados.

[00602] Em algumas modalidades, para gerar um vetor que codifica uma RCT, as cadeias α e β são amplificadas por PCR a partir do

cDNA total isolado de um clone de células T que expressa a RCT de interesse e clonadas em um vetor de expressão. Em algumas modalidades, as cadeias α e β são clonadas no mesmo vetor. Nas modalidades, as cadeias α e β são clonadas em diferentes vetores. Em algumas modalidades, as cadeias α e β geradas são incorporadas a um vetor retroviral, por exemplo, lentiviral. Células Geneticamente Modificadas e Métodos de Produção de Células

[00603] Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a administração a um indivíduo com uma doença ou condição de células de expressão de um receptor de antígeno recombinante. Vários métodos para a introdução de componentes geneticamente modificados, por exemplo, receptores recombinantes, por exemplo, RAQs ou RCTs, são bem conhecidos e podem ser utilizados com os métodos e composições fornecidos. Métodos exemplificativos incluem aqueles para transferência de ácidos nucleicos que codificam os receptores, incluindo via viral, por exemplo, retroviral ou lentiviral, transdução, transposons e eletroporação.

[00604] Entre as células de expressão dos receptores e administradas pelos métodos fornecidos estão as células modificadas. A engenharia genética geralmente envolve a introdução de um ácido nucleico que codifica o componente recombinante ou modificado em uma composição contendo as células, como por transdução, transfecção ou transformação retroviral.

C. Receptores de Autoanticorpos Quiméricos (CAARs)

[00605] Em algumas modalidades, entre o receptor recombinante expresso pelas células modificadas usadas em conexão com os métodos, usos, artigos de fabricação e composições fornecidos é um receptor de autoanticorpo quimérico (CAAR). Em algumas modalidades, o CAAR é específico para um autoanticorpo. Em algumas modalidades, uma célula que expressa o CAAR, como uma

célula T projetada para expressar um CAAR, pode ser usada para se ligar especificamente e matar células de expressão de autoanticorpos, mas não células de expressão de anticorpos normais. Em algumas modalidades, as células de expressão de CAAR podem ser usadas para tratar uma doença autoimune associada à expressão de autoantígenos, como doenças autoimunes. Em algumas modalidades, as células de expressão de CAAR podem direcionar-se para as células B que finalmente produzem os autoanticorpos e exibem os autoanticorpos em suas superfícies celulares, marcam essas células B como alvos específicos da doença para intervenção terapêutica. Em algumas modalidades, as células de expressão de CAAR podem ser usadas para direcionar e matar eficientemente as células B patogênicas em doenças autoimunes, direcionando as células B causadoras de doenças usando um receptor de autoanticorpo quimérico específico de antígeno. Em algumas modalidades, o receptor recombinante é um CAAR, como qualquer um descrito no Pedido de Patente U.S. Pub. No. US 2017/0051035.

[00606] Em algumas modalidades, o CAAR compreende um domínio de ligação de autoanticorpo, um domínio transmembranar e uma região de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, a região de sinalização intracelular compreende um domínio de sinalização intracelular. Em algumas modalidades, o domínio de sinalização intracelular é ou compreende um domínio de sinalização primário, um domínio de sinalização que é capaz de induzir um sinal de ativação primária em uma célula T, um domínio de sinalização de um componente do receptor de célula T (RCT) e/ou um domínio de sinalização compreendendo um motivo de ativação à base de tirosina imunoreceptora (ITAM). Em algumas modalidades, a região de sinalização intracelular compreende uma região de sinalização secundária ou coestimuladora (regiões de sinalização intracelular

secundárias).

[00607] Em algumas modalidades, o domínio de ligação do autoanticorpo compreende um autoantígeno ou um fragmento do mesmo. A escolha do autoantígeno pode depender do tipo de autoanticorpo sendo direcionado. Por exemplo, o autoantígeno pode ser escolhido porque reconhece um autoanticorpo em uma célula alvo, como uma célula B, associada a um estado de doença específico, por exemplo, uma doença autoimune, tal como uma doença autoimune mediada por autoanticorpos. Em algumas modalidades, a doença autoimune inclui o pênfigo vulgar (PV). Autoantígenos exemplares incluem desmogleína 1 (Dsg1) e Dsg3.

D. Múltiplos direcionamentos

[00608] Em algumas modalidades, as células usadas em conexão com os métodos, usos, artigos de fabricação e composições fornecidos incluem células que empregam estratégias de múltiplos direcionamentos, como expressão de dois ou mais receptores geneticamente modificados na célula, cada um reconhecendo o mesmo de um antígeno diferente e tipicamente cada um incluindo um componente de sinalização intracelular diferente. Tais estratégias de multi-direcionamento são descritas, por exemplo, no Pedido de Patente Internacional, Publicação No.: WO 2014055668 A1 (descrevendo combinações de RAQs ativadores e coestimuladores, por exemplo, direcionando dois antígenos diferentes presentes individualmente em fora do alvo, por exemplo, células normais, mas presentes juntos apenas nas células da doença ou condição a ser tratada) e Fedorov *et al.*, *Sci. Transl. Medicine*, 5 (215) (2013) (descrevendo células de expressão de um RAQ ativador e um inibidor, como aquelas nas quais o RAQ ativador se liga a um antígeno expresso em células normais ou não doentes e nas células da doença ou condição a ser tratado e o RAQ inibidor liga-se a outro antígeno

expresso apenas nas células normais ou células que não se deseja tratar).

[00609] Por exemplo, em algumas modalidades, as células incluem um receptor que expressa um primeiro receptor de antígeno geneticamente modificado (por exemplo, RAQ ou RCT) que é capaz de induzir um sinal ativador ou estimulador para a célula, geralmente mediante ligação específica ao antígeno reconhecido pelo primeiro receptor, por exemplo, o primeiro antígeno. Em algumas modalidades, a célula inclui ainda um segundo receptor de antígeno geneticamente modificado (por exemplo, RAQ ou RCT), por exemplo, um receptor coestimulador quimérico, capaz de induzir um sinal coestimulador para a célula imune, geralmente mediante ligação específica a um segundo antígeno reconhecido pelo segundo receptor. Em algumas modalidades, o primeiro antígeno e o segundo antígeno são os mesmos. Em algumas modalidades, o primeiro antígeno e o segundo antígeno são diferentes.

[00610] Em algumas modalidades, o primeiro e/ou o segundo receptor de antígeno geneticamente modificado (por exemplo, RAQ ou RCT) é capaz de induzir um sinal de ativação para a célula. Em algumas modalidades, o receptor inclui um componente de sinalização intracelular contendo motivos ITAM ou ITAM. Em algumas modalidades, a ativação induzida pelo primeiro receptor envolve uma transdução de sinal ou alteração na expressão de proteínas na célula, resultando no início de uma resposta imune, como a fosforilação de ITAM e/ou o início da cascata de transdução de sinal mediada por ITAM, a formação de uma sinapse imune e/ou agrupamento de moléculas próximas ao receptor ligado (por exemplo, CD4 ou CD8, etc.), ativação de um ou mais fatores de transcrição, como NF-κB e/ou AP-1, e/ou indução da expressão gênica de fatores como citocinas, proliferação e/ou sobrevivência.

[00611] Em algumas modalidades, o primeiro e/ou o segundo receptor incluem domínios de sinalização intracelular ou regiões de receptores coestimuladores, como CD28, CD137 (4-1BB), OX40 e/ou ICOS. Em algumas modalidades, o primeiro e o segundo receptor incluem um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador que são diferentes. Em uma modalidade, o primeiro receptor contém uma região de sinalização coestimuladora de CD28 e o segundo receptor contém uma região de sinalização coestimuladora de 4-1BB ou vice-versa.

[00612] Em algumas modalidades, o primeiro e/ou o segundo receptor incluem um domínio de sinalização intracelular contendo motivos ITAM ou semelhantes a ITAM e um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador.

[00613] Em algumas modalidades, o primeiro receptor contém um domínio de sinalização intracelular contendo motivos tipo ITAM ou ITAM, e o segundo receptor contém um domínio de sinalização intracelular de um receptor coestimulador. O sinal coestimulador em combinação com o sinal de ativação induzido na mesma célula é aquele que resulta em uma resposta imune, como uma resposta imune robusta e prolongada, como aumento da expressão gênica, secreção de citocinas e outros fatores e efetor mediado por células T funções como morte celular.

[00614] Em algumas modalidades, nem a ligação do primeiro receptor isoladamente nem a ligação do segundo receptor isoladamente induz uma resposta imune robusta. Em alguns aspectos, se apenas um receptor é ligado, a célula torna-se tolerada ou não responde ao antígeno ou inibida e/ou não é induzida a proliferar ou secretar fatores ou desempenhar funções efetoras. Em algumas dessas modalidades, no entanto, quando a pluralidade de receptores é ligada, como no encontro de uma célula que expressa o primeiro e o

segundo antígenos, é alcançada uma resposta desejada, como ativação ou estimulação imune completa, por exemplo, conforme indicado pela secreção de uma ou mais citocinas, proliferação, persistência e/ou realização de uma função efetora imune, como a morte citotóxica de uma célula alvo.

[00615] Em algumas modalidades, os dois receptores induzem, respectivamente, um sinal de ativação e inibidor à célula, de modo que a ligação de um dos receptores ao seu antígeno ativa a célula ou induz uma resposta, mas a ligação pelo segundo receptor inibidor ao seu antígeno induz um sinal que suprime ou amortece essa resposta. Exemplos são combinações de RAQs ativadores e RAQs inibidores ou iRAQs. Essa estratégia pode ser usada, por exemplo, na qual o RAQ ativador liga um antígeno expresso em uma doença ou condição, mas que também é expresso em células normais, e o receptor inibidor se liga a um antígeno separado que é expresso nas células normais, mas não células da doença ou condição.

[00616] Em algumas modalidades, a estratégia de segmentação múltipla é empregada em um caso em que um antígeno associado a uma doença ou condição específica é expresso em uma célula não-doente e/ou é expresso na própria célula modificada, seja de forma transitória (por exemplo, mediante estímulo associado à engenharia genética) ou permanentemente. Nesses casos, ao exigir a ligação de dois receptores de antígeno separados e individualmente específicos, a especificidade, a seletividade e/ou a eficácia podem ser melhoradas.

[00617] Em algumas modalidades, a pluralidade de antígenos, por exemplo, o primeiro e o segundo antígenos, são expressos na célula, tecido ou doença ou condição sendo t alvo, como nas células cancerígenas. Em alguns aspectos, a célula, tecido, doença ou condição é mieloma múltiplo ou uma célula de mieloma múltiplo. Em algumas modalidades, um ou mais da pluralidade de antígenos

geralmente também é expresso em uma célula que não se deseja atingir com a terapia celular, como uma célula ou tecido normal ou não doente e/ou as próprias células modificadas. Em tais modalidades, ao exigir a ligação de múltiplos receptores para obter uma resposta da célula, é alcançada especificidade e/ou eficácia.

E. Vetores e Métodos para Engenharia Genética

[00618] Em algumas modalidades, células modificadas, como células T, usadas em conexão com os métodos, usos, artigos de fabricação ou composições são células que foram geneticamente modificadas para expressar um receptor recombinante, por exemplo, um RAQ ou uma RCT descrito aqui em. Em algumas modalidades, as células são modificadas por introdução, liberação ou transferência de sequências de ácidos nucleicos que codificam o receptor recombinante e/ou outras moléculas.

[00619] Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células usando partículas de vírus infecciosas recombinantes, como, por exemplo, vetores derivados do vírus símio 40 (SV40), adenovírus, vírus adeno-associado (AAV). Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células T usando vetores lentivirais recombinantes ou vetores retrovirais, como vetores gama-retrovirais (veja, por exemplo, Koste *et al.* (2014) Gene Therapy 3 de abril de 2014. doi: 10.1038/gt. 2014.25; Carlens *et al.* (2000) Exp Hematol 28 (10): 1137-46; Alonso-Camino *et al.* (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93; Park *et al.*, Trends Biotechnol. 29 de novembro de 2011 (11)): 550-557.

[00620] Em algumas modalidades, o vetor retroviral possui uma longa sequência de repetição terminal (LTR), por exemplo, um vetor retroviral derivado do vírus da leucemia de murino de Moloney (MoMLV), vírus do sarcoma mieloproliferativo (MPSV), vírus da célula

tronco embrionária de murino (MESV), vírus da célula tronco de murino (MSCV), vírus formador do foco do baço (SFFV) ou vírus adeno-associado (AAV). A maioria dos vetores retrovirais são derivados de retrovírus de murino. Em algumas modalidades, os retrovírus incluem aqueles derivados de qualquer fonte de células aviária ou de mamífero. Os retrovírus são tipicamente anfotrópicos, o que significa que são capazes de infectar células hospedeiras de várias espécies, incluindo seres humanos. Em uma modalidade, o gene a ser expresso substitui as sequências retrovirais de gag, pol e/ou env. Um número de sistemas retrovirais ilustrativos foi descrito (por exemplo, patentes US 5.219.740; 6.207.453; 5.219.740; Miller e Rosman (1989) BioTechniques 7: 980-990; Miller, AD (1990) Human Gene Terapia 1 : 5-14 Scarpa *et al.* (1991) Virology 180: 849-852; Burns *et al.* (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 8033-8037; e Boris-Lawrie e Temin (1993) Cur. Opin. Genet. Develop.3 : 102-109.

[00621] São conhecidos métodos de transdução lentiviral. Métodos exemplares são descritos em, por exemplo, Wang *et al.* (2012) *J. Immunother*. 35 (9): 689-701; Cooper *et al.* (2003) Blood. 101 : 1637-1644; Verhoeyen *et al.* (2009) Methods Mol Biol. 506: 97-114; e Cavalieri *et al.* (2003) Blood. 102 (2): 497-505.

[00622] Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células T por eletroporação (veja, por exemplo, Chicaybam et al, (2013) PLoS ONE 8 (3): e60298 e Van Tedeloo *et al.* (2000) Gene Terapia 7 (16): 1431-1437). Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos recombinantes são transferidos para as células T por transposição (veja, por exemplo, Manuri *et al.* (2010) Hum Gene Ther 21 (4): 427-437; Sharma *et al.* (2013) Molec Ther Nucl Acids 2, e74; e Huang *et al.* (2009) Methods Mol Biol 506: 115-126). Outros métodos de introdução e expressão de material genético em células imunes incluem a transfecção de fosfato

de cálcio (por exemplo, como descrito em Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York. New York), fusão de protoplastos, transfecção mediada por lipossomas catiônicos; bombardeamento de micropartículas facilitado por partículas de tungstênio (Johnston, Nature, 346: 776-777 (1990)); e coprecipitação de DNA de fosfato de estrôncio (Brash *et al.*, Mol. Cell Biol., 7: 2031-2034 (1987)).

[00623] Outras abordagens e vetores para transferência dos ácidos nucleicos que codificam os produtos recombinantes são os descritos, por exemplo, no pedido de patente internacional, Publicação No.: WO2014055668 e Patente U.S. No. 7.446.190.

[00624] Em algumas modalidades, as células, por exemplo, células T, podem ser transfectadas durante ou após a expansão, por exemplo, com um receptor de células T (RCT) ou um receptor de antígeno quimérico (RAQ). Esta transfecção para a introdução do gene do receptor desejado pode ser realizada com qualquer vetor retroviral adequado, por exemplo. A população de células geneticamente modificadas pode então ser liberada do estímulo inicial (o estímulo anti-CD3/anti-CD28, por exemplo) e subsequentemente ser estimulada com um segundo tipo de estímulo, por exemplo, via um receptor introduzido *de novo*). Esse segundo tipo de estímulo pode incluir um estímulo antigênico na forma de uma molécula de peptídeo/MHC, o ligante cognato (reticulação) do receptor geneticamente introduzido (por exemplo, ligante natural de um RAQ) ou qualquer ligante (como um anticorpo) que se liga diretamente dentro da estrutura do novo receptor (por exemplo, reconhecendo regiões constantes no receptor). Veja, por exemplo, Cheadle *et al.*, "Chimeric antigen receptors for T-cell based therapy" Methods Mol Biol. 2012; 907: 645-66 ou Barrett *et al.*, Chimeric Antigen Receptor Therapy for Cancer Annual Review of Medicine vol. 65: 333-347 (2014).

[00625] Em alguns casos, um vetor pode ser usado que não requer que as células, por exemplo, células T, sejam ativadas. Em alguns desses casos, as células podem ser selecionadas e/ou transduzidas antes da ativação. Assim, as células podem ser modificadas antes ou após a cultura das células e, em alguns casos, ao mesmo tempo que ou durante pelo menos uma porção da cultura.

[00626] Entre ácidos nucleicos adicionais, por exemplo, genes para introdução são aqueles que melhoram a eficácia da terapia, como por exemplo, promovendo a viabilidade e/ou a função das células transferidas; genes para fornecer um marcador genético para seleção e/ou avaliação das células, como para avaliar a sobrevivência ou localização *in vivo*; genes para melhorar a segurança, por exemplo, tornando a célula suscetível à seleção negativa *in vivo*, como descrito por Lupton S. D. *et al.*, Mol. e Cell Biol., 11 : 6 (1991); e Riddell *et al.*, *Human Gene Therapy* 3 : 319-338 (1992); veja também as publicações PCT/US91/08442 e PCT/US94/05601 de Lupton *et al.* descrever o uso de genes de fusão selecionáveis bifuncionais derivados da fusão de um marcador selecionável positivo dominante com um marcador selecionável negativo. Veja, por exemplo, Riddell *et al.*, Patente US No. 6.040.177, nas colunas 14-17.

F. Células e Preparação de Células para Engenharia Genética

[00627] Em algumas modalidades, células, como células T, usadas em conexão com os métodos, usos, artigos de fabricação ou composições são células que foram geneticamente modificadas para expressar um receptor recombinante, por exemplo, um RAQ ou uma RCT aqui descrito. Em algumas modalidades, as células modificadas são usadas no contexto da terapia celular, por exemplo, terapia celular adotiva. Em algumas modalidades, as células modificadas são células imunes. Em algumas modalidades, as células modificadas são células T, como células T $CD4^+$ ou $CD8^+$.

[00628] Em algumas modalidades, os ácidos nucléicos, como os ácidos nucléicos que codificam um receptor recombinante, são heterólogos, isto é, normalmente não estão presentes em uma célula ou amostra obtida da célula, como um obtido de outro organismo ou célula, que por exemplo, normalmente não é encontrado na célula que está sendo modificada e/ou em um organismo do qual essa célula é derivada. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos não são de ocorrência natural, como um ácido nucleico não encontrado na natureza, incluindo um que compreende combinações quiméricas de ácidos nucleicos que codificam vários domínios de vários tipos celulares diferentes.

[00629] As células geralmente são células eucarióticas, como células de mamíferos, e geralmente são células humanas. Em algumas modalidades, as células são derivadas do sangue, medula óssea, linfa ou órgãos linfoides, são células do sistema imunológico, como células da imunidade inata ou adaptativa, por exemplo, células mieloides ou linfoides, incluindo linfócitos, tipicamente T células e/ou células NK. Outras células exemplares incluem células tronco, como células tronco multipotentes e pluripotentes, incluindo células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). As células são tipicamente células primárias, como aquelas isoladas diretamente de um indivíduo e/ou isoladas de um indivíduo e congeladas. Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais subconjuntos de células T ou outros tipos de células, como populações inteiras de células T, células $CD4^+$, células $CD8^+$ e subpopulações das mesmas, como as definidas por função, estado de ativação, maturidade, potencial para capacidades de diferenciação, expansão, recirculação, localização e/ou persistência, especificidade de antígeno, tipo de receptor de antígeno, presença em um órgão ou compartimento específico, perfil de secreção de marcador ou citocina e/ou grau de diferenciação. Com

referência ao indivíduo a ser tratado, as células podem ser alogênicas e/ou autólogas. Entre os métodos incluem métodos prontos para uso. Em alguns aspectos, como para tecnologias prontas para uso, as células são pluripotentes e/ou multipotentes, como células tronco, como células tronco pluripotentes induzidas (iPSCs). Em algumas modalidades, os métodos incluem isolar células do indivíduo, preparar, processar, cultivar e/ou projetá-las e reintroduzi-las no mesmo indivíduo, antes ou depois da criopreservação.

[00630] Entre os subtipos e subpopulações de células T e/ou $CD4^+$ e/ou $CD8^+$, estão as células T (T_N) ingênuas, as células T efetoras (T_{EFF}), as células T de memória e seus subtipos, tal como memória de células tronco T (T_{SCM}), memória central T (T_{CM}), memória efetiva T (T_{EM}) ou células efetoras de memória terminalmente diferenciadas, linfócitos infiltrantes de tumor (TIL), células T imaturas, células T maduras, células T auxiliares, células T citotóxicas, invariáveis associadas à mucosa células T invariantes associadas à mucosa (MAIT), células T reguladoras adaptativas de ocorrência natural e adaptativas (Treg), células T auxiliares, como células TH1, células TH2, células TH3, células TH17, células TH17, células TH9, células TH22, células T foliculares, células T alfa/beta e células T delta/gama.

[00631] Em algumas modalidades, as células são células natural killer (NK). Em algumas modalidades, as células são monócitos ou granulócitos, por exemplo, células mieloides, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, eosinófilos e/ou basófilos.

[00632] Em algumas modalidades, as células incluem um ou mais ácidos nucleicos introduzidos por engenharia genética e, assim, expressam produtos recombinantes ou modificados por engenharia genética de tais ácidos nucleicos. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos são heterólogos, ou seja, normalmente não estão presentes em uma célula ou amostra obtida da célula, como uma obtida de outro

organismo ou célula, que por exemplo, normalmente não é encontrado na célula que está sendo projetada e/ou um organismo do qual essa célula é derivada. Em algumas modalidades, os ácidos nucleicos não são de ocorrência natural, como um ácido nucleico não encontrado na natureza, incluindo um que compreende combinações quiméricas de ácidos nucleicos que codificam vários domínios de vários tipos celulares diferentes.

[00633] Em algumas modalidades, a preparação das células modificadas inclui uma ou mais etapas de cultura e/ou preparação. As células para introdução do ácido nucleico que codifica o receptor transgênico, como o RAQ, podem ser isoladas de uma amostra, tal como uma amostra biológica, por exemplo, uma obtida ou derivada de um indivíduo. Em algumas modalidades, o indivíduo do qual a célula é isolada é aquele que tem a doença ou condição ou precisa de uma terapia celular ou à qual a terapia celular será administrada. O indivíduo em algumas modalidades é um ser humano que precisa de uma intervenção terapêutica específica, como a terapia celular adotiva para a qual as células estão sendo isoladas, processadas e/ou modificadas.

[00634] Por conseguinte, as células em algumas modalidades são células primárias, por exemplo, células humanas primárias. As amostras incluem tecido, fluido e outras amostras colhidas diretamente do indivíduo, bem como amostras resultantes de uma ou mais etapas de processamento, como separação, centrifugação, engenharia genética (por exemplo, transdução com vetor viral), lavagem e/ou incubação. A amostra biológica pode ser uma amostra obtida diretamente de uma fonte biológica ou de uma amostra que é processada. As amostras biológicas incluem, entre outros, fluidos corporais, como sangue, plasma, soro, líquido cefalorraquidiano, líquido sinovial, urina e suor, amostras de tecidos e órgãos, incluindo

amostras processadas delas derivadas.

[00635] Em alguns aspectos, a amostra da qual as células são derivadas ou isoladas é sangue ou uma amostra derivada de sangue, ou é ou está derivada de um produto de aférese ou leucaférese. Exemplos de amostras incluem sangue total, células mononucleares de sangue periférico (CMSPs), leucócitos, medula óssea, timo, biópsia de tecido, tumor, leucemia, linfoma, linfonodo, tecido linfoide associado ao intestino, tecido linfoide associado à mucosa, baço, outros tecidos linfoides, fígado pulmão, estômago, intestino, cólon, rim, pâncreas, mama, osso, próstata, colo do útero, testículos, ovários, amígdalas ou outro órgão e/ou células deles derivadas. As amostras incluem, no contexto da terapia celular, por exemplo, terapia celular adotiva, amostras de fontes autólogas e alogênicas.

[00636] Em algumas modalidades, as células são derivadas de linhagens celulares, por exemplo, linhagens de células T. As células em algumas modalidades são obtidas a partir de uma fonte xenogênica, por exemplo, de camundongo, rato, primata não humano e porco.

[00637] Em algumas modalidades, o isolamento das células inclui uma ou mais etapas de preparação e/ou separação por células sem afinidade. Em alguns exemplos, as células são lavadas, centrifugadas e/ou incubadas na presença de um ou mais reagentes, por exemplo, para remover componentes indesejados, enriquecer para componentes desejados, lisar ou remover células sensíveis a reagentes específicos. Em alguns exemplos, as células são separadas com base em uma ou mais propriedades, como densidade, propriedades aderentes, tamanho, sensibilidade e/ou resistência a componentes específicos.

[00638] Em alguns exemplos, as células do sangue circulante de um indivíduo são obtidas, por exemplo, por aférese ou leucaférese. As

amostras, em alguns aspectos, contêm linfócitos, incluindo células T, monócitos, granulócitos, células B, outros glóbulos brancos nucleados, glóbulos vermelhos e/ou plaquetas e, em alguns aspectos, contêm outras células que não glóbulos vermelhos e plaquetas.

[00639] Em algumas modalidades, as células sanguíneas coletadas do indivíduo são lavadas, por exemplo, para remover a fração plasmática e colocar as células em um tampão ou meio apropriado para etapas de processamento subsequentes. Em algumas modalidades, as células são lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS). Em algumas modalidades, a solução de lavagem carece de cálcio e/ou magnésio e/ou muitos ou todos os cátions divalentes. Em alguns aspectos, uma etapa de lavagem é realizada com uma centrífuga de "fluxo total" semiautomatizada (por exemplo, the Cobe 2991, Baxter) de acordo com as instruções do fabricante. Em alguns aspectos, uma etapa de lavagem é realizada por filtração de fluxo tangencial (TFF) de acordo com as instruções do fabricante. Em algumas modalidades, as células são ressuspensas em uma variedade de tampões biocompatíveis após a lavagem, como, por exemplo, PBS livre de Ca^{++}/Mg^{++}. Em certas modalidades, os componentes de uma amostra de células sanguíneas são removidos e as células ressuspensas diretamente nos meios de cultura.

[00640] Em algumas modalidades, os métodos incluem métodos de separação de células com base na densidade, como a preparação de glóbulos brancos a partir de sangue periférico através da lisação dos glóbulos vermelhos e centrifugação através de um gradiente de Percoll ou Ficoll.

[00641] Em algumas modalidades, os métodos de isolamento incluem a separação de diferentes tipos de células com base na expressão ou presença na célula de uma ou mais moléculas específicas, como marcadores de superfície, por exemplo, proteínas

de superfície, marcadores intracelulares ou ácido nucleico. Em algumas modalidades, qualquer método conhecido para separação com base em tais marcadores pode ser usado. Em algumas modalidades, a separação é uma separação baseada em afinidade ou imunoafinidade. Por exemplo, o isolamento em alguns aspectos inclui a separação de células e populações de células com base na expressão ou nível de expressão das células de um ou mais marcadores, tipicamente marcadores de superfície celular, por exemplo, por incubação com um anticorpo ou parceiro de ligação que se liga especificamente a tais marcadores, seguidos geralmente por etapas de lavagem e separação de células que se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação, daquelas células que não se ligaram ao anticorpo ou parceiro de ligação.

[00642] Tais etapas de separação podem ser baseadas na seleção positiva, na qual as células que ligaram os reagentes são retidas para uso posterior e/ou seleção negativa, na qual as células que não se ligam ao anticorpo ou parceiro de ligação são retidas. Em alguns exemplos, ambas as frações são retidas para uso posterior. Em alguns aspectos, a seleção negativa pode ser particularmente útil quando não há anticorpo disponível que identifique especificamente um tipo de célula em uma população heterogênea, de modo que a separação seja melhor realizada com base em marcadores expressos por células que não a população desejada.

[00643] A separação não precisa resultar em 100 % de enriquecimento ou remoção de uma população celular específica ou de células de expressão de um marcador específico. Por exemplo, seleção positiva ou enriquecimento para células de um tipo específico, como aquelas que expressam um marcador, refere-se ao aumento do número ou porcentagem dessas células, mas não precisa resultar em uma ausência completa de células que não expressam o marcador. Da

mesma forma, seleção negativa, remoção ou depleção de células de um tipo específico, como aquelas que expressam um marcador, refere-se à diminuição do número ou porcentagem dessas células, mas não precisa resultar na remoção completa de todas essas células.

[00644] Em alguns exemplos, várias rodadas de etapas de separação são realizadas, onde a fração selecionada positiva ou negativamente de uma etapa é sujeita a outra etapa de separação, como uma seleção positiva ou negativa subsequente. Em alguns exemplos, uma única etapa de separação pode esgotar as células de expressão de vários marcadores simultaneamente, como incubando células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação, cada um específico para um marcador direcionado para seleção negativa. Da mesma forma, vários tipos de células podem ser simultaneamente selecionados positivamente através da incubação de células com uma pluralidade de anticorpos ou parceiros de ligação expressos nos vários tipos de células.

[00645] Por exemplo, em alguns aspectos, subpopulações específicas de células T, como células positivas ou expressando altos níveis de um ou mais marcadores de superfície, por exemplo, $CD28^+$, $CD62L^+$, $CCR7^+$, $CD27^+$, $CD127^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD45RA^+$ e/ou células T $CD45RO^+$, são isoladas por técnicas de seleção positiva ou negativa.

[00646] Por exemplo, as células T $CD3^+$, $CD28^+$ podem ser selecionadas positivamente usando contas magnéticas conjugadas anti-CD3/anti-CD28 (por exemplo, expansor de células T DYNABEADS® M-450 CD3/CD28).

[00647] Em algumas modalidades, o isolamento é realizado por enriquecimento para uma população celular específica por seleção positiva, ou depleção de uma população celular específica, por seleção negativa. Em algumas modalidades, a seleção positiva ou

negativa é realizada incubando células com um ou mais anticorpos ou outro agente de ligação que se ligam especificamente a um ou mais marcadores de superfície expressos ou expressos (marcador$^+$) em um nível relativamente mais alto (marcador alto) no positivo ou no negativo células selecionadas, respectivamente.

[00648] Em algumas modalidades, as células T são separadas de uma amostra de PBMC por seleção negativa de marcadores expressos em células não-T, como células B, monócitos ou outros glóbulos brancos, como CD14. Em alguns aspectos, uma etapa de seleção CD4$^+$ ou CD8$^+$ é usada para separar as células T citotóxicas auxiliares CD4$^+$ e CD8$^+$. Tais populações CD4$^+$ e CD8$^+$ podem ser classificadas em subpopulações por seleção positiva ou negativa para marcadores expressos ou expressos grau ativamente mais alto em uma ou mais subpopulações de células T ingênuas, de memória e/ou efetoras.

[00649] Em algumas modalidades, as células CD8$^+$ são ainda enriquecidas ou depletadas de células tronco ingênuas, de memória central, de memória efetiva e/ou de células tronco da memória central, como por seleção positiva ou negativa com base em antígenos de superfície associados à respectiva subpopulação. Em algumas modalidades, o enriquecimento das células T da memória central (TCM) é realizado para aumentar a eficácia, como para melhorar a sobrevivência a longo prazo, a expansão e/ou o enxerto após a administração, o que em alguns aspectos é particularmente robusto nessas subpopulações. Veja Terakura *et al*. (2012) Blood.1 : 72-82; Wang *et al.* (2012) *J. Immunother*. 35 (9): 689-701. Em algumas modalidades, a combinação de células T CD8$^+$ enriquecidas com TCM e células T CD4$^+$ aprimora ainda mais a eficácia.

[00650] Em modalidades, as células T de memória estão presentes nos subconjuntos CD62L$^+$ e CD62L- dos linfócitos do sangue periférico

$CD8^+$. O PBMC pode ser enriquecido ou depletado das frações $CD62L\text{-}CD8^+$ e/ou $CD62L^+$ $CD8^+$, como o uso de anticorpos anti-CD8 e anti-CD62L.

[00651] Em algumas modalidades, o enriquecimento para células T de memória central (TCM) é baseado na expressão superficial positiva ou alta de CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 e/ou CD127; em alguns aspectos, é baseado na seleção negativa para células de expressão de ou expressam CD45RA e/ou granzima B. Em alguns aspectos, o isolamento de uma população de $CD8^+$ enriquecida para células TCM é realizado pela depleção de células de expressão de CD4, CD14, CD45RA, e seleção ou enriquecimento positivo para células de expressão de CD62L. Em um aspecto, o enriquecimento das células T da memória central (TCM) é realizado começando com uma fração negativa de células selecionadas com base na expressão de CD4, que é submetida a uma seleção negativa com base na expressão de CD14 e CD45RA e uma seleção positiva com base em CD62L. Tais seleções em alguns aspectos são realizadas simultaneamente e em outros aspectos são realizadas sequencialmente, em qualquer ordem. Em alguns aspectos, a mesma etapa de seleção baseada em expressão de CD4 usada na preparação da população ou subpopulação de células $CD8^+$, também é usada para gerar a população ou subpopulação de células $CD4^+$, de modo que as frações positiva e negativa da separação baseada em CD4 são retidos e usados nas etapas subsequentes dos métodos, seguindo opcionalmente uma ou mais etapas de seleção positivas ou negativas.

[00652] Em um exemplo particular, uma amostra de PBMCs ou outra amostra de glóbulos brancos é submetida à seleção de células $CD4^+$, onde são mantidas as frações negativa e positiva. A fração negativa é então sujeita a seleção negativa com base na expressão de

CD14 e CD45RA ou CD19 e seleção positiva com base em um marcador característico das células T da memória central, como CD62L ou CCR7, onde as seleções positiva e negativa são realizadas em ordem.

[00653] As células auxiliares T $CD4^+$ são classificadas em células ingênuas, de memória central e efetoras, identificando populações de células que possuem antígenos de superfície celular. Os linfócitos $CD4^+$ podem ser obtidos por métodos padrão. Em algumas modalidades, os linfócitos T $CD4^+$ ingênuos são células CD45RO-, $CD45RA^+$, $CD62L^+$, $CD4^+$. Em algumas modalidades, as células $CD4^+$ da memória central são $CD62L^+$ e $CD45RO^+$. Em algumas modalidades, as células $CD4^+$ efetoras são CD62L- e CD45RO-.

[00654] Em um exemplo, para enriquecer as células $CD4^+$ por seleção negativa, um coquetel de anticorpos monoclonais normalmente inclui anticorpos para CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR e CD8. Em algumas modalidades, o anticorpo ou parceiro de ligação está ligado a um suporte ou matriz sólida, como uma esfera magnética ou esfera paramagnética, para permitir a separação de células para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, em algumas modalidades, as células e as populações de células são separadas ou isoladas usando técnicas de separação imunomagnética (ou afinidade magnética) (revisadas em Methods in Molecular Medicine, vol. 58: Metastasis Research Protocols, Vol. 2 : Cell Behavior In Vitro and In Vivo, por exemplo, 17-25 Editado por: SA Brooks e U. Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ).

[00655] Em alguns aspectos, a amostra ou composição de células a serem separadas é incubada com material pequeno, magnetizável ou responsivo magneticamente, como partículas ou micropartículas responsivas magneticamente, como contas paramagnéticas (por exemplo, contas Dynalbeads ou MACS). O material responsivo

magneticamente, por exemplo, partícula, geralmente é diretamente ou indiretamente ligado a um parceiro de ligação, por exemplo, um anticorpo que se liga especificamente a uma molécula, por exemplo, marcador de superfície, presente na célula, células ou população de células que ele se desejar separar, por exemplo, que se deseja selecionar negativa ou positivamente.

[00656] Em algumas modalidades, a partícula ou conta magnética compreende um material responsivo magneticamente ligado a um membro de ligação específico, como um anticorpo ou outro parceiro de ligação. Existem muitos materiais responsivos magneticamente conhecidos usados nos métodos de separação magnética. Partículas magnéticas adequadas incluem aquelas descrito em Molday, Pat. 4.452.773, e na Especificação de Patente Europeia EP 452342 B, que são aqui incorporadas por referência. Colloidal sized particles, como as descritas na Owen U.S. Pat. 4.795.698, e Liberti *et al.*, Pat. 5.200.084 são outros exemplos.

[00657] A incubação geralmente é realizada sob condições pelas quais os anticorpos ou parceiros de ligação, ou moléculas, como anticorpos secundários ou outros reagentes, que se ligam especificamente a esses anticorpos ou parceiros de ligação, que estão ligados à partícula ou conta magnética, especificamente ligam-se às moléculas da superfície celular, se presentes nas células da amostra.

[00658] Em alguns aspectos, a amostra é colocada em um campo magnético e as células que possuem partículas magneticamente responsivas ou magnetizáveis ligadas a ele serão atraídas para o ímã e separadas das células não identificadas. Para seleção positiva, as células atraídas pelo ímã são retidas; para seleção negativa, as células que não são atraídas (células não marcadas) são retidas. Em alguns aspectos, uma combinação de seleção positiva e negativa é realizada durante a mesma etapa de seleção, em que as frações

positiva e negativa são retidas e posteriormente processadas ou submetidas a etapas de separação adicionais.

[00659] Em certas modalidades, as partículas magneticamente responsivas são revestidas em anticorpos primários ou outros parceiros de ligação, anticorpos secundários, lectinas, enzimas ou estreptavidina. Em certas modalidades, as partículas magnéticas são conectadas às células através de um revestimento de anticorpos primários específicos para um ou mais marcadores. Em certas modalidades, as células, em vez das esferas, são marcadas com um anticorpo primário ou parceiro de ligação e, em seguida, são adicionadas partículas magnéticas revestidas com anticorpo secundário específico do tipo de célula ou outro parceiro de ligação (por exemplo, estreptavidina). Em certas modalidades, partículas magnéticas revestidas com estreptavidina são usadas em conjunto com anticorpos primários ou secundários biotinilados.

[00660] Em algumas modalidades, as partículas magneticamente responsivas são deixadas anexadas às células que devem ser subsequentemente incubadas, cultivadas e/ou modificadas; em alguns aspectos, as partículas são deixadas anexadas às células para administração a um paciente. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis ou magneticamente responsivas são removidas das células. Os métodos para remover partículas magnetizáveis das células são conhecidos e incluem, por exemplo, o uso de anticorpos não marcados concorrentes e partículas ou anticorpos magnetizáveis conjugados com ligantes cliváveis. Em algumas modalidades, as partículas magnetizáveis são biodegradáveis.

[00661] Em algumas modalidades, a seleção baseada em afinidade é via classificação celular ativada magneticamente (MACS) (Miltenyi Biotec, Auburn, CA). Os sistemas de Classificação Magnética de Células Ativadas (MACS) são capazes de seleção de alta pureza de

células com partículas magnetizadas ligadas a eles. Em certas modalidades, o MACS opera em um modo em que as espécies não-alvo e alvo são sequencialmente eluídas após a aplicação do campo magnético externo. Ou seja, as células ligadas às partículas magnetizadas são mantidas no lugar enquanto as espécies não acopladas são eluídas. Então, após a conclusão desta primeira etapa de eluição, as espécies que foram capturadas no campo magnético e impedidas de serem eluídas são libertadas de alguma maneira, de forma que possam ser eluídas e recuperadas. Em certas modalidades, as células não-alvo são marcadas e depletadas da população heterogênea de células.

[00662] Em certas modalidades, o isolamento ou separação é realizado usando um sistema, dispositivo ou aparelho que realiza uma ou mais das etapas de isolamento, preparação celular, separação, processamento, incubação, cultura e/ou formulação dos métodos. Em alguns aspectos, o sistema é usado para executar cada uma dessas etapas em um ambiente fechado ou estéril, por exemplo, para minimizar erros, manipulação do usuário e/ou contaminação. Em um exemplo, o sistema é um sistema conforme descrito no Pedido de Patente Internacional, Número da Publicação WO2009/072003 ou US 20110003380 A1.

[00663] Em algumas modalidades, o sistema ou aparelho executa uma ou mais, por exemplo, todas as etapas de isolamento, processamento, engenharia e formulação em um sistema integrado ou independente, e/ou de maneira automatizada ou programável. Em alguns aspectos, o sistema ou aparelho inclui um computador e/ou programa de computador em comunicação com o sistema ou aparelho, que permite ao usuário programar, controlar, avaliar o resultado e/ou ajustar vários aspectos do processamento, isolamento, etapas de engenharia e formulação.

[00664] Em alguns aspectos, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS (Miltenyi Biotec), por exemplo, para separação automática de células em nível de escala clínica em um sistema fechado e estéril. Os componentes podem incluir um microcomputador integrado, unidade de separação magnética, bomba peristáltica e várias válvulas de manga flexível. O computador integrado em alguns aspectos controla todos os componentes do instrumento e instrui o sistema a executar procedimentos repetidos em uma sequência padronizada. A unidade de separação magnética em alguns aspectos inclui um ímã permanente móvel e um suporte para a coluna de seleção. A bomba peristáltica controla a vazão em todo o conjunto de tubulação e, juntamente com as válvulas de manga flexível, garante o fluxo controlado de buffer através do sistema e a suspensão contínua das células.

[00665] O sistema CliniMACS, em alguns aspectos, usa partículas magnetizáveis acopladas a anticorpos que são fornecidas em uma solução estéril e não pirogênica. Em algumas modalidades, após a marcação das células com partículas magnéticas, as células são lavadas para remover o excesso de partículas. Uma bolsa de preparação de células é então conectada ao conjunto de tubos, que por sua vez é conectado a uma bolsa contendo tampão e uma bolsa de coleta de células. O conjunto de tubos consiste em tubos estéreis pré-montados, incluindo uma precoluna e uma coluna de separação, e são apenas para uso único. Após o início do programa de separação, o sistema aplica automaticamente a amostra de células na coluna de separação. As células marcadas são retidas na coluna, enquanto as células não marcadas são removidas por uma série de etapas de lavagem. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos não são marcadas e não são retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células

para uso com os métodos aqui descritos são marcadas e retidas na coluna. Em algumas modalidades, as populações de células para uso com os métodos aqui descritos são eluídas da coluna após a remoção do campo magnético e são coletadas dentro da bolsa de coleta de células.

[00666] Em certas modalidades, a separação e/ou outras etapas são realizadas usando o sistema CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotec). O sistema CliniMACS Prodigy, em alguns aspectos, é equipado com uma unidade de processamento celular que permite a lavagem e o fracionamento automatizados de células por centrifugação. O sistema CliniMACS Prodigy também pode incluir uma câmera integrada e um software de reconhecimento de imagem que determina o ponto final ideal de fracionamento da célula, discernindo as camadas macroscópicas do produto da célula de origem. Por exemplo, o sangue periférico é automaticamente separado em eritrócitos, glóbulos brancos e camadas plasmáticas. O sistema CliniMACS Prodigy também pode incluir uma câmara de cultivo celular integrada que realiza protocolos de cultura celular, como, por exemplo, diferenciação e expansão celular, carregamento de antígeno e cultura celular de longo prazo. As portas de entrada podem permitir a remoção estéril e a reposição de mídia e as células podem ser monitoradas usando um microscópio integrado. Veja, por exemplo, Klebanoff *et al.* (2012) *J. Immunother*. 35 (9): 651-660, Terakuraet al. (2012) Blood.1 : 72-82, e Wang *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 689-701.

[00667] Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou depletada) por citometria de fluxo, na qual as células coradas por vários marcadores de superfície celular são transportadas em uma corrente fluídica. Em algumas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou depletada) por meio de classificação em escala

preparativa (FACS). Em certas modalidades, uma população de células aqui descrita é coletada e enriquecida (ou depletada) pelo uso de chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS) em combinação com um sistema de detecção baseado em FACS (consulte, por exemplo, WO 2010/033140, Cho *et al.* (2010) Lab Chip 10, 1567-1573; e Godin *et al.* (2008) J. Biophoton. 1 (5): 355-376. Nos dois casos, as células podem ser marcadas com vários marcadores, permitindo o isolamento de elementos bem definidos. Subconjuntos de células T com alta pureza.

[00668] Em algumas modalidades, os anticorpos ou parceiros de ligação são marcados com um ou mais marcadores detectáveis, para facilitar a separação para seleção positiva e/ou negativa. Por exemplo, a separação pode ser baseada na ligação a anticorpos marcados com fluorescência. Em alguns exemplos, a separação de células com base na ligação de anticorpos ou outros parceiros de ligação específicos para um ou mais marcadores de superfície celular é realizada em uma corrente fluídica, como por classificação celular ativada por fluorescência (FACS), incluindo escala preparativa (FACS) e/ou chips de sistemas microeletromecânicos (MEMS), por exemplo, em combinação com um sistema de detecção citométrica de fluxo. Tais métodos permitem a seleção positiva e negativa com base em vários marcadores simultaneamente.

[00669] Em algumas modalidades, os métodos de preparação incluem etapas para congelamento, por exemplo, criopreservação, as células, antes ou depois do isolamento, incubação e/ou construção. Em algumas modalidades, a etapa de congelamento e descongelamento subsequente remove granulócitos e, até certo ponto, monócitos na população celular. Em algumas modalidades, as células são suspensas em uma solução de congelamento, por exemplo, após uma etapa de lavagem para remover o plasma e as plaquetas.

Qualquer uma de uma variedade de soluções e parâmetros de congelamento conhecidos em alguns aspectos pode ser usada. Um exemplo envolve o uso de PBS contendo 20 % de DMSO e 8 % de albumina sérica humana (HSA), ou outros meios de congelamento de células adequados. Este é então diluído 1 : 1 com meio, de modo que a concentração final de DMSO e HSA seja 10 % e 4 %, respectivamente. As células são geralmente congeladas a -80 °C a uma taxa de 1 ° por minuto e armazenadas na fase de vapor de um tanque de armazenamento de nitrogênio líquido.

[00670] Em algumas modalidades, as células são incubadas e/ou cultivadas antes ou em conexão com a engenharia genética. As etapas de incubação podem incluir cultura, cultivo, estimulação, ativação e/ou propagação. A incubação e/ou construção pode ser realizada em um recipiente de cultura, como uma unidade, câmara, poço, coluna, tubo, conjunto de tubulação, válvula, frasco, placa de cultura, bolsa ou outro recipiente para células de cultura ou cultivo. Em algumas modalidades, as composições ou células são incubadas na presença de condições estimulantes ou de um agente estimulador. Tais condições incluem aquelas projetadas para induzir proliferação, expansão, ativação e/ou sobrevivência de células na população, para imitar a exposição ao antígeno e/ou preparar as células para engenharia genética, como para a introdução de um receptor de antígeno recombinante.

[00671] As condições podem incluir um ou mais meios específicos, temperatura, conteúdo de oxigênio, conteúdo de dióxido de carbono, tempo, agentes, por exemplo, nutrientes, aminoácidos, antibióticos, íons e/ou fatores estimulantes, como citocinas, quimiocinas, antígenos, parceiros de ligação, proteínas de fusão, receptores solúveis recombinantes e quaisquer outros agentes projetados para ativar as células.

[00672] Em algumas modalidades, as condições ou agentes estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo, ligante, que é capaz de ativar um domínio de sinalização intracelular de um complexo RCT. Em alguns aspectos, o agente liga ou inicia a cascata de sinalização intracelular da RCT/CD3 em uma célula T. Tais agentes podem incluir anticorpos, tais como os específicos para uma RCT, por exemplo, anti-CD3. Em algumas modalidades, as condições estimulantes incluem um ou mais agentes, por exemplo, ligante, que é capaz de estimular um receptor coestimulador, por exemplo, anti-CD28. Em algumas modalidades, esses agentes e/ou ligantes podem estar ligados a um suporte sólido, como um cordão, e/ou uma ou mais citocinas. Opcionalmente, o método de expansão pode ainda compreender a etapa de adição de anticorpo anti-CD3 e/ou anti-CD28 ao meio de cultura (por exemplo, a uma concentração de pelo menos cerca de 0,5 ng/ml). Em algumas modalidades, os agentes estimulantes incluem IL-2, IL-15 e/ou IL-7. Em alguns aspectos, a concentração de IL-2 é de pelo menos cerca de 10 unidades/mL.

[00673] Em alguns aspectos, a incubação é realizada de acordo com técnicas como as descritas na patente US 6.040.177 de Riddell *et al.*, Klebanoff *et al.* (2012) J Immunother. 35 (9): 651-660, Terakuraet al. (2012) Blood.1 : 72-82, e/ou Wang *et al.* (2012) *J. Immunother*. 35 (9): 689-701.

[00674] Em algumas modalidades, as células T são expandidas adicionando a uma composição células iniciadoras de cultura, como células mononucleares de sangue periférico (CMSP) não divididas (por exemplo, de modo que a população resultante de células contenha pelo menos cerca de 5, 10, 20 ou 40 ou mais células alimentadoras de PBMC para cada linfócito T na população inicial a ser expandida); e incubar a cultura (por exemplo, por um tempo suficiente para expandir o número de células T). Em alguns aspectos, as células alimentadoras

que não se dividem podem compreender células alimentadoras de PBMC irradiadas com gama. Em algumas modalidades, o PBMC é irradiado com raios gama na faixa de cerca de 3000 a 3600 rads para impedir a divisão celular. Em alguns aspectos, as células alimentadoras são adicionadas ao meio de cultura antes da adição das populações de células T.

[00675] Em algumas modalidades, as condições estimulantes incluem temperatura adequada para o crescimento de linfócitos T humanos, por exemplo, pelo menos cerca de 25 graus Celsius, geralmente pelo menos 30 graus e geralmente a ou cerca de 37 graus Celsius. Opcionalmente, a incubação pode ainda compreender a adição de células linfoblastoides transformadas por EBV não divididas (LCL) como células alimentadoras. O LCL pode ser irradiado com raios gama na faixa de cerca de 6000 a 10.000 rads. As células alimentadoras de LCL em alguns aspectos são fornecidas em qualquer quantidade adequada, como uma relação de células alimentadoras de LCL para linfócitos T iniciais de pelo menos cerca de 10: 1.

[00676] Em modalidades, as células T específicas do antígeno, como as células T $CD4^+$ e/ou $CD8^+$ específicas do antígeno, são obtidas estimulando linfócitos T ingênuos ou específicos do antígeno com antígeno. Por exemplo, linhas ou clones de células T específicas do antígeno podem ser geradas para antígenos do citomegalovírus isolando células T de indivíduos infectados e estimulando as células *in vitro* com o mesmo antígeno.

IV. COMPOSIÇÕES E FORMULAÇÕES

[00677] Em algumas modalidades, a dose de células compreendendo células modificadas com um receptor de antígeno recombinante, por exemplo, RAQ ou RCT, é fornecido como uma composição ou formulação, tal como uma composição ou formulação farmacêutica. Essas composições podem ser usadas de acordo com

os métodos ou usos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, como introdução ou tratamento de doenças, condições e distúrbios, ou em métodos de detecção, diagnóstico e prognóstico.

[00678] O termo "formulação farmacêutica" refere-se a uma preparação que é de forma a permitir que a atividade biológica de um ingrediente ativo nele contido seja eficaz e que não contém componentes adicionais que sejam inaceitavelmente tóxicos para um indivíduo ao qual a formulação seria administrada.

[00679] Um "veículo farmaceuticamente aceitável" refere-se a um ingrediente em uma formulação farmacêutica, que não seja um ingrediente ativo, que não é tóxico para um indivíduo. Um veículo farmaceuticamente aceitável inclui, mas não está limitado a, um tampão, excipiente, estabilizador ou conservante.

[00680] Em alguns aspectos, a escolha do veículo é determinada em parte pela célula ou agente específico e/ou pelo método de administração. Por conseguinte, existe uma variedade de formulações adequadas. Por exemplo, a composição farmacêutica pode conter conservantes. Conservantes adequados podem incluir, por exemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sódio e cloreto de benzalcônio. Em alguns aspectos, é usada uma mistura de dois ou mais conservantes. O conservante ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,0001 % a cerca de 2 % em peso da composição total. As veículoas são descritas, por exemplo, pela Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edição, Osol, A. Ed. (1980). Os veículos farmaceuticamente aceitáveis são geralmente não tóxicos para os receptores nas dosagens e concentrações empregadas e incluem, mas não estão limitados a: tampões como fosfato, citrato e outros ácidos orgânicos; antioxidantes, incluindo ácido ascórbico e metionina; conservantes (como cloreto de

octadecildimetilbenzil amônio; cloreto de hexametônio; cloreto de benzalcônio; cloreto de benzetônio; fenol, álcool butílico ou benzílico; álcool parabeno como metil ou propil parabeno; catecol; resorcinol; ciclo-hexanol; 3-pentanol; e m-cresol); polipeptídeos de baixo peso molecular (menos de cerca de 10 resíduos); proteínas, como albumina sérica, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tais como polivinilpirrolidona; aminoácidos tais como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina ou lisina; monossacarídeos, dissacarídeos e outros carboidratos, incluindo glicose, manose ou dextrinas; agentes quelantes tais como EDTA; açúcares tais como sacarose, manitol, trealose ou sorbitol; contra-íons formadores de sal, como sódio; complexos metálicos (por exemplo, complexos de proteína Zn); e/ou surfactantes não iônicos, como polietilenoglicol (PEG).

[00681] Agentes de tamponamento em alguns aspectos estão incluídos nas composições. Os agentes de tamponamento adequados incluem, por exemplo, ácido cítrico, citrato de sódio, ácido fosfórico, fosfato de potássio e vários outros ácidos e sais. Em alguns aspectos, é usada uma mistura de dois ou mais agentes de tamponamento. O agente tampão ou suas misturas estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,001 % a cerca de 4 % em peso da composição total. São conhecidos métodos para preparar composições farmacêuticas administráveis. Métodos exemplares são descritos em mais detalhes, por exemplo, em Remington: The Science e Practice de Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (1 de maio de 2005).

[00682] A formulação ou composição também pode conter mais de um ingrediente ativo útil para a indicação específica, doença ou condição sendo prevenida ou tratada com as células ou agentes, onde as atividades respectivas não afetam adversamente uma à outra. Tais

ingredientes ativos estão adequadamente presentes em combinação em quantidades efetivas para a finalidade pretendida. Assim, em algumas modalidades, a composição farmacêutica inclui ainda outros agentes ou drogas farmaceuticamente ativos, como agentes quimioterapêuticos, por exemplo, asparaginase, bussulfano, carboplatina, cisplatina, daunorrubicina, doxorrubicina, fluorouracila, gencitabina, hidroxiureia, metotrexato, paclitaxel, rituximabe, vinitubebe, vincristina, etc. Em algumas modalidades, os agentes ou células são administrados na forma de um sal, por exemplo, um sal farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem aqueles derivados de ácidos minerais, tais como ácidos clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico e ácidos orgânicos, tais como tartárico, acético, cítrico, cítrico, lático, fumárico, benzoico, glicólico, ácidos glicônico, succínico e arilsulfônico, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico.

[00683] A composição farmacêutica em algumas modalidades contém agentes ou células em quantidades eficazes para tratar ou prevenir a doença ou condição, como uma quantidade terapeuticamente eficaz ou profilaticamente eficaz. A eficácia terapêutica ou profilática em algumas modalidades é monitorada por avaliação periódica dos indivíduos tratados. Para administrações repetidas por vários dias ou mais, dependendo da condição, o tratamento é repetido até que ocorra uma supressão desejada dos sintomas da doença. Contudo, outros regimes posológicos podem ser úteis e podem ser determinados. A dosagem desejada pode ser administrada por uma administração em bolo única da composição, por múltiplas administrações em bolo da composição ou por administração de infusão contínua da composição.

[00684] Os agentes ou células podem ser administrados por

qualquer meio adequado, por exemplo, por infusão em bolo, por injeção, por exemplo, injeções intravenosas ou subcutâneas, injeção intraocular, injeção periocular, injeção subretiniana, injeção intravítrea, injeção transseptal, subcleral injeção, injeção intracoroidal, injeção intracameral, injeção subconjuntival, injeção subconjuntival, injeção sub Tenon, injeção retrobulbar, injeção peribulbar ou liberação justascleral posterior. Em algumas modalidades, eles são administrados por administração parentérica, intrapulmonar e intranasal e, se desejado para o tratamento local, administração intralesional. As infusões parentéricas incluem administração intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal ou subcutânea. Em algumas modalidades, uma dada dose é administrada por uma única administração em bolo das células ou agente. Em algumas modalidades, é administrado por múltiplas administrações em bolo das células ou agente, por exemplo, durante um período não superior a 3 dias, ou por administração de infusão contínua das células ou agente.

[00685] Para a prevenção ou tratamento da doença, a dosagem apropriada pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo de agente ou agentes, do tipo de células ou receptores recombinantes, da gravidade e do curso da doença, se a agente ou células são administradas para fins preventivos ou terapêuticos, terapia anterior, histórico clínico e resposta do indivíduo ao agente ou às células e a critério do médico assistente. As composições estão em algumas modalidades adequadamente administradas ao indivíduo ao mesmo tempo ou durante uma série de tratamentos.

[00686] As células ou agentes podem ser administrados usando técnicas, formulações e/ou dispositivos de administração padrão. São fornecidas formulações e dispositivos, como seringas e frascos, para armazenamento e administração das composições. No que diz

respeito às células, a administração pode ser autóloga ou heteróloga. Por exemplo, células ou progenitores imunorresponsivos podem ser obtidos de um indivíduo e administrados ao mesmo indivíduo ou a um indivíduo compatível diferente. Células imunorresponsivas derivadas de sangue periférico ou sua progênie (por exemplo, derivada *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*) podem ser administradas por injeção localizada, incluindo administração de cateter, injeção sistêmica, injeção localizada, injeção intravenosa ou administração parentérica. Ao administrar uma composição terapêutica (por exemplo, uma composição farmacêutica contendo uma célula imunorresponsiva geneticamente modificada ou um agente que trata ou melhora os sintomas de neurotoxicidade), ela geralmente é formulada em uma forma injetável de dosagem unitária (solução, suspensão, emulsão).

[00687] As formulações incluem aquelas para administração oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual ou supositória. Em algumas modalidades, as populações de agentes ou células são administradas parentericamente. O termo "parenteral", quando aqui utilizado, inclui administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, retal, vaginal e intraperitoneal. Em algumas modalidades, as populações de agentes ou células são administradas a um indivíduo usando administração sistêmica periférica por injeção intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea.

[00688] As composições em algumas modalidades são fornecidas como preparações líquidas estéreis, por exemplo, soluções aquosas isotônicas, suspensões, emulsões, dispersões ou composições viscosas, que podem em alguns aspectos ser tamponadas para um pH selecionado. As preparações líquidas são normalmente mais fáceis de preparar do que os géis, outras composições viscosas e composições sólidas. Além disso, as composições líquidas são um pouco mais

convenientes para administrar, especialmente por injeção. As composições viscosas, por outro lado, podem ser formuladas dentro da faixa de viscosidade apropriada para proporcionar períodos de contato mais longos com tecidos específicos. As composições líquidas ou viscosas podem compreender veículos, que podem ser um solvente ou meio dispersante contendo, por exemplo, água, solução salina, solução salina tamponada com fosfato, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, polietileno glicol líquido) e suas misturas adequadas.

[00689] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando o agente ou células em um solvente, como em mistura com um veículo, diluente ou excipiente adequado, como água estéril, solução salina fisiológica, glicose, dextrose ou similares.

[00690] As formulações a serem usadas para administração *in vivo* são geralmente estéreis. A esterilidade pode ser facilmente alcançada, por exemplo, por filtração através de membranas de filtração estéreis.

V. TERAPIA DE COMBINAÇÃO

[00691] Em algumas modalidades dos métodos, artigos de fabricação, utilizações ou composições, a terapia celular, por exemplo, a dose de células T (por exemplo, células T RAQ$^+$) é administrada a indivíduos em combinação com um agente ou terapia terapêutica adicional, geralmente diferente da terapia celular ou outra terapia celular, como outra que não a terapia de células T RAQ$^+$. Em algumas modalidades, a terapia celular, por exemplo, a dose de células T modificadas geneticamente, como células T RAQ$^+$, nos métodos ou usos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições, é administrada como parte de um tratamento combinado ou terapia combinada, como simultaneamente com, sequencialmente com ou intermitentemente com, em qualquer ordem, uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais. Em algumas modalidades, a uma ou mais intervenções terapêuticas adicionais inclui qualquer agente ou

tratamento para tratamento ou prevenção da doença ou condição, como a malignidade das células B, por exemplo, LNH e/ou qualquer agente ou tratamento para aumentar a eficácia, persistência e/ou atividade da terapia celular modificada.

[00692] Em algumas modalidades, um agente ou terapia terapêutica adicional é administrado a indivíduos que são ou são susceptíveis de serem ou que se prevê serem respondedores ruins e/ou que não são, provavelmente não são e/ou que não são previstos responder ou não responder dentro de um certo tempo e/ou até certo ponto ao tratamento com a terapia celular, por exemplo, dose de células T (por exemplo, células T RAQ^{+}). Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é administrado a indivíduos que não têm ou não têm probabilidade de exibir uma resposta completa ou uma resposta geral, como dentro de 1 mês, dentro de dois meses ou dentro de três meses após o início da administração da terapia celular. Em algumas modalidades, o agente terapêutico adicional é administrado a indivíduos que exibem ou são propensos a exibir ou que são previstos para exibir doença progressiva (DP), como dentro de 1 mês, dois meses ou três meses, após a administração da terapia celular. Em algumas modalidades, é provável ou previsto que um indivíduo não exiba uma resposta ou uma certa resposta com base em uma pluralidade de indivíduos situados de maneira semelhante, assim tratados ou tratados anteriormente com a terapia celular.

[00693] Em algumas modalidades, é observado que um indivíduo que pode ou que é mais provável exibir uma resposta fraca à terapia celular, por exemplo, A dose de células T (por exemplo, células T RAQ^{+}) inclui um indivíduo com LNH que é ou foi identificado como tendo doença estável ou progressiva (DE/DP) após o tratamento com uma terapia anterior, opcionalmente uma terapia anterior com um agente quimioterápico, ou seja ou foi identificado com um estado

Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 2, que é ou foi identificado como tendo um linfoma folicular transformado (tLF), ou que é ou foi identificado como tendo um LDGCB transformado de LZM e CLL. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos incluem a seleção de um indivíduo que é ou provavelmente exibe uma resposta ruim a uma terapia celular quando a terapia celular é administrada sozinha e a administração da terapia celular em combinação com um agente ou terapia adicional, como qualquer como descrito. Em algumas modalidades, o indivíduo para tratamento nos métodos de terapia combinada fornecidos é um indivíduo que é selecionado como tendo uma malignidade de células B, como LNH, e que possui doença estável ou progressiva (DE/DP) após o tratamento com uma terapia anterior, opcionalmente, uma terapia anterior com um agente quimioterapêutico, que tenha um estado de estado de desempenho do grupo de oncologia cooperativa oriental (ECOG) de 2, que tenha um linfoma folicular transformado (tLF) ou que tenha um LDGCB transformado de LZM e CLL. Em algumas modalidades, o agente ou terapia adicional pode ser administrado antes, concomitantemente com ou ao mesmo tempo e/ou subsequentemente ao início da administração da terapia celular, por exemplo, dose de células T (por exemplo, células T RAQ^+).

[00694] Em certas modalidades, verificou-se que a farmacocinética (PK) da terapia celular no sangue de indivíduos após a administração da terapia celular é semelhante ou não é substancialmente diferente entre indivíduos que respondem (por exemplo, exibem uma RC ou RO) versus não responda (por exemplo, exiba DP) à terapia celular. Em algumas modalidades, essas observações indicam que a terapia celular tem ou está se expandindo no indivíduo, mas pode não exibir eficácia ótima.

[00695] Em alguns contextos, a eficácia ideal de uma terapia celular

pode depender da capacidade das células administradas de reconhecer e se ligar a um alvo, por exemplo, antígeno alvo, para trafegar, localizar e entrar com sucesso nos locais apropriados do indivíduo, tumores e seus ambientes. Em alguns contextos, a eficácia ideal pode depender da capacidade das células administradas de se ativar, expandir e exercer várias funções efetoras, incluindo morte citotóxica e secreção de vários fatores, como citocinas, para persistir, inclusive a longo prazo, para diferenciar, transição ou se envolver na reprogramação para certos estados fenotípicos (como memória de longa duração, estados menos diferenciados e efetores), para evitar ou reduzir condições imunossupressoras no microambiente local de uma doença, para fornecer respostas de recall eficazes e robustas após a depuração e reexposição ao ligante ou antígeno alvo, e evitar ou reduza a exaustão, anergia, tolerância periférica, diferenciação terminal e/ou diferenciação em um estado supressivo.

[00696] Em alguns aspectos, a eficácia da imunoterapia, por exemplo, terapia de células T, pode ser limitada pela atividade ou fatores imunossupressores presentes no microambiente local da doença ou distúrbio, por exemplo, o TME. Em alguns aspectos, o TME contém ou produz factores ou condições que podem suprimir a actividade, função, a proliferação, a sobrevivência e/ou a persistência de células T administradas para a terapia de célula T.

[00697] Em algumas modalidades, a administração de um agente ou terapia adicional, antes, concomitantemente com ou ao mesmo tempo e/ou subsequentemente ao início da administração da terapia celular, por exemplo, a dose de células T (por exemplo, células T RAQ^{+}) pode resultar em actividade melhorada, eficácia e/ou a persistência da terapia celular e/ou melhorar as respostas do indivíduo tratado. Em algumas modalidades, o agente adicional para tratamento combinado ou terapia combinada aumenta, aumenta e/ou promove a

eficácia e/ou segurança do efeito terapêutico da terapia celular, por exemplo, terapia de células T projetada, como as células T RAQ$^+$. Em algumas modalidades, o agente adicional aumenta ou melhora a eficácia, sobrevivência ou persistência das células administradas, por exemplo, células de expressão do receptor recombinante, por exemplo, RAQRO.

[00698] Em algumas modalidades, o agente adicional de terapia é um anticorpo ou um agente citotóxico ou terapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico. Em algumas modalidades, o um ou mais agentes adicionais para tratamento ou terapia é um agente imunomodulador, inibidor do ponto de verificação imune, via da adenosina ou caminho do antagonista do receptor de adenosina ou antagonista ou agonista e inibidores da cinase. Em algumas modalidades, o tratamento combinado ou terapia combinada inclui um tratamento adicional, como tratamento cirúrgico, transplante e/ou radioterapia.

[00699] Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre um inibidor de proteína fosfatase, um inibidor de cinase, uma citocina, um imunomodulador ou um agente que diminui o nível ou a atividade de uma célula T reguladora (Treg). Em algumas modalidades, o agente adicional aumenta a segurança, em virtude de reduzir ou melhorar os efeitos adversos da terapia celular administrada. Em algumas modalidades, o agente adicional pode tratar a mesma doença, condição ou comorbidade. Em algumas modalidades, o agente adicional pode melhorar, reduzir ou eliminar uma ou mais toxicidades, efeitos adversos ou efeitos colaterais que estão associados à administração das células, por exemplo, células de expressão de RAQ.

[00700] Em algumas modalidades, a terapia, tratamento ou agente adicional inclui quimioterapia, radioterapia, cirurgia, transplante, terapia

celular adotiva, anticorpos, agentes citotóxicos, agentes quimioterapêuticos, citocinas, agentes inibidores de crescimento, agentes anti-hormonais, inibidores de cinase, agentes antiangiogênicos, cardioprotetores, agentes imunoestimuladores, agentes imunossupressores, inibidores de ponto de verificação imune, antibióticos, inibidores de angiogênese, moduladores metabólicos ou outros agentes terapêuticos ou qualquer combinação destes. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma proteína, um peptídeo, um ácido nucleico, um agente de molécula pequena, uma célula, uma toxina, um lipídio, um carboidrato ou suas combinações, ou qualquer outro tipo de agente terapêutico, por exemplo, radiação. Em algumas modalidades, a terapia adicional, o agente ou tratamento inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transplantação, a administração de células de expressão de um receptor recombinante, por exemplo, de carro, inibidores da cinase, inibidores de ponto de verificação imune, inibidor da via mTOR, agentes imunossupressores, imunomoduladores, anticorpos, agentes imunoablativos, anticorpos e/ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, conjugados de anticorpos, outras terapias com anticorpos, citotoxinas, esteroides, citocinas, vacinas peptídicas, terapia hormonal, antimetabólitos, moduladores metabólicos, drogas que inibem a fosfatase calcineurina dependente de cálcio ou a p70S6 cinase FK506) ou inibem a p70S6 cinase, agentes alquilantes, antraciclinas, alcaloides da vinca, inibidores de proteossomo, agonistas de GITR, inibidores de proteína tirosina fosfatase, inibidores de proteína cinase, um vírus oncolítico e/ou outros tipos de imunoterapia. Em algumas modalidades, o agente ou tratamento adicional é o transplante de medula óssea, terapia ablativa de células T usando agentes de quimioterapia, como fludarabina, radioterapia com feixe externo (XRT), ciclofosfamida e/ou terapia com anticorpos.

[00701] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor de cinase, por exemplo, um inibidor da tirosina cinase de Bruton (Btk), por exemplo, ibrutinibe. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma via de adenosina ou antagonista ou agonista do receptor de adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional é um imunomodulador, como a talidomida ou um derivado da talidomida (por exemplo, lenalidomida). Em algumas modalidades, a terapia, agente ou tratamento adicional é um agente citotóxico ou quimioterápico, uma terapia biológica (por exemplo, anticorpo, por exemplo, anticorpo monoclonal ou terapia celular) ou um inibidor (por exemplo, inibidor de cinase).

[00702] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente quimioterapêutico. Agentes quimioterapêuticos exemplares incluem uma antraciclina (por exemplo, doxorrubicina, tal como doxorrubicina lipossômica); um vinca alcaloide (por exemplo, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina); um agente alquilante (por exemplo, ciclofosfamida, descarbazazina, melfalano, ifosfamida, temozolomida); um anticorpo de célula imune (por exemplo, aletuzamabe, getuzumabe, rituximabe, tositumomabe); um antimetabólito (incluindo, por exemplo, antagonistas do ácido fólico, análogos da pirimidina, análogos da purina e inibidores da adenosina desaminase, como fludarabina); um agonista da proteína relacionada ao TNFR (GITR) TNFR induzido por glicocorticoide; um inibidor de proteassoma (por exemplo, aclacinomicina A, gliotoxina ou bortezomibe); um imunomodulador, tal como talidomida ou um derivado de talidomida (por exemplo, lenalidomida).

[00703] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente imunomodulador. Em algumas modalidades, a terapia de combinação inclui um agente imunomodulador que pode estimular, amplificar e/ou aumentar a resposta imune antitumoral, por exemplo, resposta imune

antitumoral das células modificadas administradas, como inibindo a sinalização imunossupressora ou melhorando a sinalização imunoestimulante. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um peptídeo, proteína ou é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, a proteína pode ser uma proteína de fusão ou uma proteína recombinante. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga a um alvo imunológico, como um receptor de superfície celular expresso em células imunes, como células T, células B ou células apresentadoras de antígeno. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um anticorpo ou fragmento de anticorpo de ligação ao antígeno, uma proteína de fusão, uma molécula pequena ou um polipeptídeo. Em algumas modalidades, as moléculas de ligação, receptores recombinantes, células e/ou composições são administradas em combinação com um agente adicional que é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo, como um anticorpo monoclonal.

[00704] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador bloqueia, inibe ou neutraliza um componente da via do ponto de verificação imune. O sistema imunológico possui várias vias inibitórias envolvidas na manutenção da autotolerância e na modulação das respostas imunes. Os tumores podem usar certas vias do ponto de verificação imune como um mecanismo principal de resistência imune, particularmente contra células T específicas de antígenos tumorais (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12 : 252-264), por exemplo, células modificadas como as células de expressão de RAQ. Como muitos desses pontos de verificação imunes são iniciados por interações ligante-receptor, eles podem ser facilmente bloqueados por anticorpos contra os ligantes e/ou seus receptores. Em contraste com a maioria dos agentes anticâncer, os inibidores do ponto de verificação não necessariamente visam diretamente as células tumorais, mas sim

os receptores linfocitários ou seus ligantes, a fim de aumentar a atividade antitumoral endógena do sistema imunológico.

[00705] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente imunomodulador que é uma molécula antagonista ou é um inibidor do ponto de verificação imune capaz de inibir ou bloquear uma função de uma molécula, ou via de sinalização, envolvendo uma molécula de ponto de verificação imune. Em algumas modalidades, a molécula ou via do ponto de verificação imune é PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, LAG-3, TIM3, VISTA, receptor de adenosina 2A (A2AR) ou adenosina ou uma via que envolve qualquer um dos o anterior. Em certas modalidades, moléculas antagônicas que bloqueiam uma via de ponto de verificação imune, como pequenas moléculas, inibidores de ácido nucleico (por exemplo, RNAi) ou moléculas de anticorpo, estão se tornando avenidas promissoras de imunoterapia para câncer e outras doenças.

[00706] Em algumas modalidades, o inibidor do ponto de verificação imune é uma molécula que reduz total ou parcialmente, inibe, interfere ou modula uma ou mais proteínas do ponto de verificação. As proteínas do ponto de verificação regulam a ativação ou função das células T. Essas proteínas são responsáveis por interações coestimuladoras ou inibitórias das respostas das células T. As proteínas do ponto de verificação imunológico regulam e mantêm a autotolerância e a duração e amplitude das respostas imunes fisiológicas.

[00707] Inibidores do ponto de verificação imune incluem qualquer agente que bloqueie ou iniba de maneira estatisticamente significativa, as vias inibitórias do sistema imunológico. Tais inibidores podem incluir inibidores de pequenas moléculas ou podem incluir anticorpos, ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, que se ligam e bloqueiam ou inibem os receptores do ponto de verificação imune, ligantes e/ou

interação receptor-ligante. Em algumas modalidades, modulação, realce e/ou a estimulação de receptores específicos podem superar os componentes da via do ponto de verificação imune. Moléculas de ponto de verificação imune ilustrativas que podem ser direcionadas para bloqueio, inibição, modulação, realce e/ou estimulação incluem, mas não estão limitadas a, PD-1 (CD279), PD-L1 (CD274, B7-H1), PND2 (CD273, B7-DC), CTLA-4, LAG-3 (CD223), TIM-3, 4-1BB (CD137), 4-1BBL (CD137L), GITR (TNFRSF18, AITR), CD40, OX40 (CD134, TNFRSF4), CXCR2, antígenos associados a tumores (TAA), B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, B7H3, B7H4, VISTA, KIR, 2B4 (pertence à família de moléculas CD2 e é expresso em todas as NK, γδ e células T $CD8^+$ (αβ) de memória), CD160 (também conhecido como BY55), CGEN-15049, CEACAM (por exemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 e/ou CEACAM-5), TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 ou CD270), KIR, A2aR, MHC classe I, MHC classe II, GAL9, adenosina e um receptor de fator de crescimento transformador (TGFR; por exemplo, TGFR beta). Inibidores do ponto de verificação imune incluem anticorpos, ou seus fragmentos de ligação ao antígeno, ou outras proteínas de ligação, que se ligam a e bloqueiam ou inibem e/ou aumentam ou estimulam a atividade de uma ou mais das referidas moléculas.

[00708] Inibidores de ponto de verificação imune exemplares incluem Tremelimumabe (anticorpo bloqueador de CTLA-4, também conhecido como ticilimumabe, CP-675.206), anticorpo monoclonal anti-OX40, PD-L1 (Anti-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (PD -1 bloqueador), nivolumabe (anticorpo anti-PD-1), CT-011 (anticorpo anti-PD-1), anticorpo monoclonal BY55, AMP224 (anticorpo anti-PD-L1), BMS-936559 (anti-PD-L1 anticorpo), MPLDL3280A (anticorpo anti-PD-L1), MSB0010718C (anticorpo anti-PD-L1) e ipilimumabe (anticorpo

anti-CTLA-4, também conhecido como Yervoy®, MDX-010 e MDX-101). Exemplos de anticorpos imunomoduladores incluem, entre outros, Daclizumabe (Zenapax), Bevacizumabe (Avastin ®), Basiliximabe, Ipilimumabe, Nivolumabe, Pembrolizumabe, MPDL3280A, Pidilizumabe (CT-011), MK-3475, BMSD-936 Atezolizumabe), tremelimumabe, IMP321, BMS-986016, LAG525, urelumabe, PF-05082566, TRX518, MK-4166, dacetuzumabe (SGN-40), lucatumumabe (HCD122), SEA-CD40, CP-870, CP-893, MED64, MEDI6383, MOXR0916, AMP-224, MSB0010718C (Avelumabe), MEDI4736, PDR001, rHIgM12B7, Ulocuplumabe, BKT140, Varlilumabe (CDX-1127), ARGX-110, MGA271, lirilumabe (ARMX-110) 115, Emactuzumabe, CC-90002 e MNRP1685A ou um seu fragmento de ligação a anticorpos. Outros imunomoduladores exemplares incluem, por exemplo, afutuzumabe (disponível na Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimida (CC4047); e IRX-2 (mistura de citocinas humanas, incluindo interleucina 1, interleucina 2 e interferon.gama., CAS 951209-71-5, disponível na IRX Therapeutics).

[00709] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que se liga e/ou inibe a morte celular programada 1 (PD-1) PD-1 é uma proteína de ponto de verificação imune que é expressa em células B, células NK e células T (Shinohara *et al.*, 1995, Genomics 23 : 704-6; Blank *et al.*, 2007, Cancer Immunol Immunother 56: 739- 45; Finger *et al.*, 1997, Gene 197: 177-87; Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12 : 252-264). O principal papel do PD-1 é limitar a atividade das células T nos tecidos periféricos durante a inflamação em resposta à infecção, bem como limitar a autoimunidade. A expressão de PD-1 é induzida em células T ativadas e a ligação de PD-1 a um de seus ligantes

endógenos atua para inibir a ativação de células T por inibição de cinases estimuladoras. A PD-1 também atua para inibir o "sinal de interrupção" da RCT. PD-1 é altamente expressa em células Treg e pode aumentar sua proliferação na presença de ligante (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12 : 252-264). Os anticorpos anti-PD 1 foram utilizados para o tratamento de melanoma, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de bexiga, câncer de próstata, câncer colorretal, câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama triplo negativo, leucemia, linfoma e câncer de células renais (Topalian *et al.*, 2012, N Engl J Med 366: 2443-54; Lipson *et al.*, 2013, Clin Cancer Res 19: 462-8; Berger *et al.*, 2008, Clin Cancer Res 14: 3044-51; Gildener-Leapman *et al.*, 2013, Oral Oncol 49: 1089-96; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5: 278-85). Anticorpos anti-PD-1 exemplares incluem nivolumabe (Opdivo da BMS), pembrolizumabe (Keytruda da Merck), pidilizumabe (CT-011 da Cure Tech), lambrolizumabe (MK-3475 da Merck) e AMP-224 (Merck), nivolumabe (também conhecido como Opdivo, BMS-936558 ou MDX1106; Bristol-Myers Squibb) é um anticorpo monoclonal IgG4 totalmente humano que bloqueia especificamente PD-1. O nivolumabe (clone 5C4) e outros anticorpos monoclonais humanos que se ligam especificamente a PD-1 são descritos nos documentos US 8.008.449 e WO2006/121168. O pidilizumabe (CT-011; Cure Tech) é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1k que se liga ao PD-1. O pidilizumabe e outros anticorpos monoclonais anti-PD-1 humanizados são descritos no documento WO2009/101611. Pembrolizumabe (anteriormente conhecido como lambrolizumabe, e também referido como Keytruda, MK03475; Merck) é um anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que se liga à PD-1. O pembrolizumabe e outros anticorpos anti-PD-1 humanizados são descritos nos documentos US 8.354.509 e WO2009/114335. Outros anticorpos anti-PD-1 incluem AMP 514

(Amplimmune), entre outros, por exemplo, anticorpos anti-PD-1 descritos em US 8.609.089, US 2010028330, US 20120114649 e/ou US 20150210769. AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune ; por exemplo, descrito nos documentos WO2010/027827 e WO2011/066342), é um receptor solúvel em fusão PD-L2 Fc que bloqueia a interação entre PD-1 e B7-H1.

[00710] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que se liga ou inibe PD-L1 (também conhecido como CD274 e B7 -H1) e/ou PD-L2 (também conhecido como CD273 e B7-DC). PD-L1 e PD-L2 são ligantes para PD-1, encontrados em células T ativadas, células B, células mieloides, macrófagos e alguns tipos de células tumorais. As terapias antitumorais se concentraram nos anticorpos anti-PD-L1. O complexo de PD-1 e PD-L1 inibe a proliferação de células T $CD8^+$ e reduz a resposta imune (Topalian *et al.*, 2012, N Engl J Med 366: 2443-54; Brahmer *et al.*, 2012, N Eng J Med. 366: 2455-65). Os anticorpos anti-PD-L1 foram utilizados para o tratamento de câncer de pulmão de células não pequenas, melanoma, câncer colorretal, câncer de células renais, câncer de pâncreas, câncer de estômago, câncer de ovário, câncer de mama e neoplasias hematológicas (Brahmer *et al.*, 2012, N Eng J Med 366: 2455-65; Ott *et al.*, 2013, Clin *Cancer Res* 19: 5300-9; Radvanyi *et al.*, 2013, Clin *Cancer Res* 19: 5541; Menzies & Long, 2013, Ther Adv Med Oncol 5: 278-85; Berger *et al.*, 2008, Clin *Cancer Res* 14: 13044-51). Anticorpos anti-PD-L1 exemplares incluem MDX-1105 (Medarex), MEDI4736 (Medimmune) MPDL3280A (Genentech), BMS-935559 (Bristol-Myers Squibb) e MSB0010718C. MEDI4736 (Medimmune) é um anticorpo monoclonal humano que se liga ao PD-L1 e inibe a interação do ligante com o PD-1. MDPL3280A (Genentech/Roche) é um anticorpo monoclonal de IgG1 humano

otimizado por Fc que se liga ao PD-L1. MDPL3280A e outros anticorpos monoclonais humanos para PD-L1 são descritos na Patente US No. 7.943.743 e Publicação EUA No. 20120039906. Outros agentes de ligação ao anti-PD-L1 incluem YW243.55.S70 (consulte WO2010/077634) e MDX-1105 (também referido como BMS-936559 e, por exemplo, agentes de ligação anti-PD-L1 descritos em WO2007/005874).

[00711] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que é um inibidor do antígeno associado a linfócitos T citotóxicos (CTLA- 4), também conhecido como CD152, ou se liga ao CTLA-4. O CTLA-4 é uma molécula coinibidora que funciona para regular a ativação das células T. O CTLA-4 é um membro da superfamília da imunoglobulina que é expresso exclusivamente nas células T. O CTLA-4 atua para inibir a ativação das células T e é relatado como inibindo a atividade das células T auxiliares e melhorando a atividade imunossupressora reguladora das células T. Embora o mecanismo de ação preciso do CTLA-4 permaneça sob investigação, foi sugerido que ele inibe a ativação das células T, superando o CD28 na ligação a CD80 e CD86, além de fornecer ativamente sinais inibidores para a célula T (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12 : 252-264). Os anticorpos anti-CTLA-4 têm sido utilizados em ensaios clínicos para o tratamento de melanoma, câncer de próstata, câncer de pulmão de pequenas células, câncer de pulmão de células não pequenas (Robert & Ghiringhelli, 2009, Oncologist 14: 848-61; Ott *et al.*, 2013, Clin *Cancer Res* 19: 5300; Weber, 2007, Oncologist 12 : 864-72; Wada *et al.*, 2013, J Transl Med 11:89). Uma característica significativa do anti-CTLA-4 é a cinética do efeito antitumoral, com um período de atraso de até 6 meses após o tratamento inicial necessário para a resposta fisiológica.

Em alguns casos, os tumores podem realmente aumentar de tamanho após o início do tratamento, antes que uma redução seja observada (Pardoll (2012) Nature Reviews Cancer 12 : 252-264). Anticorpos anti-CTLA-4 exemplares incluem ipilimumabe (Bristol-Myers Squibb) e tremelimumabe (Pfizer). O ipilimumabe recebeu recentemente a aprovação da FDA para o tratamento de melanoma metastático (Wada *et al.*, 2013, J Transl Med 11:89).

[00712] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que se liga e/ou inibe o gene-3 de ativação de linfócitos (LAG- 3), também conhecido como CD223. O LAG-3 é outra proteína do ponto de verificação imune. O LAG-3 tem sido associado à inibição da atividade linfocitária e, em alguns casos, à indução da anergia linfocitária. O LAG-3 é expresso em várias células do sistema imunológico, incluindo células B, células NK e células dendríticas. O LAG-3 é um ligante natural para o receptor de MHC classe II, que é substancialmente expresso em células T infiltrativas de melanoma, incluindo aquelas dotadas de potente atividade imunossupressora. Os anticorpos anti-LAG-3 exemplares incluem o BMS-986016 (Bristol-Myers Squib), que é um anticorpo monoclonal que direciona o LAG-3. O IMP701 (Immutep) é um anticorpo LAG-3 antagonista e o IMP731 (Immutep e GlaxoSmithKline) é um anticorpo LAG-3 em depletamento. Outros inibidores de LAG-3 incluem IMP321 (Immutep), que é uma proteína de fusão recombinante de uma porção solúvel de LAG-3 e Ig que se liga a moléculas de MHC classe II e ativa células apresentadoras de antígeno (APC). Outros anticorpos são descritos, por exemplo, nos documentos WO2010/019570 e US 2015/0259420.

[00713] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os

artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que liga e/ou inibe o domínio da imunoglobulina das células T e o domínio-3 da mucina (TIM-3). O TIM-3 foi inicialmente identificado nas células Th1 ativadas, demonstrou ser um regulador negativo da resposta imune. O bloqueio do TIM-3 promove a imunidade antitumoral mediada por células T e possui atividade antitumoral em vários modelos de tumor de camundongo. As combinações do bloqueio do TIM-3 com outros agentes imunoterapêuticos, como TSR-042, anticorpos anti-CD137 e outros, podem ser aditivos ou sinérgicos no aumento dos efeitos antitumorais. A expressão do TIM-3 foi associada a vários tipos diferentes de tumores, incluindo melanoma, NSCLC e câncer renal, além disso, a expressão do TIM-3 intratumoral demonstrou correlação com mau prognóstico em uma variedade de tipos de tumor, incluindo NSCLC, cervical, e cancros gástricos. O bloqueio do TIM-3 também tem interesse em promover maior imunidade a várias doenças virais crônicas. Também foi demonstrado que o TIM-3 interage com vários ligantes, incluindo galectina-9, fosfatidilserina e HMGB1, embora qual deles, se houver, seja relevante na regulação das respostas antitumorais, ainda não está claro no momento. Em algumas modalidades, anticorpos, fragmentos de anticorpos, moléculas pequenas ou inibidores de peptídeo que direciona o TIM-3 podem se ligar ao domínio IgV do TIM-3 para inibir a interação com seus ligantes. Anticorpos e peptídeos exemplares que inibem TIM-3 são descritos nos documentos US 2015/0218274, WO2013/006490 e US 2010/0247521. Outros anticorpos anti-TIM-3 incluem versões humanizadas de RMT3-23 (Ngiow *et al.*, 2011, *Cancer Res*, 71 : 3540-3551) e o clone 8B.2C12 (Monney *et al.*, 2002, Nature, 415: 536 -541). Anticorpos biespecíficos que inibem TIM-3 e PD-1 são descritos na US 2013/0156774.

[00714] Em algumas modalidades, o agente adicional que é

administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que é um inibidor da CEACAM (por exemplo, CEACAM-1, CEACAM-3 e/ou inibidor de CEACAM-5). Em algumas modalidades, o inibidor de CEACAM é uma molécula de anticorpo anti-CEACAM. Anticorpos anti-CEACAM-1 exemplares são descritos nos documentos WO 2010/125571, WO 2013/082366 WO 2014/059251 e WO 2014/022332, por exemplo, um anticorpo monoclonal 34B1, 26H7 e 5F4; ou uma sua forma recombinante, como descrito em, por exemplo, US 2004/0047858, US 7.132.255 e WO 99/052552. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CEACAM se liga ao CEACAM-5 como descrito em, por exemplo, Zheng *et al.* PLoS One. (2011) 6 (6): e21146), ou reações cruzadas com CEACAM-1 e CEACAM-5, conforme descrito em, por exemplo, WO 2013/054331 e US 2014/0271618.

[00715] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que se liga e/ou inibe 4-1BB, também conhecido como CD137. 4-1BB é uma glicoproteína transmembranar pertencente à superfamília TNFR. Os receptores 4-1BB estão presentes nas células T ativadas e nas células B e monócitos. Um anticorpo anti-4-1BB exemplar é o urelumabe (BMS-663513), que possui atividades imunoestimuladoras e antineoplásicas potenciais.

[00716] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que se liga e/ou inibe a superfamília do receptor do fator de necrose tumoral, membro 4 (TNFRSF4), também conhecido como OX40 e CD134. O TNFRSF4 é outro membro da superfamília do TNFR. OX40 não é

expresso constitutivamente em células T ingênuas em repouso e atua como uma molécula secundária de ponto de verificação imune coestimulador. Anticorpos anti-OX40 exemplares são MEDI6469 e MOXR0916 (RG7888, Genentech).

[00717] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente ou uma molécula que diminui a população de células T reguladoras (Treg). Os métodos que diminuem o número de (por exemplo, depletam) células Treg são conhecidos na técnica e incluem, por exemplo, depleção de CD25, administração de ciclofosfamida e modulação da função do gene relacionado à família TNFR induzida por glicocorticoide (GITR). O GITR é um membro da superfamília do TNFR que é regulada em células T ativadas, o que melhora o sistema imunológico. Reduzindo o número de células Treg ou a aférese ou antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ, podem reduzir o número de células imunes indesejadas (por exemplo, Tregs) no microambiente do tumor e reduzir o risco de recaída do indivíduo. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui uma molécula que visa GITR e/ou modula funções de GITR, como um agonista de GITR e/ou um anticorpo de GITR que empobrece as células T reguladoras (Tregs). Em algumas modalidades, o agente adicional inclui ciclofosfamida. Em algumas modalidades, a molécula de ligação a GITR e/ou a função GITR moduladora de molécula (por exemplo, agonista de GITR e/ou anticorpos GITR depletadores de Treg) é administrada antes das células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ. Por exemplo, em algumas modalidades, o agonista de GITR pode ser administrado antes da aférese das células. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida é administrada ao indivíduo antes da administração (por exemplo,

infusão ou re-infusão) das células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ ou antes da aférese das células. Em algumas modalidades, a ciclofosfamida e um anticorpo anti-GITR são administrados ao indivíduo antes da administração (por exemplo, infusão ou re-infusão) das células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ ou antes da aférese das células.

[00718] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que é um agonista de GITR. Agonistas de GITR exemplares incluem, por exemplo, proteínas de fusão GITR e anticorpos anti-GITR (por exemplo, anticorpos anti-GITR bivalentes), como, por exemplo, uma proteína de fusão GITR descrita na Patente US No. 6.111.090, Patente Europeia No. 090505B 1, Patente US 8.586.023, Publicações PCT: WO 2010/003118 e 2011/090754, ou um anticorpo anti-GITR descrito, por exemplo, na Patente US No. 7.025.962, Patente Europeia No. 1947183B 1, Patente US No. 7.812.135, Patente US 8.388.967, Patente US No. 8.591.886, Patente Europeia No. EP 1866339, Publicação PCT Nº WO 2011/028683, Publicação PCT Nº WO 2013/039954, Publicação PCT Nº WO2005/007190, Publicação PCT Nº WO 2007/133822, publicação PCT nº WO2005/055808, publicação PCT nº WO 99/40196, publicação PCT nº WO 2001/03720, publicação PCT nº WO99/20758, publicação PCT nº WO2006/083289, publicação PCT nº WO 2005/115451, Patente US No. 7.618.632 e Publicação PCT No. WO 2011/051726. Um anticorpo anti-GITR exemplar é TRX518.

[00719] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, melhora a infiltração de tumor ou a transmigração das células administradas, por exemplo,

células de expressão de RAQ. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional estimula CD40, como CD40L, por exemplo, CD40L humano recombinante. O grupo de diferenciação 40 (CD40) também é membro da superfamília TNFR. O CD40 é uma proteína coestimuladora encontrada nas células apresentadoras de antígenos e media uma ampla variedade de respostas imunes e inflamatórias. O CD40 também é expresso em algumas doenças malignas, onde promove a proliferação. Anticorpos anti-CD40 exemplares são dacetuzumabe (SGN-40), lucatumumabe (Novartis, antagonista), SEA-CD40 (Seattle Genetics) e CP-870.893. Em algumas modalidades, o agente adicional que melhora a infiltração de tumor inclui inibidores de tirosina-cinase sunitnibe, heparanase e/ou receptores de quimiocinas, como CCR2, CCR4 e CCR7.

[00720] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente imunomodulador que é um análogo estrutural ou funcional ou derivado da talidomida e/ou um inibidor da E3 ubiquitina ligase. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga ao cereblon (CRBN). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga ao complexo ubiquitina-ligase de CRBN E3. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador se liga ao CRBN e ao complexo ubiquitina-ligase de CRBN E3. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador regula positivamente a expressão de proteínas ou genes de CRBN. Em alguns aspectos, o CRBN é o adaptador de substrato para a ubiquitina ligase CRL4CRBN E3 e modula a especificidade da enzima. Em algumas modalidades, a ligação ao CRB ou ao complexo de CRBN E3 ubiquitina ligase inibe a atividade da E3 ubiquitina ligase. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador induz a ubiquinação de KZF1 (Ikaros) e IKZF3

(Aiolos) e/ou induz a degradação de IKZF1 (Ikaros) e IKZF3 (Aiolos). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador induz a ubiquitinação de caseína cinase 1A1 (CK1α) pela ligase de ubiquitina CRL4CRBN E3. Em algumas modalidades, a ubiquitinação de CK1α resulta na degradação de CK1α.

[00721] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um inibidor do fator de transcrição Ikaros (IKZF1). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a onipresença de Ikaros. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a degradação de Ikaros. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador regula negativamente a expressão de proteínas ou genes de Ikaros. Em algumas modalidades, a administração do agente imunomodulador causa uma diminuição nos níveis de proteína Ikaros.

[00722] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um inibidor do fator de transcrição Aiolos (IKZF3). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a ubiquitinação de Aiolos. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a degradação de Aiolos. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador regula negativamente a expressão de proteínas ou genes de Aiolos. Em algumas modalidades, a administração do agente imunomodulador causa uma diminuição nos níveis de proteína Aiolos.

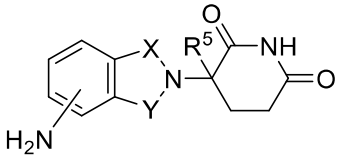
[00723] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um inibidor dos fatores de transcrição Ikaros (IKZF1) e Aiolos (IKZF3). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a ubiquitinação de Ikaros e Aiolos. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a degradação de Ikaros e Aiolos. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador melhora a ubiquitinação e a degradação de Ikaros e Aiolos. Em algumas modalidades, a administração do agente imunomodulador faz com que os níveis de proteína Aiolos e os níveis de proteína Ikaros diminuam.

[00724] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um fármaco inibidor de citocina seletivo (SelCID). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador inibe a atividade da fosfodiesterase-4 (PDE4). Em algumas modalidades, o agente imunomodulador suprime a atividade enzimática das fosfatases CDC25. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador altera o tráfego intracelular de fosfatases CDC25.

[00725] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é a talidomida (2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona) ou um análogo ou derivado da talidomida. Em certas modalidades, um derivado da talidomida inclui variantes estruturais da talidomida que têm uma atividade biológica semelhante. Exemplos de derivados da talidomida incluem, entre outros, lenalidomida (REVLIMMUNOMODULATORY COMPOUND™; Celgene Corporation), pomalidomida (também conhecida como ACTIMMUNOMODULATORY COMPOUND™ ou POMALYST™ (Celgene Corporation)), CC-1088, CDC-501 e CDC-501 e CDC-501 e os compostos descritos na Pat. 5.712.291; 7.320.991; e 8.716.315; U.S. Appl. No. 2016/0313300; e PCT Pub. WO 2002/068414 e WO 2008/154252.

[00726] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é 1 -oxo-e 1,3 dioxo-2-(2,6-dioxopiperIdin-3-il)isoindolinas substituídas por amino no anel benzo, como descrito na Patente US 5.635.517, que é aqui incorporada por referência.

[00727] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um composto da seguinte fórmula:

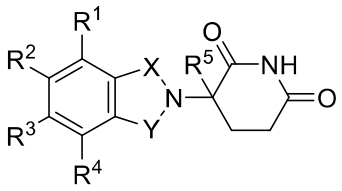


em que um de X e Y é -C(O)- e o outro de X e Y é -C(O)- ou -CH_2-, e

R^5 é hidrogênio ou alquila inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, X é -C(O)- e Y é -CH_2-. Em algumas modalidades, X e Y são -C(O)-. Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio. Em outras modalidades, R^5 é metila.

[00728] Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é um composto que pertence a uma classe de compostos 2-(2, 6-dioxopiperidin-3-il)ftalimunomoduladores substituídos e 2-(2,6-dioxopiperldin-3-il)-1-oxoisoindóis substituídos, tais como os descritos na Patente US 6.281.230; 6.316.471; 6.335.349; e 6.476.052, e Pedido de Patente Internacional No. PCT/US97/13375 (Publicação Internacional No. WO 98/03502), cada um dos quais é incorporado aqui por referência.

[00729] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um composto da seguinte fórmula:



em que

um dentre X e Y é -C(O)- e o outro de X e Y é -C(O)- ou -CH_2-;

(1) cada um dentre R^1, R^2, R^3 e R^4 é independentemente halo, alquila de 1 a 4 átomos de carbono ou alcóxi ou 1 a 4 átomos de carbono, ou

(2) um dentre R^1, R^3, R^4 e R^5 é -NHR^a e o restante de R^1, R^2, R^3 e R^4 é hidrogênio, em que R^a é hidrogênio ou alquila de 1 a 8 átomos de carbono;

R^5 é hidrogênio ou alquila de 1 a 8 átomos de carbono, benzila ou halo;

desde que R^5 seja diferente de hidrogênio se X e Y forem -C(O)- e (i) cada um dentre R^1, R^2, R^3 e R^4 for fluoro; ou (ii) um dentre R^1, R^2, R^3 e R^4 for amino;

ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[00730] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um composto que pertence a uma classe de compostos imunomoduladores isoindol descritos na Patente US 7.091.353, Publicação de Patente U.S. N ° 2003/0045552 e Pedido Internacional N ° PCT/USOI/50401 (Publicação Internacional N ° WO02/059106), cada uma das quais é aqui incorporada por referência. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente imunomodulador é [2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4-ilmetil]-amida ; Éster terc-butílico do ácido (2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4- ilmetil)-carbâmico; 4-(aminometil)-2-(2,6-dioxo (3-piperidil))- isoindolina-1,3-diona; N-(2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-4-ilmetil)-acetamida; N -{(2-(2,6-dioxo (3-piperidil)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}ciclopropil-carboxamida; 2-cloro-N-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}acetamida; N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)-3-piridilcarboxamida; 3-{1-oxo-4-(benzilamino) isoindolin-2-il}piperidina-2,6-diona; 2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-4-(benzilamino) isoindolina-1,3-diona; N-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}propanamida; N-{(2-(2, 6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}-3-piridilcarboxamida; N-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}heptanamida; N-{(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)metil}-2-furilcarboxamida; acetato de {N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)carbamoil}metila; N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)pentanamida; N-(2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il)-2-tienilcarboxamida; N-{[2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil}(butilamino)carboxamida; N-{[2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil}(octilamino)carboxamida; ou N-{[2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-1,3-dioxoisoindolin-4-il]metil}(benzilamino)carboxamida.

[00731] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um composto que pertence a uma classe de compostos imunomoduladores isoindol descritos nas Publicações de Pedido de Patente U.S. Nos. 2002/0045643, Publicação Internacional No. WO 98/54170 e Patente U.S. 6.395.754, cada um dos quais é incorporado aqui por referência. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é um 2-(2,6-dioxopiperdin-3-il)-1-oxoisoindolinas tetrassubstituído descrita na Patente US 5.798.368, que é incorporada aqui por referência. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é 1- oxo e 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolinas descrito na Patente US 6.403.613, que é aqui incorporada por referência. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é uma 1-oxo ou 1,3-dioxoisoindolina substituída na posição 4- ou 5 do anel indolina, como descrito na Patente US 6.380.239 e Pat. 7.244.759, os quais são aqui incorporados por referência.

[00732] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é o ácido 2-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico ou o ácido 4-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il)-4-carbamoil-butírico. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é ácido 4-carbamoil-4-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-butírico, ácido 4-carbamoil-2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-butírico, ácido 2-{4-[(furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-4-fenilcarbamoil-butírico ou ácido 2-{4-[ácido (furan-2-il-metil)-amino]-1,3-dioxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il}-pentanodioico.

[00733] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é uma isoindolina-1-ona ou isoindolina-1,3-diona substituída na posição 2 por 2,6-dioxo-3-hidroxipiperidin-5-ila, conforme descrito na Patente US. No. 6.458.810, que é aqui incorporada por referência. Em algumas

modalidades, o composto imunomodulador é 3-(5-amino-2-metil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-piperidina-2,6-diona, ou um enantiômero ou uma mistura de enantiômeros dos mesmos; ou seu sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é 3-[4-(4-morfolin-4-ilmetil-benziloxi)-1-oxo-1,3-di-hidro-isoindol-2-il]-piperidina-2,6-diona.

[00734] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é como descrito em Oshima, K. *et al.*, Nihon Rinsho., 72 (6): 1130-5 (2014); Millrine, D. *et al.*, Trends Mol Med., 23 (4): 348-364 (2017); e Collins *et al.*, Biochem J., 474 (7): 1127-1147 (2017).

[00735] Em algumas modalidades, o agente imunomodulador é lenalidomida, pomalidomida, avadomida, um estereoisômero de lenalidomida, pomalidomida, avadomida ou um sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é a lenalidomida, um estereoisômero da lenalidomida ou um sal, solvato, hidrato, cocristal, clatrato ou polimorfo farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em algumas modalidades, o composto imunomodulador é lenalidomida ou ((RS)-3-(4-Amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona).

[00736] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui fármacos de talidomida ou seus análogos e/ou seus derivados, como lenalidomida, pomalidomida ou apremilaste. Veja, por exemplo, Bertilaccio *et al.*, Blood (2013) 122 : 4171, Otahal *et al.*, Oncoimmunology (2016) 5 (4): e1115940; Fecteau *et al.*, Blood (2014) 124 (10): 1637-1644 e Kuramitsu *et al.*, Cancer Gene Therapy (2015) 22 : 487-495). A lenalidomida ((RS)-3-(4-amino-1-oxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona; também conhecida como Revlimide) é um derivado sintético da talidomida e tem múltiplos efeitos imunomoduladores, incluindo a imposição da formação de sinapses

imunes entre as células T e as células apresentadoras de antígeno (APCs). Por exemplo, em alguns casos, a lenalidomida modula as respostas das células T e resulta no aumento da produção de interleucina (IL)-2 nas células T $CD4^+$ e $CD8^+$, induz o deslocamento das respostas de T auxiliar (Th) de Th2 para Th1, inibe a expansão do subconjunto regulador de células T (Tregs) e melhora o funcionamento das sinapses imunes no linfoma folicular e leucemia linfocítica crônica (LLC) (Otahal *et al.*, Oncoimmunology (2016) 5 (4): e1115940). A lenalidomida também possui atividade tumoricida direta em pacientes com mieloma múltiplo (MM) e modula direta e indiretamente a sobrevivência de células tumorais de LLC, afetando células de suporte, como células semelhantes a enfermeiras encontradas no microambiente dos tecidos linfoides. A lenalidomida também pode aumentar a proliferação de células T e a produção de interferon-γ em resposta à ativação de células T através da ligação CD3 ou ativação mediada por células dendríticas. A lenalidomida também pode induzir células B malignas a expressar níveis mais altos de moléculas imunoestimuladoras, como CD80, CD86, HLA-DR, CD95 e CD40 (Fecteau *et al.*, Blood (2014) 124 (10): 1637-1644). Em algumas modalidades, a lenalidomida é administrada em uma dosagem de cerca de 1 mg a cerca de 20 mg por dia, por exemplo, de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg, de cerca de 2,5 mg a cerca de 7,5 mg, de cerca de 5 mg a cerca de 15 mg, tais como cerca de 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg por dia. Em algumas modalidades, a lenalidomida é administrada a uma dose de cerca de 10 μg/kg a 5 mg/kg, por exemplo, cerca de 100 μg/kg a cerca de 2 mg/kg, cerca de 200 μg/kg a cerca de 1 mg/kg, cerca de 400 μg/kg a cerca de 600 μg/kg, como cerca de 500 μg/kg.

[00737] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos, e/ou com os

artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um inibidor de células B. Em algumas modalidades, o agente adicional é um ou mais inibidores de células B selecionados dentre os inibidores de CD10, CD19, CD20, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 ou ROR1 ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, o inibidor de células B é um anticorpo (por exemplo, um anticorpo mono- ou biespecífico) ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma célula modificada que expressa receptores recombinantes que direciona alvos de células B, por exemplo, CD10, CD19, CD20, CD22, CD22, CD34, CD123, CD79a, CD79b, CD179b, FLT-3 ou ROR1.

[00738] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um inibidor de CD20, por exemplo, um anticorpo anti-CD20 (por exemplo, um anticorpo mono ou biespecífico anti-CD20) ou um fragmento do mesmo. Anticorpos anti-CD20 exemplares incluem, entre outros, rituximabe, ofatumumabe, ocrelizumabe (também conhecido como GA101 ou RO5072759), veltuzumabe, obinutuzumabe, TRU-015 (Trubion Pharmaceuticals), ocaratuzumabe (também conhecido como AME-133v ou ocaratuzumabe) Pro131921 (Genentech). Veja, por exemplo, Lim *et al.* Haematologica. (2010) 95 (1): 135-43. Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD20 compreende rituximabe. O rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico de camundongo/humano IgG1 capa que se liga ao CD20 e causa citólise de uma célula que expressa CD20. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui rituximabe. Em algumas modalidades, o inibidor de CD20 é uma molécula pequena.

[00739] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os

artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um inibidor de CD22, por exemplo, um anticorpo anti-CD22 (por exemplo, um anticorpo mono ou biespecífico anti-CD22) ou um seu fragmento. Anticorpos anti-CD22 exemplares incluem epratuzumabe e RFB4. Em algumas modalidades, o inibidor de CD22 é uma molécula pequena. Em algumas modalidades, o anticorpo é um anticorpo monoespecífico, opcionalmente conjugado com um segundo agente, como um agente quimioterapêutico. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo é um conjugado anticorpo monoclonal anti-CD22-MMAE (por exemplo, DCDT2980S). Em algumas modalidades, o anticorpo é um scFv de um anticorpo anti-CD22, por exemplo, um scFv do anticorpo RFB4. Em algumas modalidades, o scFv é fundido a todos ou a um fragmento de Pseudomonas exotoxina-A (por exemplo, BL22). Em algumas modalidades, o scFv é fundido a todos ou a um fragmento de (por exemplo, um fragmento de 38 kDa de) exotoxina-A de Pseudomonas (por exemplo, moxetumomab pasudotox). Em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD22 é um anticorpo biespecífico anti-CD19/CD22, opcionalmente conjugado com uma toxina. Por exemplo, em algumas modalidades, o anticorpo anti-CD22 compreende uma porção biespecífica anti-CD19/CD22 (por exemplo, dois ligantes scFv, reconhecendo CD19 e CD22 humano) opcionalmente ligados a toda ou uma porção da toxina da difteria (DT), por exemplo, primeiros 389 aminoácidos da toxina da difteria (DT), DT 390, por exemplo, uma toxina dirigida a ligantes, como DT2219ARL). Em algumas modalidades, a porção biespecífica (por exemplo, anti-CD19/anti-CD22) está ligada a uma toxina como a cadeia da ricina A desglicosilada (por exemplo, Combotox).

[00740] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é uma citocina ou é

um agente que induz a expressão aumentada de uma citocina no microambiente do tumor. As citocinas têm funções importantes relacionadas à expansão, diferenciação, sobrevivência e homeostase das células T. Citocinas que podem ser administradas ao indivíduo que recebe a terapia de combinação nos métodos ou usos fornecidos, receptores recombinantes, células e/ou composições aqui fornecidas incluem um ou mais de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-18 e IL-21. Em algumas modalidades, a citocina administrada é IL-7, IL-15 ou IL-21, ou uma combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, a administração da citocina ao indivíduo que tem resposta subótima à administração das células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ melhora a eficácia e/ou atividade antitumoral das células administradas, por exemplo, células de expressão de RAQ.

[00741] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é uma citocina, como uma proteína que age em outra célula como mediadores intercelulares. Exemplos de tais citocinas são linfocinas, monocinas e hormônios polipeptídicos tradicionais. Entre as citocinas estão incluídos os hormônios do crescimento, como hormônio do crescimento humano, hormônio de crescimento humano N-metionila e hormônio do crescimento bovino; hormônio da paratireoide; tiroxina; insulina; proinsulina; relaxina; prorelaxina; hormônios glicoproteicos tais como hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio estimulador da tiroide (TSH) e hormônio luteinizante (LH); fator de crescimento hepático; fator de crescimento de fibroblastos; prolactina; lactogênio placentário; fator de necrose tumoral alfa e beta; substância inibidora mulleriana; peptídeo associado à gonadotrofina de camundongo; inibina; activina; fator de crescimento endotelial vascular; integrina; trombopoietina (TPO); fatores de crescimento nervoso como NGF-

beta; fator de crescimento de plaquetas; fatores de crescimento transformador (TGFs), como TGF-alfa e TGF-beta; fator de crescimento semelhante à insulina I e II; eritropoietina (EPO); fatores osteoindutores; interferons tais como interferon alfa, beta e gama; fatores estimuladores de colônias (CSF), tais como CSF de macrófagos (M-CSF); CSF de granulócitos-macrófagos (GM-CSF); e CSF de granulócitos (G-CSF); interleucinas (ILs), como IL-1, IL-1alfa, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-15, um fator de necrose tumoral como TNF-alfa ou TNF-beta; e outros fatores polipeptídicos, incluindo LIF e kit ligante (KL). Quando aqui usado, o termo citocina inclui proteínas de fontes naturais ou de cultura celular recombinante e equivalentes biologicamente ativos das citocinas de sequência nativa. Por exemplo, o agente imunomodulador é uma citocina e a citocina é IL-4, TNF-α, GM-CSF ou IL-2.

[00742] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, inclui um polipeptídeo de interleucina-15 (IL-15), um polipeptídeo de receptor alfa de interleucina-15 (IL-15Rα), ou combinação dos mesmos, por exemplo, hetIL-15 (Admune Therapeutics, LLC). hetIL-15 é um complexo heterodimérico não covalente de IL-15 e IL-15Rα. hetIL-15 é descrito em, por exemplo, U.S. 8.124.084, U.S. 2012/0177598, U.S. 2009/0082299, U.S. 2012/0141413 e U.S. 2011/0081311. Em algumas modalidades, o agente imunomodulador pode conter uma ou mais citocinas. Por exemplo, a interleucina pode incluir injeção de interleucina de leucócitos (Multikine), que é uma combinação de citocinas naturais.

[00743] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um modulador dos

níveis de adenosina e/ou um componente da via de adenosina. A adenosina pode funcionar como um agente imunomodulador no organismo. Por exemplo, a adenosina e alguns análogos da adenosina que ativam seletivamente os subtipos de receptores de adenosina diminuem a produção de neutrófilos de produtos oxidativos inflamatórios (Cronstein *et al.*, Ann. NY Acad. Sci. 451 : 291, 1985; Roberts *et al.*, Biochem. J, 227: 669, 1985; Schrier *et al.*, J. Immunol. 137: 3284, 1986; Cronstein *et al.*, Clinical Immunol. Immunopath. 42:76, 1987). Em alguns casos, a concentração de adenosina extracelular ou análogos da adenosina pode aumentar em ambientes específicos, por exemplo, microambiente tumoral (TME). Em alguns casos, a sinalização da adenosina ou do análogo da adenosina depende da hipoxia ou dos fatores envolvidos na hipoxia ou na sua regulação, por exemplo, fator indutível pela hipoxia (HIF). Em algumas modalidades, o aumento na sinalização de adenosina pode aumentar no cAMP intracelular e na proteína cinase dependente de cAMP que resulta na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e pode levar à síntese de moléculas imunossupressoras e ao desenvolvimento de Tregs (Sitkovsky *et al.*, Cancer Immunol Res (2014) 2 (7): 598-605). Em algumas modalidades, o agente adicional pode reduzir ou reverter os efeitos imunossupressores da adenosina, análogos da adenosina e/ou sinalização da adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional pode reduzir ou reverter a imunossupressão de células T A2-adenosinérgicas dirigidas por hipoxia. Em algumas modalidades, o agente adicional é selecionado dentre antagonistas de receptores de adenosina, agentes degradadores de adenosina extracelulares, inibidores da geração de adenosina pelas ectoenzimas CD39/CD73 e inibidores da sinalização de hipoxia-HIF-1α. Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista ou agonista do receptor de adenosina.

[00744] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que inibe a atividade e/ou uma quantidade de um receptor de adenosina. Modalidades particulares contemplam que a inibição ou redução da adenosina extracelular ou do receptor de adenosina em virtude de um inibidor da adenosina extracelular (como um agente que impede a formação, degrada, torna inativa e/ou diminui a adenosina extracelular) e/ou um o inibidor do receptor de adenosina (como um antagonista do receptor de adenosina) pode melhorar a resposta imune, como macrófagos, neutrófilos, granulócitos, células dendríticas, resposta mediada por células T e/ou B. Além disso, os inibidores da via intracelular dependente de cAMP mediada pela proteína Gs e inibidores das vias intracelulares mediadas pela proteína Gi desencadeada pelo receptor da adenosina, também podem aumentar a inflamação aguda e crônica.

[00745] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um antagonista ou agonista do receptor de adenosina, por exemplo, um antagonista ou agonista de um ou mais dos receptores de adenosina A2a, A2b, A1 e A3. A1 e A3 inibem, e A2a e A2b estimulam, respectivamente, a atividade da adenilato ciclase. Certos receptores de adenosina, como A2a, A2b e A3, podem suprimir ou reduzir a resposta imune durante a inflamação. Assim, antagonizar receptores imunossupressores de adenosina pode aumentar, reforçar ou melhorar a resposta imune, por exemplo, resposta imune de células administradas, por exemplo, células T de expressão de RAQ. Em algumas modalidades, o agente adicional inibe a produção de adenosina extracelular e sinalização desencadeada por adenosina através de receptores de adenosina. Por

exemplo, o realce de uma resposta imune, a inflamação local do tecido e a destruição direcionada do tecido podem ser realçados inibindo ou reduzindo a hipoxia local do tecido produtor de adenosina; degradando (ou tornando inativo) a adenosina extracelular acumulada; impedindo ou diminuindo a expressão de receptores de adenosina nas células imunes; e/ou inibindo/antagonizando a sinalização por ligantes de adenosina através de receptores de adenosina.

[00746] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um antagonista do receptor de adenosina. Em algumas modalidades, o antagonista é uma molécula pequena ou composto químico de um receptor de adenosina, como o receptor A2a, A2b ou A3. Em algumas modalidades, o antagonista é um peptídeo, ou um peptidomimético, que se liga ao receptor de adenosina, mas não desencadeia uma via intracelular dependente da proteína Gi. Exemplos de tais antagonistas são descritos na Pat. 5.565.566; 5.545, 627, 5.981.524; 5.861.405; 6.066.642; 6.326.390; 5.670.501; 6.117.998; 6.232.297; 5.786.360; 5.424.297; 6.313.131, 5.504.090; e 6.322.771.

[00747] Em algumas modalidades, o agente adicional é um antagonista do receptor A2 (A2R), como um antagonista A2a. Antagonistas de A2R exemplares incluem, mas não estão limitados a, KW6002 (istradefyline), SCH58261, cafeína, paraxantina, 3,7-dimetil-1-propargilxantina (DMPX), 8-(m-clorostilil) cafeína (CSC), MSX-2, MSX-3, MSX-4, CGS-15943, ZM-241385, SCH-442416, preladenante, vipadenante (BII014), V2006, ST-1535, SYN-115, PSB-1115, ZM241365, FSPTP e um núcleo inibidor expressão de A2R direcionado ao ácido, por exemplo, siRNA ou shRNA, ou qualquer anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno que tenha como alvo um A2R. Em algumas modalidades, o agente adicional é um

antagonista de A2R descrito em, por exemplo, Ohta *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (2006) 103 : 13132-13137; Jin *et al.*, Cancer Res. (2010) 70 (6): 2245-2255; Leone *et al.*, Computational e Structural Biotechnology Journal (2015) 13 : 265-272; Beavis *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA (2013) 110: 14711-14716; e Pinna, A., Expert Opin Investig Drugs (2009) 18: 1619-1631; Sitkovsky *et al.*, Cancer Immunol Res (2014) 2 (7): 598-605; US 8.080.554; US 8.716.301; US 20140056922; WO2008/147482; US 8.883.500; US 20140377240; WO02/055083; US 7.141.575; US 7.405.219; US 8.883.500; US 8.450.329 e US 8.987.279).

[00748] Em modalidades particulares, um antagonista do receptor de adenosina que é uma molécula antisense, molécula de ácido nucleico inibidora (por exemplo, RNA inibidor pequeno (siRNA)) ou molécula de ácido nucleico catalítica (por exemplo, uma ribozima) que se liga especificamente ao mRNA que codifica um receptor de adenosina. Em algumas modalidades, a molécula antisense, molécula inibidora de ácido nucleico ou molécula catalítica de ácido nucleico se liga a ácidos nucleicos que codificam A2a, A2b ou A3. Em algumas modalidades, uma molécula antisense, molécula inibidora de ácido nucleico ou ácido nucleico catalítico direciona as vias bioquímicas a jusante do receptor de adenosina. Por exemplo, a molécula antisense ou ácido nucleico catalítico pode inibir uma enzima envolvida na via intracelular dependente da proteína Gs ou da proteína Gi. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui a forma mutante negativa dominante de um receptor de adenosina, como A2a, A2b ou A3.

[00749] Em algumas modalidades, o agente adicional que é administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente que inibe a adenosina extracelular. Os agentes que inibem a adenosina extracelular incluem agentes que tornam a adenosina extracelular não

funcional (ou diminuem essa função), como uma substância que modifica a estrutura da adenosina para inibir a capacidade da adenosina de sinalizar através de receptores de adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional é uma enzima extracelular geradora ou degradadora de adenosina, uma forma modificada da mesma ou um modulador da mesma. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente adicional é uma enzima (por exemplo, adenosina desaminase) ou outra molécula catalítica que se liga e destrói seletivamente a adenosina, abolindo ou diminuindo significativamente a capacidade da adenosina formada endogenamente para sinalizar através de receptores de adenosina e terminar a inflamação.

[00750] Em algumas modalidades, o agente adicional é uma adenosina desaminase (ADA) ou uma forma modificada da mesma, por exemplo, ADA recombinante e/ou ADA modificada com polietileno glicol (ADA-PEG), que pode inibir o acúmulo de adenosina extracelular no tecido local. O ADA-PEG foi utilizado no tratamento de pacientes com ADA SCID (Hershfield (1995) Hum Mutat. 5: 107). Em algumas modalidades, um agente que inibe a adenosina extracelular inclui agentes que impedem ou diminuem a formação de adenosina extracelular e/ou impedem ou diminuem o acúmulo de adenosina extracelular, abolindo ou diminuindo substancialmente os efeitos imunossupressores da adenosina. Em algumas modalidades, o agente adicional inibe especificamente enzimas e proteínas envolvidas na regulação da síntese e/ou secreção de moléculas pró-inflamatórias, incluindo moduladores de fatores de transcrição nuclear. A supressão da expressão do receptor de adenosina ou expressão da via intracelular dependente da proteína Gs ou Gi, ou da via intracelular dependente do cAMP, pode resultar em um aumento/realce da resposta imune.

[00751] Em algumas modalidades, o agente adicional pode ter como alvo ectoenzimas que geram ou produzem adenosina extracelular. Em algumas modalidades, o agente adicional direciona as ectoenzimas CD39 e CD73, que funcionam em conjunto para gerar adenosina extracelular. CD39 (também chamado de trifosfato de ectonucleósido difosfo-hidrolase) converte ATP extracelular (ou ADP) em 5'AMP. Posteriormente, o CD73 (também chamado de 5'nucleotidase) converte 5'AMP em adenosina. A atividade do CD39 é reversível pelas ações da NDP cinase e adenilato cinase, enquanto a atividade do CD73 é irreversível. CD39 e CD73 são expressos em células estromais tumorais, incluindo células endoteliais e Tregs, e também em muitas células cancerígenas. Por exemplo, a expressão de CD39 as células ndoteliais são aumentadas nas condições hipóxicas do microambiente tumoral. A hipoxia tumoral pode resultar do suprimento sanguíneo inadequado e da vasculatura desorganizada do tumor, prejudicando o fornecimento de oxigênio (Carroll e Ashcroft (2005), Expert. Rev. Mol. Med. 7 (6): 1 - 16). A hipoxia também inibe a adenilato-cinase (AK), que converte a adenosina em AMP, levando a uma concentração extracelular de adenosina extracelular muito alta. Assim, a adenosina é liberada em altas concentrações em resposta à hipoxia, uma condição que ocorre frequentemente no microambiente tumoral (TME), dentro ou ao redor de tumores sólidos. Em algumas modalidades, o agente adicional é um ou mais anticorpo anti-CD39 ou seu fragmento de ligação ao antígeno, anticorpo anti-CD73 ou seu fragmento de ligação ao antígeno, por exemplo, MEDI9447 ou TY/23, difosfato de α-β-metileno-adenosina (ADP), ARL 67156, POM-3, IPH52 (veja, por exemplo, Allard *et al.* Clin *Cancer Res* (2013) 19 (20): 5626-5635; Hausler *et al.*, Am J Transl Res (2014) 6 (2) : 129-139; Zhang, B., *Cancer Res*. (2010) 70 (16): 6407-6411).

[00752] Em algumas modalidades, o agente adicional que é

administrado de acordo com os métodos fornecidos e/ou com os artigos de fabricação ou composições fornecidos, é um agente quimioterapêutico (às vezes chamado de agente citotóxico). Em modalidades particulares, o agente quimioterapêutico é qualquer agente conhecido pelos especialistas na técnica como sendo eficaz para o tratamento, prevenção ou melhoria de distúrbios hiperproliferativos, como o câncer. Os agentes quimioterapêuticos incluem, mas não estão limitados a, moléculas pequenas, fármacos sintéticos, peptídeos, polipeptídeos, proteínas, ácidos nucleicos (por exemplo, polinucleotídeos de DNA e RNA, incluindo, entre outros, sequências nucleotídicas antissenso, hélices triplas e sequências nucleotídicas que codificam proteínas, polipeptídeos ou peptídeos biologicamente ativos), anticorpos, moléculas inorgânicas sintéticas ou naturais, agentes miméticos e moléculas orgânicas sintéticas ou naturais. Em modalidades particulares, os medicamentos quimioterapêuticos incluem agentes alquilantes, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos (taxanos), epotilonas, inibidores de histona desacetilase, inibidores de topoisomerase, inibidores de topoisomerase II, inibidores de cinase, análogos de nucleotídeos e análogos de precursores, antibióticos peptídicos, agentes à base de platina e vinca alcaloides e derivados.

[00753] Os agentes quimioterapêuticos podem incluir, mas não estão limitados a, abarelix, aldesleucina, aletuzumabe, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsênico, asparaginase, BCG vivo, bevaceizumabe, bexaroteno, bleomicina, bomaceu, bromocortina, bleomicina, camptotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, celecoxibe, cetuximabe, clorambucil, cinacalcete, cisplatina, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorubicina, dinileucina diftitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorrubicina,

dromostanolona, solução B de Elliott, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, etoposídeo, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracila, fulvestrante, gencitabina, getuzumabe ozogamicina, gefitinibe, goserelina, hidroxiureia, ibritumomabe tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinibe, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, irinotecano, letrozol, leucovorina, levamisol, lomustina, mecloretamina, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metoxsaleno, metilprednisolona, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nandrolona, nofetumomabe, oblimersen, oprelvekin, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pegademase, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexede, pentostatina, pipobromano, plicamicina, pilifeprosano, porfímero, procarbazina, quinacrina, rasburicase, rituximabe, sargramostim, estreptozocina, talco, tamoxifeno, tarceva, temozolomida, teniposídeo, testolactona, tioguanina, tiotepa, topotecano, toremifeno, tositumomabe, trastuzumabe, tretinoína, mostarda de uracila, valrubicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina e zoledronato.

[00754] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da sinalização de fator 1 alfa induzível por hipoxia (HIF-1α). Inibidores exemplares de HIF-1α incluem digoxina, acriflavina, sirtuína-7 e ganetespibe.

[00755] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor de proteína tirosina fosfatase, por exemplo, um inibidor de proteína tirosina fosfatase descrito aqui. Em algumas modalidades, o inibidor de proteína tirosina fosfatase é um inibidor de SHP-1, por exemplo, um inibidor de SHP-1 aqui descrito, como, por exemplo, estibogliconato de sódio. Em algumas modalidades, o inibidor de proteína tirosina fosfatase é um inibidor de SHP-2, por exemplo, um inibidor de SHP-2 aqui descrito.

[00756] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor

de cinase. Os inibidores de cinase, como um inibidor de CDK4 cinase, um inibidor de BTK cinase, um inibidor de MNK cinase ou um inibidor de DGK cinase, podem regular as vias de sobrevivência constitutivamente ativas que existem nas células tumorais e/ou modular a função das células imunes. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor da tirosina cinase (BTK) de Bruton, por exemplo, ibrutinibe. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato 3-cinase (PI3K). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de CDK4, por exemplo, um inibidor de CDK4/6. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de mTOR, como, por exemplo, rapamicina, um análogo de rapamicina, OSI-027. O inibidor de mTOR pode ser, por exemplo, um inibidor de mTORC1 e/ou um inibidor de mTORC2, por exemplo, um inibidor de mTORC1 e/ou inibidor de mTORC2. Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de MNK ou um inibidor duplo de PI3K/mTOR. Em algumas modalidades, outros inibidores de cinase exemplificativos incluem o inibidor de AKT perifosina, o inibidor de mTOR temsirolimus, os inibidores de Src cinase dasatinibe e fostamatinibe, os inibidores de JAK2 pacritinibe e ruxolitinibe, os inibidores de PKCβ, enzastaurina e brostostis, e o inibidor de AAKibe.

[00757] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK selecionado a partir de ibrutinibe (PCI-32765); GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; e LFM-A13. Em algumas modalidades, o inibidor de BTK não reduz ou inibe a atividade de cinase da cinase induzível por interleucina-2 (ITK) e é selecionado a partir de GDC-0834; RN-486; CGI-560; CGI-1764; HM-71224; CC-292; ONO-4059; CNX-774; e LFM-A13.

[00758] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK, por exemplo, ibrutinibe (1-[(3R)-3-[4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-

1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona; também conhecido como PCI-32765). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de BTK, por exemplo, ibrutinibe (PCI-32765), e o ibrutinibe é administrado na dose de cerca de 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 420 mg, 440 mg, 460 mg, 480 mg, 500 mg, 520 mg, 540 mg, 560 mg, 580 mg, 600 mg (por exemplo, 250 mg, 420 mg ou 560 mg) diariamente por um período de tempo, por exemplo, diariamente por um ciclo de 21 dias, ou diariamente durante um ciclo de 28 dias. Em algumas modalidades, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou mais ciclos de ibrutinibe são administrados. Em algumas modalidades, o inibidor de BTK é um inibidor de BTK descrito no Pedido Internacional WO 2015/079417.

[00759] Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de PI3K. O PI3K é central para a via PI3K/Akt/mTOR envolvida na regulação do ciclo celular e na sobrevivência do linfoma. Inibidor de PI3K exemplificativo inclui idelalisibe (inibidor de PI3Kδ). Em algumas modalidades, o agente adicional é idelalisibe e rituximabe.

[00760] Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor do alvo de mamíferos da rapamicina (mTOR). Em algumas modalidades, o inibidor de cinase é um inibidor de mTOR selecionado a partir de temsirolimus; ridaforolimus (também conhecido como AP23573 e MK8669); everolimus (RAD001); rapamicina (AY22989); simapimode; AZD8055; PF04691502; SF1126; e XL765. Em algumas modalidades, o agente adicional é um inibidor da proteína cinase ativada por mitogênio (MAPK), como vemurafenibe, dabrafenibe e trametinibe.

[00761] Em algumas modalidades, o agente adicional é um agente que regula proteínas pró ou antiapoptóticas. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um inibidor de linfoma de células B 2 (BCL-2) (por exemplo, venetoclax, também chamado ABT-

199 ou GDC-0199; ou ABT-737). Venetoclax é uma molécula pequena (4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-1-ciclo-hexen-1-il]metil}-1-piperazinil)-N-({3-nitro -4-[(tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetil)amino] fenil} sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilóxi) benzamida) que inibe a proteína antiapoptótica, BCL-2. Outros agentes que modulam a proteína pró ou antiapoptótica incluem o inibidor de BCL-2 ABT-737, navitoclax (ABT-263); Mcl-1 siRNA ou inibidor de Mcl-1 retinoide N-(4-hidroxifenil) retinamida (4-HPR) para eficácia máxima. Em algumas modalidades, o agente adicional fornece estímulos pró-apoptóticos, como o ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral recombinante (TRAIL), que pode ativar a via da apoptose ligante-se aos receptores de morte TRAIL DR-4 e DR-5 em superfície celular do tumor ou anticorpos agonísticos do TRAIL-R^2.

[00762] Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um agente citotóxico, por exemplo, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals), citarabina, daunorrubicina, vosaroxina (Sunesis Pharmaceuticals), sapacitabina (Cyclacel Pharmaceuticals), idarubicina, ou mitoxantrona. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui um agente de hipometilação, por exemplo, um inibidor de DNA metiltransferase, por exemplo, azacitidina ou decitabina.

[00763] Em outra modalidade, a terapia adicional é um transplante, por exemplo, transplante alogênico de células tronco.

[00764] Em algumas modalidades, a terapia adicional é uma terapia que causa linfodeficiência. Em algumas modalidades, a linfodepleção é realizada em um indivíduo, por exemplo, antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ. Em algumas modalidades, a linfodepleção compreende a administração de um ou mais dentre melfalana, Citoxana, ciclofosfamida e fludarabina. Em algumas modalidades, uma quimioterapia linfodepletora é administrada ao indivíduo antes, simultaneamente ou após a

administração (por exemplo, infusão) de células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ. Em um exemplo, a quimioterapia que destrói a linfa é administrada ao indivíduo antes da administração de células modificadas, por exemplo, células de expressão de RAQ.

[00765] Em algumas modalidades, o agente adicional é um vírus oncolítico. Em algumas modalidades, os vírus oncolíticos são capazes de se replicar seletivamente e desencadear a morte ou retardar o crescimento de uma célula cancerígena. Em alguns casos, os vírus oncolíticos não têm efeito ou efeito mínimo em células não cancerígenas. Um vírus oncolítico inclui, mas não está limitado a, adenovírus oncolítico, vírus herpes simples oncolítico, retrovírus oncolítico, parvovírus oncolítico, vírus da vacina oncolítico, vírus Sinbis oncolítico, vírus da influenza oncolítico ou vírus do RNA oncolítico (por exemplo, reovírus oncolítico, (NDV), vírus oncolítico do sarampo ou vírus da estomatite vesicular oncolítica (VSV)).

[00766] Outras terapias de combinação, tratamento e/ou agentes exemplares incluem agentes antialérgicos, antieméticos, analgésicos e terapias adjuvantes. Em algumas modalidades, o agente adicional inclui agentes citoprotetores, como neuroprotetores, eliminadores de radicais livres, cardioprotetores, neutralizadores de extravasamento de antraciclina e nutrientes.

[00767] Em algumas modalidades, um anticorpo usado como um agente adicional é conjugado ou de outro modo ligado a um agente terapêutico, por exemplo, um agente quimioterapêutico (por exemplo, Citoxana, fludarabina, inibidor de histona desacetilase, agente de desmetilação, vacina peptídica, antibiótico antitumoral, inibidor de tirosina-cinase, agente alquilante, agente antimicotúbulo ou antimitótico), agente antialérgico, agente antináusea (ou antiemético), analgésico ou agente citoprotetor aqui descrito. Em algumas

modalidades, o agente adicional é um conjugado anticorpo-fármaco.

[00768] Qualquer um dos agentes adicionais descritos neste documento pode ser preparado e administrado como uma terapia de combinação descrita nos métodos, usos, artigos de fabricação ou composições fornecidos, como em composições farmacêuticas compreendendo um ou mais agentes da terapia de combinação e um medicamento farmaceuticamente veículo aceitável, como qualquer um aqui descrito. Em algumas modalidades, a terapia de combinação nos métodos, usos, artigos de fabricação ou composições fornecidos pode ser administrada simultaneamente, simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem com os agentes, terapia ou tratamento adicionais, em que essa administração fornece níveis terapeuticamente eficazes cada um dos agentes no corpo do indivíduo. Em algumas modalidades, o agente adicional pode ser coadministrado com a terapia de combinação nos métodos, usos, artigos de fabricação ou composições fornecidos, por exemplo, como parte da mesma composição farmacêutica ou usando o mesmo método de liberação. Em algumas modalidades, o agente adicional é administrado simultaneamente com a terapia celular, por exemplo, dose de células T modificadas (por exemplo, células T RAQ^+), mas em composições separadas. Em algumas modalidades, o agente adicional é incubado com a célula modificada, por exemplo, células de expressão de RAQ, antes da administração das células.

[00769] Em alguns exemplos, o um ou mais agentes adicionais são administrados subsequentemente ou antes da administração da terapia celular, por exemplo, dose de células T modificadas (por exemplo, células T RAQ^+), separadas por um período de tempo selecionado. Em alguns exemplos, o período é de 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 2 meses ou 3 meses. Em alguns exemplos, o um ou mais agentes

adicionais são administrados várias vezes. Em algumas modalidades, o agente adicional é administrado antes da terapia celular, por exemplo, dose de células T modificadas (células T RAQ$^+$) nos métodos, usos, artigos de fabricação ou composições fornecidos, por exemplo, duas semanas, 12 dias, 10 dias, 8 dias, uma semana, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia antes da administração. Em algumas modalidades, o agente adicional é administrado após a terapia celular, por exemplo, dose de células T modificadas (por exemplo, células T RAQ$^+$) nos métodos, usos, artigos de fabricação ou composições fornecidos, por exemplo, duas semanas, 12 dias, 10 dias, 8 dias, uma semana, 6 dias, 5 dias, 4 dias, 3 dias, 2 dias ou 1 dia após a administração.

[00770] A dose do agente adicional pode ser qualquer quantidade terapeuticamente eficaz, por exemplo, qualquer quantidade de dose aqui descrita, e a dosagem apropriada do agente adicional pode depender do tipo de doença a ser tratada, do tipo, dose e/ou frequência da molécula de ligação, receptor recombinante, célula e/ou composição administrada, gravidade e curso da doença, terapia anterior, histórico clínico do paciente e resposta à terapia celular, por exemplo, dose de células T modificadas (células T RAQ$^+$) e a critério do médico assistente.

VI. ARTIGOS DE FABRICAÇÃO E KITS

[00771] Também são fornecidos artigos de fabricação e kits contendo células modificadas que expressam um receptor recombinante ou suas composições, um d opcionalmente instruções de uso, por exemplo, instruções de administração, de acordo com os métodos fornecidos.

[00772] Em algumas modalidades, são fornecidos artigos de fabricação e/ou kits que incluem uma composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer uma das células

modificadas aqui descritas, e instruções para administrar, a um indivíduo para tratamento de uma doença ou condição. Em algumas modalidades, as instruções podem especificar alguns ou todos os elementos dos métodos aqui fornecidos. Em algumas modalidades, as instruções especificam instruções particulares para administração das células para terapia celular, por exemplo, doses, tempo, seleção e/ou identificação de indivíduos para administração e condições para administração. Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e/ou kits incluem ainda um ou mais agentes adicionais para terapia, por exemplo, terapia para eliminação de linfonodos e/ou terapia combinada, como qualquer um descrito neste documento e, opcionalmente, inclui ainda instruções para administrar o agente adicional para terapia. Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e/ou kits compreendem ainda um agente para a terapia para linfonodos e, opcionalmente, incluem ainda instruções para administrar a terapia para linfócitos. Em algumas modalidades, as instruções podem ser incluídas como um rótulo ou encarte que acompanha as composições para administração.

[00773] Em algumas modalidades, as instruções especificam os critérios para seleção ou identificação de indivíduos para terapia. Em algumas modalidades, esses critérios incluem indivíduos com LNH ou seu subtipo e/ou um LNH de alto risco. Em algumas modalidades, as instruções especificam que os indivíduos a serem tratados incluem indivíduos com uma doença ou condição caracterizada ou determinada como LNH agressiva, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de grandes células B rico em célula T/histócitos (LCBRCTH), linfoma de Burkitt, linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF). Em modalidades particulares, o indivíduo a ser tratado inclui indivíduos com LNH agressivo, em particular, com

linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), não especificado de outra forma (NOS) e em alguns aspectos, incluindo *de novo* e transformado de indolente). Em alguns aspectos, o indivíduo ou a população a ser tratada pode incluir e/ou incluir indivíduos com linfoma primário de células B do mediastino (LCBMP) ou linfoma folicular grau 3B (LF3B). Em algumas modalidades, o indivíduo ou a população a ser tratada inclui aqueles indivíduos com baixo estado de desempenho. Em alguns aspectos, a população a ser tratada inclui, por exemplo, indivíduos com um Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) que está em qualquer lugar de 0-2. Em outros aspectos de qualquer uma das modalidades, os indivíduos a serem tratados incluem ECOG 0-1 ou não incluem indivíduos ECOG2. Em algumas modalidades, de qualquer uma das modalidades, os indivíduos a serem tratados falharam em duas ou mais terapias anteriores. Em algumas modalidades, o indivíduo não possui LDGCB transformado a partir de linfoma de zona marginal (LZM) e leucemia linfocítica crônica (LLC; Richter) e/ou tem um LDGCB caracterizado como *de novo* ou transformado a partir de uma doença indolente. Em algumas modalidades, o indivíduo tem linfoma de células de revestimento (LCR). Em algumas modalidades, as instruções especificam que a administração da terapia celular é para um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um linfoma de dupla ou tripla ocorrência (ou linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB) foi identificado como tendo um linfoma quimiorrefratário (por exemplo, LDGCB quimiorrefratário) e/ou que não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior.

[00774] Em algumas modalidades, as instruções especificam a dose de células a serem administradas. Por exemplo, em algumas modalidades, a dose especificada nas instruções inclui células de

expressão de receptor recombinante totais (por exemplo, RAQ) entre cerca de 1 x 10^6 e 3 x 10^8, por exemplo, na faixa de cerca de 1 x 10^7 a 2 x 10^8 essas células, como 1 x 10^7, 5 x 10^7, 1 x 10^8 ou 1,5 x 10^8 totalizam essas células ou a faixa entre dois dos valores anteriores. Em algumas modalidades, o paciente recebe doses múltiplas e cada uma das doses ou a dose total pode estar dentro de qualquer um dos valores anteriores.

[00775] Em algumas modalidades, o artigo de fabricação ou kit compreende um recipiente, opcionalmente um frasconete que compreende uma pluralidade de células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante, e um recipiente, opcionalmente um frasconete que compreende uma pluralidade de células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante. Em algumas modalidades, o artigo de fabricação ou kit compreende um recipiente, opcionalmente um frasconete que compreende uma pluralidade de células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante e compreende ainda, no mesmo recipiente, uma pluralidade de células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante. Em algumas modalidades, um crioprotetor é incluído nas células. Em alguns aspectos, o recipiente é uma bolsa.

[00776] Em algumas modalidades, o recipiente, como o frasco, compreende maior ou maior do que cerca de 10 x 10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, maior que ou maior do que cerca de 15 x 10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, maior ou maior do que cerca de 25 x 10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante. Em alguns aspectos, o frasconete compreende entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml, entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de 50 milhões de células por ml, entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca de 25 milhões de células por ml, entre cerca de 10 milhões de células por ml e cerca

de 15 milhões de células por ml, 15 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml, entre cerca de 15 milhões de células por ml e cerca de 50 milhões de células por ml, entre cerca de 15 milhões de células por ml e cerca de 25 milhões de células por ml, entre cerca de 25 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml, entre cerca de 25 milhões de células por ml e cerca de 50 milhões de células por ml e entre cerca de 50 milhões de células por ml e cerca de 70 milhões de células por ml.

[00777] Em algumas modalidades, a pluralidade de frascos ou pluralidade de células ou dose unitária de células especificada para administração, coletivamente, compreende uma dose de células compreendendo de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, 1 x 10^5 a 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, de ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, ou de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, cada uma inclusive. Em alguns aspectos, o artigo compreende uma ou mais doses unitárias das células $CD4^+$ e $CD8^+$ ou das células $CD4^+$ $receptor^+$ e células $CD8^+$ $receptor^+$, em que a dose unitária compreende entre 1 x 10^7 e 2 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, entre ou cerca de 5 x 10^7 e a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, aproximadamente 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante, aproximadamente 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, ou a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, opcionalmente em que as informações no artigo especificam a administração de uma ou de uma pluralidade de doses unitárias e/ou um volume correspondente a essa ou várias doses unitárias. Em alguns casos, o artigo

compreende uma ou mais doses unitárias das células $CD8^+$, em que a dose compreende entre ou cerca de 5×10^6 e a ou cerca de 1×10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, a dose compreende entre ou cerca de 1×10^7 e a ou cerca de $0,75 \times 10^8$ células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, a dose compreende aproximadamente $2,5 \times 10^7$ células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante ou a dose compreende aproximadamente 5×10^7 $CD8^+$ células T de expressão de receptor recombinante, ou a dose, compreendem cerca de $0,75 \times 10^8$ células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, opcionalmente em que as informações no artigo especificam a administração de uma ou de uma pluralidade de doses unitárias e/ou um volume correspondente a essa ou pluralidade de doses unitárias. Em algumas modalidades, as células no artigo, coletivamente, compreendem uma dose de células compreendendo não mais de 1×10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1×10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que $0,5 \times 10^7$ células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1×10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que $0,5 \times 10^6$ células de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais.

[00778] Em algumas modalidades, cada frasconete ou a pluralidade de frascos ou pluralidade de células ou dose unitária de células especificada para administração, coletivamente, compreende uma dose plana de células ou dose fixa de células, de modo que a dose das células não esteja ligada a ou com base na área da superfície corporal ou no peso de um indivíduo.

[00779] Em algumas modalidades, uma dose unitária de uma célula é ou compreende o número ou quantidade de células, como células T

modificadas, que podem ser administradas a um indivíduo ou paciente em uma dose única.

[00780] Em algumas modalidades, cada frasconete ou a pluralidade de frascos ou pluralidade de células ou dose unitária de células especificadas para administração, coletivamente, compreende uma dose que inclui menos do que cerca de 5×10^8 células de expressão de receptor recombinante totais (por exemplo, RAQ), células T ou células mononucleares de sangue periférico (CMSPs), por exemplo, na faixa de cerca de 1×10^6 a 5×10^8, de tais células, como 2×10^6, 5×10^6, 1×10^7, 5×10^7, 1×10^8, ou 5×10^8 dessas células totais, ou a faixa entre dois dos valores anteriores.

[00781] Em algumas modalidades, cada frasconete ou a pluralidade de frascos ou pluralidade de células ou dose unitária de células especificadas para administração, coletivamente, compreende uma dose de células geneticamente modificadas compreendendo de ou de cerca de 1×10^5 para 5×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a $2,5 \times 10^8$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 1×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 5×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a $2,5 \times 10^7$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 1×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 5×10^6 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a $2,5 \times 10^6$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^5 a 1×10^6 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 5×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a $2,5 \times 10^8$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 1×10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 5×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a $2,5 \times 10^7$ células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 1×10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a 5×10^6 células T de expressão de RAQ totais, 1×10^6 a $2,5 \times 10^6$ células T de expressão de RAQ totais, $2,5 \times 10^6$ a 5×10^8 células T de expressão

de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^6 a 5 x 10^6 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^6 a 1 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 2,5 x 10^7 a 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^7 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^7 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 5 x 10^7 a 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^8 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, 1 x 10^8 a 2,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais, ou 2,5 x 10^8 a 5 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais.

[00782] Em algumas modalidades, cada frasconete ou a pluralidade de frascos ou pluralidade de células ou dose unitária de células especificadas para administração, coletivamente, compreende uma dose de células geneticamente modificadas compreendendo pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^5 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^5 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^5 células de

expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^6 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^6 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^6 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^7 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^7 células de expressão de RAQ, em pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^7 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^8 células de expressão de RAQ, pelo menos ou pelo menos cerca de 2,5 x 10^8 células de expressão de RAQ, ou pelo menos ou pelo menos cerca de 5 x 10^8 células de expressão de RAQ.

[00783] Em algumas modalidades, as instruções para administração de uma dose de célula modificada especificam a administração de um número de células de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^8 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou sangue mononuclear total de sangue periférico (CMSPs), de ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs) ou de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), cada uma inclusive. Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose de células compreendendo um número de células pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^5 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), tais pelo menos ou pelo menos 1 x 10^6, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^7, pelo menos ou pelo menos cerca de 1 x 10^8 dessas células. Em algumas modalidades, o número é com referência ao número total de $CD3^+$ ou $CD8^+$, em alguns casos também células de

expressão de receptor recombinante (por exemplo, RAQ^+). Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose compreendendo um número de células de ou de cerca de 1×10^5 a 5×10^8 células T totais de $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou células de expressão de receptor recombinante $CD3^+$ ou $CD8^+$, de ou de cerca de 5×10^5 a 1×10^7 células T totais de $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou células de expressão de receptor recombinante $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou a partir de ou de cerca de 1×10^6 a 1×10^7 células T totais de $CD3^+$ ou $CD8^+$ ou células de expressão de receptores recombinantes $CD3^+$ ou $CD8^+$, cada um inclusive. Em algumas modalidades, a terapia celular compreende a administração de uma dose compreendendo um número de células de ou de cerca de 1×10^5 a 5×10^8 células $CD3^+/RAQ^+$ ou $CD8^+/RAQ^+$ total, a partir de ou de um sobre 5×10^5 a 1×10^7 total de células $CD3^+/RAQ^+$ ou $CD8^+/RAQ^+$, ou de ou de cerca de 1×10^6 a 1×10^7 total de células $CD3^+/RAQ^+$ ou $CD8^+/RAQ^+$, cada uma inclusive.

[00784] Em algumas modalidades, as instruções podem especificar o regime de dosagem e o tempo da administração. Por exemplo, em algumas modalidades, as instruções podem especificar a administração ao indivíduo de doses múltiplas, por exemplo, duas ou mais doses, das células. Em algumas modalidades, as instruções especificam o momento das doses múltiplas, por exemplo, a segunda dose sendo administrada aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ou 21 dias após a primeira dose; e/ou a quantidade de dosagem em cada dose.

[00785] Em algumas modalidades, o artigo de fabricação ou kit compreende uma pluralidade de células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante e instruções para administrar a um indivíduo com uma doença ou condição, toda ou uma parte da pluralidade de células T $CD4^+$ e administrar adicionalmente células T $CD8^+$ que

expressam um receptor recombinante. Em algumas modalidades, as instruções especificam a administração das células T $CD4^+$ antes de administrar as células $CD8^+$. Em alguns casos, as instruções especificam a administração das células T $CD8^+$ antes de administrar as células $CD4^+$. Em algumas modalidades, o artigo de fabricação ou kit compreende uma pluralidade de células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e instruções para administrar a um indivíduo com uma doença ou condição, toda ou uma parte da pluralidade de células T $CD8^+$ e células T $CD4^+$ de expressão de um receptor recombinante. Em algumas modalidades, as instruções especificam o regime de dosagem e o momento da administração das células.

[00786] Em alguns aspectos, as instruções especificam a administração de todas ou uma parte das células T $CD4^+$ e a totalidade ou uma parte das células T $CD8^+$ com 0 a 12 horas de faixa, 0 a 6 horas de faixa ou 0 a 2 horas de faixa. Em alguns casos, as instruções especificam a administração das células T $CD4^+$ e $CD8^+$ no máximo 2 horas, no máximo 1 hora, no máximo 30 minutos, no máximo 15 minutos, no máximo 10 minutos ou no máximo 5 minutos independentemente.

[00787] Em algumas modalidades, as instruções especificam a dose ou número de células ou tipo (s) de célula e/ou uma relação de tipos de células, por exemplo, populações ou subtipos individuais, como a relação $CD4^+$ para $CD8^+$. Em algumas modalidades, as populações ou subtipos de células, como células T $CD8^+$ e $CD4^+$. Por exemplo, em algumas modalidades, as instruções especificam que as células são administradas em ou dentro de um faixa tolerado de uma taxa de saída de várias populações ou subtipos de células, como células ou subtipos $CD4^+$ e $CD8^+$, entre ou aproximadamente 5: 1 e a ou aproximadamente 5 : 1 (ou maior do que cerca de 1 : 5 e menor que cerca de 5 : 1), ou entre ou cerca de 1 : 3 e aproximadamente 3 :

1 (ou maior do que cerca de 1 : 3 e menor que cerca de 3 : 1), como entre ou cerca de 2 : 1 e aproximadamente 1 : 5 (ou maior do que cerca de 1 : 5 e menor que cerca de 2 : 1, como aproximadamente 5 : 1, 4,5 : 1, 4 : 1, 3,5 : 1, 3 : 1, 2,5 : 1, 2 : 1, 1,9: 1, 1,8: 1, 1,7: 1, 1,6: 1, 1,5 : 1, 1,4 : 1, 1,3 : 1, 1,2 : 1, 1,1 : 1, 1 : 1, 1 : 1,1, 1 : 1,2, 1 : 1,3, 1 : 1,4, 1 : 1,5, 1 : 1,6, 1 : 1,7, 1 : 1,8, 1 : 1,9: 1 : 2, 1 : 2,5, 1 : 3, 1 : 3,5, 1 : 4, 1 : 4,5 ou 1 : 5. Em alguns aspectos, a diferença tolerada é de cerca de 1 %, cerca de 2 %, cerca de 3 %, cerca de 4 % cerca de 5 %, cerca de 10 %, cerca de 15 %, cerca de 20 %, cerca de 25 %, cerca de 30 %, cerca de 35 %, cerca de 40 %, cerca de 45 %, cerca de 50 % da relação desejada, incluindo qualquer valor entre esses faixas.

[00788] Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e/ou kits incluem ainda um ou mais agentes adicionais para terapia, por exemplo, terapia linfodepletora e/ou terapia combinada, conforme descrito neste documento, e opcionalmente instruções para administrar os agentes adicionais. Em alguns exemplos, os artigos de fabricação podem ainda conter um ou mais agentes terapêuticos. Em algumas modalidades, o agente terapêutico é um agente imunomodulador, um agente citotóxico, um agente anticâncer ou um radioterapêutico.

[00789] Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e/ou kits incluem ainda um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e/ou instruções para a administração de um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade no indivíduo. Em algumas modalidades, o agente é ou compreende um anticorpo anti-IL-6 ou anticorpo de receptor anti-IL-6. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente ou tratamento é ou compreende um agente

selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALS5imo/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 e FM101. Por exemplo, em algumas modalidades, o agente ou tratamento é ou compreende um ou mais de um esteroide; um antagonista ou inibidor de um receptor de citocina ou citocina selecionado dentre os receptores IL-10, IL-10R, IL-6, IL-6, IFNγ, IF NGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1β, CCR5, TNFalfa, TNFR1, IL-1 e IL-1Ralfa/IL-1beta; ou um agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais.

[00790] Em algumas modalidades, o agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, um inibidor da NADPH oxidase (NOX2), um bloqueador dos canais de cálcio, um bloqueador dos canais de sódio, que inibe GM-CSF, inibe CSF1R, liga-se especificamente a CSF-1, liga-se especificamente a IL-34, inibe a ativação do fator nuclear capa B (NF-κB), ativa um receptor CB2 e/ou é um agonista de CB2, um inibidor da fosfodiesterase, inibe microRNA-155 (miR-155) ou regula positivamente o microRNA-124 (miR-124). Em alguns casos, o agente é selecionado entre minociclina, naloxona, nimodipina, Riluzol, MOR103, lenalidomida, um canabinoide (opcional WIN55 ou 212-2), imunoglobulina intravenosa (IVIg), ibudilaste, ácido nucleico bloqueado anti-miR-155 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003. Em algumas modalidades, o agente é um inibidor do receptor de fator 1 estimulador de colônia (CSF1R). Por

exemplo, o agente PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil))óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 ou um sal farmacêutico ou profármaco do mesmo; emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003 ou é um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo ou uma combinação de qualquer um dos anteriores.

[00791] Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e/ou kits incluem ainda um ou mais reagentes para a análise de amostras biológicas, por exemplo, amostras biológicas de indivíduos candidatos à administração ou aos quais foi administrada a terapia e, opcionalmente, instruções de uso dos reagentes ou ensaios. Em algumas modalidades, a amostra biológica é ou está obtida a partir de uma amostra de sangue, plasma ou soro. Em algumas modalidades, os reagentes podem ser utilizados antes da administração da terapia celular ou após a administração da terapia celular, para fins de diagnóstico, para identificar indivíduos e/ou para avaliar os resultados do tratamento e/ou toxicidades. Por exemplo, em algumas modalidades, o artigo de fabricação e/ou kits contém ainda reagentes para medir o nível de biomarcadores específicos, por exemplo, citocinas ou analisados, que estão associados à toxicidade e instruções para medição. Em algumas modalidades, os reagentes incluem componentes para a realização de um ensaio *in vitro* para medir os biomarcadores (por exemplo, analisados), como um imunoensaio, um ensaio baseado em aptâmero, um ensaio histológico ou citológico ou um teste de nível de expressão de mRNA. Em algumas modalidades, o ensaio *in vitro* é selecionado dentre um ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), imunotransferência, imunoprecipitação, radioimunoensaio (RIA), imunomanchamento, ensaio de citometria de fluxo, ressonância de plasmônio superficial

(SPR), ensaio de quimioluminescência, imunoensaio de fluxo lateral, ensaio de inibição e ensaio de avidez. Em alguns aspectos, o reagente é um reagente de ligação que liga especificamente os biomarcadores (por exemplo, analisados). Em alguns casos, o reagente de ligação é um anticorpo ou seu fragmento de ligação ao antígeno, um aptâmero ou uma sonda de ácido nucleico.

[00792] Em algumas modalidades, os artigos de fabricação e/ou kits compreendem um ou mais reagentes capazes de detectar um ou mais analisados e instruções para usar o reagente para testar uma amostra biológica de um indivíduo que é candidato ao tratamento, em que o um ou mais analisados é selecionado entre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina). Em algumas modalidades, também são incluídas instruções para testar a presença ou ausência, nível, quantidade ou concentração de um analisado no indivíduo, em comparação com um nível limiar do analisado.

[00793] Em algumas modalidades, estão incluídas as instruções que especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar para o analisado, administrando ao indivíduo um agente ou outro tratamento capaz de tratar, impedir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade (i) anterior a, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre a seguir, o início da administração da terapia celular ao indivíduo. Em alguns casos, as instruções especificam que, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra estiver igual ou acima de um nível limiar para o analisado, a terapia celular é administrada ao indivíduo em uma dose reduzida ou em uma dose que seja não associado a r risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade

grave, ou não está associado a um risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeito de ter, após a administração da terapia celular. Em alguns casos, as instruções especificam que, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra estiver igual ou acima de um nível limiar para o analisado, a terapia celular é administrada em ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve ser administrada de outra forma a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[00794] Em algumas modalidades, as instruções para administrar a terapia celular especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra está abaixo de um nível limiar, administrando ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente em uma dose não reduzida, opcionalmente em nível ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias. Em algumas modalidades, as instruções para administrar a terapia celular especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra está abaixo de um nível limiar, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade não é administrado ao indivíduo. Em alguns aspectos, as instruções para administrar a terapia celular especificam que, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra estiver abaixo de um nível limiar, a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo em um ambiente ambulatorial e/ou sem admissão do indivíduo no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou está sem admissão do indivíduo no hospital por

um ou mais dias.

[00795] Os artigos de fabricação e/ou kits podem incluir ainda uma terapia celular e/ou incluir instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o tratamento com a terapia celular. Em algumas modalidades, as instruções são incluídas para administrar o agente e as instruções especificam se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra está no nível ou acima de um nível limiar que administra ao indivíduo o agente. Em alguns aspectos, as instruções especificam ainda a administração de uma terapia celular ao indivíduo, em que a administração do agente deve ser realizada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após, o início da administração da terapia celular ao indivíduo.

[00796] Os artigos de fabricação e/ou kits podem incluir um recipiente e um rótulo ou encarte ou associados ao recipiente. Recipientes adequados incluem, por exemplo, garrafas, frascos, seringas, bolsas de solução IV, etc. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais, como vidro ou plástico. O recipiente em algumas modalidades contém uma composição que é por si só ou combinada com outra composição eficaz para tratar, prevenir e/ou diagnosticar a condição. Em algumas modalidades, o recipiente possui uma porta de acesso estéril. Recipientes exemplares incluem bolsas de solução intravenosa, frascos, incluindo aqueles com rolhas perfuráveis por uma agulha para injeção, ou frascos ou frascos para agentes administrados por via oral. O rótulo ou encarte pode indicar que a composição é usada para o tratamento de uma doença ou condição. O artigo de fabricação pode incluir (a) um primeiro recipiente com uma composição nele contida, em que a composição inclui células modificadas que expressam um receptor recombinante; e (b) um segundo recipiente com uma

composição contida no mesmo, em que a composição inclui o segundo agente. Em algumas modalidades, o artigo de fabricação pode incluir (a) um primeiro recipiente com uma primeira composição nele contida, em que a composição inclui um subtipo de células modificadas que expressam um receptor recombinante; e (b) um segundo recipiente com uma composição nele contida, em que a composição inclui um subtipo diferente de células modificadas que expressam um receptor recombinante. O artigo de fabricação pode ainda incluir um encarte indicando que as composições podem ser usadas para tratar uma condição específica. Alternativamente, ou adicionalmente, o artigo de fabricação pode ainda incluir outro ou o mesmo recipiente compreendendo um tampão farmaceuticamente aceitável. Pode ainda incluir outros materiais, como outros tampões, diluentes, filtros, agulhas e/ou seringas.

VII. MODALIDADES EXEMPLARES

[00797] Entre as modalidades fornecidas, estão:

[00798] 1. O método para tratar um indivíduo que tem ou suspeita de ter uma doença ou condição, o método que compreende administrar ao indivíduo uma dose de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, cada uma das células T $CD4^+$ e $CD8^+$, individualmente, compreendendo um receptor que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pela doença ou condição ou a uma célula ou tecido do mesmo e/ou que está associado à doença ou condição, em que a administração compreende administrar uma pluralidade de composições separadas, a pluralidade de composições separadas compreendendo uma primeira composição que compreende uma das células T $CD4^+$ e as células T $CD8^+$ e administração de uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ e as células T $CD8^+$.

[00799] 2. O método da modalidade 1, em que o receptor compreendido pelas células T $CD4^+$ e/ou o receptor compreendido

pelas células T $CD8^+$ compreende um receptor recombinante e/ou em que as células T $CD4^+$ e/ou as células T $CD8^+$ são geneticamente modificadas para expressar o receptor.

[00800] 3. O método da modalidade 1 ou modalidade 2, em que:

a administração da primeira composição e a administração da segunda composição são realizadas no mesmo dia, são realizadas entre cerca de 0 e cerca de 12 horas de intervalo, entre cerca de 0 e cerca de 6 horas de intervalo ou entre cerca de 0 e 2 horas de intervalo; ou

a iniciação da administração da primeira composição e a iniciação da administração da segunda composição são realizadas entre cerca de 1 minuto e cerca de 1 hora de intervalo ou entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos de intervalo.

[00801] 4. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 3, em que a primeira composição e a segunda composição são administradas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais de 5 minutos de intervalo.

[00802] 5. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 4, em que a primeira composição compreende as células T $CD4^+$.

[00803] 6. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 5, em que a primeira composição compreende as células T $CD8^+$.

[00804] 7. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 6, em que a iniciação da administração da primeira composição é realizada antes do início da administração da segunda composição.

[00805] 8. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 7, em que:

a dose de células compreende uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$

para células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou

as células T $CD4^+$ compreendendo o receptor em uma das primeira e segunda composições e as células T $CD8^+$ compreendendo o receptor em outra das primeira e segunda composições estão presentes em uma relação definida, cuja relação é opcionalmente ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou

as células T $CD4^+$ compreendendo o receptor e as células T $CD8^+$ compreendendo o receptor administrado na primeira e na segunda composições estão presentes em uma relação definida, cuja relação é opcionalmente ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1

[00806] 9. O método da modalidade 8, em que a relação definida é ou está aproximadamente 1 : 1.

[00807] 10. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 9, em que a dose de células T é administrada ao indivíduo como uma dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais.

[00808] 11. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 9, em que a dose de células T é administrada como uma dose dupla, compreendendo uma primeira dose das células T e uma dose consecutiva das células T, em que uma ou ambas da primeira dose e a segunda dose compreende a administração da pluralidade de composição de células T.

[00809] 12. O método da modalidade 11, em que a dose consecutiva é administrada em um ponto do tempo que é pelo menos ou mais de cerca de 7 dias ou 14 dias após e menos de cerca de 28 dias após o início da administração da primeira dose de células.

[00810] 13. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 12, em que:

a dose de células compreende entre ou cerca de 1 x 10^5 e aproximadamente 5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais entre ou cerca de 1 x 10^5 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, entre ou cerca de 5 x 10^5 e a ou cerca de 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, ou entre ou cerca de 1 x 10^6 e a ou cerca de 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, cada uma inclusive.

[00811] 14. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 13, em que a dose de células T compreende a administração de não mais do que 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais.

[00812] 15. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 14, em que a dose de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ compreende:

entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, cada uma inclusive;

entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 2 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante;

entre ou cerca de 5 x 10^7 e a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante

a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante; ou

a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante; ou

a dose compreende aproximadamente 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante;

entre ou cerca de 5 x 106 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante;

entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante;

a cerca de 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ que expressam receptor recombinante;

em cerca de 5 x 10^7 células T $CD8^+$ que expressam receptor recombinante; e/ou

a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante.

[00813] 16. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 15, em que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso em células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

[00814] 17. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 16, em que a doença ou condição é um câncer.

[00815] 18. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 17, em que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[00816] 19. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 18, em que o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (AMCB), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (receptor tirosina cinase erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2),

glicoproteína epitelial 40 (GEP-40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor fetal de acetilcolina, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE) -A1, MAGE-A3, MAGE- A6, antígeno de melanoma preferencialmente expresso (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 de IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, receptores VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno duplo, um antígeno de testículos de câncer, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (GD2O), CE7, tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, receptor acoplado à proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno.

[00817] 20. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 19, em que o antígeno é CD19.

[00818] 21. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 20, em que a doença ou condição é uma malignidade de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin (LNH) e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB).

[00819] 22. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 21, em que a doença ou condição é LNH e o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B

(LDGCB), NOS (*de novo* e transformado em indolente), linfoma de grandes células B mediastinais primário (LCBMP), linfoma de grandes células B e rico em células T/histócitos (LCBRCTH), linfoma de Burkitt, linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

[00820] 23. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 22, em que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ), opcionalmente em que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ), opcionalmente em que o RAQ compreende um domínio de reconhecimento de antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno e a um domínio de sinalização intracelular compreendendo um ITAM, em que opcionalmente, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio intracelular de uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ); e/ou em que o RAQ compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora, que opcionalmente compreende um domínio de sinalização de CD28 ou 4-1BB.

[00821] 24. Artigo de fabricação, compreendendo (1) um frasconete que compreende uma composição que compreende uma pluralidade de células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante e (2) instruções para administração, a um indivíduo com uma doença ou condição:

uma dose unitária de células da composição, a dose unitária que compreende toda ou uma porção da pluralidade de células T $CD4^+$ e uma dose unitária de uma composição que compreende células T $CD8^+$ expressando um receptor recombinante, em que o frasconete não compreende a dose unitária da composição que compreende células T $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante.

[00822] 25. Um artigo e de fabricação, compreendendo (1) um frasconete que compreende uma composição que compreende uma

pluralidade de células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e (2) instruções para administração a um indivíduo com uma doença ou condição:

uma dose unitária de células da composição, a dose unitária que compreende toda ou uma porção da pluralidade de células T $CD8^+$ e uma dose unitária de uma composição que compreende células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante, em que o frasconete não compreende a dose unitária da composição que compreende células T $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante.

[00823] 26. O artigo de fabricação da modalidade 24 ou modalidade 25, em que:

o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ é o mesmo;

o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ é diferente; ou

o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ se ligam ao mesmo antígeno, que é expresso por ou associado à doença ou condição ou célula ou tecido do mesmo.

[00824] 27. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das modalidades 24 a 26, em que o frasconete compreende maior ou maior do que cerca de 10×10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, maior ou maior do que cerca de 15×10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, maior ou maior do que cerca de 25×10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante.

[00825] 28. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-27, em que o frasconete compreende entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL, entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 50 milhões de

células por mL, entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 25 milhões de células por mL, entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 15 milhões de células por mL, 15 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL, entre cerca de 15 milhões de células por mL e cerca de 50 milhões de células por mL, entre cerca de 15 milhões de células por mL e cerca de 25 milhões de células por mL, entre cerca de 25 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL, entre cerca de 25 milhões de células por mL e cerca de 50 milhões de células por mL e entre cerca de 50 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL.

[00826] 29. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-28, em que a composição compreende ainda um crioprotetor e/ou o artigo inclui ainda instruções para descongelar a composição antes da administração ao indivíduo.

[00827] 30. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-29, em que:

a pluralidade de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante e a pluralidade de células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante no artigo e/ou as células $CD4^+$ e as células $CD8^+$ no frasconete estão presentes em uma relação definida, que opcionalmente é ou está aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou

o artigo compreende ainda informações ou instruções que especificam a administração da pluralidade de células a uma relação definida de células da pluralidade de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante e células da pluralidade de células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou as células $CD4^+$ e as células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente, é aproximadamente 1 : 1 ou é aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou

o artigo compreende ainda informações ou instruções que

especificam a administração de formulações nos frascos em uma relação volumétrica ou baseada em peso definida, que opcionalmente é igual ou cerca de 1 : 1 e/ou entre ou cerca de 3 : 1 e aproximadamente 1 : 3, em volume ou peso, e/ou opcionalmente corresponde a uma relação de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação está opcionalmente em ou é aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

[00828] 31. O artigo de fabricação da modalidade 30, em que a relação definida é ou está aproximadamente 1 : 1.

[00829] 32. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-31, em que

a pluralidade de frascos ou pluralidade de células ou dose unitária de células especificada para administração, coletivamente, compreende uma dose de células compreendendo de ou de cerca de 1×10^5 a 5×10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, 1×10^5 a 1×10^8 células T de expressão do receptor recombinante totais ou células T totais, de ou de cerca de 5×10^5 a 1×10^7 células T de expressão do receptor recombinante totais ou células T totais, ou de ou de cerca de 1×10^6 a 1×10^7 células T totais que expressam receptor recombinante ou células T totais, cada uma inclusive;

o artigo compreende uma ou mais dose unitária das células $CD4^+$ e $CD8^+$ ou das células $CD4^+$ $receptor^+$ e células $CD8^+$ $receptor^+$, em que a dose unitária compreende entre ou cerca de 1×10^7 e a ou cerca de 2×10^8 células T de expressão de receptor recombinante, entre ou cerca de 5×10^7 e a ou cerca de $1{,}5 \times 10^8$ células T de expressão de receptor recombinante, a ou cerca de 5×10^7 células T de expressão de receptor recombinante, a ou cerca de 1×10^8 células

T de expressão de receptor recombinante, ou a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, opcionalmente em que o as informações no artigo especificam a administração de uma ou de uma pluralidade de doses unitárias e/ou um volume correspondente a essa ou a pluralidade de doses unitárias;

o artigo compreende uma ou mais doses unitárias das células $CD8^+$, em que a dose compreende entre ou cerca de 5 x 10^6 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, a dose compreende entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, a dose compreende a ou cerca de 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante ou que a dose compreende a ou cerca de 5 x 10^7 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, ou a dose compreende a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, opcionalmente em que as informações no artigo especificam a administração de uma ou de uma pluralidade de doses unitárias e/ou um volume correspondente a uma ou várias doses unitárias.

[00830] 33. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-32, em que as células no artigo, coletivamente, compreendem uma dose de células compreendendo não mais do que 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 1 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais, não mais do que 0,5 x 10^6 células T de expressão de receptor recombinante totais ou células T totais.

[00831] 34. O artigo de fabricação de qualquer uma das

modalidades 24-33, em que a pluralidade de recipientes, coletivamente, compreende uma dose de células compreendendo:

entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, cada uma inclusive;

entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 2 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante;

entre ou cerca de 5 x 10^7 e a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante;

a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante;

a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante;

a cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante;

entre ou cerca de 5 x 10^6 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante;

entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante;

a cerca de 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ que expressam receptor recombinante;

em cerca de 5 x 10^7 células T $CD8^+$ que expressam receptor recombinante; ou

a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante.

[00832] 35. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-34, em que as instruções especificam a administração de todas ou uma porção das células T $CD4^+$ e a totalidade ou uma porção das células T $CD8^+$ com 0 a 12 horas de intervalo, 0 a 6 horas de intervalo ou 0 a 2 horas de intervalo.

[00833] 36. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-34, em que as instruções especificam a administração das células T $CD4^+$ e $CD8^+$ por não mais de 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5 minutos.

[00834] 37. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-36, em que as instruções especificam a administração das células T $CD4^+$ antes da administração das células $CD8^+$.

[00835] 38. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-36, em que as instruções especificam a administração das células T $CD8^+$ antes da administração das células $CD4^+$.

[00836] 39. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-38, em que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

[00837] 40. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-39, em que a doença ou condição é um câncer.

[00838] 41. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-40, em que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[00839] 42. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-41, em que o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (AMCB), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (receptor tirosina cinase erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG -40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal,

GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R -alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE) -A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma preferencialmente expresso (AMEPE), survivina, TAG7 7-H6, receptor alfa-13 de IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor de folato- a, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, receptores VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes NKG2D, CD44v6, antígeno duplo, antígeno testador de câncer, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, ephrinB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (GD2O), CE7, Tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, Receptor Acoplado à Proteína G 5D (RAPG5D) ou um patógeno específico antígeno.

[00840] 43. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-42, em que o antígeno é CD19.

[00841] 44. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-43, em que a doença ou condição é uma malignidade de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

[00842] 45. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-44, em que a doença ou condição é LNH e o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado em indolente), linfoma de grandes células B mediastinais primário (LCBMP), linfoma de grandes células B rico em células/histócitos

(LCBRCTH), linfoma de Burkitt, linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

[00843] 46. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-45, em que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo.

[00844] 47. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-46, em que as células T são autólogas ao indivíduo.

[00845] 48. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-46, em que as células T são alogênicas ao indivíduo.

[00846] 49. Método para tratar um indivíduo com ou com suspeita de malignidade de células B, opcionalmente um linfoma não-Hodgkin (LNH), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, em que:

a dose de células T compreende entre cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e 2 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive, opcionalmente entre ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive; e

a malignidade, opcionalmente o LNH, compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B e em que o indivíduo é ou tem foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0 ou 1, opcionalmente em que o método compreende ainda identificar o indivíduo como tendo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de*

novo ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B com um estado ECOG de 0 ou 1.

[00847] 50. O método da modalidade 49, em que a dose de células T compreende uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam as células RAQ e $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente de aproximadamente 1 : 1 ou é entre ou cerca de 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

[00848] 51. Um método de tratamento de um indivíduo com linfoma não-Hodgkin (LNH), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, a dose de células T compreendendo uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam as células RAQ e $CD8^+$ que expressam as células RAQ e/ou de $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é 1 : 1, em que o LNH compreende linfoma difuso de grande célula B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (novo ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B.

[00849] 52. O método da modalidade 51, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2.

[00850] 53. O método da modalidade 51 ou modalidade 52, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

[00851] 54. O método de qualquer uma das modalidades 49-53, em que:

pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam uma resposta completa (RC), opcionalmente em que a RC é durável ou é

durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem a RC, por um período igual ou superior a 3 meses ou superior a 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem uma RC em um mês e/ou em três meses permanecem em resposta, permanecem em RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por mais tempo igual ou superior a 3 meses e/ou igual ou superior a n 6 meses e/ou maior que nove meses; e/ou

pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam resposta objetiva (RO) opcionalmente, em que a RO é durável ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingiram a RO por um período igual ou superior a 3 meses ou superior a 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem a RO permanecem em resposta ou sobrevivem por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses; e/ou

pelo menos 40 %, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 % dos indivíduos que, na ou antes da administração da dose das células, tinham ou foram identificados como tendo um linfoma de dupla ou tripla ocorrência ou recaída, opcionalmente recaída dentro de 12 meses, após a administração de um transplante autólogo de células-tronco (TACT), alcançou uma RO, opcionalmente em que a RO é durável por pelo menos 3 meses ou pelo menos 6 meses.

[00852] 55. O método de qualquer uma das modalidades 49-54, em que:

as células são autólogas ao indivíduo e não é necessária uma contagem de linfócitos absoluta mínima (CLA) para aférese e/ou

especificada para a produção da terapia; e/ou

as células são produzidas por um processo que, para pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou 100 % dos indivíduos com a doença ou condição ou da população selecionada de indivíduos, é capaz de gerar um produto celular para administração e resultados de acordo com o método.

[00853] 56. O método de qualquer uma das modalidades 49-55, em que:

maior ou maior do que cerca de 50 %, cerca de 60 %, cerca de 70 % ou cerca de 80 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) grau 3 ou superior e/ou não exibem uma neurotoxicidade grau 3 ou superior e/ou superior a 40 % ou 50 % ou 55 % não exibem neurotoxicidade ou SLC.

[00854] 57. Método de tratamento de um indivíduo com linfoma não-Hodgkin (LNH), o método compreendendo a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, em que:

a dose de células T compreende entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, inclusive, a referida dose compreendendo uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1; e

o método resulta em (1) uma resposta completa (RC) em pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados e/ou resposta objetiva (RO) em pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados e (2)

resulta em não mais de 50 % dos indivíduos exibindo uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) maior que o grau 2 e/ou uma neurotoxicidade maior que o grau 2.

[00855] 58. O método da modalidade 57, em que pelo menos 40 %, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 % dos indivíduos que, na ou antes da administração da dose das células, tinham ou foram identificados como tendo um linfoma de dupla ou tripla ocorrência ou recidiva após a administração de um transplante autólogo de células-tronco (TACT), alcançou uma RO, opcionalmente, em que a RO é durável por pelo menos 3 meses ou 6 meses ou mais.

[00856] 59. O método da modalidade 57, em que:

a RC ou a RO é durável por mais de 3 meses ou mais de 6 meses; e/ou

pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método atingem uma RC durável; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método e que atingem uma RC, permanecem na RC ou permanecem em resposta ou permanecem em resposta ou sobrevivem por pelo menos 3 meses ou pelo menos superior a 6 meses ou igual ou superior a 9 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método que atingem uma RC por um mês e/ou por três meses permanecem em resposta, permanecem na RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses e/ou por mais de 9 meses; e/ou

pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam resposta objetiva (RO) opcionalmente, em que a RO é durável ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que

atingiram a RO por um período igual ou superior a 3 meses ou superior a 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método e atingindo uma RO permanecem em resposta ou sobrevivem por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses.

[00857] 60. O método de qualquer uma das modalidades 49-59, em que:

na ou antes da administração da dose das células, o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma associado ou envolvendo o sistema nervoso central (SNC) envolvimento; e/ou

pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método que, na ou antes da administração da dose de células exibidas ou foram identificados como exibindo um linfoma com envolvimento do SNC, alcançou uma resolução da doença do SNC.

[00858] 61. Um método de tratamento de um indivíduo, o método compreendendo a administração a um indivíduo que tem um linfoma, uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo linfoma, em que o linfoma no indivíduo está associado ou envolve envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

[00859] 62. O método da modalidade 60 ou modalidade 61, em que, no momento ou antes da administração da dose das células, o indivíduo compreende uma lesão cerebral, opcionalmente uma lesão cerebral no lobo temporal.

[00860] 63. O método da modalidade 62, em que o linfoma é uma malignidade de células B.

[00861] 64. O método da modalidade 61 ou modalidade 62, em que

o linfoma é um linfoma não-Hodgkin (LNH).

[00862] 65. O método de qualquer uma das modalidades 60-64, em que:

pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam uma resposta completa (RC) ou remissão da doença do SNC, opcionalmente em que a RC ou remissão da doença do SNC é durável ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingiram a RC, por no mínimo 3 meses ou no máximo ou 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem uma RC ou remissão da doença do SNC em um mês e/ou em três meses permanecem em resposta, permanecem na RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses e/ou por mais de 9 meses; e/ou

pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam resposta objetiva (RO) ou remissão da doença do SNC opcionalmente, em que a RO ou remissão da doença do SNC é durável ou é durável em pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que obtém a RC, por um período igual ou superior a 3 meses ou superior a 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem a RO ou remissão da doença do SNC permanecem em resposta ou sobrevivem por mais de 3 meses e/ou durante 6 meses; e/ou

a lesão cerebral é reduzida em tamanho ou volume, opcionalmente maior ou maior do que cerca de 25 %, 50 %, 75 % ou mais; e/ou

é alcançada a redução ou remissão ou depuração da

doença do SNC, opcionalmente em pelo menos 35 %, pelo menos 40% ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método.

[00863] 66. O método de qualquer uma das modalidades 49-65, em que:

maior ou maior do que cerca de 30 %, 35 %, 40 % ou 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem qualquer grau de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade; e/ou

pelo menos 45 %, 50 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85%, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não apresentam SLC ou neurotoxicidade de início precoce e/ou não exibem início da SLC antes de 3 dias após o início da administração e/ou não exibem início de neurotoxicidade antes de 5 dias após o início da administração e/ou em que o início mediano da neurotoxicidade entre indivíduos tratados de acordo com o método está no ou após o pico médio ou o tempo médio de resolução da SLC em indivíduos tratados de acordo com o método e/ou o início mediano da neurotoxicidade entre indivíduos tratados de acordo com o método é maior ou igual a 8,9, 10 ou 11 dias.

[00864] 67. O método de qualquer uma das modalidades 49-66, em que:

antes do início da administração da dose de células, o indivíduo não recebeu um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade; e/ou

ao indivíduo não é administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma, dentro de um período após a administração da dose, período

em que é opcionalmente ou cerca de 1, 2, 3, 4, 5 dias, ou está opcionalmente aos 6, 7, 8, 9, 10, 11 dias, a ou cerca de 1, 2, 3 ou 4 semanas; e/ou

ao indivíduo não é administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma, após a administração da dose, antes ou a menos que o indivíduo apresente um sinal ou sintoma da toxicidade e/ou antes ou a menos que o indivíduo exiba um sinal ou sintoma da toxicidade que não seja febre, opcionalmente em que a febre não é uma febre prolongada ou a febre é ou foi reduzida ou reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com um antipirético; e/ou

a administração e qualquer acompanhamento são realizados em nível ambulatorial e/ou sem a admissão do paciente em um hospital e/ou sem pernoite em um hospital e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital, opcionalmente, a menos ou até o indivíduo apresenta febre prolongada ou febre que foi ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1ºC após o tratamento com antipirético.

[00865] 68. O método de qualquer uma das modalidades 49-67, em que:

antes do início da administração da dose de células, o indivíduo não recebeu um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou não recebeu um esteroide, opcionalmente dexametasona; e/ou

o indivíduo não recebe um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou não recebe um esteroide, opcionalmente dexametasona, dentro de um período após a administração da dose, período em que o tempo é opcional em aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 dias, ou em 6, 7, 8, 9, 10, 11 dias ou em

aproximadamente 1, 2, 3 ou 4 semanas; e/ou

o indivíduo não recebe um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou não recebeu um esteroide, opcionalmente dexametasona, após a administração da dose celular, antes ou a menos que, o indivíduo exibe um sinal ou sintoma de uma toxicidade, opcionalmente uma neurotoxicidade ou SLC e/ou antes de, ou a menos que, a menos que o indivíduo exiba um sinal ou sintoma de uma toxicidade, opcionalmente uma neurotoxicidade ou SLC, que não seja febre, opcionalmente em que a febre não é uma febre prolongada ou a febre é ou foi reduzida ou reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético; e/ou

a administração e qualquer acompanhamento sejam realizados ambulatorialmente e/ou sem a admissão do paciente em um hospital e/ou sem pernoite em um hospital e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital, opcionalmente a menos ou até que o indivíduo apresente febre prolongada ou que tenha sido ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético.

[00866] 69. O método de qualquer uma das modalidades 49-67, em que:

a administração é realizada em nível ambulatorial e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital; e

se o indivíduo apresentar febre prolongada ou febre que foi ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, o paciente é internado no hospital ou para pernoite no hospital e/ou administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

[00867] 70. O método de qualquer uma das modalidades 49-60 e 64-69, em que o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH

agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado a partir de indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

[00868] 71. O método de qualquer uma das modalidades 49-60 e 64-70, em que o LNH compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente), ou linfoma folicular Grau 3B.

[00869] 72. O método de qualquer uma das modalidades 49-60 e 64-71, em que o LNH compreende LDGCB.

[00870] 73. O método de qualquer uma das modalidades 49-60 e 70-72, em que o LDGCB não compreende LDGCB transformado a partir de MZL e CLL (Richter) e/ou o indivíduo administrado a dose de células tem um LDGCB caracterizado como *de novo* ou transformado de indolente e/ou não compreende um LDGCB transformado de MZL e CLL.

[00871] 74. O método de qualquer uma das modalidades 49-60 e 64-73, em que o LNH não compreende LCBMP e/ou o indivíduo administrado a dose de células não compreende LCBMP.

[00872] 75. O método de qualquer uma das modalidades 57-73, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2.

[00873] 76. O método de qualquer uma das modalidades 49-75, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

[00874] 77. O método de qualquer uma das modalidades 49-76, em que, no momento ou imediatamente antes da administração da dose

de células, o indivíduo recidivou após remissão após o tratamento com, ou se tornou refratário a uma ou mais terapias anteriores para o LNH, opcionalmente uma, duas ou três terapias anteriores que não sejam outra dose de células que expressam o RAQ.

[00875] 78. O método de qualquer uma das modalidades 49-77, em que, na ou antes da administração da dose de células:

o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma *double/triple hit*; e/ou

o indivíduo é ou foi identificado como portador de um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário; e/ou

o indivíduo não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior; e/ou

o indivíduo recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após receber um transplante autólogo de células-tronco (TACT).

[00876] 79. O método de qualquer uma das modalidades 49-78, compreendendo, antes da administração da dose de células, identificar ou selecionar um indivíduo para a administração da dose de células que possui:

um linfoma *double/triple hit*;

um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário;

não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior para tratamento da malignidade, opcionalmente o LNH; e/ou

recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após receber um transplante autólogo de células-tronco (TACT); e/ou

tem um linfoma associado ou envolvendo o envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

[00877] 80. O método de qualquer uma das modalidades 49-79,

compreendendo ainda a administração de um agente ou terapia terapêutica adicional, opcionalmente diferente de uma terapia celular, opcionalmente diferente da terapia de células T RAQ$^+$.

[00878] 81. O método da modalidade 80, em que o agente ou terapia terapêutica adicional é para o tratamento do LNH ou malignidade e/ou aumenta a persistência, atividade e/ou eficácia da dose das células.

[00879] 82. O método da modalidade 80 ou modalidade 81, em que o agente terapêutico ou terapia adicional é administrado se o indivíduo não exibir uma resposta, opcionalmente não exibir uma RC ou RO, à terapia celular dentro de 1 mês, dentro de 2 meses ou no prazo de 3 meses após a administração da dose das células.

[00880] 83. O método da modalidade 80 ou modalidade 81, em que o agente terapêutico ou terapia adicional é administrado a um indivíduo:

que é ou foi identificado como tendo doença estável ou progressiva (DE/DP) após o tratamento com uma terapia anterior, opcionalmente uma terapia anterior com um agente quimioterapêutico;

que é ou foi identificado com um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 2;

que é ou foi identificado como tendo um linfoma folicular transformado (tLF); ou

que é ou foi identificado como tendo um LDGCB transformado de MZL e CLL.

[00881] 84. O método de qualquer uma das modalidades 80-83, compreendendo, antes da administração da dose de células ou o agente terapêutico ou terapia adicional, identificando ou selecionando um indivíduo para a administração da dose de células que possui:

doença estável ou progressiva (DE/DP) após tratamento

com uma terapia anterior, opcionalmente uma terapia anterior com um agente quimioterapêutico;

um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 2;

um linfoma folicular transformado (tLF); ou

um LDGCB transformado de MZL e CLL.

[00882] 85. O método de qualquer uma das modalidades 80-84, em que o agente terapêutico ou terapia adicional é administrado antes, com ou ao mesmo tempo e/ou subsequente ao início da administração da dose de células.

[00883] 86. O método de qualquer uma das modalidades 49-85, em que:

o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta e opcionalmente compreende ainda um espaçador entre o domínio transmembranar e o scFv;

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um domínio de sinalização de CD3zeta; ou

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um espaçador, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora,

que opcionalmente é um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de um primário molécula de sinalização contendo ITAM, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta; e em que:

o espaçador é opcionalmente um espaçador de polipeptídeo que (a) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina ou uma versão modificada do mesmo ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, (b) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma articulação de IgG4, ou uma versão modificada da mesma e/ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos, e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma extracelular CD8 região, ou (c) tem 12 ou aproximadamente aminoácidos de comprimento e/ou compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente um IgG4 ou uma versão modificada do mesmo; ou (d) tem ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 1, uma sequência codificada pela SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34 ou uma variante de um 6 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência, ou (e) compreende ou consiste na fórmula X1PPX2P, em que X1 é glicina, cisteína ou arginina e X2 é cisteína ou treonina; e/ou

o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou uma variante do mesmo com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o domínio de sinalização primário compreende a SEQ ID NO: 13 ou 14 ou 15 com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %,

91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o scFv compreende uma sequência de CDRL1 de RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35), uma sequência de CDRL2 de SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) e/ou uma sequência de CDRL3 de GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) e/ou uma sequência de CDRH1 de DYGVS (SEQ ID NO: 38), uma sequência de CDRH2 de VIWGSETTYYNSALKS (SEQ ID NO: 39) e/ou uma sequência de CDRH3 de YAMDYWG (SEQ ID NO: 40) ou em que o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de FMC63 e uma região variável da cadeia leve de FMC63 e/ou uma sequência de CDRL1 de FMC63, uma sequência de CDRL2 de FMC63, uma sequência de CDRL3 de FMC63, uma sequência de CDRH1 de FMC63, uma sequência de CDRH2 de FMC63 e uma sequência de CDRH3 de FMC63 ou se liga ao mesmo epítopo que ou compete pela ligação com qualquer um dos anteriores, e opcionalmente em que o scFv compreende, por ordem, um VH, um ligante, opcionalmente compreendendo SEQ ID NO: 24, e um VL, e/ou o scFv compreende um ligante flexível e/ou compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 24.

[00884] 87. O método de qualquer uma das modalidades 49-86, em que o antígeno é um antígeno de célula B, que opcionalmente é CD19.

[00885] 88. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 49-87, em que, antes da administração, o indivíduo foi precondicionado com uma terapia linfodepletora compreendendo a administração de fludarabina e/ou ciclofosfamida.

[00886] 89. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 49-88, compreendendo ainda, imediatamente antes da administração, a administração de uma terapia que complica os linfodes ao indivíduo que compreende a administração de fludarabina e/ou ciclofosfamida.

[00887] 90. O método da modalidade 88 ou modalidade 89, em que a terapia para linfonodos compreende a administração de ciclofosfamida em cerca de 200-400 mg/m^2, opcionalmente a ou cerca de 300 mg/m^2, inclusive, e/ou fludarabina em cerca de 20-40 mg/m^2, opcionalmente 30 mg/m^2, diariamente por 2-4 dias, opcionalmente por 3 dias, ou em que a terapia para linfonodos compreende a administração de ciclofosfamida a cerca de 500 mg/m^2.

[00888] 91. O método da modalidade 88 ou modalidade 89, em que:

a terapia linfodepletora compreende a administração de ciclofosfamida a cerca de 300 mg/m^2 e fludarabina a cerca de 30 mg/m^2 diariamente por 3 dias; e/ou

a terapia linfodepletora compreende a administração de ciclofosfamida a cerca de 500 mg/m^2 e fludarabina a cerca de 30 mg/m^2 diariamente por 3 dias.

[00889] 92. O método de qualquer uma das modalidades 49 a 91, em que a administração da dose celular e/ou da terapia para linfonodos é realizada via liberação ambulatorial, opcionalmente, a menos que ou até que o indivíduo apresente febre prolongada ou febre que é ou não reduzido ou não reduzido em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético.

[00890] 93. O método da modalidade 92, em que se o indivíduo exibir uma febre prolongada ou uma febre que foi ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, o indivíduo é internado no hospital ou permanece durante a noite em um hospital e/ou é administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

[00891] 94. O método de qualquer uma das modalidades 49-92, em que a dose de células é administrada parenteralmente, opcionalmente

por via intravenosa.

[00892] 95. O método de qualquer uma das modalidades 49-94, em que:

pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam remissão completa (RC), exibem sobrevida livre de progressão (SLP) e/ou sobrevida global (SG) superior a aproximadamente 3 meses, 6 meses ou 12 meses;

em média, indivíduos tratados de acordo com o método exibem uma SLP ou SG mediana maior do que cerca de 6 meses, 12 meses ou 18 meses; e/ou

o indivíduo exibe SLP ou SG após a terapia por pelo menos aproximadamente 6, 12, 18 ou mais meses.

[00893] 96. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 49-95, em que, a ou cerca de 14 ou 28 dias após o início da administração da dose de células, o número de células T RAQ^+, opcionalmente células T RAQ^+ $CD8^+$ e/ou As células T RAQ^+ $CD4^+$, detectáveis no sangue do indivíduo, ou na maioria dos indivíduos assim tratados pelo método, são maiores que 1 células por µL, maiores que 5 células por µL ou maiores que 10 células por µL.

[00894] 97. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 49-96, em que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo.

[00895] 98. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 49-97, em que n as células T são autólogas ao indivíduo.

[00896] 99. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 49-97, em que as células T são alogênicas ao indivíduo.

[00897] 100. O método de qualquer uma das modalidades 49-99, em que as células T compreendem células T $CD4^+$ que expressam as células RAQ e $CD8^+$ T que expressam o RAQ e a administração compreende administrar uma pluralidade de composições separadas,

a referida pluralidade de composições separadas compreendendo uma primeira composição que compreende uma das células T $CD4^+$ e as células T $CD8^+$ e a segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ ou as células T $CD8^+$.

[00898] 101. O método da modalidade 100, em que:

a primeira composição e a segunda composição são administradas com intervalo de 0 a 12 horas, intervalo de 0 a 6 horas ou intervalo de 0 a 2 horas ou em que a administração da primeira composição e a administração da segunda composição são realizadas no mesmo dia, são realizadas entre cerca de 0 e cerca de 12 horas de intervalo, entre cerca de 0 e cerca de 6 horas ou entre cerca de 0 e 2 horas de intervalo; e/ou

a iniciação da administração da primeira composição e a iniciação da administração da segunda composição são realizadas entre cerca de 1 minuto e cerca de 1 hora de intervalo ou entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos de intervalo.

[00899] 102. O método da modalidade 100 ou modalidade 101, em que a primeira composição e a segunda composição são administradas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais de 5 minutos de intervalo.

[00900] 103. O método de qualquer uma das modalidades 100-102, em que a primeira composição compreende as células T $CD4^+$.

[00901] 104. O método de qualquer uma das modalidades 100-102, em que a primeira composição compreende as células T $CD8^+$.

[00902] 105. O método de qualquer uma das modalidades 100-104, em que a primeira composição é administrada antes da segunda composição.

[00903] 106. O método de qualquer uma das modalidades 49-105, em que a dose de células T é administrada ao indivíduo como uma

dose única ou é administrada apenas uma vez dentro de um período de duas semanas, um mês, três meses, seis meses, 1 ano ou mais.

[00904] 107. O método de qualquer uma das modalidades 49-106, em que a dose de células T é administrada como uma dose dupla, compreendendo uma primeira dose das células T e uma dose consecutiva das células T, em que uma ou ambas da primeira dose e a segunda dose compreende a administração da pluralidade de composições de células T.

[00905] 108. O método da modalidade 107, em que a dose consecutiva é administrada em um ponto do tempo que é pelo menos ou mais de cerca de 7 dias ou 14 dias após e menos de cerca de 28 dias após o início da administração da primeira dose de células.

[00906] 109. Método para avaliar a probabilidade de uma resposta a uma terapia celular, o método compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando assim a probabilidade de que um indivíduo atinja uma resposta à terapia celular.

[00907] 110. O método da modalidade 109, compreendendo ainda administrar a terapia celular ao indivíduo se é provável que o indivíduo obtenha uma resposta.

[00908] 111. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, o método compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar.

[00909] 112. O método da modalidade 111, compreendendo ainda administrar a terapia celular ao indivíduo selecionado para tratamento.

[00910] 113. Método de tratamento, o método compreendendo:

(a) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com uma terapia celular com base nos resultados da determinação de uma probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma

amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G- CSF e IL-10, para um nível limiar, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) administrar a terapia celular a um indivíduo selecionado para tratamento.

[00911] 114. O método de qualquer uma das modalidades 109-113, em que:

é provável que o indivíduo obtenha uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e o indivíduo provavelmente não conseguirá uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais dos o analisado está acima de um nível limiar.

[00912] 115. O método de qualquer uma das modalidades 109-114, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está sobre o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo continuou obter uma resposta após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma

doença ou condição.

[00913] 116. O método de qualquer uma das modalidades 109-114, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a exibir doença estável (DE) e/ou doença progressiva (DP) após administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00914] 117. O método de qualquer uma das modalidades 109-116, em que a resposta compreende resposta objetiva.

[00915] 118. O método da modalidade 117, em que a resposta objetiva compreende resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

[00916] 119. Método para avaliar a probabilidade de uma resposta durável a uma terapia celular, o método compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando assim a probabilidade de que um indivíduo atinja uma resposta durável à terapia celular.

[00917] 120. O método da modalidade 119, compreendendo ainda administrar a terapia celular ao indivíduo, se é provável que o indivíduo alcance uma resposta.

[00918] 121. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, o método compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta durável à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar.

[00919] 122. O método da modalidade121, compreendendo ainda a administração da terapia celular ao indivíduo selecionado para o tratamento.

[00920] 123. Método de tratamento, o método compreendendo:

(a) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com uma terapia celular baseada em os resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta durável à terapia celular comparando individualmente o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica com um nível limiar, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL- 8, MCP-1 e MIP-1β, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) administrar a terapia celular a um indivíduo selecionado para tratamento.

[00921] 124. O método de qualquer uma das modalidades 120-123, em que:

é provável que o indivíduo obtenha uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e o indivíduo provavelmente não conseguirá uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais o analisado estiver acima de um nível limiar.

[00922] 125. O método de qualquer uma das modalidades 120-124, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de

15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está sobre o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo continuou alcançar uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00923] 126. O método de qualquer uma das modalidades 120-124, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não alcançou uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para tratar a mesma doença ou condição.

[00924] 127. O método de qualquer uma das modalidades 120-126, em que a resposta durável compreende uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) que é durável por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses.

[00925] 128. O método de qualquer uma das modalidades 120-127, em que a resposta durável compreende uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses.

[00926] 129. Método para avaliar o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular, o método compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma

medida volumétrica da carga tumoral em um indivíduo, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou a medida volumétrica da carga tumoral com um nível limiar, determinando assim o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular.

[00927] 130. Método para identificar um indivíduo, o método compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral em um indivíduo, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não

compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) identificar um indivíduo que corre o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular com base na comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou da medida volumétrica da carga tumoral a um nível limiar.

[00928] 131. Método de tratamento, compreendendo:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral no indivíduo, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou a medida volumétrica da carga tumoral com um nível limiar, determinando assim o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular; e

(c) seguir ou com base nos resultados da avaliação, administrar ao indivíduo a terapia celular e, opcionalmente, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma

toxicidade.

[00929] 132. O método de qualquer uma das modalidades 129-131, em que a amostra biológica é uma amostra de sangue ou plasma.

[00930] 133. O método de qualquer uma das modalidades 129-132, em que a medida volumétrica da carga tumoral é uma soma das dimensões do produto (SDP) ou é uma medida volumétrica com base na tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética ou outra imagem corporal.

[00931] 134. O método da modalidade 133, em que a medida volumétrica da carga tumoral é realizada antes do tratamento, antes da aférese ou antes da fabricação do produto celular.

[00932] 135. O método de qualquer uma das modalidades 129-134, compreendendo ainda o monitoramento do indivíduo em busca de sintomas de toxicidade se o indivíduo receber uma terapia celular e for identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade.

[00933] 136. O método de qualquer uma das modalidades 129-135, em que:

o indivíduo corre o risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados ou a medida volumétrica da carga tumoral estiver acima de um nível limiar e o indivíduo tiver um baixo risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração, um ou mais analisados ou a medida volumétrica da carga tumoral está abaixo de um nível limiar.

[00934] 137. O método de qualquer uma das modalidades 129-136, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está sobre o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado ou a medida volumétrica da carga tumoral em uma amostra biológica obtida de um grupo de

indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos os indivíduos do grupo continuaram a não desenvolver nenhuma toxicidade após receberem uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00935] 138. O método de qualquer uma das modalidades 129-137, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado ou a medida volumétrica da carga tumoral em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber um medicamento recombinante composição celular terapêutica que expressa o receptor para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00936] 139. O método de qualquer uma das modalidades 129-138, em que a toxicidade é neurotoxicidade ou SLC.

[00937] 140. O método de qualquer uma das modalidades 129-139, em que a toxicidade é neurotoxicidade ou SLC grau 1 ou superior.

[00938] 141. O método de qualquer uma das modalidades 129-140, em que:

a toxicidade é neurotoxicidade grave ou é neurotoxicitia de grau 2 ou superior, neurotoxicidade grau 3 ou superior, neurotoxicidade grau 3 prolongada ou pelo menos prolongada ou é neurotoxicidade grau 4 ou 5; ou

a toxicidade é SLC grave ou compreende SLC grau 2 ou superior ou 3 ou superior.

[00939] 142. O método de qualquer uma das modalidades 129-141, em que a toxicidade é neurotoxicidade e a medida volumétrica da carga tumoral é SDP e o um ou mais analisados é selecionado dentre

LDH, IL-10, IL-15, IL-15, IL-16, TNF-α e MIP-1β.

[00940] 143. O método de qualquer uma das modalidades 129-141, em que a toxicidade é neurotoxicidade e um ou mais analisados são avaliados e os analisados são selecionados dentre LDH, Ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β.

[00941] 144. O método de qualquer uma das modalidades 129-141, em que a toxicidade é neurotoxicidade e um ou mais analisados são avaliados e os analisados são selecionados dentre IL-8, IL-10 e CXCL10.

[00942] 145. O método da modalidade 144, em que urotoxicidade é neurotoxicidade grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior.

[00943] 146. O método de qualquer uma das modalidades 129-141, em que a toxicidade é SLC e a uma ou mais medidas analíticas ou volumétricas da carga tumoral é selecionada entre LDH, SPD, CRP, d-dímero, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α.

[00944] 147. O método da modalidade 146, em que a SLC é uma SLC grave ou uma SLC grau 3 ou superior.

[00945] 148. O método de qualquer uma das modalidades 129-147, em que se o indivíduo for identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade, administrando ao indivíduo:

(a) (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente deve ser administrada (i) antes, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou

(b) uma terapia celular em dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou que não esteja associada ao risco de desenvolver

uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou a maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

(c) administrar ao indivíduo uma terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deva ser administrada a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão a hospital por um ou mais dias.

[00946] 149. O método da modalidade 148, em que o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo de receptor anti-IL6.

[00947] 150. O método da modalidade 149, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olocizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI -2634, ARGX-109, FE301 e FM101.

[00948] 151. O método da modalidade 148, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende um esteroide, opcionalmente dexametasona.

[00949] 152. O método de qualquer uma das modalidades 129-142 e 148-151, em que uma medida volumétrica é avaliada e a medida volumétrica é SDP e o nível limiar é ou está cerca de 30 cm^2, é ou está cerca de 40 cm^2, é ou é cerca de 50 cm^2, é ou é cerca de 60 cm^2, ou é ou está cerca de 70 cm^2.

[00950] 153. O método da modalidade 152, em que a medida volumétrica é SDP e o nível limiar é ou está cerca de 50 cm^2.

[00951] 154. O método de qualquer uma das modalidades129-151, em que o um ou mais analisados é ou compreende LDH e o nível limiar é ou está cerca de 300 unidades por litro, é ou é cerca de 400 unidades por litro, é ou é cerca de 500 unidades por litro ou é ou está

cerca de 600 unidades por litro.

[00952] 155. O método de qualquer uma das modalidades 154, em que o analisado é LDH e o nível limiar é ou está cerca de 500 unidades por litro.

[00953] 156. O método de qualquer uma das modalidades 109-155, em que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso em células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

[00954] 157. O método de qualquer uma das modalidades 109-156, em que a doença ou condição é um câncer.

[00955] 158. O método de qualquer uma das modalidades 109-157, em que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[00956] 159. O método de qualquer uma das modalidades 109-158, em que a doença ou condição é uma neoplasia de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin (LNH) e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB).

[00957] 160. O método de qualquer uma das modalidades 109-159, em que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

[00958] 161. O método de qualquer uma das modalidades 109-160, em que as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$.

[00959] 162. O método da modalidade 161, em que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo ou são autólogas ao indivíduo.

[00960] 163. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, o método compreendendo:

(a) entrar em contato com uma amostra biológica com um ou mais reagentes capazes de detectar ou que é específico para um

ou mais analisados, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL- 8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina, e dímero D (produto de degradação da fibrina),

em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com uma terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) selecionar um indivíduo em que:

(i) o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar, identificando assim um indivíduo que corre o risco de desenvolver uma toxicidade para a terapia celular; ou

(ii) o nível, quantidade ou concentração do analisado está abaixo de um nível limiar.

[00961] 164. O método da modalidade 163, em que:

(a) um indivíduo em (i) é selecionado para administrar ao indivíduo (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a célula terapia, em que a administração do agente deve ser administrada (i) antes, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após, o início da administração da terapia celular para o

indivíduo; e/ou

(b) um indivíduo em (i) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não está associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

(c) um indivíduo em (i) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular é de outra forma a ser administrada a pacientes em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[00962] 165. O método da modalidade 163 ou modalidade 164, em que um indivíduo em (i) é selecionado e o método compreende ainda:

(a) administrar ao indivíduo (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente é realizada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou

(b) administrar ao indivíduo uma terapia celular em dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos, e/ou a maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

(c) administrar ao indivíduo uma terapia celular ou uma

dose de células geneticamente modificadas de uma terapia celular que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave, ou não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave em uma maioria dos indivíduos e/ou maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

(d) administrar ao indivíduo uma terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve ser administrada de outra forma a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão a hospital por um ou mais dias.

[00963] 166. O método da modalidade 163 ou modalidade 164, em que:

(a) um indivíduo em (ii) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular, opcionalmente em dose não reduzida, opcionalmente em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias;

(b) um indivíduo em (ii) é selecionado para administrar ao indivíduo uma terapia celular, em que a terapia celular não compreende a administração, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja a febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou

(c) um indivíduo em (ii) é selecionado para administrar uma terapia celular em ambiente ambulatorial e/ou sem admissão do indivíduo no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou não admite o indivíduo no hospital por um ou mais dias.

[00964] 167. O método da modalidade 163, 164 ou 166, em que um

indivíduo em (ii) é selecionado, e o método compreende ainda administrar ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente em uma dose não reduzida, opcionalmente em ambulatório ou sem internação no hospital por um ou mais dias.

[00965] 168. O método de qualquer uma das modalidades 163, 164, 166 e 167, em que um indivíduo em (ii) é selecionado, e o método compreende ainda administrar ao indivíduo a terapia celular, em que:

a administração da terapia celular não compreende administrar, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade diferente da febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou

a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao paciente em regime ambulatorial e/ou sem admissão do paciente no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do paciente no hospital hospital por um ou mais dias.

[00966] 169. Método de tratamento, compreendendo:

(a) testar uma amostra biológica para o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, em que a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento, opcionalmente com uma terapia celular, sendo a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante para o tratamento de uma doença ou condição, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina); e

(b) seguir ou com base nos resultados do ensaio,

administrar ao indivíduo a terapia celular e, opcionalmente, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade.

[00967] 170. Método de tratamento de um indivíduo com ou suspeito de ter uma doença ou condição, o método compreendendo:

(1) administrar ao indivíduo uma terapia celular que compreende uma dose ou composição de engenharia genética que expressa um receptor recombinante para tratamento ou que reconhece especificamente a doença ou condição e, opcionalmente, (2) administrar ainda ao indivíduo um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade, em que:

a administração é realizada a seguir ou é realizada de uma maneira com base nos resultados da avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento, em que:

(a) os um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreendem um parâmetro associado ou correlacionado com, ou que é um substituto para a carga da doença ou condição no indivíduo, cujos parâmetros opcionalmente compreendem um ou mais analisados e/ou um ou mais medição volumétrica ou outra do corpo,

(b) a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreende a avaliação de uma quantidade ou nível de, em uma amostra biológica que é ou está de uma amostra obtida do indivíduo, um nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular, em que a amostra é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e, opcionalmente, antes da aférese ou antes da fabricação das células para

administração e/ou o um ou mais analisado está associado à carga da doença e/ou o um ou mais analisado é selecionado a partir de LDH, ferritina, PCR, IL-6, IL-7, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL- 16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina); e/ou

(c) a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento opcionalmente compreende a avaliação de uma medida volumétrica da doença ou condição no indivíduo, que opcionalmente é uma medida obtida por imagem, opcionalmente uma soma das dimensões do produto (SDP), ou outras medições volumétricas, opcionalmente com base em imagens de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética ou outras imagens do corpo, realizadas antes do tratamento e, opcionalmente, antes da aférese ou fabricação de células.

[00968] 171. O método da modalidade 170, em que a referida avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreende a análise de um ou mais analisados, que compreende detecção que opcionalmente compreende o contato de um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o (s) analisado (s) com a amostra biológica e determinação do nível, quantidade ou concentração do (s) analisado (s) na amostra biológica.

[00969] 172. O método da modalidade 170 ou modalidade 171, em que a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreende (A) a avaliação de, em uma amostra biológica que é ou está de uma amostra obtida do indivíduo antes do tratamento e/ou antes da aférese ou processamento celular, um nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, opcionalmente associados à carga da doença, e (B) avaliação de uma medida volumétrica da carga da doença, em que a medida da carga da doença é opcionalmente uma soma do produto resultado de dimensões (SDP), ou outras

medições volumétricas, opcionalmente com base em imagens de TC e/ou ressonância magnética ou outras imagens do corpo e/ou são realizadas antes do tratamento, da aférese ou da fabricação do produto celular.

[00970] 173. O método de qualquer uma das modalidades 169-172, em que, se o nível, quantidade ou concentração e/ou medida, ou combinação dos mesmos, resultante de ou da avaliação pré-tratamento, é igual ou superior a um limiar:

a administração compreende a administração adicional ao indivíduo do agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade, opcionalmente, em que a administração adicional é realizada (i) antes de (ii) dentro de um, dois ou três dias após, ou dentro de quatro cinco ou seis dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou

a terapia celular administrada ao indivíduo é administrada (A) em uma dose reduzida em comparação com se o nível, quantidade ou concentração e/ou medida, ou combinação dos mesmos, estiver abaixo do nível limiar, ou (B) em uma dose que não seja associado ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou não está associado ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou na maioria dos indivíduos com uma doença ou condição de que o indivíduo tem ou é suspeito ter, após administração da terapia celular, ou (C) em uma dose reduzida em comparação com a dose máxima tolerada ou a dose aprovada ou a dose máxima aprovada, para uso em indivíduos com a doença ou condição ou para o tratamento da doença ou condição; e/ou

a administração ao indivíduo da terapia celular é realizada ou é especificada para ser realizada em ambiente hospitalar e/ou com

admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular é diferente, se o nível, quantidade, concentração, medida ou combinação está abaixo do limite ou não é avaliado, a ser administrado em pacientes ambulatoriais ou sem admissão no hospital por um ou mais dias ou durante a noite.

[00971] 174. O método de qualquer uma das modalidades 169-173, em que, se o nível, quantidade ou concentração e/ou medida, ou combinação dos mesmos, resultante de ou obtido através da avaliação pré-tratamento, está abaixo de um nível limiar:

a administração da terapia celular não compreende a administração, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade diferente de febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou

a administração da terapia celular deve ser, ou pode ser, administrada ao paciente em regime ambulatorial e/ou sem admissão do paciente no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do paciente ao hospital por um ou mais dias; e/ou

a terapia celular administrada ao indivíduo é administrada (A) em uma dose, opcionalmente, uma quantidade de células T ou células T modificadas ou células T de um fenótipo especificado, que é maior do que o que seria administrado se o nível, quantidade ou concentração e/ou medida, ou combinação dos mesmos, igual ou superior ao limiar, ou (B) em uma dose, opcionalmente, uma quantidade de células T ou células T modificadas ou células T de um fenótipo especificado, que é ou está aproximadamente o máximo tolerado dose ou a dose máxima, aprovada para uso no tratamento de indivíduos com a doença ou condição.

[00972] 175. Método de tratamento profilático, que compreende a

administração, a um indivíduo, de um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento opcionalmente com uma terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante para o tratamento de uma doença ou condição; e

o indivíduo foi identificado como em risco de desenvolver uma toxicidade após ou com base na avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento, em que:

(a) os um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreendem um parâmetro associado ou correlacionado com, ou que é um substituto para a carga da doença ou condição no indivíduo, cujos parâmetros opcionalmente compreendem um ou mais analisados e/ou um ou mais medição volumétrica ou outra, ou

(b) a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreende a avaliação de uma quantidade ou nível de, em uma amostra biológica que é ou está de uma amostra obtida do indivíduo, um nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica obtida de ou de uma amostra de um indivíduo, para o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreendendo o recombinante receptor e/ou referidas células modificadas, em que:

(i) os um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreendem um parâmetro associado ou correlacionado com, ou que é um substituto para a carga da doença ou condição no indivíduo,

cujos parâmetros opcionalmente compreendem um ou mais analisados se/ou uma ou mais medidas volumétricas ou outras medidas corporais,

(ii) a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreende a avaliação de uma quantidade ou nível de, em uma amostra biológica que é ou está de uma amostra obtida do indivíduo, um nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular, em que a amostra é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e, opcionalmente, antes da aférese ou antes da fabricação das células para administração e/ou o um ou mais analisado está associado à carga da doença e/ou o um ou mais analisado é selecionado a partir de LDH, ferritina, PCR, IL-6, IL-7, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL- 16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perfurina e dímero D (produto de degradação da fibrina); e/ou

(ii) a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento opcionalmente compreende a avaliação de uma medida volumétrica da doença ou condição no indivíduo, que opcionalmente é uma medida obtida por imagem, opcionalmente uma soma das dimensões do produto (SDP), ou outras medições volumétricas, opcionalmente com base em imagens de tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética ou outras imagens do corpo, realizadas antes do tratamento e, opcionalmente, antes da aférese ou fabricação de células; ou

em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[00973] 176. O método da modalidade 175, em que o referido

ensaio compreende detecção que opcionalmente compreende o contato de um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica e/ou em que o agente é administrado ao indivíduo se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra estiver em um nível limiar ou acima dele e, opcionalmente, em que o agente é administrado (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo.

[00974] 177. O método da modalidade 175 ou modalidade 176, em que a avaliação de um ou mais parâmetros de pré-tratamento compreende (A) a avaliação de, em uma amostra biológica que é ou está de uma amostra obtida do indivíduo antes do tratamento e/ou antes da aférese ou processamento celular, um nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados, opcionalmente associados à carga da doença, e (B) avaliação de uma medida volumétrica da carga da doença, em que a medida da carga da doença é opcionalmente uma soma do produto resultado de dimensões (SDP), ou outras medições volumétricas, opcionalmente com base em imagens de TC e/ou ressonância magnética ou outras imagens do corpo e/ou são realizadas antes do tratamento, da aférese ou da fabricação do produto celular.

[00975] 178. O método de qualquer uma das modalidades 169-177, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração ou medida e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração ou medida do analisado ou parâmetro em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica que

expressa o receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[00976] 179. O método de qualquer uma das modalidades 169-178, em que o reagente é uma molécula de ligação que se liga especificamente ao analisado.

[00977] 180. O método de qualquer uma das modalidades 169-179, em que o reagente é um anticorpo ou um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo.

[00978] 181. O método de qualquer uma das modalidades 169-180, em que a amostra biológica é ou está obtida a partir de uma amostra de sangue, plasma ou soro.

[00979] 182. O método de qualquer uma das modalidades 169-181, em que, ao analisar ou avaliar as células, o analisado compreende um imunoensaio.

[00980] 183. O método de qualquer uma das modalidades 169-182, em que a toxicidade compreende neurotoxicidade ou síndrome de liberação de citocinas (SLC), opcionalmente neurotoxicidade ou SLC grau 1 ou superior.

[00981] 184. O método de qualquer uma das modalidades 169-183, em que:

a toxicidade compreende neurotoxicidade grave e/ou compreende uma neurotoxicidade grau 2 ou superior, uma neurotoxicidade grau 3 ou superior, pelo menos uma neurotoxicidade grau 3 prolongada ou é igual ou superior a neurotoxicidade grau 4 ou 5; e/ou

a toxicidade compreende SLC grave e/ou compreende SLC grau 2 ou superior ou SLC grau 3 ou superior.

[00982] 185. O método de qualquer uma das modalidades 169-184,

em que a toxicidade está associada ao edema cerebral.

[00983] 186. O método de qualquer uma das modalidades 169-185, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende um ou mais esteroides; um antagonista ou inibidor de um receptor de citocina ou citocina selecionado entre IL-10, IL-10R, IL-6, receptor de IL-6, IFNγ, IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1β, CCR5, TNFalfa, TNFR1, IL-1 e IL-1Ralfa/IL-1beta; ou um agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais.

[00984] 187. O método da modalidade 186, em que o antagonista ou inibidor é ou compreende um agente selecionado dentre um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo e um ácido nucleico.

[00985] 188. O método de qualquer uma das modalidades 169-187, em que o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo de receptor anti-IL6.

[00986] 189. O método de qualquer uma das modalidades 169-188, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 e FM101.

[00987] 190. O método de qualquer uma das modalidades 169-189, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende tocilizumabe.

[00988] 191. O método de qualquer uma das modalidades 169-190, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende siltuximabe.

[00989] 192. O método da modalidade 186, em que o esteroide é ou compreende dexametasona.

[00990] 193. O método da modalidade 186, em que o agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células

microgliais é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, um inibidor da NADPH oxidase (NOX2), um bloqueador dos canais de cálcio, um bloqueador dos canais de sódio, inibe GM-CSF, inibe CSF1R, liga-se especificamente a CSF-1, liga-se especificamente a IL-34, inibe a ativação do fator nuclear capa B (NF-κB), ativa um receptor CB2 e/ou é um agonista de CB2, um inibidor da fosfodiesterase, inibe o microRNA-155 (miR-155) ou regula positivamente o microRNA-124 (miR-124).

[00991] 194. O método da modalidade 193, em que o agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a ativação ou função de células microgliais é uma molécula pequena, peptídeo, proteína, anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno, um anticorpo mimético, um aptâmero ou um núcleo molécula de ácido.

[00992] 195. O método da modalidade 193 ou modalidade 194, em que o agente é selecionado dentre minociclina, naloxona, nimodipina, Riluzole, MOR103, lenalidomida, um canabinoide (opcionalmente WIN55 ou 212-2), imunoglobulina intravenosa (IVIg), ibudilaste, ácido nucleico bloqueado anti-miR-155 (LNA), MCS110, PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003.

[00993] 196. O método de qualquer uma das modalidades 193-195, em que o agente é um inibidor do receptor de fator 1 estimulador de colônia (CSF1R).

[00994] 197. O método de qualquer uma das modalidades 193-196, em que o agente é selecionado dentre:

PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495,

Ki20227, BLZ945 ou um sal farmacêutico ou profármaco do mesmo;

emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003 ou é um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; ou uma combinação de qualquer dos itens anteriores.

[00995] 198. O método de qualquer uma das modalidades 193-197, em que o inibidor é PLX-3397.

[00996] 199. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-198, em que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

[00997] 200. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-199, em que a doença ou condição é um câncer.

[00998] 201. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-200, em que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[00999] 202. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-201, em que a doença ou condição é uma malignidade de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), não-Hodgkin linfoma (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

[001000] 203. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-202, em que o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (AMCB), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (receptor tirosina cinase erbB2), L1 -CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína 2 epitelial (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (GEP-40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor fetal de acetilcolina, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R-alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio

de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado a melanoma (MAGE) -A1, MAGE- A3, MAGE-A6, antígeno de melanoma preferencialmente expresso (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, Receptor de IL-13 alfa 2 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, receptores VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes NKG2D, CD44v6, antígeno duplo, antígeno testador de câncer, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (GD2O), CE7, Tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, Receptor Acoplado à Proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno.

[001001] 204. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-203, em que o receptor recombinante é um receptor de células T ou um receptor funcional de não células T.

[001002] 205. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-204, em que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

[001003] 206. O método da modalidade 205, em que o RAQ compreende um domínio extracelular de reconhecimento de antígeno que se liga especificamente ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular compreendendo um ITAM, em que opcionalmente, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio intracelular de uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ); e/ou em que o RAQ compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora, que opcionalmente compreende um domínio de sinalização de CD28 ou 4-

1BB.

[001004] 207. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-206, em que as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$.

[001005] 208. O método da modalidade 207, em que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo.

[001006] 209. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-208, em que a terapia celular compreende a administração de ou de cerca de 1 x 10^5 a 1 x 10^8 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), de ou de cerca de 5 x 10^5 a 1 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs) ou de ou de cerca de 1 x 10^6 a 1 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), cada uma inclusive.

[001007] 210. O método de qualquer uma das modalidades 1 - 23 e 109-209, em que a terapia celular compreende a administração de não mais de 1 x 10^8 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), não mais do que 1 x 10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), não mais do que 0,5 x 10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), não mais do que 1 x 10^6 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), não mais do que 0,5 x 10^6 células de expressão de receptores recombinantes totais, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs).

[001008] 211. O método de qualquer uma das modalidades 109-210, em que a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende menos que ou menos que cerca de 5 x 10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, opcionalmente células RAQ$^+$, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como menores ou menores do que cerca de 2,5 x 10^7, menores ou menores do que cerca de 1,0 x 10^7, menores ou menores do que 5,0 x 10^6, menores ou menores do que cerca de 1,0 x 10^6, menores ou menores do que cerca de 5,0 x 10^5 ou menores ou iguais a cerca de 1 x 10^5 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ$^+$, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs) .

[001009] 212. O método de qualquer uma das modalidades 109-211, em que a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende de ou de cerca de 1 x 10^5 a 5 x 10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, opcionalmente células RAQ+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como 1 x 10^5 a 2,5 x 10^7, 1 x 10^5 a 1,0 x 10^7, 1 x 10^5 a 5,0 x 10^6, 1 x 10^5 a 1,0 x 10^6, 1,0 x 10^5 a 5,0 x 10^5, 5,0 x 10^5 a 5 x 10^7, 5 x 10^5 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^5 a 1,0 x 10^7, 5 x 10^5 a 5,0 x 10^6, 5 x 10^5 a 1,0 x 10^6, 1,0 x 10^6 a 5 x 10^7, 1 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 1 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1 x 10^6 a 5,0 x 10^6, 5,0 x 10^6 a 5 x 10^7, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1,0 x 10^7 a 5 x 10^7, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 ou 2,5 x 10^7 a 5 x 10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, opcionalmente células RAQ$^+$, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs))

[001010] 213. O método de qualquer uma das modalidades 109-212, em que as células modificadas são autólogas ao indivíduo.

[001011] 214. O método de qualquer uma das modalidades 109-213,

em que as células modificadas são alogênicas ao indivíduo.

[001012] 215. O método de qualquer uma das modalidades 109-214, em que o reagente é marcado de forma detectável, opcionalmente marcado por fluorescência.

[001013] 216. O método de qualquer uma das modalidades 163-215, em que o um ou mais analisados é LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, IFN-alfa2, MCP-1 e MCP-1beta.

[001014] 217. O método de qualquer uma das modalidades 163-215, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-8, IL-10, TNF-α, MCP-1 e MIP-1beta, e a toxicidade é neurotoxicidade.

[001015] 218. O método de qualquer uma das modalidades 163-215, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de IL-8 e IL-10 e a toxicidade é neurotoxicidade, neurotoxicidade opcionalmente grave ou neurotoxicidade grau 3 ou superior.

[001016] 219. O método de qualquer uma das modalidades 163-215, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), D-dímero (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, MIP-1α e MIP-1β e a toxicidade é SLC ou neurotoxicidade.

[001017] 220. O método de qualquer uma das modalidades 109-219, em que o um ou mais analisados é ou compreende LDH.

[001018] 221. Artigo de fabricação que compreende uma ou mais doses de uma terapia celular, cada dose compreendendo células que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam que:

a dose das células deve ser administrada a um indivíduo com ou identificado como portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), o LNH selecionado a partir de linfoma difuso de grandes células B

(LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0 ou 1; e

as instruções especificam a administração de um número de células T ou de células de um fenótipo especificado ou especificam a administração de uma quantidade ou volume de uma ou mais formulações correspondentes ou contendo o referido número especificado de células, em que o número especificado de células compreende entre ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive, entre ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ, a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ, a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ, entre ou cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ8 e a ou cerca de 5 x 10^7 células T com expressão em $CD8^+$ RAQ, inclusive, entre cerca de 2,5 x 10^7 células T com expressão em RAQ e a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T com expressão em $CD8^+$ RAQ, ou a ou cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ $CD8^+$, a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ, ou a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T de expressão de RAQ $CD8^+$ ou de populações viáveis de qualquer dos itens anteriores.

[001019] 222. O artigo de fabricação da modalidade 221, em que as instruções especificam a administração da terapia celular a uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam RAQ para as células $CD8^+$ ou especificam a administração de quantidades de volumes da (s) formulação (ões) correspondente (s) a essa relação definida, ou compreende uma formulação com as células nessa relação ou

compreende as células nessa relação que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é opcionalmente aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1 .

[001020] 223. Artigo de fabricação que compreende uma terapia celular, ou uma de uma pluralidade de composições de uma terapia celular, compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ), e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam:

a dose de células T deve ser administrada em uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1; e

a dose das células deve ser administrada a um indivíduo com ou identificado como portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), o LNH selecionado a partir de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B.

[001021] 224. Artigo de fabricação que compreende uma terapia celular, ou uma de uma pluralidade de composições de uma terapia celular, compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam:

a dose de células deve ser administrada a um indivíduo com ou identificado como portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), opcionalmente um LNH selecionado a partir de LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado

em indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B);

a dose de células T a ser administrada compreende entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive; e

a dose de células T deve ser administrada em uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1.

[001022] 225. O artigo de fabricação da modalidade 222 ou modalidade 223, em que as instruções especificam ainda que a terapia celular deve ser administrada a um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2 e/ou que é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

[001023] 226. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-225, em que:

as instruções especificam que a administração é para um indivíduo que não recebeu, imediatamente antes da administração da dose das células ou dentro ou aproximadamente um mês da dose das células, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade; e/ou

as instruções não especificam que a administração a um indivíduo que, antes do início da administração da dose das células, tenha recebido um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou não foi administrado um esteroide, opcionalmente dexametasona; e/ou

as instruções não especificam a administração de um

agente que é um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, um esteroide, opcionalmente dexametasona e/ou um agente com a finalidade de reduzir profilaticamente o risco de ou tratamento de SLC ou neurotoxicidade e/ou não especifica a administração do referido agente dentro de um período de tempo após a administração da dose de células, período de tempo opcional em aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5 dias ou opcionalmente a ou cerca de 6, 7, 8, 9, 10, 11 dias ou, opcionalmente, 1, 2, 3 ou 4 semanas e/ou não especifica a administração do referido agente antes da exibição do indivíduo, ou a menos que o indivíduo apresente um sinal ou sintoma de neurotoxicidade e/ou SLC, opcionalmente diferente de febre, opcionalmente em que a febre não é uma febre prolongada ou a febre é ou foi reduzida ou reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético; e/ou

as instruções especificam a administração da dose celular em nível ambulatorial e/ou sem a admissão do paciente em um hospital e/ou sem pernoite no hospital e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite no hospital, opcionalmente, a menos que o fator de risco específico ao indivíduo ou às células do indivíduo é identificado de outra forma nas instruções ou informações do artigo ou opcionalmente, a menos ou até que o indivíduo apresente febre prolongada ou febre reduzida ou não reduzida ou reduzida em mais de 1 ºC após tratamento com antipirético.

[001024] 227. O artigo de fabricação da modalidade 226, em que as instruções especificam ainda que, se, após a administração da dose celular em nível ambulatorial, sem a necessidade de admissão ou permanência durante a noite em um hospital, o indivíduo exibirá febre prolongada ou febre que é ou não foi reduzido ou não foi reduzido em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, o indivíduo deve ser internado no hospital ou para pernoite no hospital e/ou deve ser

administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

[001025] 228. O artigo de fabricação da modalidade 226 ou modalidade 227, em que o agente é ou compreende um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou um esteroide, opcionalmente dexametasona.

[001026] 229. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-228, em que as instruções especificam que o indivíduo possui um LDGCB caracterizado como *de novo* ou transformado a partir de uma doença indolente e/ou não possui um LDGCB transformado a partir de MZL e CLL (Richter).

[001027] 230. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-229, em que as instruções especificam o indivíduo não tem linfoma de grandes células B mediastinais primário (LCBMP).

[001028] 231. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-230, em que as instruções especificam a administração das células em um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um linfoma associado ou envolvendo o envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

[001029] 232. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-231, em que as instruções especificam a administração da terapia celular é para um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um linfoma de duplo/triplo golpe, é ou foi identificado como tendo um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário; que não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior; e/ou recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após o recebimento de um transplante autólogo de células-tronco (TACT).

[001030] 233. O artigo de fabricação de qualquer uma das

modalidades 221-232, em que as instruções especificam a administração adicional a um indivíduo de um agente terapêutico ou terapia adicional, opcionalmente diferente de uma terapia celular, opcionalmente diferente de terapia de células T RAQ$^+$.

[001031] 234. O artigo de fabricação da modalidade 233, em que o agente terapêutico ou terapia adicional é um agente para o tratamento do LNH ou malignidade e/ou aumenta a persistência, atividade e/ou eficácia da dose de células.

[001032] 235. O artigo de fabricação da modalidade 233 ou modalidade 234, em que as instruções especificam a administração do agente terapêutico ou terapia adicional está em um indivíduo que não exibe uma resposta, opcionalmente não exibe uma RC ou RO, à terapia celular dentro 1 mês, dentro de 2 meses ou dentro de 3 meses após a administração da dose das células.

[001033] 236. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 233-235, em que as instruções especificam a administração do agente terapêutico ou terapia adicional está em um indivíduo:

que é ou foi identificado como tendo doença estável ou progressiva (DE/DP) após o tratamento com uma terapia anterior, opcionalmente uma terapia anterior com um agente quimioterapêutico;

que é ou foi identificado com um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 2;

que é ou foi identificado como tendo um linfoma folicular transformado (tLF); ou

que é ou foi identificado como tendo um LDGCB transformado de MZL e CLL.

[001034] 237. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 233-236, em que as instruções especificam o agente terapêutico ou terapia adicional para administração antes, com ou ao

mesmo tempo e/ou subsequente ao início da administração da dose de células.

[001035] 238. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-237, em que o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é um 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula primária de sinalização contendo ITAM, que opcionalmente é um CD3zeta.

[001036] 239. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-238, em que o antígeno é um antígeno de célula B, que opcionalmente é CD19.

[001037] 240. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-239, compreendendo ainda instruções para uso com, após ou em conexão com uma terapia de eliminação de linfonodos, a terapia de eliminação de linfáticos opcionalmente compreendendo fludarabina e/ou ciclofosfamida.

[001038] 241. O artigo de fabricação da modalidade 240, em que a terapia para linfonodos compreende a administração de ciclofosfamida em cerca de 200-400 mg/m^2, opcionalmente a ou cerca de 300 mg/m^2, inclusive, e/ou fludarabina em cerca de 20-40 mg/m^2, opcionalmente 30 mg/m^2, diariamente por 2-4 dias, opcionalmente por 3 dias.

[001039] 242. O artigo de fabricação da modalidade 240 ou modalidade 241, em que a terapia linfodepletora compreende a administração de ciclofosfamida a ou cerca de 300 mg/m^2 e fludarabina a cerca de 30 mg/m^2 diariamente por 3 dias.

[001040] 243. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-242, em que as instruções especificam ainda que a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao indivíduo em ambiente ambulatorial e/ou sem admissão do indivíduo

no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou fica sem admissão do indivíduo no hospital por um ou mais dias, opcionalmente, a menos ou até que o indivíduo apresente febre prolongada ou febre que seja ou não tenha sido reduzida ou não reduzida por mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético.

[001041] 244. O artigo de fabricação da modalidade 243, em que se o indivíduo exibir febre prolongada ou febre reduzida ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, as instruções especificam ainda mais do que o indivíduo deve ser admitido no hospital ou para pernoite em um hospital e/ou deve ser administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

[001042] 245. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-244, em que as instruções especificam ainda mais a terapia celular é para administração parenteral, opcionalmente administração intravenosa.

[001043] 246. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-245, em que a terapia celular compreende células T primárias obtidas de um indivíduo.

[001044] 247. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-246, em que as células T são autólogas ao indivíduo.

[001045] 248. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-246, em que as células T são alogênicas ao indivíduo.

[001046] 249. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-248, em que o artigo de fabricação compreende uma dentre uma pluralidade de composições da terapia celular que compreende uma primeira composição de células geneticamente modificadas compreendendo células T $CD4^+$ ou células T $CD8^+$, em

que as instruções especificam que a primeira composição é para uso com uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ ou as células T $CD8^+$, opcionalmente em que as células da primeira composição e as células da mesma composição são do mesmo indivíduo.

[001047] 250. O artigo de fabricação da modalidade 249, em que as instruções especificam a primeira composição e a segunda composição devem ser administradas a uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, que opcionalmente, a relação é de aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

[001048] 251. O artigo de fabricação da modalidade 250, em que a relação definida é ou está aproximadamente 1 : 1.

[001049] 252. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-251, em que a composição compreende ainda um crioprotetor e/ou o artigo inclui ainda instruções para descongelar a composição antes da administração ao indivíduo.

[001050] 253. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 249-252, em que as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ e a composição que compreende as células T $CD8^+$ com 0 a 12 horas de intervalo, 0 a 6 horas de intervalo ou 0 a 2 horas separados.

[001051] 254. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 249-253, em que as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ e a composição que compreende as células T $CD8^+$ não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais do que 5

minutos.

[001052] 255. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 249-254, em que as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD4^+$ antes de administrar a composição que compreende as células $CD8^+$.

[001053] 256. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 249-254, em que as instruções especificam a administração da composição que compreende as células T $CD8^+$ antes de administrar a composição que compreende as células $CD4^+$.

[001054] 257. Artigo de fabricação que compreende um ou mais reagentes capazes de detectar um ou mais analisados e instruções para usar o reagente para testar uma amostra biológica de um indivíduo que é candidato ao tratamento, opcionalmente com uma terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perfurina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[001055] 258. O artigo de fabricação da modalidade 257, compreendendo ainda a terapia celular e/ou compreendendo ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o tratamento com a terapia celular.

[001056] 259. O artigo de fabricação da modalidade 257 ou modalidade 258, compreendendo ainda um ou mais agentes ou tratamentos para o tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e/ou instruções para a administração de um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução

ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade no indivíduo.

[001057] 260. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-259, em que as instruções especificam ainda, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar para o analisado:

administrar ao indivíduo um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após, o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou

administrar ao indivíduo a terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou não está associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou a maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

administrar ao indivíduo a terapia celular em ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve ser administrada a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[001058] 261. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-259, em que as instruções especificam ainda, se o nível, quantidade ou concentração do analisado está abaixo de um nível limiar para o analisado, administrando ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente em uma dose não reduzida, opcionalmente em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[001059] 262. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-261, em que as instruções especificam ainda a administração da terapia celular ao indivíduo e em que as instruções especificam ainda, se o nível, quantidade ou concentração do analisado e, está abaixo de um nível limiar:

a administração da terapia celular não compreende a administração, antes ou concomitantemente com a administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal de sintoma de uma toxicidade diferente da febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade; e/ou

a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao paciente em regime ambulatorial e/ou sem admissão do paciente no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do paciente no hospital hospital por um ou mais dias.

[001060] 263. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-262, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível médio, quantidade ou concentração e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[001061] 264. Artigo de fabricação compreendendo:

uma terapia celular, a referida terapia celular opcionalmente compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente

modificadas que expressam um receptor recombinante, e

instruções para administrar a terapia celular após ou com base nos resultados de uma avaliação, em uma amostra biológica do nível, ou quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, sendo a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da célula terapia e/ou a referida amostra biológica que não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação de fibrina).

[001062] 265. O artigo de fabricação da modalidade 264, em que a referida avaliação compreende detecção que opcionalmente compreende o contato de um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica.

[001063] 266. O artigo de fabricação da modalidade 265, compreendendo ainda o reagente e/ou compreendendo ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o reagente para detectar o analisado.

[001064] 267. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 264-266, compreendendo ainda um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e/ou instruções para a administração de um ou mais agentes ou tratamentos para tratamento, prevenção, atraso, redução ou atenuação do desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade no indivíduo.

[001065] 268. O artigo de fabricação de qualquer uma das

modalidades 264-267, em que as instruções para administrar a terapia celular especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar:

administrar ao indivíduo um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii)) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da administração da composição celular terapêutica ou das células geneticamente modificadas; e/ou

administrar ao indivíduo a terapia celular em uma dose reduzida ou em uma dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou não está associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou a maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

administrar ao indivíduo a terapia celular em ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deve ser administrada a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[001066] 269. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 264-268, em que as instruções para administrar a terapia celular especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra está abaixo de um nível limiar, administrando ao indivíduo a célula terapia, opcionalmente em dose não reduzida, opcionalmente em regime ambulatorial ou sem admissão no hospital por um ou mais dias.

[001067] 270. O artigo de fabricação de qualquer uma das

modalidades 264-269, em que as instruções especificam ainda a administração da terapia celular para o indivíduo e em que as instruções especificam ainda, se o nível, quantidade ou concentração do analisado está abaixo de um nível limiar:

não administrar, antes ou simultaneamente à administração da terapia celular e/ou antes do desenvolvimento de um sinal ou sintoma de uma toxicidade que não seja a febre, um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar ou atenuar o desenvolvimento da toxicidade ; e/ou

a administração da terapia celular deve ser ou pode ser administrada ao paciente em regime ambulatorial e/ou sem admissão do paciente no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do paciente no hospital por um ou mais dias.

[001068] 271. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 264-270, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do nível, quantidade ou concentração média e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[001069] 272. Artigo de fabricação que compreende um agente capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e instruções para administrar o agente após ou com base nos resultados de uma avaliação em uma amostra biológica do nível, quantidade ou

concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-alfa, IFN-gama, MCP-1, MIP-1beta, eotaxina, G-CSF, IL-1Ralfa, IL-1Rbeta, IP-10, perforina e dímero D (produto de degradação da fibrina).

[001070] 273. O artigo de fabricação da modalidade 272, em que a referida avaliação compreende detecção que opcionalmente compreende o contato de um reagente capaz de detectar direta ou indiretamente o analisado com a amostra biológica e determinar o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra biológica.

[001071] 274. O artigo de fabricação da modalidade 272 ou modalidade 273, em que as instruções especificam que o agente deve ser administrado i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) simultaneamente com e/ou (iv) na primeira febre após, o início da administração da terapia celular ao indivíduo e/ou ainda compreende instruções para uso antes, e/ou em conexão com o tratamento com terapia celular.

[001072] 275. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 272-274, em que a referida amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração do agente ou terapia celular.

[001073] 276. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-275, em que o reagente é uma molécula de ligação que se liga especificamente ao analisado.

[001074] 277. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-276, em que o reagente é um anticorpo ou um fragmento de ligação a antígeno do mesmo.

[001075] 278. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-277, em que a amostra biológica é ou está obtida de uma amostra de sangue, plasma ou soro.

[001076] 279. O artigo de fabricação de qualquer uma das

modalidades 272-278, compreendendo ainda o reagente para detectar o analisado e/ou compreendendo ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o reagente para detectar o analisado.

[001077] 280. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 272-279, compreendendo ainda a terapia celular e/ou compreendendo ainda instruções para uso com, antes e/ou em conexão com o tratamento com a terapia celular.

[001078] 281. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 272-280, em que as instruções para administrar o agente especificam, se o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra é igual ou superior a um nível limiar, administrando ao indivíduo o agente.

[001079] 282. O artigo de fabricação da modalidade 281, em que as instruções especificam ainda a administração de uma terapia celular ao indivíduo, em que a administração do agente deve ser realizada (i) antes de, (ii) dentro de um, dois ou três dias de (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo.

[001080] 283. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 272-282, em que as instruções para administrar o agente especificam, se o nível, quantidade ou concentração está abaixo do nível limiar que administra ao indivíduo a terapia celular, opcionalmente. Em que as instruções especificam a célula a terapia deve ser ou pode ser administrada ao paciente em regime ambulatorial e/ou sem a admissão do paciente no hospital durante a noite ou por um ou mais dias consecutivos e/ou sem admissão do paciente no hospital por um ou mais dias.

[001081] 284. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 272-283, em que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % do

nível, quantidade ou concentração média e/ou está dentro de um desvio padrão do nível médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante, em que cada um dos indivíduos do grupo passou a desenvolver uma toxicidade após receber uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

[001082] 285. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-284, em que a análise ou avaliação de células para o analisado é realizada por um imunoensaio.

[001083] 286. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-285, em que a toxicidade compreende neurotoxicidade ou síndrome de liberação de citocinas (SLC), opcionalmente neurotoxicidade ou SLC grau 1 ou superior.

[001084] 287. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-286, em que:

a toxicidade compreende neurotoxicidade grave e/ou compreende uma neurotoxicidade grau 2 ou superior, uma neurotoxicidade grau 3 ou superior, pelo menos uma neurotoxicidade grau 3 prolongada ou é igual ou superior a neurotoxicidade grau 4 ou 5; e/ou

a toxicidade compreende SLC grave e/ou compreende SLC grau 2 ou superior ou SLC grau 3 ou superior.

[001085] 288. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-287, em que a toxicidade está associada ao edema cerebral.

[001086] 289. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-288, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende um ou mais de um esteroide; um antagonista ou inibidor

de um receptor de citocina ou citocina selecionado entre IL-10, IL-10R, IL-6, receptor de IL-6, IFNγ, IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1β, CCR5, TNFalfa, TNFR1, IL-1 e IL-1Ralfa/IL-1beta; ou um agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais.

[001087] 290. O artigo de fabricação da modalidade 289, em que o antagonista ou inibidor é ou compreende um agente selecionado dentre um anticorpo ou fragmento de ligação ao antígeno, uma molécula pequena, uma proteína ou peptídeo e um ácido nucleico.

[001088] 291. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-290, em que o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo de receptor anti-IL6.

[001089] 292. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-291, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 e FM101.

[001090] 293. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-292, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende tocilizumabe.

[001091] 294. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-293, em que o agente ou outro tratamento é ou compreende siltuximabe.

[001092] 295. O artigo de fabricação da modalidade 289, em que o esteroide é ou compreende dexametasona.

[001093] 296. O artigo de fabricação da modalidade 289, em que o agente capaz de prevenir, bloquear ou reduzir a atividade ou função das células microgliais é selecionado a partir de um agente anti-inflamatório, um inibidor da NADPH oxidase (NOX2), um bloqueador

do canal de cálcio, um bloqueador de canal de sódio, inibe GM-CSF, inibe CSF1R, liga-se especificamente a CSF-1, liga-se especificamente a IL-34, inibe a ativação do fator nuclear capa B (NF-κB), ativa um receptor CB2 e/ou é um agonista de CB2, um inibidor da fosfodiesterase, inibe o microRNA-155 (miR-155) ou regula positivamente o microRNA-124 (miR-124).

[001094] 297. O artigo de fabricação da modalidade 296, em que o agente capaz de impedir, bloquear ou reduzir a ativação ou função de células microgliais é uma molécula pequena, peptídeo, proteína, anticorpo ou fragmento de ligação a antígeno, um anticorpo mimético, um aptâmero ou uma molécula de ácido nucleico.

[001095] 298. O artigo de fabricação da modalidade 296 ou modalidade 297, em que o agente é selecionado dentre minociclina, naloxona, nimodipina, Riluzole, MOR103, lenalidomida, um canabinoide, opcionalmente WIN55 ou 212-2, imunoglobulina intravenosa (IVIg), ibudilaste, ácido nucleico bloqueado anti-miR-155 (LNA), MCS110, PLX-3297, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil) óxi) benzil) pirimidina-2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945, emactuzumabe, IMC-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003.

[001096] 299. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 296-298, em que o agente é um inibidor do receptor de fator 1 estimulador de colônia (CSF1R).

[001097] 300. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 296-299, em que o inibidor é selecionado dentre:

PLX-3397, PLX647, PLX108-D1, PLX7486, JNJ-40346527, JNJ28312141, ARRY-382, AC-708, DCC-3014, 5-(3-metóxi-4-((4-metoxibenzil)óxi)benzil)pirimidina -2,4-diamina (GW2580), AZD6495, Ki20227, BLZ945 ou um sal farmacêutico ou profármaco do mesmo;

emactuzumabe, IM C-CS4, FPA008, LY-3022855, AMG-820 e TG-3003 ou é um fragmento de ligação ao antígeno do mesmo; ou uma combinação de qualquer dos itens anteriores.

[001098] 301. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 296-300, em que o inibidor é PLX-3397.

[001099] 302. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-301, em que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

[001100] 303. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-302, em que a doença ou condição é um câncer.

[001101] 304. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-303, em que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

[001102] 305. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-304, em que a doença ou condição é uma neoplasia de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), não Linfoma de Hodgkin (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

[001103] 306. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 302-305, em que o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (AMCB), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (receptor tirosina cinase erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG -40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal,

GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R -alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE) -A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma preferencialmente expresso (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 da IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, N CAM, receptores VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes NKG2D, CD44v6, antígeno duplo, antígeno testador de câncer, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 acetilado (GD2O), CE7, tumor 1 de Wilms (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, receptor acoplado à proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno.

[001104] 307. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-306, em que o receptor recombinante é um receptor de células T ou um receptor funcional de não células T.

[001105] 308. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-307, em que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

[001106] 309. O artigo de fabricação da modalidade 308, em que o RAQ compreende um domínio de reconhecimento de antígeno extracelular que se liga especificamente ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular compreendendo um ITAM, em que opcionalmente, o domínio de sinalização intracelular compreende um domínio intracelular de um CD3- cadeia zeta (CD3); e/ou em que o RAQ compreende ainda uma região de sinalização coestimuladora,

que opcionalmente compreende um domínio de sinalização de CD28 ou 4-1BB.

[001107] 310. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 24-48 e 257-309, em que as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$.

[001108] 311. O artigo de fabricação da modalidade 310, em que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo.

[001109] 312. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-311, em que a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende menos que ou menos que cerca de 5×10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como menores ou menores do que cerca de $2,5 \times 10^7$, menores ou menores do que cerca de $1,0 \times 10^7$, menores ou menores do que $5,0 \times 10^6$, menores a menores do que $1,0 \times 10^6$, menores ou menores do que cerca de $5,0 \times 10^5$ ou menores ou iguais a cerca de 1×10^5 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs).

[001110] 313. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-312, em que a dose que não está associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave é ou compreende de ou de cerca de 1×10^5 a 5×10^7 células de expressão de receptores recombinantes totais, opcionalmente, células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs), como 1×10^5 a $2,5 \times 10^7$, 1×10^5 a $1,0 \times 10^7$, 1×10^5 a $5,0 \times 10^6$, 1×10^5 a $1,0 \times 10^6$, $1,0 \times 10^5$ a $5,0 \times 10^5$, $5,0 \times 10^5$ a 5×10^7, 5×10^5 a $2,5 \times 10^7$, 5×10^5 a $1,0 \times 10^7$, 5×10^5 a $5,0 \times 10^6$, 5×10^5 a $1,0 \times 10^6$, $1,0 \times 10^6$ a 5×10^7, 1×10^6 a $2,5 \times 10^7$, 1×10^6 a $1,0 \times 10^7$, 1×10^6 a $5,0 \times 10^6$, $5,0 \times$

10^6 a 5 x 10^7, 5 x 10^6 a 2,5 x 10^7, 5 x 10^6 a 1,0 x 10^7, 1,0 x 10^7 a 5 x 10^7, 1 x 10^7 a 2,5 x 10^7 ou 2,5 x 10^7 a 5 x 10^7 células de expressão de receptor recombinante totais, opcionalmente células RAQ^+, células T totais ou células mononucleares de sangue periférico totais (CMSPs).

[001111] 314. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-313, em que o reagente é marcado de forma detectável, opcionalmente marcado por fluorescência.

[001112] 315. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-314, em que o um ou mais analisados é LDH, ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, IFN-alfa2, MCP-1 e MCP-1beta.

[001113] 316. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 257-315, em que o um ou mais analisados é ou compreende LDH.

[001114] 317. O artigo de fabricação de qualquer uma das modalidades 221-316, em que:

o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta e opcionalmente compreende ainda um espaçador entre o domínio transmembranar e o scFv;

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um

domínio de sinalização de CD3zeta; ou

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um espaçador, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de um primário molécula de sinalização contendo ITAM, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta; e em que:

o espaçador é opcionalmente um espaçador de polipeptídeo que (a) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina ou uma versão modificada do mesmo ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, (b) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma articulação de IgG4, ou uma versão modificada da mesma e/ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos, e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma extracelular CD8 região, ou (c) tem 12 ou aproximadamente aminoácidos de comprimento e/ou compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente um IgG4 ou uma versão modificada do mesmo; ou (d) tem ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 1, uma sequência codificada pela SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, ou uma variante de qualquer dos itens anteriores tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência, ou (e) compreende ou consiste na fórmula X1PPX2P, em que X1 é glicina, cisteína ou arginina e X2 é cisteína ou treonina; e/ou

o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou

uma variante do mesmo com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o domínio de sinalização primário compreende a SEQ ID NO: 13 ou 14 ou 15 com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o scFv compreende uma sequência de CDRL1 de RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35), uma sequência de CDRL2 de SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) e/ou uma sequência de CDRL3 de GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) e/ou uma sequência de CDRH1 de DYGVS (SEQ ID NO: 38), uma sequência de CDRH2 de VIWGSETTYYNSALKS (SEQ ID NO: 39) e/ou uma sequência de CDRH3 de YAMDYWG (SEQ ID NO: 40) ou em que o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de FMC63 e uma região variável da cadeia leve de FMC63 e/ou uma sequência de CDRL1 de FMC63, uma sequência de CDRL2 de FMC63, uma sequência de CDRL3 de FMC63, uma sequência de CDRH1 de FMC63, uma sequência de CDRH2 de FMC63 e uma sequência de CDRH3 de FMC63 ou se liga ao mesmo epítopo que ou compete pela ligação com qualquer um dos anteriores, e opcionalmente em que o scFv compreende, por ordem, um VH, um ligante, opcionalmente compreendendo SEQ ID NO: 24, e um VL, e/ou o scFv compreende um ligante flexível e/ou compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 24.

[001115] 318. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 221-317, em que as instruções fornecem informações sobre um nível limiar, individualmente para cada um dos um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma resposta ao tratamento com a terapia celular.

[001116] 319. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 221-317, em que as instruções fornecem informações sobre um nível limiar, individualmente para cada um dos um ou mais analisados, que é indicativo de que um indivíduo é provavelmente exibirá uma resposta durável após a administração da terapia celular.

[001117] 320. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 221-317, em que as instruções fornecem informações sobre um nível limiar, individualmente para cada um dos um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma toxicidade após a administração da terapia celular.

VIII. DEFINIÇÕES

[001118] Os termos "polipeptídeo" e "proteína" são usados de forma intercambiável para se referir a um polímero de resíduos de aminoácidos, e não estão limitados a um comprimento mínimo. Os polipeptídeos, incluindo os receptores fornecidos e outros polipeptídeos, por exemplo, ligantes ou peptídeos, podem incluir resíduos de aminoácidos, incluindo resíduos de aminoácidos naturais e/ou não naturais. Os termos também incluem modificações pós-expressão do polipeptídeo, por exemplo, glicosilação, sialilação, acetilação e fosforilação. Em alguns aspectos, os polipeptídeos podem conter modificações em relação a uma sequência nativa ou natural, desde que a proteína mantenha a atividade desejada. Essas modificações podem ser deliberadas, como por meio de mutagênese sítio-dirigida, ou podem ser acidentais, como por meio de mutações de hospedeiros que produzem as proteínas ou erros devido à amplificação por PCR.

[001119] Quando aqui usado, um "indivíduo" é um mamífero, como um humano ou outro animal, e normalmente é humano. Em algumas modalidades, o indivíduo, por exemplo, paciente, a quem o agente ou agentes, células, populações de células ou composições são

administrados, é um mamífero, tipicamente um primata, como um humano. Em algumas modalidades, o primata é um macaco ou um símio. O indivíduo pode ser homem ou mulher e pode ter qualquer idade adequada, incluindo indivíduos infantis, juvenis, adolescentes, adultos e geriátricos. Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero não primata, como um roedor.

[001120] Quando aqui usado, "tratamento" (e variações gramaticais dos mesmos, como "tratar" ou "tratamento") refere-se à melhoria ou redução completa ou parcial de uma doença ou condição ou distúrbio, ou um sintoma, efeito adverso ou resultado, ou fenótipo associado a ele. Os efeitos desejáveis do tratamento incluem, entre outros, prevenção da ocorrência ou recorrência da doença, alívio dos sintomas, diminuição de quaisquer consequências patológicas diretas ou indiretas da doença, prevenção de metástases, diminuição da taxa de progressão da doença, melhoria ou paliação do estado da doença e remissão ou prognóstico melhorado. Os termos não implicam a cura completa de uma doença ou a eliminação completa de qualquer sintoma ou efeito (s) em todos os sintomas ou resultados.

[001121] Quando aqui usado, "retardar o desenvolvimento de uma doença" significa adiar, dificultar, retardar, retardar, estabilizar, suprimir e/ou postergar o desenvolvimento da doença (como o câncer). Esse atraso pode ser de duração variável, dependendo da história da doença e/ou do indivíduo a ser tratado. Em algumas modalidades, o atraso suficiente ou significativo pode, com efeito, abranger a prevenção, na medida em que o indivíduo não desenvolve a doença. Por exemplo, um câncer em estágio avançado, como o desenvolvimento de metástases, pode ser retardado.

[001122] "Prevenção", quando aqui usado, inclui o fornecimento de profilaxia com relação à ocorrência ou recorrência de uma doença em um indivíduo que pode estar predisposto à doença, mas ainda não foi

diagnosticado com a doença. Em algumas modalidades, as células e composições fornecidas são usadas para retardar o desenvolvimento de uma doença ou para retardar a progressão de uma doença.

[001123] Quando aqui usado, "suprimir" uma função ou atividade é reduzir a função ou atividade quando comparado com as mesmas condições, exceto por uma condição ou parâmetro de interesse, ou alternativamente, em comparação com outra condição. Por exemplo, as células que suprimem o crescimento do tumor reduzem a taxa de crescimento do tumor em comparação com a taxa de crescimento do tumor na ausência das células.

[001124] Uma "quantidade eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação, células ou composição farmacêutica, no contexto da administração, refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens/quantidades e por períodos de tempo necessários, para atingir a desejada resultado, como um resultado terapêutico ou profilático.

[001125] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente, por exemplo, uma formulação ou células farmacêuticas, refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para alcançar um resultado terapêutico desejado, como para o tratamento de uma doença, condição ou distúrbio e/ou efeito farmacocinético ou farmacodinâmico do tratamento. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar de acordo com fatores como o estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo e as populações de células administradas. Em algumas modalidades, os métodos fornecidos envolvem a administração de células e/ou composições em quantidades efetivas, por exemplo, quantidades terapeuticamente eficazes.

[001126] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários,

para atingir o resultado profilático desejado. Tipicamente, mas não necessariamente, uma vez que uma dose profilática é usada em indivíduos antes ou numa fase anterior da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor que a quantidade terapeuticamente eficaz. No contexto de menor carga tumoral, a quantidade profilaticamente eficaz em alguns aspectos será maior que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[001127] O termo "cerca de", quando aqui usado, refere-se à faixa de erro usual para o respectivo valor facilmente conhecido pela pessoa versada neste campo técnico. A referência a "cerca de" um valor ou parâmetro neste documento inclui (e descreve) modalidades que são direcionadas a esse valor ou parâmetro *per se*.

[001128] Quando aqui usadas, as formas singulares "um", "uma" e "o(a)" incluem referentes plurais, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Por exemplo, "um" ou "uma" significa "pelo menos um" ou "um ou mais".

[001129] Ao longo desta descrição, vários aspectos do indivíduo reivindicado são apresentados em um formato de intervalo. Deve-se entender que a descrição no formato de intervalo é meramente por conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível no escopo do objeto reivindicado. Por conseguinte, a descrição de um intervalo deve ser considerada como tendo divulgado especificamente todos os subintervalos possíveis, bem como valores numéricos individuais dentro desse intervalo. Por exemplo, quando é fornecido um intervalo de valores, entende-se que cada valor intermediário, entre o limite superior e inferior desse intervalo e qualquer outro valor declarado ou interveniente nesse intervalo declarado, é abrangido pelo objeto reivindicado. Os limites superior e inferior desses intervalos menores podem ser incluídos independentemente nos intervalos menores e também estão incluídos

no objeto reivindicado, indivíduos a qualquer limite excluído especificamente no intervalo indicado. Quando o intervalo declarado inclui um ou ambos os limites, os intervalos excluindo um ou ambos os limites incluídos também são incluídos no indivíduo reivindicado. Isso se aplica independentemente da amplitude do intervalo.

[001130] Quando aqui usada, uma composição refere-se a qualquer mistura de dois ou mais produtos, substâncias ou compostos, incluindo células. Pode ser uma solução, uma suspensão, líquido, pó, uma pasta, aquosa, não aquosa ou qualquer combinação dos mesmos.

[001131] Quando aqui usado, "enriquecer" ao se referir a um ou mais tipos de células ou populações de células em particular, refere-se ao aumento do número ou porcentagem do tipo ou população de células, por exemplo, comparado ao número total de células ou volume da composição, ou em relação a outros tipos de células, como por seleção positiva com base em marcadores expressos pela população ou célula, ou por seleção negativa com base em um marcador não presente na população de células ou célula a ser depletada. O termo não requer remoção completa de outras células, tipo de célula ou populações da composição e não requer que as células tão enriquecidas estejam presentes em ou mesmo próximo a 100 % na composição enriquecida.

[001132] Quando aqui usada, uma declaração de que uma célula ou população de células é "positiva" para um marcador específico refere-se à presença detectável na célula ou dentro de um marcador específico, tipicamente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo refere-se à presença de expressão da superfície como detectada por citometria de fluxo, por exemplo, pelo manchamento com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e pela detecção do referido anticorpo, em que o manchamento é detectável por citometria de fluxo em um

nível substancialmente acima do manchamento detectada executando o mesmo procedimento com um controle pareado por isótipo ou controle de obstrução de fluorescência menos um (FMO) sob condições idênticas e/ou em um nível substancialmente semelhante ao da célula conhecida como positiva para o marcador, e/ou em um nível substancialmente mais alto que o de uma célula que se sabe ser negativa para o marcador.

[001133] Quando aqui usada, uma declaração de que uma célula ou população de células é "negativa" para um marcador específico refere-se à ausência de presença detectável substancial na ou na célula de um marcador específico, tipicamente um marcador de superfície. Quando se refere a um marcador de superfície, o termo refere-se à ausência de expressão da superfície como detectada por citometria de fluxo, por exemplo, pelo manchamento com um anticorpo que se liga especificamente ao marcador e pela detecção do referido anticorpo, em que o manchamento não é detectada pela citometria de fluxo em um nível substancialmente acima do manchamento detectada realizando o mesmo procedimento com um controle pareado por isótipo ou controle de obstrução de fluorescência menos um (FMO) sob condições idênticas, e/ou em um nível substancialmente inferior ao da célula que se sabe ser positiva para o marcador e/ou em um nível substancialmente semelhante em comparação com o de uma célula que se sabe ser negativa para o marcador.

[001134] O termo "vetor", quando aqui usado, refere-se a uma molécula de ácido nucleico capaz de propagar outro ácido nucleico ao qual está ligado. O termo inclui o vetor como uma estrutura de ácido nucleico autorreplicante, bem como o vetor incorporado no genoma de uma célula hospedeira na qual foi introduzido. Certos vetores são capazes de direcionar a expressão de ácidos nucleicos aos quais eles estão operacionalmente ligados. Tais vetores são referidos aqui como

"vetores de expressão".

[001135] A menos que definido de outra forma, todos os termos da técnica, notações e outros termos ou terminologia técnica e científica aqui utilizados têm o mesmo significado que é comumente entendido ao qual o indivíduo reivindicado pertence. Em alguns casos, termos com significados comumente entendidos são definidos aqui para maior clareza e/ou referência imediata, e a inclusão de tais definições aqui não deve necessariamente ser interpretada para representar uma diferença substancial em relação ao que geralmente é entendido.

[001136] Todas as publicações, incluindo documentos de patentes, artigos científicos e bases de dados, mencionadas neste pedido são incorporadas por referência em sua totalidade para todos os fins, na mesma extensão que se cada publicação individual fosse incorporada individualmente por referência. Se uma definição estabelecida neste documento for contrária ou inconsistente com uma definição estabelecida nas patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações que são aqui incorporadas por referência, a definição aqui estabelecida prevalece sobre a definição que é incorporada aqui por referência.

[001137] Os títulos das seções aqui utilizados são apenas para fins organizacionais e não devem ser interpretados como limitando o indivíduo descrito.

IX. EXEMPLOS

[001138] Os exemplos a seguir são incluídos apenas para fins ilustrativos e não se destinam a limitar o escopo da invenção.

Exemplo 1: Administração de Células de Expressão de RAQ Anti-CD19 a Indivíduos com Linfoma Não-Hodgkin Recidivado e Refratário (LNH)

A. indivíduos e Tratamento

[001139] As composições terapêuticas de células T RAQ^{+} contendo

células T autólogas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) específico para CD19 foram administradas a indivíduos com malignidades de células B.

Exemplo 1.A.1

[001140] Os resultados são descritos neste Exemplo 1.A.1 para avaliação através de um determinado período de tempo (1.A.1) em um estudo clínico em andamento que administra essa terapia em pacientes com Malignidades de células B. Especificamente, uma coorte (coorte completa) de (neste momento, cinquenta e cinco (55)) indivíduos humanos adultos com linfoma não-Hodgkin (LNH) agressivo recidivado ou refratário (R/R), incluindo linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), *de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente (NOS), linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*), LDGCB transformado a partir de leucemia linfocítica crônica (LLC) ou linfomas da zona marginal (LZM), linfoma primário de grandes células mediastinais (LCBMP) e linfoma folicular grau 3b (LF3B) após falha de 2 linhas de terapia. Entre os indivíduos tratados estavam aqueles com pontuações do Grupo Cooperativo de Oncologia Oriental (ECOG) entre 0 e 2 (acompanhamento médio de 3,2 meses). A coorte completa não incluiu indivíduos com linfoma de células de revestimento (LCR). Nenhum indivíduo foi excluído com base no transplante alogênico de células-tronco (SCT) anterior, envolvimento do sistema nervoso central (SNC) ou pontuação ECOG de 2, e não houve contagem de linfócitos absoluta mínima (CLA) para aférese.

[001141] Os resultados foram avaliados separadamente para um subconjunto principal de indivíduos dentro da coorte completa (indivíduos dentro da coorte completa, excluindo aqueles com baixo estado de desempenho (ECOG 2), LDGCB transformado a partir de linfomas da zona marginal (LZM) e/ou leucemia linfocítica crônica

(LLC, Richter) e indivíduos com linfoma primário de grandes células mediastinais (LCBMP) e linfoma folicular grau 3b (LF3B) (coorte central)). A coorte principal inclui indivíduos com LDGCB, NOS e linfoma folicular transformado (tLF) ou linfoma de células B de alto grau (*double/triple hit*) ou linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*) e com estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ED ECOG) de 0 ou 1 No ponto do tempo no Exemplo 1.A.1, foram avaliados os resultados de 44 indivíduos dessa coorte central.

[001142] As características demográficas e de linha de base dos indivíduos da coorte completa e principal no ponto do tempo no Exemplo 1.A.1 são apresentadas na **Tabela E1**.

Tabela E1. Características Demográficas e Linha de Base

Característica	**COMPLETA N=55**	**CORE N=44**
Idade Mediana, anos (faixa)	61 (29-82)	61 (29-82)
≥ 65 anos, n (%)	22 (40)	17 (39)
Macho/Fêmea, n (%)	38/17 (69/31)	28/16 (64/36)
Meses de diagnóstico, mediana (faixa)	17 (3-259)	20 (8-259)
B-NHL Subtipo, n (%)		
LDGCB, NOS	40 (73)	35 (80)
LDGCB Transformado	14 (26)	8 (18)
Folicular, Grau 3B	1 (2)	1 (2)
Subtipo molecular, n (%)		
Double/triple hit	15 (27)	12 (27)
Duplo expressor	6 (11)	4 (9)
Características do Paciente, n (%)		
Quimiorrefratário[†]	42 (76)	34 (77)

Tabela E1. Características Demográficas e Linha de Base		
Característica	**COMPLETA N=55**	**CORE N=44**
ECOG 0-1	48 (87)	44 (100)
ECOG 2	7 (13)	0
Linhas anteriores de terapia, mediana (faixa)	3 (1-11)	3 (1-8)
< 5 linhas de terapia	44 (80)	37 (84)
Qualquer HSCT	27 (49)	22 (50)
Alogênico	4 (7)	3 (7)
Autólogo	24 (44)	20 (45)

* DE ou DP para o último regime contendo quimioterapia ou recidiva < 12 meses após a TSC autóloga

[001143] As composições terapêuticas de células T administradas foram geradas por um processo que inclui o enriquecimento baseado em imunoafinidade (por exemplo, seleção imunomagnética) de células $CD4^+$ e $CD8^+$ a partir de amostras de leucaférese de indivíduos individuais a serem tratados. As células T $CD4^+$ e $CD8^+$ isoladas foram ativadas separadamente e transduzidas independentemente com um vetor viral (por exemplo, vetor lentiviral) que codifica um RAQ anti-CD19, seguido de expansão e criopreservação separadas das populações de células modificadas em um volume baixo. O RAQ continha um scFv anti-CD19 derivado de um anticorpo de murino (região variável derivada de FMC63, orientação VL-ligante-VH), um espaçador derivado de imunoglobulina, um domínio transmembranar derivado de CD28, uma região coestimuladora derivada de 4-1BB, e um domínio de sinalização intracelular CD3-zeta. O vetor viral continha ainda sequências que codificam um receptor truncado, que serviu como um marcador substituto para a expressão de RAQ; separados da sequência RAQ por uma sequência de salto do ribossoma T2A.

[001144] As composições de células criopreservadas foram descongeladas antes da administração intravenosa. A dose terapêutica de células T foi administrada como uma composição celular definida, administrando uma população de células $CD4^+$ RAQ^+ formulada e uma população de $CD8^+$ RAQ^+ formulada, administrada a uma relação alvo de aproximadamente 1 : 1. Os indivíduos receberam uma dose única ou dupla de células T de expressão de RAQ (cada dose única por infusão separada de células T de expressão de RAQ $CD4^+$ e células T de expressão de RAQ $CD8^+$, respectivamente) da seguinte maneira: uma dose única do nível de dose 1 (ND-1) contendo 5×10^7 células T de expressão de RAQ totais (n = 30 para indivíduos avaliados no Exemplo 1.A.1), uma dose dupla de ND1 na qual cada dose foi administrada com um intervalo de aproximadamente catorze (14) dias (n = 6 para indivíduos avaliados no Exemplo 1.A.1, administrado no dia 1 e no dia 14, incluindo um indivíduo que inadvertidamente recebeu duas doses de ND2 via esquema de duas doses, devido a um erro de dosagem) ou uma dose única do nível de dose 2 (ND-2) contendo 1×10^8 células T de expressão de RAQ totais (n = 18 para indivíduos avaliados no Exemplo 1.A.1). O nível de dose alvo e o número de subconjuntos de células T para as composições administradas são apresentados na **Tabela E2**.

Tabela E2 Níveis de dose alvo e número de subconjuntos de células T para composições de células contendo células T RAQ anti-CD19

Nível de dose	Dose de Célula T auxiliar (T_H) ($CD4^+RAQ^+$)	Dose de Célula T Citotóxica (T_C) ($CD8^+RAQ^+$)	Dose de Célula T Total ($CD3^+$ RAQ^+)
1	25×10^6	25×10^6	50×10^6
2	50×10^6	50×10^6	100×10^6

[001145] Começando antes da infusão de células T RAQ^+, os indivíduos receberam uma quimioterapia linfodepletora com fludarabina (gripe, 30 mg/m^2) e ciclofosfamida (Cy, 300 mg/m^2) por três

(3) dias. Os indivíduos receberam células T de expressão de RAQ 2-7 dias após a depleção linfática.

Exemplo 1.A.2

[001146] Para o Exemplo 1.A.2, em um momento subsequente no estudo clínico descrito neste Exemplo 1 acima, os resultados foram analisados. Neste ponto de análise no Exemplo 1.A.2, 74 pacientes foram tratados (51 homens, 23 mulheres). Os indivíduos incluíram sessenta e nove (69) indivíduos da coorte LDGCB completa (incluindo 67 LDGCB NOS (45 *de novo*, 14 transformados de FL, 8 transformados de LLC ou LZM), 1 LF grau 3B e 1 LCBMP) e 5 indivíduos da coorte de LCM. Entre os indivíduos da coorte completa (LDGCB), a idade mediana foi de 61 anos (faixa 26, 82), a mediana das terapias anteriores foi de 3 (faixa 1, 12), 46 (67 %) eram quimiorrefratários, 32 (46 %) tinham transplante, e pelo menos 16 (23%) pacientes apresentaram linfoma *double/triple hit*. Quarenta e nove (49) indivíduos da coorte principal foram avaliados neste momento em 1.A.2.

B. Segurança

[001147] A presença ou ausência de eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) após a administração da terapia celular RAQ-T foi avaliada. Os indivíduos também foram avaliados e monitorados quanto a neurotoxicidade (complicações neurológicas, incluindo sintomas de confusão, afasia, encefalopatia, convulsões mioclônicas, convulsões, letargia e/ou estado mental alterado), classificados em uma escala de 1 a 5, de acordo com a Escala do National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (CTCAE), versão 4.03 (NCI-CTCAE v4.03). Escala do Common Toxicity Criteria (CTCAE), versão 4.03 (NCI-CTCAE v4.03). Consulte a Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) Versão 4, U.S. Department of Health and Human Services, Publicado: 28 de maio de 2009 (v4.03 : 14 de junho

de 2010); e Guido Cavaletti e Paola Marmiroli *Nature Reviews Neurology* 6, 657-666 (dezembro de 2010). A síndrome de liberação de citocinas (SLC) também foi determinada e monitorada, classificada com base na gravidade. Veja Lee *et al.*, Blood. 2014; 124 (2): 188-95. Em alguns casos, os dados de eventos adversos foram relatados e coletados a partir da depleção linfonodal a 90 dias após a administração das células T RAQ$^+$.

Exemplo 1.B.1

[001148] O exemplo 1.B.1 descreve os resultados com base no ponto do tempo da análise no Exemplo 1.A.1.

[001149] A **FIG. 1** mostra a porcentagem desses indivíduos que observaram anormalidades laboratoriais e EAETs, que ocorreram em ≥ 20 % dos indivíduos. Além dos EAETs mostrados na **FIG. 1**, os seguintes termos do evento foram observados no Grau 3-4 em ≥ 5 % dos pacientes: contagem de glóbulos brancos diminuída (13,6 %), encefalopatia (12 %), hipertensão (7 %). O grau de toxicidade observado foi consistente entre os níveis de dose 1 e 2.

[001150] Em 84 % dos indivíduos da coorte completa no Exemplo 1.B.1, não foram observadas síndrome grave de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade grave. Além disso, observou-se que 60 % dos indivíduos da coorte completa não desenvolveram nenhum grau de SLC ou neurotoxicidade. Não foram observadas diferenças na incidência de SLC, neurotoxicidade (NT), SLCg ou neurotoxicidade grave (NTg) entre os níveis de dose. A **Tabela E3** resume a incidência de síndrome de liberação de citocinas (SLC) e eventos adversos de neurotoxicidade em pacientes 28 dias após receber pelo menos uma dose de células RAQ-T. Como mostrado na **Tabela E3**, não foi observado SLCg (Grau 3-4) em nenhum indivíduo que recebeu uma dose única de ND2 ou dose dupla de ND1. Neurotoxicidade grave ou SLC grave (grau 3-4) foi observada em 16 % (9/55) da coorte completa

de indivíduos e em 18 % (8/44) dos indivíduos no subconjunto principal. 11 % (n = 6) dos indivíduos receberam tocilizumabe, 24 % (n = 13) dos indivíduos receberam dexametasona. Entre os indivíduos ECOG2 dentro da coorte completa, as taxas observadas de SLC e neurotoxicidade foram de 71 % e 29 %, respectivamente.

Tabela E3 Avaliação da Presença ou Ausência de SLC e Eventos Adversos de Neurotoxicidade para o Exemplo 1.B.1

	COMPLETA				CORE
	Todos os Níveis de Dose	ND1S	ND2S	ND1D†	
Segurança, N	55	30	19	6	44
SLCg ou NTg, n (%)	9 (16)	6 (20)	2 (11)	1 (17)	8 (18)
CRS ou NT, n (%)	22 (40)	12 (40)	7 (37)	3 (50)	15 (34)
CRS					
Grau 1 - 2, n (%)	18 (33)	10 (33)	5 (26)	3 (50)	12 (27)
Grau 3-4, n (%)	1 (2)	1 (3)	0	0	1 (2)
Neurotoxidade					
Grau 1 - 2, n (%)	3 (6)	1 (3)	2 (11)	0	2 (5)
Grau 3-4, n (%)	9 (16)	6 (20)	2 (11)	1 (17)	8 (18)

† Inclui um paciente tratado com esquema de 2 doses de ND2 devido a erro de dosagem

[001151] A **FIG. 2** mostra uma curva de Kaplan meier representando o tempo observado para o início da SLC e/ou neurotoxicidade para a análise em 1.B.1. Como mostrado, os tempos médios observados para o início da SLC e para o início da neurotoxicidade foram 5 e 11 dias, respectivamente, com apenas 11 % dos pacientes experimentando o início da SLC menos de 72 horas após o início da administração da terapia celular. O tempo médio para resolução da SLC e neurotoxicidade para Grau 1 ou melhor foi de 5 e 7 dias, respectivamente. O tempo médio para concluir a resolução da SLC e

neurotoxicidade foi de 5 e 11 dias, respectivamente. Os resultados foram consistentes com a conclusão de que houve uma baixa taxa de início precoce de qualquer SLC ou neurotoxicidade nos indivíduos.

Exemplo 1.B.2

[001152] O exemplo 1.B.2 descreve a avaliação no momento do exemplo 1.B.2. Até este momento, os dados de eventos adversos (EA) foram coletados desde a linfodepleção (LD) até 90 dias após a administração de células T de expressão de RAQ. No segundo momento, 69 indivíduos da coorte LDGCB (coorte completa) foram avaliados quanto à segurança, 38 que receberam ND1 em dose única, 25 em ND2 em dose única e 6 em ND1 em dose dupla. Os EAETs mais comuns, além de SLC ou NT, incluíram neutropenia (41 %, 28/69), fadiga (30 %, 21/69), trombocitopenia (30 %, 21/69) e anemia (26%, 18/69). Foi observado um EAET Grau 5 de dano alveolar difuso.

[001153] Nenhuma toxicidade infusional aguda foi observada e a maioria dos indivíduos da coorte completa, 64 % (44/69), não apresentou SLC ou NT, indicando que pode ser possível a liberação ambulatorial de células T de expressão de RAQ. As taxas de toxicidade associada a células T RAQ, incluindo SLC e NT, não diferiram entre os níveis de dose. Observou-se que o perfil de segurança era semelhante entre as coortes e os níveis de dose. Entre os 25 indivíduos da coorte completa (36 %) que apresentaram algum grau ou SLC grau, 21 (30 %) tinham SLC e 14 (20 %) tinham NT. Nenhum indivíduo apresentou SLC de Grau 3 e apenas um (1 %, 1/69) apresentou SLC de Grau 4 e necessitou de cuidados na UTI; os outros 29 % (20/69) apresentavam SLC grau 1 - 2. Dos 20 % dos indivíduos com NT, 6 % (4/69) tinham Grau 1 - 2 e 14 % (10/69) tinham Grau 3-4; 2 (3 %) tiveram convulsões. Não foi observado SLC de Grau 5 ou NT de grau 5. Não foram observadas incidências de edema cerebral. Todos os eventos de SLC e NT foram resolvidos, exceto um caso de

tremor de Grau 1, que estava em andamento no momento da análise. O tempo médio para o início da primeira SLC e NT foi de 5 dias (intervalo 2, 12) e 10 dias (intervalo 5, 23), respectivamente. Nas primeiras 72 horas após a infusão, não foi observado nenhum indivíduo com NT e apenas 10 % (7/69) foram observados com SLC (todos os graus 1); A NT foi precedida por SLC em > 70 % dos indivíduos. No geral, treze (13) indivíduos (19 %) necessitaram de intervenção para SLC ou NT com terapia anticitocina (tocilizumabe sozinho 1 (1 %), dexametasona sozinha 6 (9 %) ou ambos 6 (9 %)) e apenas um necessário qualquer suporte vasopressor. As doses medianas de tocilizumabe e dexametasona foram 1 e 6, respectivamente. A duração mediana da SLC e do NT foi de 5 e 11 dias, respectivamente. A análise da coorte principal (n = 49) também mostrou taxas semelhantes de SLC e NT.

[001154] Nesta avaliação, foram observadas baixas incidências e início tardio de SLC e/ou NT, em ambos os níveis de dose, apoiando a viabilidade da infusão ambulatorial, como na admissão hospitalar ao primeiro sinal de febre ou febre que dura além de um certo período de tempo. Não foi observada SLC Grau 5 ou NT grau 5, e todos os SLC grave e NT grave foram resolvidos. Além disso, aproximadamente 2 em cada 3 pacientes não apresentavam SLC ou NT, apoiando que as células possam ser administradas ambulatorialmente. No momento da avaliação em 1.B.2, quatro indivíduos haviam sido tratados no ambulatório. Além disso, não foram observadas diferenças significativas na toxicidade nos indivíduos que receberam ND1 ou ND2, indicando a obtenção de taxas de resposta mais altas sem um aumento no risco de toxicidade ou preocupações de segurança.

C. Resultados de Resposta Após o Tratamento

[001155] Os indivíduos foram monitorados quanto à resposta, inclusive avaliando a carga tumoral em 1, 3, 6, 7, 12, 18 e 24 meses

após a administração das células T RAQ$^+$.

Exemplo 1.C.1

[001156] O exemplo 1.C.1 descreve os resultados com base no ponto do tempo da análise nos exemplos 1.A.1 e 1.B.1.

[001157] As taxas de resposta estão listadas na **Tabela E4.** Altas taxas de resposta duráveis foram observadas na coorte de indivíduos, que incluiu indivíduos fortemente pré-tratados ou com prognóstico ruim e/ou com doença recidivante ou refratária. Para os indivíduos de todas as doses da coorte Principal (n = 44), a taxa de resposta global observada (TRG) foi de 86 % e a taxa de resposta completa observada (RC) foi de 59 %. Aos três meses da coorte principal, a taxa de resposta geral (TRG) foi de 66 %; a taxa de RC de três meses foi de 50 % entre a coorte principal. Na coorte principal, a TRG de três meses foi de 58 % (19/11) no nível de dose 1 e 78 % no nível de dose 2; o CRrate de 3 meses foi de 42 % (8/19) para o nível de dose 1 e 56% (5/9) para o nível de dose 2, consistente com um efeito sugerido de resposta à dose no resultado do tratamento. Além disso, os resultados foram consistentes com uma relação entre dose e durabilidade da resposta.

Tabela E4. Resposta

	COMPLETA				CORE			
	Todos os Níveis de Dose	**ND1S**	**ND2S**	**ND1D[c]**	**Todos os Níveis de Dose**	**ND1S**	**ND2S**	**ND1D[a]**
Melhor Resposta Global, N[a]	54	30	18	6	44	25	15	4
TRG, % (95 % de CI)	76 (62, 87)	80 (61, 92)	72 (47, 90)	67 (23, 96)	86 (73, 95)	84 (64, 95)	87 (60, 98)	100 (40, 100)
CR, % (95 % de CI)	52 (38, 66)	53 (34, 72)	50 (26, 74)	50 (12, 88)	59 (43, 74)	56 (35, 76)	60 (32, 84)	75 (19, 99)

≥ 3 mos f/u, n[b]	41	24	11	6	32	19	9	4
3 mo TRG, % (95 % de CI)	51 (35, 67)	46 (26, 67)	64 (31, 89)	50 (12, 88)	66 (47, 81)	58 (34, 80)	78 (40, 97)	75 (19, 99)
3 ma RC, % (95 % de CI)	39 (24, 56)	33 (16, 55)	46 (17, 77)	50 (12, 88)	50 (32, 68)	42 (20, 67)	56 (21, 86)	75 (19, 99)

ND1S: esquema de 1 dose ND1; ND2S: esquema de dose única de ND2; ND1D: esquema de 2 doses de ND1;

[a] Pacientes incluídos com evento de MP, morte ou 28 dias de varreduras reimplantadas. Os pacientes tratados 28 dias antes dos dados instantâneos não foram incluídos.

[b] O denominador é o número de pacientes que receberam a terapia de células T RAQ ≥ 3 meses atrás, antes dos dados instantâneos com uma avaliação de eficácia no Mês 3 ou avaliação prévia de MP ou morte.

[c] Inclui um paciente tratado com esquema de 2 doses de ND2 devido a erro de dosagem

[001158] As taxas gerais de resposta entre vários subgrupos de indivíduos nas coortes completas e centrais são mostradas na FIG. 3A e 3B, respectivamente. Nos subgrupos LDGCB de baixo risco, as taxas de resposta foram geralmente altas. Observou-se uma TRG superior a 50 % em 3 meses em pacientes com subtipo molecular *double/triple hit*, que apresentavam LDGCB refratário ou quimiorrefratário primário ou que nunca haviam atingido uma RC antes. A resolução completa do envolvimento do SNC por linfoma foi observada em 2 pacientes.

[001159] Entre os indivíduos tratados seis meses ou mais antes do momento específico da avaliação, dos dez (10) pacientes que responderam em três meses, 9 (90 %) permaneceram em resposta em seis meses. No momento da avaliação, 97 % dos indivíduos do subconjunto principal que responderam estavam vivos e, no seguimento, tempo médio de acompanhamento 3,2 meses.

[001160] Os resultados para a duração da resposta e a sobrevida geral (agrupados pela melhor resposta geral (não respondedor,

CR/PR, RC e/ou RP)) são mostrados para as coortes completas e centrais dos indivíduos, nas **FIGs. 4A** e **4B**, respectivamente. Como mostrado, a sobrevivência prolongada foi observada nos respondentes, com maior durabilidade da resposta em indivíduos com RC. Todos os pacientes em resposta aos três meses permaneceram vivos no momento da avaliação, embora 5/6 indivíduos com baixo desempenho (ECOG 2) tivessem expirado.

[001161] A **FIG. 8** mostra um gráfico representando o tempo livre de progressão (meses) para indivíduos individuais nas coortes completas e principais. Cada barra representa um único paciente. O sombreamento indica a melhor resposta geral (em cada caso, salvo indicação em contrário, alcançada em 1 mês); textura indica dose (sólido = nível de dose 1, dose única; hachurado, nível de dose 2, dose única; vertical hachurado = nível de dose 1, duas doses). As setas horizontais indicam uma resposta contínua. Certos indivíduos individuais foram avaliados inicialmente (por exemplo, em 1 mês) como exibindo doença estável (DE) ou resposta parcial (RP), e mais tarde observou-se que alcançaram um RP (por exemplo, conversão de DE em RP) ou RC. Nesses casos, o sombreamento da barra individual do paciente, como observado, indica a melhor resposta geral e os pontos (mesma correspondência de sombreamento à resposta alcançada) ao longo de cada barra individual, indicam quando cada SD, RP e/ou RC foi observado como tendo ocorrido no indivíduo.

[001162] A resolução completa do envolvimento do SNC por linfoma foi observada em dois pacientes. Observou-se que as células RAQ^+ em um indivíduo se expandiram após a biópsia após recidiva. O indivíduo que exibiu expansão após a biópsia apresentava LDGCB transformado quimiorrefratário (subtipo de centro germinativo com um rearranjo de BCL2 e várias cópias de *MYC* e *BCL6*). O indivíduo recebeu as células T RAQ^+ no DL-1 e os números de células T

$CD3^+/RAQ^+$, $CD4^+/RAQ^+$, $CD8^+/RAQ^+$ no sangue periférico foram medidos em determinados momentos, são mostrados na *FIG.6A*. O indivíduo havia sido tratado anteriormente e era refratário a cinco linhas de terapia anteriores, incluindo etoposídeo ajustado à dose, doxorrubicina e ciclofosfamida com vincristina e prednisona mais rituximabe (DA-EPOCH-R) e transplante alogênico de células-tronco de intensidade intermediária de um doador não relacionado correspondente a 8/8 do HLA. Após o transplante alogênico de células-tronco e antes de receber as células T RAQ^+, o indivíduo mostrou 100 % de quimerismo de doadores em todas as linhagens sanguíneas, parou de tomar terapia imunossupressora e não apresentava doença enxerto versus hospedeiro (DECH). Antes da administração das células T RAQ^+, o indivíduo apresentava lesão periauricular de massa e lobo temporal observada por tomografia de emissão de pósitrons e tomografia computadorizada (PET-CT) (**FIG. 6B**) e confirmada por ressonância magnética (RM) (**FIG. 6D**)

[001163] Após receber o tratamento com células RAQ-T anti-CD19, o indivíduo alcançou RC 28 dias após a infusão, como mostrado por PET-CT (**FIG. 6C**) e ressonância magnética cerebral (**FIG. 6E**), sem sinais observados de neurotoxicidade ou SLC. Três meses após a infusão das células RAQ-T, observou-se recidiva da massa periauricular neste indivíduo (**FIG. 6F**) e uma biópsia incisional foi realizada. Como mostrado na **FIG. 6A**, após a biópsia, o tumor visível retrocedeu sem mais terapia. A análise farmacocinética mostrou uma acentuada reexpansão das células T RAQ^+ no sangue periférico (para um nível superior à expansão inicial observada, com níveis de pico observados cerca de 113 dias após a infusão) i, que coincidiu com a regressão do tumor. O indivíduo então alcançou um segunda RC, como confirmado pelas varreduras reimplantadas de PET-CT um mês após a biópsia (**FIG. 6G**), e permaneceu na RC 6 meses após a

infusão de células T-RAQ. Uma avaliação mais aprofundada do indivíduo mostrou que a resposta do SNC era durável e o indivíduo permaneceu na RC aos 12 meses.

[001164] Os resultados no indivíduo que recebeu a biópsia seguida pela reexpansão observada das células T RAQ$^+$ são consistentes com a conclusão de que a reexpansão e a ativação das células T RAQ$^+$ podem ser iniciadas in vivo após redução ou perda de função ou células T RAQ$^+$ ativas e/ou recidiva após resposta antitumoral à terapia celular RAQ-T. Além disso, após a reexpansão in vivo tardiamente após a infusão inicial de células T RAQ$^+$, as células T RAQ$^+$ são capazes de reexercer atividade antitumoral. Este resultado apoia que a reexpansão e ativação das células T RAQ$^+$ podem ser desencadeadas *in vivo* e que os métodos de reativação das células T RAQ$^+$ podem aumentar ainda mais sua eficácia.

[001165] As respostas completas nos dois indivíduos LDGCB com envolvimento do SNC foram observadas sem desenvolvimento de qualquer grau de neurotoxicidade. Estes resultados são consistentes com a observação de que as células T RAQ$^+$ das modalidades aqui fornecidas são capazes de acessar facilmente o SNC e exercer a função efetora para reduzir ou eliminar os tumores do SNC, sem aumentar ou sem aumentar substancialmente o risco de toxicidade, como neurotoxicidade. Em outros estudos, entre os indivíduos que foram tratados com LLA com células T RAQ anti-CD19, nenhuma correlação clara foi observada entre a incidência de neurotoxicidade e a presença de leucemia do SNC no cérebro (que foi observado como resposta a essa terapia de células T RAQ). Assim, enquanto a neurotoxicidade pode ocorrer em alguns contextos após o tratamento com terapias com RAQ-T, essa neurotoxicidade pode não ser necessariamente o resultado da expressão do alvo no cérebro ou da atividade das células T no RAQ do CNS e pode não resultar de

"toxicidade alvo" pelas células T RAQ$^+$.

Exemplo 1.C.2

[001166] O Exemplo 1.C.2 descreve os resultados com base no tempo analisado no exemplo 1.A.2 e 1.B.2.

[001167] Até o momento no Exemplo 1.C.2, 68 indivíduos da coorte LDGCB completa foram avaliados quanto à resposta. As taxas de resposta objetiva ou geral (RO), de 3 e 6 meses foram de 75 % (51/68), 49 % (27/55) e 40 % (14/35), respectivamente. A taxa de resposta completa (RC), a taxa de RC de 3 meses e a taxa de RC de 6 meses foram de 56 % (38/68), 40 % (22/55) e 37 % (13/35), respectivamente. Observou-se uma tendência à melhora da taxa de resposta em 3 meses nos indivíduos tratados no ND2 em comparação ao ND1 : 63 % (12/19; 95 % de CI 38, 84) vs 40 % (12/30; 95 % de CI 23, 59) para TRG com p = 0,148 e 58 % (19/11; IC95 % 34, 80) vs 27 % (30/8; IC95 % 12, 46) para RC com p = 0,0385. Entre 16 indivíduos com linfoma de dupla ou tripla ocorrência, a TRG foi de 81 % e a taxa de RC em três meses foi de 60 %.

[001168] Na coorte principal (n = 49 para o período no Exemplo 1.C.2), as taxas de RO, de 3 meses e 6 meses foram de 84 % (41/49), 65 % (26/40) e 57 % (13/23), respectivamente. As taxas de RC, RC de 3 meses e RC de 6 meses foram de 61 % (30/49), 53 % (21/40) e 52 % (12/23), respectivamente. Foi observada uma tendência semelhante na melhora da TRG e RC duráveis aos 3 meses em doses mais altas. Especificamente, para os pacientes da coorte PRINCIPAL que receberam ND2, a TRG em três meses foi de 80 % (12/15; IC95 % 52, 96) e a RC em três meses foi de 73 % (11/15; IC95 % 45, 92), em comparação com as taxas de TRR e RC de 3 meses de 52 % (21/11; IC95 % 30, 74) e 33 % (7/21; IC95 % 15, 57) em indivíduos da coorte PRINCIPAL que receberam ND1, com p = 0,159 ep = 0,0409, respectivamente. Entre os indivíduos da coorte PRINCIPAL que

receberam ND2 e com acompanhamento de três meses (n = 15), a RRA em três meses foi de 80 % e a RC em três meses foi de 73 %.

[001169] O DOR mediano na coorte completa e nas coortes centrais neste momento em 1.C.2 foi de 5,0 e 9,2 meses, respectivamente; A duração mediana da RC foi de 9,2 meses na coorte completa. A duração mediana da RC não foi alcançada na coorte principal. A sobrevida global média (SG) foi de 13,7 meses na coorte completa e não havia sido alcançada na coorte central. A SG de 6 meses foi de 75 % na coorte completa, com acompanhamento médio de 5,8 meses. A SG de 6 meses foi de 88 % na coorte principal, com acompanhamento médio de 5,6 meses.

D. Avaliação das células T RAQ$^+$ no sangue

[001170] Com base nos dados do ponto do tempo descrito nos Exemplos 1.A.1, 1.B.1 e 1.C.1, foi realizada análise farmacocinética para avaliar o número de células T RAQ$^+$ no sangue periférico em vários pontos de tempo pós-tratamento. Resultados dos cinquenta e cinco (55) indivíduos avaliados no ponto do tempo no Exemplo 1.A.1 na coorte LDGCB e quatro (4) indivíduos (avaliados no mesmo ponto do tempo) na coorte de linfoma de células de revestimento (LCR), como descrito no Exemplo 2 abaixo foram analisados. As medições farmacocinéticas (PK) foram realizadas usando citometria de fluxo validada para detectar um marcador expresso na construção RAQ e ensaios quantitativos baseados em PCR para detectar a integração da construção RAQ. A aplasia de células B foi avaliada por citometria de fluxo usando anticorpos anti-CD19. Como mostrado na **FIG. 5A**, as células de expressão de RAQ CD4$^+$ e CD8$^+$, medidas pelo número de células/μL de sangue (mediana ± quartis) plotadas em escala logarítmica, foram detectadas ao longo do curso da avaliação em ambos os níveis de dose administrados. Os indivíduos que receberam ND2 em relação ao ND1 apresentaram C_{max} mediana mais alta e

AUC_{0-28} mediana para os subconjuntos de células T $CD3^+/RAQ^+$, $CD4^+/RAQ^+$ e $CD8^+/RAQ^+$ T no sangue periférico (AUC0-28: ND2 vs. ND1 foi 1836 vs. 461, 350 vs. 182 e 1628 vs. 114, para $CD3^+$, $CD4^+$ e $CD8^+$, respectivamente; $p < 0,05$ para $CD8^+$; Cmax: ND2 vs. ND1 foi 99,8 vs. 27,9, 15,1 vs. 5,2 e 73,1 vs. 5,5 células/μL, respectivamente). O tempo médio para a expansão máxima de células T $CD3^+$ RAQ^+ foi de 15 dias (intervalo 8-29) e não diferiu entre os níveis de dose. As células T de expressão de RAQ $CD4^+$ e $CD8^+$ acamparam-se na medula óssea em níveis relativamente semelhantes.

[001171] Foi observada uma área mediana aumentada sob a curva (AUC) (número de células T $CD8^+$ RAQ^+ ao longo do tempo no sangue) entre os indivíduos que receberam o nível de dose mais alto, em comparação com o nível de dose mais baixo, sem um aumento observado na toxicidade. Foi observado maior pico de exposição às células T $CD8^+/RAQ^+$ nos respondedores (CR/PR) do que nos que não responderam (DP); persistência das células ao longo do tempo de avaliação, incluindo 3 e 6 meses, foi observada mesmo em indivíduos cuja doença progrediu (**FIG.5B**). A Cmax mediana e a AUC0-28 mediana das células T $CD8^+$ RAQ^+ foram maiores nos indivíduos que responderam e com resposta durável no mês 3 (mediana $CD8^+$ C_{max} = 20,8 vs. 5,5; mediana $CD8^+$ AUC0-28 = 235 vs. 55 no CR/PR no mês 3 vs. DP no mês 3). Entre os indivíduos avaliados quanto à persistência das células T RAQ, 90 % e 93 % dos 29 indivíduos apresentaram células T $CD8^+$ e $CD4^+$ RAQ^+ detectáveis, respectivamente, no mês 3; 63 % e 58 % de 19 indivíduos tinham células T $CD8^+$ e $CD4^+$ RAQ^+ detectáveis, respectivamente, no mês 6. Nos meses 3 e 6, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na persistência das células T RAQ^+ entre indivíduos com resposta duradoura ou recaída. As células T RAQ+ foram detectáveis no momento da recidiva em 89 % dos 11 indivíduos com PK, embora aplasia de células B (<1

célula/µl) tenha sido demonstrada em quase todos os indivíduos 97 % (34/35) no mês 3 e 100 % (24/24) no mês 6.

[001172] C_{max} e AUC_{0-28} mais altas no ND2 em comparação ao ND1 não foram associadas ao aumento da SLC ou do NT. Para qualquer NT ou para > SLC de Grau 2, as AUCs medianas das células T $CD4^+/RAQ^+$ e $CD8^+/RAQ^+$ foram 5 a 10 vezes e 3 a 5 vezes maiores, respectivamente, do que a AUC mediana para ND2. Observou-se maior carga de doença e níveis basais de citocinas inflamatórias associados a níveis mais altos de pico de células T RAQ^+, níveis mais altos de pico de citocinas e maior incidência de SLC e NT. Os resultados foram consistentes com a conclusão de que a Cmax mais alta e a AUC_{0-28} mediana no ND2 não aumentaram a SLC ou a NT.

[001173] Os resultados foram consistentes com a conclusão de que o tratamento resultou em exposição prolongada e persistência das células modificadas, mesmo em indivíduos com respostas fracas. Em algumas modalidades, abordagens combinadas são usadas, como administração de um modulador de ponto de verificação imune ou outro agente modulador imune, por exemplo, após recaída ou progressão da doença, em um momento em que as células modificadas persistem no indivíduo, por exemplo, conforme medido pelos níveis de células no sangue periférico. Em alguns aspectos, as células, tendo persistido por um período prolongado, voltam a se expandir ou se ativam e/ou exibem função antitumoral, após a administração do outro agente ou tratamento. Números médios mais altos de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ RAQ^+ foram geralmente observados ao longo do tempo no sangue de indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade (**FIG.5C**). Os resultados indicaram que as células T RAQ^+ exibiram expansão e persistência, durabilidade da resposta em 3 meses e aumento em doses mais altas, sem aumento da toxicidade. Foram observados resultados consistentes com a sugestão de que

altos níveis de pico de células T RAQ$^+$ e citocinas no sangue podem estar associados a NT e SLC, e podem ser influenciados por fatores de base. Observou-se que as células T RAQ$^+$ estavam presentes no momento da recidiva, indicando que as abordagens de combinação ou retratamento podem fornecer certas vantagens.

E. Analisados Sanguíneos e Neurotoxicidade, SLC e Resposta

[001174] Vários analisados sanguíneos pré-tratamento, incluindo citocinas, foram medidos no soro dos indivíduos (aqueles avaliados no ponto do tempo no Exemplo 1.A.1), antes da administração das células T RAQ$^+$. As citocinas foram medidas usando um ensaio de citocinas multiplex. As correlações potenciais com o risco de desenvolver neurotoxicidade foram avaliadas usando análise estatística baseada em testes não paramétricos univariados.

[001175] A **FIG. 7** mostra os níveis médios dos analisados avaliados em unidades (LDH, U/L; ferritina, ng/mL; PCR, mg/L; citocinas, pg/mL) em indivíduos que não desenvolveram neurotoxicidade versus indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade após terapia de células T RAQ$^+$. Níveis de certos analisados no sangue, incluindo LDH, Ferritina, PCR, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β, foram observados como associados ao nível de risco de desenvolver neurotoxicidade (valores de Wilcoxon $p < 0,05$, sem ajuste de multiplicidade). Em particular, os resultados foram consistentes com a conclusão de que os níveis pré-tratamento de LDH, que em algumas modalidades é um substituto para a carga da doença, podem ser úteis para a avaliação potencial de risco de neurotoxicidade e/ou dosagem ou ajuste adaptado ao risco de tratamento de certos indivíduos. Além disso, a carga tumoral medida antes da administração da composição celular RAQ-T correlacionou-se (valores de Spearman $p < 0,05$) com o risco de desenvolver neurotoxicidade. Em alguns aspectos, Os níveis de LDH podem ser avaliados sozinhos e/ou em combinação com outro

parâmetro de pré-tratamento, como outra medida ou indicador da carga da doença, como uma medição volumétrica de tumores, como a soma das dimensões do produto (SDP) ou outras medidas baseadas em TC ou Medição volumétrica baseada em ressonância magnética da carga da doença. Em alguns aspectos, um ou mais parâmetros indicativos da carga da doença são avaliados e, em alguns contextos, podem indicar a presença, ausência ou grau de risco de desenvolver neurotoxicidade após a terapia de células T. Em alguns aspectos, os um ou mais parâmetros incluem LDH e/ou uma medição volumétrica do tumor.

[001176] Em uma análise adicional, cinquenta e cinco (55) indivíduos na coorte LDGCB no momento no Exemplo 1.A.1 e quatro (4) indivíduos no linfoma de células de revestimento (LCR) descrito no Exemplo 2 abaixo foram incluídos na análise para correlação com as avaliações de segurança. Nos 59 indivíduos avaliados quanto à segurança, a SLC foi observada em 32 % (30 % Grau 1 - 2, 0 % Grau 3, 2 % Grau 4); NT foi observado em 20 % (5 % Grau 1 - 2, 10 % Grau 3, 5 % Grau 4). O nível de dose não se correlacionou com SLC ou NT ($p = 0,565$ ep = 1,00, respectivamente). Os fatores que se correlacionam com qualquer grau de SLC e NT foram pior desempenho (por exemplo, Status 2 do ECOG) ($p = 0,03$) e maior carga de doenças ($p < 0,05$), medida pela soma dos produtos de diâmetros (SPD) com base na imagem resultados. Parâmetros laboratoriais clínicos de infusão de células T pré-RAQ^+ T e medições de citocinas para infusão de células T pré-RAQ^+ que foram observados como associados à ocorrência de qualquer NT grau incluíram LDH sérico, ferritina e PCR mais elevados no soro, e IL-6, IL plasmática mais alta -8, IL-10, TNF-α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β ($p < 0,05$ para cada). Níveis plasmáticos mais elevados de infusão de células T pré-RAQ^+ T de IL-8, IL-10 e CXCL10 também foram associados ao Grau 3-

4 NT ($p < 0,05$ para cada).

[001177] Dos 54 indivíduos da coorte LDGCB que foram avaliados quanto à resposta, escores ECOG mais altos e LDGCB transformados de CLL ou LZM correlacionaram-se com menor resposta durável no mês 3 ($p = 0,02$ para ambos). Os parâmetros de infusão de células T pré-RAQ$^+$ associados à melhor TRG incluíram valores mais baixos de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, e aqueles associados a resposta durável em 3 meses incluíram menor ferritina, PCR, LDH, CXCL10, IL-8, IL-10, IL-15, MCP-1, MIP-1β, TNF-α e maior hemoglobina e albumina de infusão pré-RAQ$^+$ T pré-RAQ$^+$ T ($p < 0,05$ para cada).

[001178] Em alguns casos, a amostra de aférese e a composição de células T RAQ$^+$ para administração foram avaliadas e correlacionadas com os resultados clínicos. Os resultados mostraram que os subconjuntos de memória das células T e a funcionalidade das células T podem se correlacionar com determinados resultados clínicos.

[001179] Os resultados mostraram que certas características basais do paciente, incluindo estado inflamatório e alta carga tumoral antes do tratamento, podem ser úteis para a identificação de pacientes em risco de aumento da toxicidade após a administração de células T de expressão de RAQ. Observou-se baixa carga tumoral e baixo estado inflamatório associados a um melhor perfil de toxicidade e melhor durabilidade da resposta. Os resultados apoiam que o tratamento de indivíduos no início do curso da terapia e/ou avaliação de um painel de biomarcadores clínicos e laboratoriais para estratificar os indivíduos para uma possível intervenção precoce pode mitigar o risco de toxicidade e melhorar a durabilidade da resposta.

Exemplo 2: Administração de Células de Expressão de RAQ anti-CD19 a Indivíduos com Linfoma de Células de Revestimento (LCR)

[001180] As composições terapêuticas de células T RAQ$^+$ contendo células T autólogas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) específico para CD19, gerado conforme descrito no Exemplo 1, foram administradas a quatro (4) indivíduos humanos com linfoma de células de revestimento (LCR) que tinham falhou em 1 linha de terapia. As composições celulares criopreservadas foram descongeladas antes da administração intravenosa. A composição terapêutica de células T foi administrada como um produto celular de composição definida com populações formuladas de CD4$^+$ e CD8$^+$ de células T modificadas com RAQ$^+$ derivadas do mesmo indivíduo, administradas a uma relação alvo de aproximadamente 1 : 1. Aos indivíduos foi administrada uma dose de células T de expressão de RAQ (como uma dose dividida das células T de expressão de RAQ CD4$^+$ e CD8$^+$) em uma dose única do nível de dose 1 (ND1) contendo 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ. A partir de três (3) dias antes da infusão de células T RAQ$^+$, os indivíduos receberam uma quimioterapia linfodepletora com fludarabina (gripe, 30 mg/m^2) e ciclofosfamida (Cy, 300 mg/m^2).

[001181] Os indivíduos foram monitorados quanto à resposta e toxicidades, como descrito no Exemplo 1. Nenhum SLC ou neurotoxicidade foi observado em nenhum dos indivíduos. Dos 4 indivíduos tratados, dois (2) indivíduos alcançaram RP (não durável) e dois (2) pacientes apresentaram doença progressiva.

Exemplo 3 : Avaliação Adicional da Resposta, Segurança, Farmacocinética, Farmacodinâmica e Analisados Sanguíneos em Indivíduos com Linfoma não-Hodgkin Recidivado e Refratário após a Administração de Células de Expressão de RAQ anti-CD19

[001182] Resultados de resposta, resultados de segurança, parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos e analisados sanguíneos foram avaliados em pacientes em um momento subsequente no estudo clínico descrito no Exemplo 1 acima.

A. Indivíduos e Tratamento

[001183] A análise neste ponto do tempo apresentada neste exemplo é baseada na avaliação de um total de 91 indivíduos na coorte LDGCB completa (88 (65 da coorte CORE) avaliados para resposta e 91 (67 da coorte CORE) avaliados por segurança) que foram administradas às células de expressão de RAQ anti-CD19. A coorte COMPLETA incluiu LDGCB, NOS *de novo* e transformada a partir de qualquer linfoma indolente, ECOG 0-2; a coorte PRINCIPAL para análise incluiu indivíduos com LDGCB, NOS e transformados de linfoma folicular (tLF) ou linfoma de células B de alto grau e com estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1. Aproximadamente 90 % dos pacientes tratados em a coorte PRINCIPAL apresentava pelo menos uma característica de doença de baixo risco preditiva de sobrevida global mediana curta (SG) de 3-6 meses, como expressores de duplo/triplo impacto, doença refratária primária, refratária a 2 ou mais linhas de terapia, nunca alcançada RC, ou nunca recebeu transplante autólogo de células-tronco (TACT). Em algumas modalidades, uma coorte de indivíduos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) não especificado de outra forma (NOS; *de novo* e transformado a partir de linfoma folicular tFL)) ou linfoma de células B de alto grau, com MYC e BCL2 e/ou BCL6 rearranjos com histologia de LDGCB e excluindo indivíduos com escore ECOG 2 ou indivíduos que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas anteriores (HSCT), são composições de RAQ-T administradas conforme aqui fornecido. Em algumas modalidades, os indivíduos da coorte PRINCIPAL recebem células T RAQ anti-CD19^{+} em uma dose única de ND2 (1 x 10^{8} células T de expressão de RAQ totais).

[001184] Nesse momento, um total de 140 indivíduos havia sido leucafesado, dos quais 10 aguardavam composição fabricada, 2

haviam se retirado antes da fabricação e 2 tinham composições indisponíveis. Dos outros 18 indivíduos cujos produtos estavam disponíveis, 4 aguardavam tratamento, 4 haviam se retirado e 10 haviam desenvolvido doença progressiva ou haviam morrido. Foram administradas um total de 108 indivíduos às células de expressão de RAQ anti-CD19, das quais 6 não foram avaliáveis e 11 receberam células de expressão de RAQ anti-CD19 não conformes (composições que não necessariamente atendem a certas especificações, mas são consideradas seguras para administração). Os indivíduos receberam ND1 (n = 45), dose dupla de ND1 (n = 6) ou ND2 (n = 40). Seis (6) indivíduos com linfoma de células de revestimento (LCR) receberam células RAQ^{+} no ND1 (cinco tratados com produto em conformidade, um tratado com produto não-conforme) e cinco (5) completaram 28 dias de acompanhamento. Um indivíduo com LCM desenvolveu SLC e nenhum recebeu tocilizumabe ou dexametasona. O produto estava disponível para 98 % dos indivíduos postulados (126/128) na coorte LDGCB.

[001185] Os indivíduos nesse momento incluíram 5 pacientes que foram tratados em regime ambulatorial (incluindo quatro (4) indivíduos tratados com ND1, um (1) tratado com ND2; quatro (4) dos quais foram incluídos na coorte CORE). Para os pacientes tratados em regime ambulatorial, a idade média foi de 57 anos (faixa 26-61), 3 tiveram LDGCB, NOS, 1 teve tFL e 1 teve LCBMP. Todos os cinco (5) indivíduos tiveram uma pontuação ECOG de 0 ou 1. Os dados dos resultados ambulatoriais incluíram resultados para três (3) indivíduos adicionais que foram tratados no ambiente ambulatorial (total de oito (8) indivíduos) e cujos dados ficaram disponíveis após o ponto do tempo para a análise neste exemplo.

[001186] As características demográficas e de linha de base dos indivíduos da coorte completa e principal no momento são

apresentadas na **Tabela E5**.

Tabela E5. Características do Paciente: Coorte LDGCB		
Característica	**COMPLETA (n = 91)**	**CORE (n = 67)**
Idade Mediana, anos (faixa),	61 (20-82)	60 (20-82)
≥ 65 anos, n (%)	34 (37)	24 (36)
Macho/Fêmea, n (%)	61/30 (67/33)	46/21 (69/31)
B-NHL subtipo, n (%)		
LDGCB, NOS *de novo*	59 (65)	51 (76)
Transformado de LF (tLF)	19 (21)	16 (24)
Transformado de LZM (tMZL) /CLL (tCLL)	6 (7)/4 (4)	0
Folicular, Grau 3B/LCBMP	1 (1)/2 (2)	0
Subtipo molecular, n (%)		
Double/triple hit [Linfoma de célula B de alto grau][a]	18 (20)	16 (24)
Paciente características, n (%)		
Quimiorrefratário[b]	61 (67)	44 (66)
ECOG PS 0-1/2 (pré-LD)	81 (89)/10 (11)	67 (100)/0
IPI 3-5/Estágio da doença 3-4	38 (42)/70 (77)	24 (36)/49 (73)
Envolvimento do SNC	2 (2)	2 (3)
Linhas anteriores de terapia, mediano (faixa)	3 (1-12)	3 (1-8)
RC não obtida	47 (52)	34 (51)
Qualquer HSCT	39 (43)	28 (42)
Autólogo Anterior	36 (40)	28 (42)
Alogênico Anterior	5 (5)	0

TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; LD, linfodepleção.

[a] No início do estudo, incluído na LDGCB, histologia NOS; com base nos critérios mais recentes da OMS (Swerdlow *et al.*, (2016) Blood 127 (20): 2375-2390), agora são considerados "linfoma de células B de alto grau, com rearranjos MYC e BCL2 e/ou BCL6 com histologia de LDGCB (*double/triple hit*).

[b] SD ou DP para o último regime contendo quimioterapia ou recidiva <12 meses após a TSC autóloga.

B. Resultados de Segurança e Resposta após o Tratamento

[001187] Como mostrado na **Tabela E6**, a taxa de resposta objetiva

(TRO) foi de 74 %, incluindo 52 % dos indivíduos que mostraram uma resposta completa (RC). A incidência de qualquer grau de síndrome de liberação de citocinas (SLC) foi de 35 %, com SLC grave de 1 %; e a incidência de qualquer grau de neurotoxicidade (NT) foi de 19 %, com 1 % de NT grave.

Tabela E6. Resposta e Segurança Após a Administração de Célula RAQ^{+}				
	COMPLETA	**CORE**		
	Todos os Níveis de Dose	**Todos os Níveis de Dose[a]**	**ND1S**	**ND2S**
Melhor Resposta Global (MRG), n[b]	88	65	34	27
TRG, % (95 % de CI)	74 (63,83)	80(68, 89)	77 (59,89)	82 (62, 94)
RC, % (95 % de CI)	52 (41,63)	55(43, 68)	47 (30, 65)	63 (42, 81)
Segurança, n[c]	91	67	34	29
Qualquer SLC, % (95 % de CI)	35 (25, 46)	36 (24, 48)	41 (25, 59)	24 (10, 44)
SLCg (grau 3-4), % (95 % de CI)	1 (0, 6)	1 (0, 8)	38 (0, 15)	0
Qualquer NT, % (95 % de CI)	19 (11,28)	21 (12, 33)	24 (11, 41)	17 (6, 36)
NTg(grau 3-4), % (95 % de CI)	12 (6, 21)	15 (7, 26)	21 (9, 38)	7 (1, 23)

[a] Quatro pacientes tratados com ND1D (nível de dose 1, esquema de duas doses) com resultados semelhantes.

[b] Inclui pacientes com evento de MP, morte ou exames de varreduras reimplantadas de 28 dias. Um paciente não teve varreduras reimplantadas disponíveis.

[c] Inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de produto celular que expressa o RAQ em conformidade 28 dias antes da data dos dados instantâneos ou morreram.

[001188] Como mostrado na **Tabela E7**, altas taxas de resposta e baixa toxicidade grave foram observadas na população LDGCB completa.

Tabela E7. Resposta Após a Administração da Célula RAQ+					
		Por Diagnóstico			
	COMPLETA	LDGCB, NOS	tFL	tCLL/MZL	LF3B/LCBMP
BOR, n[a]	88	57	19	10	2
TRG, % (95 % de CI)	74 (63,83)	74 (60, 85)	84 (60, 97)	50 (19, 81)	100 (16, 100)
RC, % (95 % de CI)	52 (41,63)	51 (37, 64)	63 (38, 84)	30 (7, 65)	100 (16, 100)
Segurança, n[b]	91	59	19	10	3
Qualquer SLC, % (95 % de CI)	35 (25, 46)	34 (22, 47)	42 (20, 67)	20 (3, 56)	67 (9, 99)
SLCg (grau 3-4), % (95 % de CI)	1 (0, 6)	2 (0, 9)	0	0	0
Qualquer NT, % (95 % de CI)	19 (11,28)	20 (11, 33)	21 (6, 46)	10 (0, 45)	0
NTg (grau 3-4), % (95 % de CI)	12 (6, 21)	14 (6, 25)	11 (1, 33)	10 (0, 45)	0

[a] Inclui pacientes com evento de MP, morte ou 28 dias de varreduras reimplantadas. Um paciente não teve varreduras reimplantadas disponíveis.

[b] Inclui todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de células de expressão de RAQ+ em conformidade 28 dias antes da data dos dados instantâneos ou morreram.

[001189] Como mostrado na **Tabela E8**, foi observada uma alta taxa de resposta e uma resposta dependente da dose na coorte PRINCIPAL de indivíduos.

Tabela E8. Resposta Durável Após a Administração de Célula RAQ+			
	Níveis de Dose[a]	ND1S	ND2S
BOR, n[b]	65	34	27
ORR (95 % de CI), %	80(68, 89)	77 (59,89)	82 (62, 94)
CR (95 % de CI), %	55(43, 68)	47 (30, 65)	63 (42, 81)
≥ 3-mo f/u, n[c]	52	29	19
3-mo TRG (95 % de CI), %	65 (51,78)	59 (39, 77)	74 (49, 91)
3-ma RC (95 % de CI), %	54(40, 68)	41 (24,61)	68 (43, 87)
≥ 6-mo f/u, n[d]	38	20	14
6-mo TRG (95 % de CI), %	47(31, 64)	40 (19, 64)	50 (23, 77)
6-ma RC (95 % de CI), %	42 (26, 59)	30 (12, 54)	50 (23, 77)

[a] Quatro pacientes (CORE) tratados com ND1D com resultados semelhantes.

[b] Inclui pacientes com evento de MP, morte ou exames de varreduras reimplantadas de 28 dias. Um paciente não teve varreduras reimplantadas disponíveis.

[c] O denominador é o número de pacientes que receberam células RAQ^+ ≥ 3 meses atrás, antes da data dos dados instantâneos, com uma avaliação de eficácia no mês 3 ou uma avaliação prévia de MP ou morte.

[d] O denominador é o número de pacientes que receberam células RAQ^+ ≥ 6 meses atrás, antes da data dos dados instantâneos, com uma avaliação de eficácia no mês 6 ou uma avaliação prévia de MP ou morte.

[001190] Taxas de resposta objetiva de três meses (TRO) entre vários subgrupos de indivíduos nos subgrupos LDGCB de baixo risco, que incluíram todos os pacientes com LDGCB tratados em todos os níveis de dose na coorte central, são mostrados na FIG. 22. Os resultados mostraram alta TRO durável no subgrupo LDGCB de baixo risco.

[001191] Os resultados para a duração da resposta (DOR) e a sobrevida global (agrupados pela melhor resposta geral (não respondedor, CR/PR, RC e/ou RP)) são mostrados para a coorte completa e as coortes principais dos indivíduos, nas FIGS. 23A-23D. Os resultados também mostraram que 80 % (16/20) dos indivíduos com RC aos 3 meses permanecem na RC aos 6 meses e 92 % (11/12) dos indivíduos com resposta (RC ou RP) aos 6 meses continuam mostrando uma resposta a longo prazo.

[001192] A **FIG. 24** mostra a porcentagem de indivíduos nesse momento que observaram anormalidades laboratoriais e eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) (dados de 5 pacientes com LCM tratados com produto em conformidade no ND1 com pelo menos 28 dias de acompanhamento não são incluído). Além dos EAETs mostrados na **FIG. 24**, os seguintes termos do evento foram observados no Grau 3-4 em ≥5 % dos pacientes: encefalopatia (8 %), pancitopenia (5 %) e neutropenia febril (7 %). Oito pacientes (9 %) apresentaram toxicidade infusional, definida como EA no dia da

administração relacionada à administração de células RAQ$^+$, incluindo rubor, dor de cabeça, febre, pirexia, calafrios, rigores, vômitos, erupção cutânea, urticária, prurido, hipotensão, sibilância, broncoespasmo, falta de ar, náusea, vômito, dor nas costas, tosse e reação à infusão. Os eventos incluíram calafrios (2), pirexia (5), rubor (1), dor de cabeça (1), hipotensão (1), reação relacionada à infusão (1), erupção cutânea (1), prurido (1) e vômito (1), com 6 eventos da 1ª série, 1 da 2ª série (calafrios) e 1 da 3ª série (hipotensão). Os EAET na coorte principal não diferiram substancialmente daqueles da coorte completa. Os EAETs relacionados mais comuns nos indivíduos tratados no grupo ambulatorial foram SLC, hipotensão, vômito, anemia e dispneia.

[001193] A **Tabela E9** apresenta os EAETs e a neurotoxicidade que ocorreram em 25 % ou mais indivíduos da coorte COMPLETA ou CORE, para indivíduos que receberam ND1S e ND2S. Nenhuma relação dose-toxicidade aparente foi observada na população LDGCB.

Tabela E9. TEA ≥25 % na coorte COMPLETA, coorte PRINCIPAL e coorte PRINCIPAL por nível de dose.

Termo, n (%)	COMPLETA (N = 91)	PRINCIPAL[a] (n = 67)	ND1S PRINCIPAL (n = 34)	ND2S PRINCIPAL (n = 29)
Neutropenia[b]	85 (93)	63 (94)	33 (97)	26 (90)
Anemia[b]	64 (70)	48 (72)	28 (82)	19 (66)
Trombocitopenia[b]	48 (53)	41 (61)	20 (59)	19 (66)
Fatiga	34 (37)	25 (37)	11 (32)	12 (41)
CRS	32 (35)	24 (36)	14 (41)	7 (24)
Náusea	25 (27)	19 (28)	12 (35)	5 (17)
Diarreia	23 (25)	16 (24)	7 (21)	7 (24)

a Inclui 4 pacientes tratados no nível de dose 1, esquema de duas doses.

b Anomalias de laboratório.

[001194] A **FIG. 25** descreve o número e a porcentagem de indivíduos que foram observados como tendo SLC e/ou NT em vários

momentos após a administração das células RAQ$^+$. Nesta avaliação, o tempo mediano para o início do primeiro evento de SLC ou NT foi de 5 (intervalo 1 - 14) ou 10 (intervalo 3-23) dias, respectivamente. Nas primeiras 72 horas após a administração das células RAQ$^+$, 1 paciente apresentou NT (nota 1) e apenas 14 % (13 de 91) apresentaram SLC (7 nota 1; 6 nota 2). A duração mediana (Q1, Q3) da SLC ou NT foi de 5 (4, 8) ou 10,5 (7, 19) dias, respectivamente. A NT foi precedida pela SLC em 12 dos 17 casos (71 %). Todos os eventos de NT avaliados foram resolvidos no momento da análise, exceto um tremor de grau 1 e 2 pacientes morreram de doença progressiva com NT em andamento (com base no banco de dados de segurança dos eventos relatados, incluindo indivíduos adicionais analisados após o ponto de análise descrito neste exemplo).

[001195] Na coorte completa (n = 91), indivíduos selecionados com início de SLC ou NT receberam terapia anticitocina com tocilizumabe e/ou dexametasona, como a seguir: Tocilizumabe sozinho, 4 % (n = 4); Dexametasona sozinha, 9 % (n = 8); Tocilizumabe e dexametasona, 8 % (n = 7). O número médio de doses de dexametasona foi 6 (variação de 2-99); e o número médio de doses de tocilizumabe foi de 1 (intervalo 1 - 3).

[001196] A **Tabela E10** mostra os resultados de toxicidade em indivíduos da coorte PRINCIPAL que receberam uma dose única em ND1 ou ND2. Nenhuma morte ocorreu por SLC ou NT. O tempo médio para o início da SLC foi de 5 dias (variação de 2 a 14) e o NT foi de 11,5 dias (variação de 5 a 23). Na coorte CORE, 13 % (n = 9) receberam tocilizumabe e 18 % (n = 12) receberam dexametasona para melhorar a toxicidade. Dezoito por cento dos indivíduos (12 de 67) exibiram termos de neurotoxicidade consistentes com encefalopatia, incluindo encefalopatia (13 %), 6 % (4 de 67) tiveram afasia e 3 % (2 de 67) tiveram convulsões. Na **Tabela E10**, o número

de indivíduos ou % do total de indivíduos (parênteses) exibindo um resultado de toxicidade indicado é mostrado em todos os níveis de dose ou especificamente nos indivíduos que receberam ND1 ou ND2. Também é mostrado entre colchetes o intervalo de confiança superior e inferior de 95 %.

Tabela E10. Toxicidade em Coortes Principal que Recebem Diferentes Níveis de Dose.

	Todos os Níveis de Dose[a] n=67	**ND1S n=34**	**ND2S n=29**
SLC, n (%) [95 %CI]			
Qualquer Grau	24 (36) [24, 48]	14 (41) [25, 59]	7 (24) [10, 44]
Grau 1/2	23 (34) [23, 47]	13 (38) [22,56]	7 (24) [10, 44]
Grau 3/4 (SLCg)	1 (1) [0, 8]	1 (3) [0, 15]	0
Neurotoxidade[b], n (%) [95 % de CI]			
Qualquer Grau	14 (21) [12, 33]	8 (24) [11, 41]	5 (17) [6, 36]
Grau 1/2	4 (6) [2, 15]	1 (3) [0, 15]	3 (10) [2, 27]
Grau 3/4 (NTg)	10 (15) [7, 26]	7 (21) [9, 38]	2 (7) [1, 23]
Qualquer, n (%) [95 %CI]			
CRS ou NT, n (%)	28 (42) [30, 54]	15 (44) [27, 62]	10 (34) [18, 54]
SLCg ou NTg, n (%)	10 (15) [7, 26]	7 (21) [9, 38]	2 (7) [1, 23]

[a] Quatro pacientes tratados com ND1D com resultados semelhantes.

[b] Inclui estado confusional, encefalopatia, afasia, ataxia, síndrome cerebelar, delírio, nível de consciência deprimido, tontura, efeito liso, comprometimento da coordenação olho-mão, comprometimento da memória, tremor, agitação, distúrbio da atenção, disartria, alterações do estado mental, muscular fraqueza, convulsão, sonolência e incontinência urinária.

[001197] Entre doze (12) indivíduos que receberam produtos não-conformes, 10 no ND1 e 2 no ND2, todos tiveram acompanhamento de 28 dias. A SLC foi observada em 33 % dos indivíduos (4/12) e a NT não foi observada em nenhum dos indivíduos. Dois indivíduos receberam tocilizumabe e três indivíduos receberam dexametasona. As taxas de toxicidade foram comparáveis àquelas observadas na

coorte maior de indivíduos que receberam produtos em conformidade. Nos indivíduos que receberam produtos não-conformes, a expansão farmacocinética (PK) foi maior em indivíduos com SLC/NT, indivíduos com alta carga tumoral ou níveis de LDH.

C. Avaliação da Administração Ambulatorial

[001198] Os dados de um total de oito (8) indivíduos foram avaliados neste momento tratado em ambulatório (idade média de 58,5 e ECOG de 0 ou 1) em vários sítios clínicos, incluindo três indivíduos cujos dados estavam disponíveis subsequente ao ponto do tempo analisado para os fins deste Exemplo. O tempo médio de hospitalização foi de 15,6 dias para os pacientes tratados em regime ambulatorial (DP 9,6, n = 86) e de 9,3 dias para os pacientes tratados em regime ambulatorial (DP 11,9, n = 8). Foi observada uma redução de 40 % no tempo de internação em indivíduos tratados em regime ambulatorial. O número médio de dias antes da hospitalização após a administração ambulatorial de células T RAQ$^+$ foi de 5 dias (variação: 4-22). Nenhum deles requereu admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) após administração ambulatorial.

[001199] Entre os 8 pacientes tratados em ambulatório com mais de 28 dias de acompanhamento pós-administração, 1 permaneceu ambulatorial durante todo o período de toxicidade limitante da dose. Sete (7) pacientes foram admitidos com febre (1 no dia 4 do estudo, o restante no dia do estudo ≥ 5), 6 pacientes foram admitidos com SLC (4 grau 1, 2 grau 2) e 2 pacientes com NT grau 1. Nenhum paciente apresentou SLC ou NT grave. Um (1) paciente foi tratado com tocilizumabe sem dexametasona para SLC (nota 2) e nenhum paciente foi tratado com dexametasona para SLC ou NT. Um paciente foi internado três dias após a administração de células T RAQ$^+$.

[001200] Entre 91 indivíduos tratados em ambiente hospitalar e ambulatorial, 11 indivíduos (12 %) necessitaram de internação na UTI

para tratamento da toxicidade; 8 indivíduos (9 %) necessitaram de internação na UTI para tratamento de SLC ou NT; 2 indivíduos (2 %) necessitaram de internação na UTI para tratamento de eventos respiratórios agudos (um relacionado à administração de células T RAQ$^+$, um não relacionado). Seis (6) indivíduos (6 %) foram intubados (com base no banco de dados de segurança dos eventos relatados, incluindo indivíduos adicionais analisados após o ponto de análise descrito neste exemplo; n = 94); 7 indivíduos (7 %) receberam vasopressores (com base no banco de dados de segurança dos eventos relatados, definidos como exibindo hipotensão nos primeiros 28 dias após a administração das células T RAQ$^+$, na avaliação TEAE); e 2 indivíduos (2 %) foram submetidos a hemofiltração (com base no banco de dados de segurança dos eventos relatados). Os resultados mostraram que muito poucos pacientes necessitaram de cuidados no nível da UTI e procedimentos associados. Os resultados apoiaram a viabilidade da administração ambulatorial, com gerenciamento seguro da toxicidade no ambiente ambulatorial, educação adequada e monitoramento ambulatorial.

[001201] A avaliação da administração ambulatorial apoiou a viabilidade de administração ambulatorial segura. 30 % dos indivíduos não foram admitidos novamente.

D. Avaliação Farmacocinética

[001202] Números de células T RAQ$^+$ no sangue periférico e medula óssea em momentos antes da administração (pré-tratamento ou quimioterapia pré-linfadenectomia (LDC)) e vários momentos no pós-tratamento (com dia de administração como dia 1) em 87 indivíduos da coorte LDGCB com PK avaliável, por citometria de fluxo usando um anticorpo específico para o receptor truncado usado como marcador substituto e reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR) usando primers específicos para um elemento regulador pós-

transcricional (WPRE) do vírus da hepatite por marmota presente no vetor que codifica o receptor de antígeno quimérico (RAQ). Foram avaliadas a área sob os números de plotagem da curva por microlitro para a população de células RAQ^+ indicada entre os dias 0 e 28 (AUC0-28) e a concentração sanguínea máxima ou máxima das células RAQ^+ (C_{max}; células RAQ^+/µL de sangue). A aplasia de células B foi avaliada no sangue periférico por citometria de fluxo, por manchamento com CD19. As citocinas foram medidas usando um ensaio de citocinas multiplex. Para análise de segurança, os dados de todos os indivíduos que receberam diferentes níveis de dose foram reunidos. Para análise da resposta, os dados foram estratificados por nível de dose. A análise estatística foi bilateral, sem ajuste de multiplicidade.

[001203] A **FIG. 9A** mostra números detectados de células T RAQ por microlitro de sangue em vários momentos indicados, como avaliado por qPCR ou citometria de fluxo. A **FIG 9B** mostra células RAQ^+ por microlitro de sangue versus microlitro de medula óssea no dia 11^+ 3. Como mostrado na **FIG. 9A**, os níveis de células de expressão de RAQ em amostras de indivíduos foram observados por ensaios baseados em citometria de fluxo e ensaios baseados em qPCR. Como mostrado na **FIG. 9B**, todos os indivíduos (n = 86 e 85 para citometria de fluxo e qPCR, respectivamente, excluindo um paciente que não tinha resultados de citometria de fluxo disponíveis e 2 pacientes que não tinham resultados de qPCR disponíveis) com resultados de PK avaliados, mostraram números detectáveis de células de expressão de RAQ no sangue e medula óssea. Os resultados foram consistentes com a observação de que as células T CAR^+ haviam trafegado de maneira semelhante à medula óssea e ao sangue.

[001204] Os níveis ao longo do tempo de células que expressam

$CD4^+$ e $CD8^+$ RAQ (avaliados por AUC_{0-28} e Cmáx) foram comparados em diferentes subgrupos de pacientes que receberam o nível de dose 1 (DL1): linfoma difuso de grandes células *de novo* (LDGCB, NOS) ou transformado a partir de linfoma folicular (tFL) (CORE; N = 32), LDGCB transformado a partir de linfoma da zona marginal ou leucemia linfocítica crônica (tMZL / tCLL; N = 4) ou linfoma de células do manto (MCL; N = 5), que apresentavam receberam células T que expressam RAQ no ND1. Como mostrado nas **FIGS. 10A** e **10B**, AUC_{0-28} e $C_{máx}$, variaram entre indivíduos em diferentes subgrupos de doenças, com expansão das células de expressão de RAQ $CD4^+$ e $CD8^+$ e tendência para diminuir nos subconjuntos não-CORE. PMBCL (n = 2) e FL3B (n = 1) não são mostrados devido ao número limitado de pacientes. A expansão nos indivíduos que receberam ND2 foi semelhante à dos indivíduos que receberam ND1.

E. Avaliação Farmacocinética por Nível de Dose

[001205] AUC_{0-28} e $C_{máx}$ para células de expressão de RAQ $CD3^+$, $CD4^+$ e $CD8^+$ também foram comparadas com indivíduos que receberam o nível de dose 1 (ND1; n = 32) e aqueles que receberam o nível de dose 2 (ND2; n = 27), na coorte PRINCIPAL (indivíduos com LDGCB, NOS ou linfoma de células B de alto grau (*double/triple hit*); N = 59). Como mostrado nas **FIGS. 11A** e **11B** e na **Tabela E11**, observou-se uma AUC_{0-28} mediana mais alta para as células de expressão de RAQ $CD3^+$, $CD4^+$ e $CD8^+$ em indivíduos que receberam ND2, em comparação com indivíduos que receberam ND1. Da mesma forma, uma tendência de maior expansão em indivíduos que receberam ND2 foi observada na coorte LDGCB completa. Também foi observada uma maior durabilidade da resposta (DOR) em 3 meses entre os indivíduos que receberam ND2 em comparação com os que receberam ND1, sem aumento da toxicidade. O tempo médio para C_{max} (T_{max}) para células $CD4^+$ e $CD8^+$ RAQ^+ foi semelhante entre os

indivíduos que receberam ND1 e ND2.

[001206] Foi observada maior exposição às células T RAQ$^+$ em ND2 versus ND1, correspondendo a um aumento da durabilidade da resposta sem aumento da toxicidade em indivíduos com ND2.

Tabela E11, Farmacocinética em Indivíduos Agrupados por Níveis de Dose na Coorte principal			
	ND1S (n = 32)	**ND2S (n = 27)**	**Total, ND1S e ND2S (n = 59)**
CD3$^+$			
C_{max}, mediana (células/µL)	48,2	96,2	65,8
Q1, Q3	15,6, 151,3	30,2, 219,5	19,0, 204,2
Min, max	0,1, 7726,3	1,1, 1280,9	0,1, 7726,3
T_{max}, mediano (dias)	14,5	15,0	15,0
Q1, Q3	11, 15	11, 15	11, 15
Min, max	9, 24	8, 31	8, 31
AUC_{0-28}, mediana (células*dia/µL)	477,7	823,1	542,4
Q1, Q3	165,9, 999,3	155,8, 3628,3	155,8, 3381,9
Min, max	1,8, 142816,7	16,5, 16087,8	1,8, 142816,7
CD4$^+$			
C_{max}, mediana (células/µL)	7,0	14,9	7,7
Q1, Q3	2,6, 46,0	2,0,46,8	2,5, 46,8
Min, max	0,1, 3039,9	0,2, 169,4	0,1, 3039,9
T_{max}, mediano (dias)	14,0	15,0	15,0
Q1, Q3	11, 15	11, 15	11, 15
Min, max	8, 24	8, 31	8, 31
AUC_{0-28}, mediano (células*dia/µL)	71,1	166,1	91,5
Q1, Q3	26,4, 274,7	18,1,679,0	23,9,368,8
Min, max	1,2, 68990,3	2,9, 4266,8	1,2, 68990,3
CD8$^+$			
C_{max}, mediano (células/µL)	26,1	62,8	43,6
Q1, Q3	3,7, 111,2	26,2,171,7	9,1,151,6
Min, max	0,0, 5237,6	0,7,1261,8	0,0, 5237,6

Tabela E11, Farmacocinética em Indivíduos Agrupados por Níveis de Dose na Coorte principal			
	ND1S (n = 32)	**ND2S (n = 27)**	**Total, ND1S e ND2S (n = 59)**
T_{max}, mediano (dias)	15,0	15,0	15,0
Q1, Q3	11, 16	11, 17	11, 16
Min, max	4, 28	8, 31	4, 31
AUC_{0-28}, mediano (células*dia/μL)	347,2	606,6	412,2
Q1, Q3	52,1,871,4	155,7,2463,4	72,1,1852,5
Min, max	0,3, 81865,9	4,7, 15570,0	0,3, 81865,9

F. Persistence

[001207] A persistência de células de expressão de RAQ e aplasia de células B $CD19^+$ (baixo número ou ausência de células B $CD19^+$) foi avaliada em vários momentos em indivíduos avaliáveis com LDGCB aos quais foram administradas células T RAQ^+, com base em $CD3^+$, $CD4^+$ detectável ou Níveis celulares que expressam RAQ $CD8^+$ e níveis de células B $CD19^+$ detectados no sangue, respectivamente. Os resultados estão apresentados na **Tabela E12**. Entre os indivíduos avaliados na progressão (tempo de progressão, independentemente da BOR; n = 37), uma mediana de 0,17 células $CD4^+$ RAQ^+/μL (faixa, 0-65,5 células/μL) e uma mediana de 0,15 células $CD8^+$ RAQ^+/μL (faixa, 0-131,8 células/mL) foram observadas na progressão. Entre os indivíduos avaliados na recidiva (no momento da progressão após atingir a RC) (n = 12), uma mediana de 0,17/μL (faixa, 0-35,1 células/μL) de células $CD4^+$ que expressam RAQ e uma mediana de 0,20 células/μL (intervalo, 0-131,8 células/μL) foram observadas células de expressão de RAQ $CD8^+$ na persistência a longo prazo recidiva de células de expressão de RAQ em 75 % dos indivíduos avaliáveis com LDGCB em 12 meses. A persistência a longo prazo da aplasia de células B também foi observada em 75 % dos indivíduos aos 12 meses e em indivíduos independentemente do estado de

recidiva. Os resultados são consistentes com a conclusão de que as células de expressão de RAQ anti-CD19 exibiram persistência a longo prazo na maioria dos indivíduos e sugerem o potencial para controle contínuo e de baixo nível da doença, mesmo em pacientes recidivados.

[001208] Dos indivíduos que recidivaram, 91,7 % (11/12) tinham células detectáveis de expressão de RAQ no sangue no momento da recidiva. Este resultado é consistente com a conclusão de que uma terapia combinada ou outra intervenção em algumas modalidades pode ser usada para ampliar e/ou aumentar as células de expressão de RAQ, como aquelas que podem estar exauridas.

Tabela E12, Persistência de Longo Prazo com Células RAQ$^+$ e aplasia CD19

	Mês 3	**Mês 6**	**Mês 9**	**Mês 12**	**Em Progressão**	**Em Recaída**
persistência de RAQ T em pacientes avaliados, n	50	30	18	12	37	12
CD3$^+$, %	100	80,0	77,8	75,0	91,9	91,7
CD4$^+$, %	88,0	63,3	50,0	41,7	83,8	83,3
CD8$^+$, %	90,0	70,0	55,6	50,0	83,8	75,0
aplasia de célula B CD19$^+$ (< 1 célula/μL), %	96,0	93,3	77,8	75,0	97,3	100

G Avaliação e Toxicidade Farmacocinética

[001209] AUC_{0-28} e $C_{máx}$ de células de expressão de RAQ CD4$^+$ e CD8$^+$ também foram comparadas para indivíduos na coorte principal com qualquer grau (nesta avaliação, qualquer grau 1 - 4; ausência de SLC ou NT grau 5) síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade (NT) para indivíduos que não foram avaliados como exibindo qualquer grau de SLC ou NT. A AUC_{0-28} de CD4$^+$ RAQ$^+$ mediana (Q1, Q3) foi de 59 (18, 210) para nenhum SLC (nota 0; n = 43) e 267 (91, 1510) para qualquer SLC (notas 1 - 4; n = 20) (p = 0,001); a AUC_{0-28} de CD8$^+$ RAQ$^+$ mediana (Q1, Q3) foi de 310 (36, 900) para SLC (nota 0; n = 43) e 605 (174, 5619) para qualquer SLC

(notas 1 - 4; n = 20) (p = 0,021); a AUC_{0-28} de $CD4^+$ RAQ^+ mediana (Q1, Q3) foi de 71 (23, 244) para não NT (nota 0; n = 50) e 1269 (184, 3057) para qualquer NT (notas 1 - 4; n = 13) (p = 0,003); a AUC_{0-28} de $CD8^+$ RAQ^+ mediana (Q1, Q3) foi 304 (43, 799) para não NT (nota 0; n = 50) e 2463 (607, 7691) para qualquer NT (notas 1 - 4; n = 13) (p = 0,004). Como descrito acima e mostrado nas FIGS. 12A-12D, níveis mais altos de células de expressão de RAQ $CD4^+$ e $CD8^+$ ao longo do tempo foram associados a SLC e NT.

H. Avaliação e Resposta Farmacocinética

[001210] O número de células $CD3^+$ RAQ^+ pico/μL (C_{max} de $CD3^+$) foi avaliado ao longo do tempo em indivíduos que tiveram uma melhor resposta geral (MRG) de RC, RP ou DP. Como mostrado nas **FIGS. 13A** e **13B**, observou-se uma tendência de melhor MRG em indivíduos com maior expansão, com variabilidade entre os indivíduos.

I. Avaliação Farmacocinética por Analisados Sanguíneos e Parâmetros do Paciente

[001211] Os níveis de citocinas plasmáticas no tratamento pré-RAQ^+ de células T (quimioterapia pré-linfodepletora), incluindo interleucina-7 (IL-7), IL-15, proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1α), foram avaliados em indivíduos que exibiram uma C_{max} de RAQ^+ $CD3^+$ no sangue > 500 células T RAQ^+/μL (N = 55) em comparação com indivíduos que exibiram C_{max} de RAQ^+ $CD3^+$ no sangue < 500 células T RAQ^+/μL (N = 7). Como mostrado na **FIG. 14A**, observou-se que os níveis plasmáticos elevados de citocina no tratamento pré-RAQ^+ de células T estavam associados ao C_{max} de RAQ^+ $CD3^+$ > 500 células T RAQ^+/μL (valores de Wilcoxon P < 0,05 (sem multiplicidade de ajuste); exceto IL-7 p = 0,07).

[001212] Níveis de pico de várias citocinas plasmáticas (IL-6, IL-10, IL-16, interferon gama (IFN-γ), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), MIP-1α, MIP-1β, proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) e

quimioterapia com motivo CXC 10 (CXCL10)) também foram avaliadas em indivíduos que exibiram C_{max} no sangue de RAQ^+ $CD3^+$ > 500 células T RAQ+/μL (N = 68) em comparação com indivíduos que exibiram C_{max} no sangue de RAQ^+ $CD3^+$ < 500 células T RAQ^+/μL; N = 9). Como mostrado na **FIG. 14B**, observou-se que níveis mais altos de citocinas de pico estavam associados ao C_{max} de RAQ^+ $CD3^+$ > 500 células T RAQ^+/μL (valores de Wilcoxon P < 0,05; sem multiplicidade de ajuste).

[001213] Relação entre o tratamento de células T pré-RAQ^+ (quimioterapia pré-linfoide) (LDC), soma volumétrica de medidas de tumores das dimensões do produto (SDP), como um indicador da carga tumoral, e AUC_{0-28} de células T $CD3^+$ RAQ^+, representando exposição de T RAQ+ ao longo do tempo, foi avaliada. Como mostrado na **FIG. 15**, foi observada correlação positiva entre o SDP basal e a AUC_{0-28} de $CD3^+$, com uma correlação de Spearman de 0,32 ep = 0,019.

J. Parâmetros do paciente antes do tratamento e resultados de resposta e toxicidade

[001214] Níveis de analisado de tratamento com células T pré-RAQ^+ (pré-LDC), incluindo citocinas e marcadores inflamatórios como Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, MIP-1α e MIP-1β foram comparados para indivíduos com qualquer síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade (NT) de grau (aqui, grau 1 - 4) ou indivíduos com neurotoxicidade (NT) não apresentava SLC ou NT (nota 0). Nesta coorte, entre os indivíduos com SLC grau 1 - 4, todos os eventos, com exceção de um, foram determinados como sendo de grau 1 ou 2. Como mostrado na **FIG. 16A** (SLC) e **FIG. 16B** (NT), observou-se associação entre os níveis mais altos de citocinas plasmáticas e os marcadores inflamatórios associados à SLC e à NT,

com base em análises univariadas (valores de Wilcoxon P < 0,05 para todos os analisados, exceto ferritina para SLC (p = 0,14) e PCR para SLC (p = 0,09)). Para a SLC, após o ajuste da carga tumoral em uma análise multivariável, MIP-1β, IL-10 e TNF apresentaram p < 0,05; para NT, IL-15, IL-6, MIP-1α e TNF tiveram p < 0,05.

[001215] Os parâmetros do paciente antes do tratamento (pré-LDC), como níveis de lactato desidrogenase (LDH) e uma medição volumétrica do tumor, como soma das dimensões do produto (SDP), como indicador da carga tumoral, foram comparados entre indivíduos que não foi observado que eles desenvolveram SLC ou neurotoxicidade versus indivíduos que foram observados como tendo SLC ou NT. Como mostrado na FIG. 17, indivíduos com SLC ou NT exibiram níveis mais altos de parâmetros do paciente pré-tratamento, como níveis de SDP (cm^2) e LDH (U/L); Observou-se que esses níveis estavam correlacionados com SLC ou NT, com análise estatística univariada. Outros parâmetros dos pacientes que foram observados como associados à SLC e à NT incluem menor tempo desde o diagnóstico (p = 0,05 ep = 0,09, para SLC e NT, respectivamente). Os parâmetros do paciente que não foram associados à SLC ou à NT incluíram idade (p = 0,19 ep = 0,54, r número de terapias (p = 0,67 ep = 0,59, respectivamente), estágio da doença 0-2 vs 3-4 (p = 0,79, p = 0,51) e peso do paciente (p = 0,35 ep = 0,44, respectivamente).

[001216] A **FIG. 18A** mostra os níveis de SDP e LDH pré-tratamento entre pacientes individuais (pontos; com sombreamento de pontos individuais indicando se os pacientes apresentaram ou não e não exibiram neurotoxicidade grau (painel esquerdo) ou se não apresentaram SLC grau (painel direito) Na FIG. 18A, linhas tracejadas nos eixos y e x delimitam SDP ≥ 50 cm^2 e LDH ≥500 U/L, respectivamente. Como mostrado na **FIG. 18A**, um SDP de aproximadamente 50 cm^2 ou superior, e/ou um LDH de

aproximadamente 500 U/L ou superior, foram observados como associados ao risco de NT e SLC. Estimativas calculadas de razão de probabilidade de não ocorrência para o desenvolvimento de SLC ou NT em indivíduos acima ou abaixo dos níveis de SDP e LDH indicados por linhas pontilhadas na **FIG. 18A**, com intervalos de confiança de 95 % (IC), estão representados nas **FIGURAS 18B** e **18C**. Uma razão de probabilidade de não ocorrência acima de 1 indica uma probabilidade ou probabilidade aumentada de desenvolvimento de SLC ou NT. Como mostrado, SDP de 50 cm^2 ou superior, LDH de 500 U/L ou superior, foram observados como associados ao aumento do risco de desenvolvimento ping SLC ou NT. Observou-se que o SDP de 50 cm^2 ou superior e o LDH de 500 U/L ou superior estavam associados a um risco aumentado de aproximadamente 8 vezes no desenvolvimento de qualquer SLC e NT de grau, e o SDP inferior a 50 cm^2 e o LDH inferior a 500 U/L mostrou um risco reduzido de SLC e NT em qualquer grau. Os resultados foram consistentes com uma associação dos parâmetros basais dos pacientes, incluindo alta carga tumoral e biomarcadores inflamatórios, com expansão de células T RAQ^+ e aumento das taxas de SLC e neurotoxicidade.

[001217] Vários parâmetros do paciente pré-tratamento (pré-LDC), incluindo marcadores associados à carga tumoral (SDP), citocinas inflamatórias e outros analisados sanguíneos, incluindo LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α e CXCL10, foram comparados para indivíduos com e sem resposta duradoura em 3 meses, com análise estatística univariada. Como mostrado na **FIG. 19**, certos marcadores de carga tumoral, marcadores de inflamação ou citocinas inflamatórias foram menores nos indivíduos que exibiram uma resposta durável (valor de $p < 0,05$ para todos os parâmetros, exceto SDP ($p = 0,1274$)). Resultados semelhantes foram observados em indivíduos que receberam ND2,

quando analisados isoladamente. Foi observada uma associação inversa dos parâmetros basais dos pacientes, incluindo alta carga tumoral e biomarcadores inflamatórios, com resposta durável. Em alguns aspectos, essa associação inversa pode ser devida a maior expansão e exaustão das células T RAQ^{+}.

[001218] As relações entre fatores do paciente, correlatos clínicos e analisados sanguíneos para o desenvolvimento de graus de SLC e NT foram avaliadas usando análise estatística baseada em testes não paramétricos univariados. A **Tabela E13** lista os resultados da análise univariada. Nesta avaliação, a idade <40 anos e nenhum TCTH prévio se correlacionaram com a incidência de SLC ou NT. Não foi observado que indivíduos com idade <40 anos apresentassem taxas estatisticamente diferentes de maior carga tumoral do que pacientes mais velhos. Indivíduos com escore ECOG 2 não apresentaram taxas estatisticamente diferentes de maior carga tumoral em comparação com indivíduos com escore ECOG 0-1. Aqueles sem TCTH prévio ou *double/triple hit* ou duplo expressor não foram associados a SLC ou NT.

Tabela E13. Análise Univariada de Subgrupos Chave

	CRS			NT		
Variável, n (%)	**Qualquer Grau**	**Grau 1/2**	**Grau 3/4**	**Qualquer Grau**	**Grau 1/2**	**Grau 3/4**
População COMPLETA (N = 91)						
Idade						
< 40 anos (n = 8)	5 (63)	4 (50)	1 (13)	3 (38)	0	3 (38)
40-64 anos (n = 49)	19 (39)	19 (39)	0	9 (18)	5 (10)	4 (8)
≥ 65 anos (n = 34)	8 (24)	8 (24)	0	5 (15)	1 (3)	4 (12)
Pré-LD ECOG PS						
0-1 (n = 81)	28 (35)	27 (33)	1 (1)	15 (19)	4 (5)	11 (14)
2 (n = 10)	4 (40)	4 (40)	0	2 (20)	2 (20)	0
Double/triple hit ou duplo expressor						
Sim (n = 30)	12 (40)	12 (40)	0	6 (20)	3 (10)	3 (10)
Não (n = 22)	6 (27)	6 (27)	0	4 (18)	2 (9)	2 (9)
Antes de HSCT						
Sim (n = 39)	10 (26)	10 (26)	0	5 (13)	4 (10)	1 (3)
Não (n = 52)	22 (42)	21 (40)	1 (2)	12 (23)	2 (4)	10 (19)

K. Picos de Analisados Sanguíneos, Resposta e Toxicidade

[001219] Níveis plasmáticos máximos de pós-tratamento de analisados no sangue, incluindo citocinas e marcadores inflamatórios, como PCR, soro amiloide A1 (SAA-1), IL-2, IL-6, IL-10, IL-15, TNF-α, MIP-1α, MIP-1β, MCP-1, CXCL10 e Ligante 13 de Quimiocina de Motivo C-C (CCL13) foram comparados em indivíduos com síndrome de liberação de citocinas de grau 1 - 4 (SLC) ou neurotoxicidade (NT) em indivíduos que não foram observados tem algum SLC ou NT. Como mostrado na **FIG. 20A** (SLC; SLC grau 0, n = 51; SLC graus 1 - 4, n = 28) e FIG. 20B (NT; NT grau 0, n = 63; NT graus 1 - 4, n = 16), observou-se que níveis mais altos de citocinas plasmáticas e marcadores inflamatórios estavam associados à SLC e à NT (valores de Wilcoxon P < 0,001 para ausência de SLC vs. qualquer SLC e para nenhum NT vs. qualquer NT, exceto IL-15 (P = 0,05 e 0,006, respectivamente)).

[001220] Níveis plasmáticos máximos de analisados no sangue, incluindo citocinas e marcadores inflamatórios, como PCR, SAA-1, IL-5, IL-6, IL-7, IL-7, IL-8, IL-15, Linfotoxina alfa (LT-α), TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, MIP-1β, MCP-1, CXCL10 e fator de crescimento transformador beta (TGF-β), foram avaliados para indivíduos com melhor resposta global (MRG) de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) (N = 57) comparada aos níveis em indivíduos com doença estável (DE) ou doença progressiva (DP) (N = 17); ou para indivíduos com DE ou DP de 3 meses (DP/DP) (N = 31), em comparação com indivíduos que exibiram RC/RP aos 3 meses (N = 35). Como mostrado na **FIG. 21A** (melhor resposta global (MRG)) e FIG. Observou-se que 21B (resposta ao mês 3), níveis de citocinas plasmáticas de pico mais baixos e níveis de marcadores inflamatórios associaram-se a melhor MRG e resposta no mês 3 (valores de Wilcoxon P < 0,05 sem multiplicidade de ajuste).

[001221] Neste estudo, a administração das composições de células RAQ$^+$ anti-CD19 foi administrada a indivíduos com linfoma não-Hodgkin agressivo recidivado/refratário (LNH) que apresentam características de risco de doença baixa. Foram observadas respostas, incluindo respostas duráveis, incluindo 81 % de TRG, 63 % de RC no ND2, com 80 % dos pacientes em RC aos 3 meses restantes em RC aos 6 meses em todos os níveis de dose, DOR mediano dos indivíduos tratados em todos os níveis de dose de 9,2 meses, com a duração média da RC não atingida no momento da análise neste exemplo. Os resultados também foram consistentes com níveis de toxicidade gerenciáveis e um perfil de segurança favorável que, em algumas modalidades, pode ser consistente com a administração ambulatorial. Foram observadas baixas taxas de SLC grave (1 %) e neurotoxicidade grave (12 %), com poucos eventos nas primeiras 72 horas. Os resultados foram consistentes com a viabilidade da administração ambulatorial.

[001222] As avaliações farmacocinéticas mostraram que uma maior expansão das células T RAQ$^+$ estava geralmente associada ao aumento das taxas de SLC e NT. Os indivíduos que receberam ND2 apresentaram maior exposição ao RAQ T em comparação aos indivíduos que receberam ND2, que geralmente correspondiam a maior durabilidade da resposta sem maior incidência de toxicidade. Em alguns aspectos, observou-se que o pré-tratamento, como pré-LDC, fatores do paciente, incluindo citocinas homeostáticas e inflamatórias e carga tumoral, estão associados e/ou geram expansão e toxicidade muito altas. As células T RAQ$^+$ administradas mostraram expansão no sangue e medula óssea de todos os pacientes, com variabilidade entre os indivíduos e entre os tipos de doenças. As células T RAQ$^+$ administradas também exibiram persistência a longo prazo, com 75 % (9/12) dos pacientes avaliáveis tendo células T RAQ

detectáveis aos 12 meses. Observou-se que as células T RAQ e aplasia de células B ainda estavam presentes no momento da recaída (11/12 e 12/12 pacientes, respectivamente), apoiando que os tumores podem evitar a ação das células T RAQ e que estratégias de combinação podem ser eficazes para evitar recaídas ou aumentar, reforçar ou aprimorar as células T RAQ depletadas. Em geral, uma tendência de maior resposta foi observada com maior expansão, com variabilidade entre os indivíduos, apoiando que outros fatores do paciente e/ou características da doença, por exemplo, carga tumoral, possam contribuir para determinar a resposta.

Exemplo 4: Atributos da Composição Terapêutica de Células T para Administração e Processo para Geração de Composição

[001223] Composições exemplares de células T terapêuticas contendo células T autólogas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) específico para CD19, usado para administração nos Exemplos 1 e 2 acima, foram avaliadas quanto a mais de cem atributos fenotípicos, funcionais e relacionados à saúde das células, usando citometria de fluxo e ensaios *in vitro*. As composições de células terapêuticas geradas para indivíduos inscritos em um estudo clínico avaliando a terapia de células RAQ-T anti-CD19 para tratamento de linfoma não-Hodgkin de células B recidivas/refratárias foram examinadas (N = 63; coorte core). As células foram avaliadas antes e depois da engenharia, para vários atributos. Atributos exemplares que foram avaliados são apresentados na **Tabela E14**. A memória e os fenótipos de saúde celular das células T RAQ foram examinados usando citometria de fluxo. A funcionalidade das células T foi avaliada utilizando bioensaios específicos para antígenos in vitro. Os testes de caracterização e liberação foram realizados em composições terapêuticas de células T que haviam passado por um número representativo de ciclos de congelamento e descongelamento.

Tabela E14: Atributos de caracterização representativa medidos em composições de células terapêuticas contendo células T RAQ anti-CD19	
Classe de Caracterização de Composição de Células	**Atributo Representativo**
Saúde celular	Viabilidade Caspase-3 intracelular ativa Anexo V
Fenótipo de memória	CCR7 (receptor de quimiocina C-C tipo 7)
Função celular	Citocinas inflamatórias, como TNF-α (fator de necrose tumoral α)

[001224] Para geração de composições de células para administração, células autólogas foram isoladas dos indivíduos via leucaférese. As amostras de leucaférese foram submetidas a um processo para geração de células de expressão de RAQ. O processo envolveu a lavagem de células usando uma seleção automatizada baseada em lavagem e imunoafinidade para purificação de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, resultando em duas composições enriquecidas para $CD8^+$ (na qual uma mediana de 99 %, intervalo interquartil (IQR) 98-100 %, as células eram $CD8^+$) e $CD4^+$ (nas quais uma mediana de 99%, IQR 99-100 %, as células eram $CD4^+$), respectivamente.

[001225] As células das composições $CD4^+$ e $CD8^+$ enriquecidas foram submetidas separadamente à transdução lentiviral com um vetor que codifica um RAQ anti-CD19 com um domínio coestimulador de 41BB. As populações transduzidas foram então incubadas separadamente na presença de reagentes estimulantes para expansão celular. As células $CD8^+$ e $CD4^+$ expandidas foram formuladas e criopreservadas separadamente e armazenadas antes da administração. Para minimizar as variações, entre lotes e/ou composições de células derivadas de diferentes pacientes, como aqueles com diferentes atributos do paciente, em parâmetros indicativos de saúde celular, as células foram mantidas em volumes constantes entre lotes. Os produtos celulares exibiram uma faixa

estreita de concentrações celulares viáveis (com base na avaliação das composições celulares para um grupo de indivíduos, $CD8^+$: mediana 31 x 10^6 células/mL, IQR 28-40 x 10^6 células/mL, N = 38; $CD4^+$: mediana 35 x 10^6 células/mL, IQR 31-40 x 10^6, N = 36).

[001226] Como mostrado na **FIG. 26** e resumida na **Tabela E15**, a purificação automatizada de células T resultou em populações puras de células T $CD8^+$ e $CD4^+$. Esta estratégia reduziu a probabilidade de transdução de não células T e resultou em alta pureza das células T na composição celular terapêutica independente da duração da expansão.

Tabela E15: Pureza das células T (% do total de leucócitos) por etapa do processo

		Leucaferese	Pós-Purificação	Meio do Processo	Composição de Fármaco
Frequência de Célula T $CD4^+$	**Mediana**	17,6	95,3	98,9	99,2
	IQR	11,7-24,7	92,1-98,5	98,1-99,2	98,7-99,6
Frequência de Célula T $CD8^+$	**Mediana**	19,2	96,0	98,9	99,3
	IQR	13,2-30,9	93,4-98,6	98,0-99,2	98,4-99,7

[001227] No sítio da administração, as composições celulares foram descongeladas e administradas separadamente, de acordo com um volume alvo de cada composição correspondente ao número de células $CD8^+$ RAQ^+ e $CD4^+$ RAQ^+ na dose apropriada (como para ND1, contendo 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ totais (2,5 x 10^7 cada uma das células $CD4^+$ e $CD8^+$ de expressão de RAQ) ou ND2, contendo 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ totais (5 x 10^7 cada um dentre células $CD4^+$ de expressão de RAQ e $CD8^+$ de expressão de RAQ)).

[001228] Durante o ensaio clínico, houve uma mudança de processo de uma formulação de alto volume para uma formulação de baixo volume. A composição celular terapêutica pós-mudança foi formulada

a um volume baixo constante, com uma faixa rigidamente controlada de concentrações celulares viáveis. Em alguns casos, uma formulação de baixo volume foi usada em vez de uma formulação de alto volume. Os parâmetros indicativos de saúde das células T de expressão de RAQ nas composições para administração foram avaliados, como medindo, pós-descongelamento, viabilidade, expressão do anexo V da superfície celular e níveis de Caspase 3 intracelular ativa, em composições de células que foram formuladas com alto volume e baixo volume.

[001229] A mudança do processo da formulação de alto volume para a formulação de baixo volume resultou em maior robustez do processo e menor variabilidade dos atributos de saúde celular. Valores para concentração, porcentagem de células viáveis e porcentagem de células negativas à caspase-3 ativa entre células T $CD4^+$ e $CD8^+$ de composições celulares individuais são mostrados nas **FIGS. 27A-27C** e estão resumidos na **Tabela E16**. A percentagem média de células de expressão do anexo V foi de 11 % (IQR 9-18 %; N = 33) de células T $CD8^+$ RAQ^+ e 10 % (IQR 8-17 %; N = 31) de células T $CD4^+$ RAQ^+. A expressão da caspase 3 foi semelhante à expressão do anexo V. A mudança para a formulação de baixo volume resultou em maior robustez do processo e reduziu a variação dos atributos de saúde das células.

Tabela E16: Atributos de Saúde da Célula

		$CD4^+$		$CD8^+$	
		Alto Volume de Formulação	**Baixo Volume de Formulação**	**Alto Volume de Formulação**	**Baixo Volume de Formulação**
Concentra-ção Celular x10^6 células/mL	**Mediana**	17,1	37,2	12,1	30,8
	IQR	15,9-19,3	31,7-40,4	10,9-15,3	28,5-38,0
Viabilidade celular %	**Mediana**	82,8	82,5	72,0	80,3
	IQR	79,5-84,7	80,4-84,3	69,3-76,6	76,4-83,3
% de	**Mediana**		82,8		82,5

Células de Negativas à Caspase-3	**IQR**		79,5-84,7		80,4-84,3

[001230] As quantidades de células T RAQ^+ $CD4^+$ e RAQ^+ $CD8^+$ na composição para administração foram controladas com precisão. Observou-se que o número de células realmente administradas a um conjunto exemplar de indivíduos estava dentro de 8 % ou menos do número alvo de células para uma dada dose:

• 2,4-2,7 x 10^7 (alvo ± 8 %) células $CD4^+$ RAQ^+ e 2,4-2,7 x 10^7 (alvo ± 8 %) células T $CD8^+$ RAQ^+ para indivíduos administrados em células ND1 (n = 48)

• 4,6-5,1 x 10^7 (alvo ± 8 %) células $CD4^+$ RAQ^+ ou 4,6-5,1 x 10^7 (alvo ± 8 %) células T $CD8^+$ RAQ^+ para indivíduos administrados em células ND2 (n = 20).

[001231] Verificou-se que a faixa de dose administrada apresenta baixa variabilidade em um conjunto exemplar diferente de indivíduos:

• 48-52 × 106 células T $CD3^+$ RAQ^+ em ND1 (n = 34)

• 96-101 × 106 células T $CD3^+$ RAQ^+ em ND2 (n = 29)

• 24-27 x 10^6 células T $CD4^+$ RAQ^+ ou $CD8^+$ RAQ^+ em ND1 (n = 34)

• 46-51 x 10^6 células T $CD4^+$ RAQ^+ ou $CD8^+$ RAQ^+ em ND2 (n = 29).

[001232] Como mostrado na **FIG. 28A**, observou-se que as composições de células T de expressão de RAQ administradas a indivíduos exibem alta pureza das células T e baixa variação entre os lotes. Tendo em vista, por exemplo, controles de processos e produtos, observou-se que as composições de células terapêuticas contendo células T RAQ apresentam baixa variabilidade de lote para lote na função de célula T específica de célula.

[001233] O acúmulo de citocinas específicas de antígenos *in vitro* e o manchamento intracelular de citocinas (ICS) mostraram uma variação

baixa semelhante entre lotes para produção de citocinas para múltiplas citocinas (IL-2, TNF-α e IFN-γ). Em um exemplo de experimento ICS, as células das composições foram estimuladas com CD19, coradas para citocinas, incluindo TNF-α e proteínas de superfície, incluindo o receptor de quimiocina C-C tipo 7 (CCR7) como marcador de fenótipo de memória e analisadas por citometria de fluxo. Foi determinado o número de células na composição para administração que eram positivas para as citocinas ou proteínas de superfície. **FIG. 28B** mostra o número de células $CD4^+$ RAQ^+ e $CD8^+$ RAQ^+, células $CD4^+$ RAQ^+ TNF-α^+ e $CD8^+$ RAQ^+ TNF-α^+, $CD4^+$ RAQ^+ $CCR7^+$ e $CD8^+$ RAQ^+ $CCR7^+$ e presentes nas composições de célula T RAQ para administração em ND1 e ND2. Estes resultados estão resumidos na **Tabela E17**. Os resultados mostram baixa variabilidade no número de células $CD4^+$ RAQ^+ e $CD8^+$ RAQ^+, $CD4^+$ RAQ^+ TNF-α^+ e células $CD8^+$ RAQ^+ TNF-α^+, $CD4^+$ RAQ^+ $CCR7^+$ e $CD8^+$ RAQ^+ $CCR7^+$. Por exemplo, foi observado um intervalo estreito para o número de células positivas para a produção de TNF-α (n = 61).

Tabela E17: Dose controlada, fenótipos de células T e função específica das células (x 10^6 células)

	$CD4^+RAQ^+$		$CD8^+RAQ^+$		$CD4^+RAQ^+$ TNF-α^+		$CD8^+RAQ^+$ TNF-α^+		$CD4^+RAQ^+$ $CCR7^+$		$CD8^+RAQ^+$ $CCR7^+$	
	ND1	**ND2**	**ND1**	**ND2**	**ND1**	**ND2**	**ND1**	**ND2**	**ND1**	**ND2**	**ND1**	**ND2**
Mediana	25,1	50,1	25,0	50,0	23,0	47,4	19,9	41,7	11,1	15,8	8,9	15,0
IQR	24,7-25,3	49,6-50,0	24,8-25,2	49,6-50,4	21,3-23,5	46,6-48,5	18,3-21,8	39,9-46,0	5,5-14,1	11,0-26,0	3,0-14,8	8,6-25,3

[001234] Um parâmetro indicativo de produção pelas células RAQ^+ do fator de necrose tumoral alfa (TNFα) após estimulação com CD19 mostrou uma faixa estreita entre lotes diferentes, com desvio padrão relativo (RSD) de 37 % para células T $CD4^+$ RAQ^+ (N = 59) e 51 % para células T $CD8^+$ RAQ^+ (N = 61).

[001235] Os resultados foram consistentes com a observação de que uma composição que contém uma dose precisa e consistente de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ RAQ, controle e otimização das condições de

cultura de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, baixa variabilidade da produção de citocinas e/ou constante a formulação e o volume da composição para administração podem levar a uma saúde celular consistente na composição. Nas modalidades fornecidas, os aspectos desse processo de fabricação e controle contribuem para a baixa variabilidade nos atributos de tais composições de células modificadas usando células de, e geradas para administração a, um número de indivíduos diferentes. Tais aspectos em alguns aspectos incluem o uso de uma dose plana precisa e consistente de células $CD4^+$ e $CD8^+$ administradas entre os indivíduos; controle e otimização das condições de cultura de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, como aquelas que resultam em baixa variabilidade entre lotes de medicamentos entre fenótipos (por exemplo, CCR7) e função *in vitro* (por exemplo, produção de IL-2, TNF-α e IFN-γ após estimulação antigênica), como entre indivíduos diferentes; e o uso de formulações e volumes constantes de fármaco que podem resultar ou contribuir para a consistência entre composições celulares terapêuticas geradas pelo método em atributos indicativos de saúde celular.

Exemplo 5: Avaliação de Biomarcadores em Biópsias de Tumor Pré e Pós-Administração de Indivíduos com Linfoma Não-Hodgkin (LNH) Recidivado e Refratário para Administração de Células de Expressão de RAQ anti-CD19

[001236] A expressão de vários biomarcadores foi avaliada em biópsias de tumores coletadas de indivíduos antes e/ou após a administração de células de expressão de RAQ.

A. Amostras de Biópsia de Tumor

[001237] As biópsias de tumor foram coletadas de indivíduos selecionados com linfoma difuso de grandes células B recidivado ou refratário (R/R) ou linfoma de células de revestimento (LCR) que receberam tratamento com composições terapêuticas de células T

RAQ$^+$ contendo células T autólogas que expressam receptor de antígeno quimérico (RAQ) específico para CD19, descrito acima nos Exemplos 1 e 2 acima, com base no ponto do tempo no momento da avaliação no Exemplo 1.A.2. As biópsias de tumor foram obtidas antes da administração das células T RAQ$^+$ (pré-tratamento) e 7 a 20 dias após a administração (pós-tratamento). Os resultados são descritos neste exemplo para avaliação até o momento no Exemplo 1.A.2, em um estudo em andamento. Resultados de 43 biópsias (26 pré-tratamento; 17 pós-tratamento e 15 pares pareados) de 28 indivíduos no total (25 LDGCB e 3 LCR) foram examinados.

B. Avaliação dos Biomarcadores, Resultados de Resposta e Segurança

[001238] A infiltração de células T RAQ$^+$ na biópsia do tumor foi quantificada usando sondas de hibridação *in situ* (ISH) específicas do mRNA que codifica o RAQ anti-CD19. As células T RAQ$^+$, as células T não RAQ e as células B foram enumeradas usando ensaios de imunofluorescência (IF) múltiplos, detectando um marcador substituto da superfície celular para células de expressão de RAQ, CD4, CD8, CD19, CD20, CD73, FOXP3, FOXP3, CD163, IDO e PD-L1. As seções de biópsia do tumor foram coradas com hematoxilina e eosina (H&E) e avaliadas quanto à qualidade do tecido e identificação do tumor. As imagens de imunofluorescência foram analisadas usando um software de análise de imagens. As correlações potenciais com os resultados das respostas foram avaliadas usando análise estatística baseada em testes t univariados, e os valores de p foram bilaterais, sem ajuste de multiplicidade.

[001239] Os indivíduos foram avaliados quanto a resultados de resposta e segurança, inclusive avaliando a carga tumoral em vários momentos após a administração das células T RAQ$^+$, inclusive três meses após a administração, e determinando se o indivíduo

apresentava doença progressiva (DP) estável doença (DE), resposta parcial (RP) ou resposta completa (RC). Os resultados de segurança avaliados incluíram neurotoxicidade (complicações neurológicas, incluindo sintomas de confusão, afasia, encefalopatia, convulsões mioclônicas, convulsões, letargia e/ou estado mental alterado), graduadas em uma escala de 1 a 5, de acordo com o National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (CTCAE), versão 4.03 (NCI-CTCAE v4.03).

C. Resultados

[001240] A taxa de resposta objetiva observada (TRG; incluinda RC e RP) foi de 71 % (20/28) nos indivíduos para os quais as biópsias foram avaliadas. A SLC grau 1 e 2 foi observada em 36 % (10/28; grau 1, 2) dos indivíduos para os quais as biópsias foram avaliadas, e a NT graus 2-4 foi observada em 18 % (5/28) dos indivíduos para os quais biópsias foram avaliadas.

[001241] Observou-se que as biópsias tumorais pré-tratamento continham composições celulares variadas: células tumorais (mediana: 77 %; faixa 5-96 %), células $CD4^+$ (0,90 %; 0,02-15 %) e células $CD8^+$ (1,5 %; 0-23 %). Os resultados mostraram que indivíduos com RC ou RP aos 3 meses após a administração de células T RAQ^+ apresentaram uma porcentagem maior de células $CD4^+$ endógenas nos tumores pré-tratamento compararam aqueles com DP (RC, RP mediana: 7,9 %; DP mediana: 0,38 %; $p < 0,0001$). As porcentagens de células $CD8^+$ nos tumores pré-tratamento não diferiram entre os grupos de resposta de três meses (RC, RP mediana: 1,9 %; DP mediana: 0,47 %; $p = 0,696$).

[001242] Nas biópsias pós-tratamento, observou-se que as células T RAQ^+ se infiltravam no tumor e constituíam até 22 % das células na amostra de biópsia. Observou-se que o nível de infiltração tumoral nas amostras pós-tratamento (7 a 20 dias após a administração) foi maior

nos indivíduos que atingiram uma RC (mediana: 3,9 %) ou RP (mediana: 1,1 %) em comparação aos indivíduos que alcançou a melhor resposta global (MRG) de DE ou DP (mediana: 0,51 %). Embora se tenha observado que as células T $CD4^+$ e $CD8^+$ RAQ se infiltraram na área do tumor no período pós-tratamento (7 a 20 dias após a administração), os indivíduos que atingiram uma RC apresentaram uma relação mais alta de células T $CD8^+$ RAQ^+ para células T $CD4^+$ RAQ^+, neste período pós-tratamento, em comparação com indivíduos que atingiram uma MRG de DE ou DP (mediana de RC: 0,83; PD, mediana de PD: 0,14; p = 0,0097).

[001243] Comparando biópsias de pré e pós-tratamento pareadas de indivíduos, os resultados mostraram uma tendência em relação aos indivíduos que finalmente obtiveram uma MRG de RC ou RP, com um aumento maior no pós-tratamento de células $CD8^+$ (RAQ^+ T e não RAQ T) em tumores, em comparação com indivíduos que atingiram finalmente uma MRG de DE ou DP (RC, alteração mediana de RP:$^+$5,3 %; PD, alteração mediana de DP:$^+$0,06 %; p = 0,1225).

[001244] A expressão de fatores imunossupressores, incluindo CD73, FOXP3, CD163, IDO e PD-L1, variou entre os indivíduos no pré-tratamento (CD73 (mediana: 1,5 %; faixa 0-42 %), FOXP3 (0,10 %; 0- 1,5 %), IDO (0,06 %; 0-11 %), CD163 (1,2 %; 0-24 %) e PD-L1 (0,16 %; 0-56 %)) e pós-tratamento (CD73 (1,6 %; 0 -53 %), FOXP3 (0,09 %; 0-4,3 %), IDO (0,28 %; 0-15 %), CD163 (3,6 %; 0-22 %) e PD-L1 (3,3 %; 0-65 %)). Observou-se que os aumentos pós-tratamento nas células $CD8^+$ nas biópsias correspondentes estavam associados aos aumentos pós-tratamento na expressão de IDO (R2 = 0,64) e PD-L1 (R2 = 0,61). Esse resultado é consistente com a conclusão de que a infiltração de células $CD8^+$ RAQ^+ no momento avaliado pode indicar uma probabilidade potencial de atingir um grau de resposta ou duração da resposta, e que a presença e/ou atividade dessas células

pode resultar na regulação positiva dos fatores de TME.

D. Conclusão

[001245] Observou-se que uma resposta durável no mês 3 após a administração de células T RAQ$^+$ estava associada a níveis mais altos de células CD4$^+$ em tumores pré-tratamento. Nas células tumorais pós-tratamento, observou-se que as células T RAQ$^+$, CD4$^+$ e CD8$^+$, se infiltravam no tumor e no tecido adjacente. A RRO foi associada a um aumento das células T RAQ$^+$ na biópsia do tumor. Um aumento dos níveis de CD8$^+$ na biópsia tumoral pós-tratamento em comparação com os níveis de CD8$^+$ na biópsia tumoral pré-tratamento foi associado ao aumento da expressão de IDO e PD-L1. Em algumas modalidades, as terapias direcionadas a essas vias, como aquelas administradas no momento ou após a administração das células RAQ-T, podem melhorar um ou mais resultados terapêuticos ou a duração dos mesmos após a administração das células T RAQ$^+$.

Exemplo 6: Avaliação Adicional dos Resultados de Resposta e Segurança em Indivíduos com Linfoma Não-Hodgkin Recidivado e Refratário Após a Administração de Células de Expressão de RAQ Anti-CD19

[001246] Os resultados de resposta e segurança foram avaliados em pacientes em um momento posterior no estudo clínico descrito nos Exemplos 1 e 3 acima.

A. Indivíduos e Tratamento

[001247] A análise neste momento apresentada neste exemplo é baseada na avaliação de um total de 102 indivíduos na coorte COMPLETA (73 na coorte CORE) aos quais foram administradas as células de expressão de RAQ anti-CD19. A coorte COMPLETA incluiu indivíduos que tiveram LDGCB (LDGCB, NOS *de novo* e transformado a partir de linfoma folicular; linfoma de células B de alto grau (*double/triple hit*); LDGCB transformado de CLL ou MZL; LCBMP; e

LF3B, ECOG 0-2, após 2 linhas de terapia; a coorte PRINCIPAL para análise incluiu indivíduos com LDGCB, NOS e transformados de linfoma folicular (tLF) ou linfoma de células B de alto grau (duplo/triplo acerto) e com estado de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS) de 0 ou 1. Aproximadamente 90 % dos pacientes tratados nas coortes COMPLETA e PRINCIPAL apresentaram pelo menos uma característica de doença de baixo risco preditiva de sobrevida global mediana curta (SG) de 3-6 meses (veja, Crump *et al.*, Blood (2017) 130: 1800-1808 e Van de Neste *et al.*, Bone Marrow Transplant. (2016) 51 (1): 51-7), como expressores de *double/triple hit*, doença refratária primária, refratária a 2 ou mais linhas da terapia, nunca alcançou a RC, nunca recebeu transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou um ECOG PS de 2.

[001248] Nesse momento, um total de 134 indivíduos havia sido leucafesado, dos quais 2 tinham composições indisponíveis. O produto estava disponível para 99 % dos indivíduos empossados (132/134) na coorte LDGCB. De outros 18 indivíduos cts estavam disponíveis, 5 se retiraram e 13 desenvolveram doença progressiva ou morreram. Foram administrados 114 indivíduos no total de células de expressão de RAQ anti-CD19, das quais 12 receberam células de expressão de RAQ anti-CD19 não conformes (composições que não necessariamente atendem a certas especificações, mas são consideradas seguras para administração). Os indivíduos receberam ND1 (n = 45), dose dupla de ND1 (n = 6) ou ND2 (n = 51). Sete (7) indivíduos com linfoma de células de revestimento (LCR) receberam células RAQ^+ no ND1. Nesse momento, oito (8) indivíduos foram tratados em regime ambulatorial.

[001249] As características demográficas e de linha de base dos indivíduos da coorte COMPLETA e PRINCIPAL no momento são apresentadas na Tabela E18.

Tabela E18. Características do Paciente: Coorte LDGCB		
Característica	**COMPLETA (n = 102)**	**CORE (n = 73)**
Idade média (faixa), anos	61 (20-82)	60 (20-82)
≥0 (20-82) (intervalo	37 (36)	24 (33)
Subtipo B-NHL, n (%)		
LDGCB, NOS *de novo*	63 (62)	53 (73)
Transformado de LF (tLF)	23 (23)	20 (27)
Transformado de LZM (tMZL)/CLL (tCLL)	6 (6)/6 (6)	0
Folicular, grau 3B/LCBMP	1 (1)/3 (3)	0
Subtipo Molecular, n (%)		
double/triple hit	19 (19)	16 (22)
Características do paciente, n (%) L		
ECOG PS 0-1	93 (91)	73 (100)
IPI 3-5	43 (42)	26 (36)
Envolvimento do SNC	2 (2)	1 (1)
Quimiorrefratário[b]	71 (70)	49 (67)
Linhas de terapia anteriores, mediana (faixa)	3 (1-8)	3 (2-8)
RC nunca alcançada	49 (48)	36 (49)
Qualquer HSCT	41 (40)	28 (38)
Autólogo anterior	38 (37)	28 (38)
Alogênico anterior	5 (5)	0

TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas. IPI, Índice Prognóstico Internacional; PD, doença estável; OMS, Organização Mundial da Saúde.

[a] No início do estudo, incluído na LDGCB, histologia NOS; com base nos critérios mais recentes da OMS (Swerdlow *et al.*, (2016) Blood 127 (20): 2375-2390), agora são considerados linfoma de células B de alto grau, com rearranjos *myc* e *bcl2* e/ou *bcl6* com histologia de LDGCB (*double/triple hit*).

[b] DE ou DP para o último regime contendo quimioterapia ou recidiva <12 meses após a TSC autóloga.

B. Resultados de Segurança e Resposta após o Tratamento

[001250] A **Tabela E19** mostra o resultado de segurança das coortes COMPLETA e CORE. Como mostrado, não foram observadas mortes por SLC ou NT. Na coorte COMPLETA, o tempo médio de início da SLC foi de 5 dias (variação de 2 a 12 dias) e o NT foi de 10 dias

(variação de 3 a 23 dias). Na coorte COMPLETA, 17 % (n = 17) receberam tocilizumabe e 21 % (n = 21) receberam corticosteroides como intervenção de toxicidade. Na coorte CORE, não foi observado aumento no SLC ou no NT no ND2, comparado ao ND1.

Tabela E19. Resultados de Segurança Após a Administração de Célula RAQ^{+}

	COMPLETA	CORE		
	Todos os Níveis de Dose n = 102	Todos os Níveis de Dose[a] n = 73	ND1S n = 33	ND2S n = 37
SLC, n (%)				
Qualquer grau	38 (37)	27 (37)	14 (42)	11 (30)
Grau 1/2	37 (36)	26 (36)	13 (39)	11 (30)
Grau 3/4 (SLCg)	1 (1)	1 (1)	1 (3)	0
Neurotoxidade, n (%)				
Qualquer grau	23 (23)	18 (25)	8 (24)	9 (24)
Grau 1/2	10 (10)	7 (10)	1 (3)	6 (16)
Grau 3/4 (NTg)	13 (13)	11 (15)	7 (21)	3 (8)
Qualquer, n (%)				
CRS ou NT	44 (43)	32 (44)	15 (45)	15 (41)
SLCg ou NTg	13 (13)	11 (15)	7 (21)	3 (8)

[a] Três pacientes tratados com ND1D (nível de dose 1, esquema de duas doses) com resultados semelhantes.

[001251] A **FIG. 29** descreve a porcentagem de indivíduos da coorte COMPLETA neste momento (n = 102) que observaram anormalidades laboratoriais e eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) (dados para 6 indivíduos com LCM tratados com produto em conformidade no ND1 com pelo menos não estão incluídos 28 dias de acompanhamento; mostrando EAETs e anormalidades laboratoriais que ocorrem em 20 % ou mais dos indivíduos).

[001252] Como mostrado na **Tabela E20**, foram observadas altas taxas de resposta em indivíduos com LDGCB recidivante ou refratário

(R/R). Os resultados são consistentes com um efeito de resposta à dose no resultado do tratamento na coorte CORE. Os indivíduos com uma carga tumoral acima de um limite (como indicado pela medição volumétrica do tumor da soma das dimensões do produto (SDP) de mais de 50 cm^2) foram distribuídos de forma semelhante entre os indivíduos que receberam ND1 e ND2 (aproximadamente 1/3 dos indivíduos em cada grupo)

Tabela E20. Resposta Após a Administração de Célula RAQ$^+$

	COMPLETA	CORE		
	Todos os Níveis de Dose (n=102)	**Todos os Níveis de Dose[a] (n=73)**	**ND1S (n=33)**	**ND2S (n=37)**
ORR (95 % de CI), %	75 (65-83)	80 (68-88)	79 (61-91)	78 (62-90)
CR (95 % de CI), %	55 (45-65)	59 (47-70)	55 (36-72)	62 (45-78)
3-mo TRG (95 % de CI), %	51 (41-61)	59 (47-70)	52 (34-69)	65 (48-80)
3-ma RC (95 % de CI), %	38 (29-48)	45 (34-57)	36 (20-55)	51 (34-68)
6-mo TRG (95 % de CI), %	40 (31-50)	47 (35-59)	42 (26-61)	49 (32-66)
6-ma RC (95 % de CI), %	34 (25-44)	41 (30-53)	33 (18-52)	46 (30-63)

[a] Três pacientes tratados com ND1D (nível de dose 1, esquema de duas doses) com resultados semelhantes.

[001253] As taxas de resposta objetiva de seis meses (TRG) entre vários subgrupos de indivíduos nos subgrupos LDGCB de baixo risco, que incluíram todos os pacientes com LDGCB tratados em todos os níveis de dose na coorte CORE, são mostrados na FIG. 30. Os resultados mostraram TRO durável alto no subgrupo LDGCB de baixo risco para administração de células T RAQ anti-$CD19^+$.

[001254] Resultados para a duração da resposta (DOR, com acompanhamento médio de 8 meses) e sobrevida global (agrupada pela melhor resposta geral (não respondedor, CR/PR, RC e/ou RP), com acompanhamento médio de 12 meses) são mostrados para a

coorte completa e a coorte principal dos indivíduos, nas FIGS. 31A-31D. Os resultados mostraram que na coorte CORE, 88 % dos indivíduos com RC aos 3 meses continuaram apresentando RC aos 6 meses, e 93 % dos indivíduos que apresentaram RC aos 6 meses continuaram apresentando uma resposta a longo prazo.

[001255] Os resultados foram consistentes com uma observação de que a administração de composições de células RAQ^+ anti-CD19 que contém uma dose precisa e consistente de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ RAQ^+ resulta em resposta durável em indivíduos com LNH agressivo R/R com mau prognóstico e/ou pré-tratamento pesado. Os resultados mostraram uma taxa de resposta durável favorável na coorte CORE, com 49 % de TRG e 46 % de RC aos 6 meses, e 93 % dos indivíduos (em todos os níveis de dose) na RC aos 6 meses permaneceram em resposta neste momento. Os resultados também foram consistentes com a toxicidade gerenciável e um perfil de segurança favorável, incluindo baixas taxas de SLC grave (1 %) e neurotoxicidade grave (13 %), o que, em alguns aspectos, favorece a administração ambulatorial.

[001256] A presente invenção não se destina a ser limitada em escopo às modalidades particulares descritas, as quais são fornecidas, por exemplo, para ilustrar vários aspectos da invenção. Várias modificações nas composições e métodos descritos se tornarão aparentes a partir da descrição e dos ensinamentos aqui contidos. Tais variações podem ser praticadas sem se afastar do verdadeiro escopo e espírito da descrição e pretendem se enquadrar no escopo da presente descrição.

SEQUÊNCIAS

SEQ ID NO.	SEQUÊNCIA	DESCRIÇÃO
1	ESKYGPPCPPCP	espaçador (IgG4articulação) (aa) Homo sapiens
2	GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTG CCCT	espaçador (IgG4articulação) (nt) homo sapiens
3	ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK	espaçador Articulação-CH3 Homo sapiens
4	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	espaçador Articulação-CH2-CH3 Homo sapiens
5	RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGSLAKATTAPAT TRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSH TQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLK DAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQH SRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALR EPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGF SPPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTT FWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLL NASRSLEVSYVTDH	IgD-articulação-Fc Homo sapiens
6	LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR	T2A artificial
7	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKD SLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTH TPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHA FENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKE ISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKII SNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDC VSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQ CHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHC VKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPN CTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLL VVALGIGLFM	tEGFR artificial
8	FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (aminoácidos 153-179 de No. de Acesso P10747) Homo sapiens

9	IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLFPG PSKPFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV	CD28 (aminoácidos 114-179 de No. de Acesso P10747) Homo sapiens
10	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPP RDFAAYRS	CD28 (aminoácidos 180-220 de P10747) Homo sapiens
11	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAP PRDFAAYRS	CD28 (LL to GG) Homo sapiens
12	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCEL	4-1BB (aminoácidos 214-255 de Q07011.1) Homo sapiens
13	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	CD3 zeta Homo sapiens
14	RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	CD3 zeta Homo sapiens
15	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATK DTYDALHMQALPPR	CD3 zeta Homo sapiens
16	RKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDL HILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFL LIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAV VSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTIN WKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALC SPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLL EGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGP DNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWK YADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPK IPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	tEGFR artificial
[0010 7	**[0011]** EGRGSLLTCGDVEENPGP	**[0012]** T2A artificial
[0013 8	**[0014]** GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	**[0015]** P2A
[0016 9	**[0017]** ATNFSLLKQAGDVEENPGP	**[0018]** P2A
[0019 0	**[0020]** QCTNYALLKLAGDVESNPGP	**[0021]** E2A
[0022 1	**[0023]** VKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP	**[0024]** F2A

[0025 2	**[0026]** PGGG-(SGGGG)5-P- em que P é prolina, G é glicina e S é serina	**[0027]** ligante
23	**[0028]** GSADDAKKDAAKKDGKS	**[0029]** Ligante
24	**[0030]** GSTSGSGKPGSGEGSTKG	**[0031]** Ligante
25	**[0032]** gacatccagatgacccagaccacctccagcctgagc gccagcctgggcgaccgggtgaccatcagctgccgggccagccag gacatcagcaagtacctgaactggtatcagcagaagcccgacggc accgtcaagctgctgatctaccacaccagccggctgcacagcggcg tgcccagccggtttagcggcagcggctccggcaccgactacagcct gaccatctccaacctggaacaggaagatatcgccacctacttttgcca gcagggcaacacactgccctacacctttggcggcggaacaaagct ggaaatcaccggcagcacctccggcagcggcaagcctggcagcg gcgagggcagcaccaagggcgaggtgaagctgcaggaaagcgg ccctggcctggtggcccccagccagagcctgagcgtgacctgcacc gtgagcggcgtgagcctgcccgactacggcgtgagctggatccggc agcccccccaggaagggcctggaatggctgggcgtgatctggggca gcgagaccacctactacaacagcgccctgaagagccggctgacca tcatcaaggacaacagcaagagccaggtgttcctgaagatgaaca gcctgcagaccgacgacaccgccatctactactgcgccaagcacta ctactacggcggcagctacgccatggactactggggccagggcacc agcgtgaccgtgagcagc	**[0033]** Sequência que codifica scFv
26	**[0034]** X_1PPX_2P **[0035]** X_1 é glicina, cisteína ou arginina **[0036]** X_2 é cisteína ou treonina	**[0037]** Articulação
27	**[0038]** Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	**[0039]** Articulação
28	**[0040]** Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro	**[0041]** Articulação
29	**[0042]** ELKTPLGDTHTCPRCPEPKSCDTPPPC PRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRC P	**[0043]** Articulação
30	**[0044]** Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro	**[0045]** Articulação
31	**[0046]** Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	**[0047]** Articulação
32	Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	**[0048]** Articulação
33	Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	**[0049]** Articulação
34	Glu Val Val Val Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro	**[0050]** Articulação
35	RASQDISKYLN	**[0051]** FMC63 CDR L1
36	SRLHSGV	**[0052]** FMC63 CDR L2
37	GNTLPYTFG	**[0053]** FMC63 CDR L3

38	DYGVS	**[0054]** FMC63 CDR H1
39	VIWGSETTYYNSALKS	**[0055]** FMC63 CDR H2
40	YAMDYWG	**[0056]** FMC63 CDR H3
41	EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGV SWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLT IIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGG SYAMDYWGQGTSVTVSS	**[0057]** FMC63 VH
42	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNW YQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKL EIT	**[0058]** FMC63 VL
43	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNW YQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKL EITGSTSGSGKPGSGEGSTKGEVKLQESGPGLVA PSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLE WLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLK MNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGT SVTVSS	**[0059]** FMC63 scFv
44	KASQNVGTNVA	**[0060]** SJ25C1 CDR L1
45	SATYRNS	**[0061]** SJ25C1 CDR L2
46	QQYNRYPYT	**[0062]** SJ25C1 CDR L3
47	SYWMN	**[0063]** SJ25C1 CDR H1
48	QIYPGDGDTNYNGKFKG	**[0064]** SJ25C1 CDR H2
49	KTISSVVDFYFDY	**[0065]** SJ25C1 CDR H3
50	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYW MNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFK GQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFRAQK TISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSS	**[0066]** SJ25C1 VH
51	DIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVA WYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGS GTDFTLTITNVQSKDLADYFCQQYNRYPYTSGGG TKLEIKR	**[0067]** SJ25C1 VL
52	GGGGSGGGGSGGGGS	**[0068]** Ligante

53	EVKLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYW MNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGDGDTNYNGKFK GQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFRAQK TISSVVDFYFDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIELTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQN VGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDR FTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFCQQYNRYP YTSGGGTKLEIKR	**[0069]** SJ25C1 scFv
54	HYYYGGSYAMDY	**[0070]** FMC63 HC-CDR3
55	HTSRLHS	**[0071]** FMC63 LC-CDR2
56	QQGNTLPYT	**[0072]** FMC63 LC-CDR3
57	ACACGGCCTCGTGTATTACTGT	**[0073]** iniciador IGH
58	ACCTGAGGAGACGGTGACC	**[0074]** Iniciador IGH

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um indivíduo com ou com suspeita de doença ou condição, o método caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao indivíduo uma dose de células T $CD4^+$ e $CD8^+$, cada uma das células T $CD4^+$ e $CD8^+$, individualmente, compreendendo um receptor que liga-se especificamente a um antígeno alvo expresso pela doença ou condição ou uma célula ou tecido dela e/ou que está associado à doença ou condição, em que a administração compreende administrar uma pluralidade de composições separadas, a pluralidade de composições separadas compreendendo uma primeira composição que compreende uma das células T $CD4^+$ e as células T $CD8^+$ e uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ e das células T $CD8^+$.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o receptor compreendido pelas células T $CD4^+$ e/ou o receptor compreendido pelas células T $CD8^+$ compreende um receptor recombinante que é o mesmo e/ou em que as células T $CD4^+$ e/ou as células T $CD8^+$ são geneticamente modificadas para expressar um receptor recombinante igual.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que:

a administração da primeira composição e a administração da segunda composição são realizadas no mesmo dia, são realizadas entre cerca de 0 e cerca de 12 horas de faixa, entre cerca de 0 e cerca de 6 horas de faixa ou entre cerca de 0 e 2 horas de faixa; ou

a iniciação da administração da primeira composição e a iniciação da administração da segunda composição são realizadas entre cerca de 1 minuto e cerca de 1 hora de faixa ou entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos de faixa.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 3, caracterizado pelo fato de que a primeira composição e a segunda composição são administradas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais de 5 minutos de faixa.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a primeira composição compreende as células T $CD4^+$.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a primeira composição compreende as células T $CD8^+$.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o início da administração da primeira composição é realizado antes do início da administração da segunda composição.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que:

a dose de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ compreende uma proporção definida de células $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, que é ou está aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou

as células T $CD4^+$ compreendendo o receptor em uma das primeira e segunda composições e as células T $CD8^+$ compreendendo o receptor em outra das primeira e segunda composições estão presentes em uma relação definida que é ou está aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1; e/ou

as células T $CD4^+$ compreendendo o receptor e as células T $CD8^+$ compreendendo o receptor administrado nas primeira e

segunda composições estão presentes em uma relação definida, cuja relação é ou está aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1 .

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que a relação definida é ou está aproximadamente 1 : 1.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que a dose de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ compreende:

entre aproximadamente 5 x 10^7 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais, inclusive;

entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 2 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais, inclusive;

entre ou cerca de 5 x 10^7 e a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais;

a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante totais; ou

a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais; ou

em cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante totais.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a dose de células T $CD4^+$ e $CD8^+$ compreende:

entre ou cerca de 5 x 10^6 e a ou cerca de 1 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, inclusive;

entre ou cerca de 1 x 10^7 e a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante, inclusive;

a cerca de 2,5 x 10^7 células T $CD8^+$ que expressam receptor recombinante;

em cerca de 5 x 10^7 células T $CD8^+$ que expressam

receptor recombinante; ou

a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T $CD8^+$ de expressão de receptor recombinante.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso em células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um câncer.

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o antígeno é CD19.

16. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é uma neoplasia de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o RAQ compreende um domínio extracelular de reconhecimento de antígeno que se liga especificamente ao antígeno e um domínio de sinalização intracelular

compreendendo uma cadeia CD3-zeta (CD3ζ) e uma região de sinalização coestimuladora que é um domínio de sinalização de CD28 ou 4-1BB.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que as células T são autólogas ao indivíduo.

21. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende (1) um frasconete que compreende uma composição que compreende uma pluralidade de células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante e (2) instruções para administração, a um indivíduo com uma doença ou condição:

uma dose unitária de células da composição, a dose unitária que compreende toda ou uma porção da pluralidade de células T $CD4^+$ e uma dose unitária de uma composição que compreende células T $CD8^+$ expressando um receptor recombinante, em que o frasconete não compreende a dose unitária da composição que compreende células T $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante.

22. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende (1) um frasconete que compreende uma composição que compreende uma pluralidade de células T $CD8^+$ que expressam um receptor recombinante e (2) instruções para administrar, a um indivíduo com uma doença ou condição:

uma dose unitária de células da composição, a dose unitária que compreende toda ou uma porção da pluralidade de células T $CD8^+$ e uma dose unitária de uma composição que compreende células T $CD4^+$ que expressam um receptor recombinante, em que o frasconete não compreende a dose unitária da composição que

compreende células T $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante.

23. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que:

o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ são os mesmos;

o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ são diferentes; ou

o receptor recombinante expresso pelas células $CD4^+$ e o receptor recombinante expresso pelas células T $CD8^+$ se ligam ao mesmo antígeno, que é expresso por ou associado à doença ou condição ou célula ou tecido do mesmo.

24. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, caracterizado pelo fato de que o frasconete compreende maior ou maior do que cerca de 10×10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante, maior ou maior do que cerca de 15×10^6 células T ou células T recombinantes que expressam receptores, maior ou maior do que cerca de 25×10^6 células T ou células T de expressão de receptor recombinante.

25. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, caracterizado pelo fato de que o frasconete compreende entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL, entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 50 milhões de células por mL, entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 25 milhões de células por mL, entre cerca de 10 milhões de células por mL e cerca de 15 milhões de células por mL, 15 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL, entre cerca de 15 milhões de células por mL e cerca de 50 milhões de células por mL, entre cerca de 15 milhões de células por mL e cerca de 25 milhões de células por mL, entre cerca de 25

milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL, entre cerca de 25 milhões de células por mL e cerca de 50 milhões de células por mL e entre cerca de 50 milhões de células por mL e cerca de 70 milhões de células por mL.

26. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 25, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda um crioprotetor e/ou o artigo inclui ainda instruções para descongelar a composição antes da administração ao indivíduo.

27. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 26, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico.

28. Método de tratamento de um indivíduo com ou com suspeita de linfoma não-Hodgkin (LNH), o método caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, em que:

a dose de células T compreende entre cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e 2 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive; e

o LNH, compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B e em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0 ou 1.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que a dose de células T compreende uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam as células RAQ e $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$,

cuja relação é de aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

30. Método de tratamento de um indivíduo com linfoma não-Hodgkin (LNH), o método caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, a dose de Células T compreendendo uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam as células RAQ e $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células CD4+ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é 1 : 1, em que o LNH compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B.

31. Método, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

32. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 31, caracterizado pelo fato de que:

pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam uma resposta completa (RC);

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem um CR exibem um CR durável por pelo menos 3 meses ou por 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem uma RC em um mês e/ou em três meses permanecem em resposta, permanecem em RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por pelo menos ou maior que 3 meses

e/ou maior ou igual a 6 meses e/ou maior que nove meses após a realização da RC; e/ou

pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam resposta objetiva (RO);

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que obtém uma RO exibem uma RO que é durável por mais de 3 meses ou por mais de 6 meses; e/ou

pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos que obtém uma RO permanecem em resposta ou sobrevivem por pelo menos 3 meses e/ou por mais de 6 meses após a cirurgia; e/ou

pelo menos 40 %, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 % dos indivíduos que, na ou antes da administração da dose das células, tinham ou foram identificados como tendo um linfoma de dupla ou tripla ocorrência ou recaída, após a administração de um transplante autólogo de células-tronco (TACT), obteve uma RO ou uma RO durável por mais de 3 meses ou por mais de 6 meses.

33. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 32, caracterizado pelo fato de que as células são autólogas ao indivíduo e

não é necessária uma contagem de linfócitos absoluta mínima (CLA) para aférese e/ou especificada para a produção da terapia; e/ou

as células são produzidas por um processo que, para pelo menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou 100 % dos indivíduos com a doença ou condição ou da população selecionada de indivíduos, é capaz de gerar um produto celular para administração de acordo com o método.

34. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 28 a 33, caracterizado pelo fato de que:

maior ou maior do que cerca de 50 %, cerca de 60 %, cerca de 70 % ou cerca de 80 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) grau 3 ou superior e/ou não exibem uma neurotoxicidade de grau 3 ou superior e/ou superior a 40 % ou 50 % ou 55 % não exibem neurotoxicidade ou SLC.

35. Método de tratamento de um indivíduo com linfoma não-Hodgkin (LNH), o método caracterizado pelo fato de que compreende a administração ao indivíduo de uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo LNH, em que:

a dose de células T compreende entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de receptor recombinante e 1 x 10^8 células T de expressão de receptor recombinante, inclusive, a referida dose compreendendo uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1; e

o método resulta em (1) uma resposta completa (RC) em pelo menos 35%, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados e/ou resposta objetiva (RO) em pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados e (2) resulta em não mais de 50 % dos indivíduos exibindo uma síndrome de liberação de citocinas (SLC) maior que o grau 2 e/ou uma neurotoxicidade maior que o grau 2.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que pelo menos 40 %, pelo menos 50 %, pelo menos 60 %, pelo menos 70 % dos indivíduos que, na ou antes

da administração da dose das células, tinham ou foram identificados como tendo um linfoma de dupla ou tripla ocorrência ou recidiva após a administração de um transplante autólogo de células-tronco (TACT), alcançou uma RO ou uma RO durável por mais de 3 meses ou por mais de 6 meses.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que:

a RC ou a RO é durável por mais de 3 meses ou mais de 6 mese; e/ou

pelo menos 20 %, pelo menos 25 %, pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método atingem uma RC durável por mais de 3 meses ou por mais de 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método e que atingem uma RC, permanecem na RC ou permanecem em resposta ou permanecem sobrevivendo por pelo menos 3 meses ou pelo menos 6 meses ou igual ou superior a 9 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados com o método que atingem uma RC por um mês e/ou por três meses permanecem em resposta, permanecem na RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses e/ou por mais de 9 meses; e/ou

pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam resposta objetiva (RO);

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos obtém uma RO que é durável por pelo menos 3 meses ou pelo menos 6 meses; e/ou

pelo menos pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo

menos 50% dos indivíduos tratados com o método e atingindo uma RO permanecem em resposta ou sobrevivem por pelo menos 3 meses e/ou pelo menos 6 meses.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 37, caracterizado pelo fato de que:

na administração ou antes da dose das células, o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma associado ou envolvendo o envolvimento do sistema nervoso central (SNC); e/ou

pelo menos 70 %, pelo menos 80 %, pelo menos 90 % ou pelo menos 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método que, na ou antes da administração da dose de células exibidas ou foram identificados como exibindo um linfoma com envolvimento do SNC, alcançou uma resolução da doença do SNC.

39. Método de tratamento de um indivíduo, o método caracterizado pelo fato de que compreende a administração a um indivíduo que tem um linfoma, uma dose de células T compreendendo células T que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) que se liga especificamente a um antígeno alvo expresso pelo linfoma, em que o linfoma no indivíduo está associado ou envolve envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

40. Método, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que, no momento ou antes da administração da dose das células, o indivíduo compreende uma lesão cerebral, opcionalmente uma lesão cerebral no lobo temporal.

41. Método, de acordo com a reivindicação 39 ou 40, caracterizado pelo fato de que o linfoma é uma malignidade de células B.

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 39 a 41, caracterizado pelo fato de que o linfoma é um linfoma não-Hodgkin (LNH).

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 42, caracterizado pelo fato de que:

pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam uma resposta completa (RC) ou remissão da doença do SNC;

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem uma RC permanecem na RC por um período igual ou superior a 3 meses ou igual ou superior a 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que atingem uma RC ou remissão da doença do SNC em um mês e/ou em três meses permanecem em resposta, permanecem na RC e/ou sobrevivem ou sobrevivem sem progressão, por mais de 3 meses e/ou por mais de 6 meses e/ou por mais de 9 meses; e/ou

pelo menos 50 %, pelo menos 60 % ou pelo menos 70 % dos indivíduos tratados de acordo com o método alcançam resposta objetiva (RO) ou remissão da doença do SNC;

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que obtém a RC, por um período igual ou superior a 3 meses ou superior a 6 meses; e/ou

pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos que alcançam RO ou remissão da doença do SNC permanecem em resposta ou sobrevivem por pelo menos 3 meses e/ou pelo menos 6 meses; e/ou

a lesão cerebral é reduzida em tamanho ou volume em maior ou maior do que cerca de 25 %, 50 %, 75 % ou mais; e/ou

a redução ou remissão ou depuração da doença do SNC é alcançada em pelo menos 35 %, pelo menos 40 % ou pelo menos 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 43, caracterizado pelo fato de que:

maior ou maior do que cerca de 30 %, 35 %, 40 % ou 50 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não exibem qualquer grau de síndrome de liberação de citocinas (SLC) ou neurotoxicidade; e/ou

pelo menos cerca de 45 %, 50 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % ou 95 % dos indivíduos tratados de acordo com o método não apresentam início da SLC antes de 3 dias após o início da administração e/ou não apresentam neurotoxicidade antes de 5 dias após o início da administração; e/ou

o início mediano da neurotoxicidade entre os indivíduos tratados de acordo com o método é igual ou após o pico médio ou o tempo médio de resolução da SLC nos indivíduos tratados de acordo com o método e/ou o início mediano da neurotoxicidade entre os indivíduos tratados de acordo com o método é maior do que ou cerca de 8, 9, 10 ou 11 dias.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 44, caracterizado pelo fato de que antes do início da administração da dose de células, o indivíduo não recebeu um agente ou tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade após administração da dose das células; e/ou

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o agente é ou compreende um anticorpo anti-IL-6, anticorpo anti-IL-6R ou um esteroide.

47. Método, de acordo com a reivindicação 45 ou 46, caracterizado pelo fato de que o agente é ou compreende tocilizumabe, siltuximabe ou dexametasona.

48. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 47, caracterizado pelo fato de que:

a administração e qualquer acompanhamento são

realizados em nível ambulatorial e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital; e

se o indivíduo apresentar febre prolongada ou febre que foi ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, o paciente é internado no hospital ou para pernoite no hospital e/ou administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 38 e 42 a 48, caracterizado pelo fato de que o LNH é selecionado do grupo que consiste em LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado de indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B).

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 38 e 42 a 49, caracterizado pelo fato de que o LNH compreende linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente), ou linfoma folicular Grau 3B.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 38 e 42 a 50, caracterizado pelo fato de que o LNH compreende LDGCB.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado pelo fato de que o LDGCB não compreende LDGCB transformado a partir de LZM e CLL (Richter) e/ou o indivíduo administrado a dose de células tem um LDGCB caracterizado como *de novo* ou transformado a partir de indolente e/ou não compreende um LDGCB transformado de LZM e CLL.

53. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 38 e 42 a 52, caracterizado pelo fato de que o LNH não compreende LCBMP e/ou o indivíduo administrado a dose de células não compreende LCBMP.

54. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 53, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2.

55. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 54, caracterizado pelo fato de que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

56. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 55, caracterizado pelo fato de que, no momento ou imediatamente antes da administração da dose de células, o indivíduo recidivou após remissão após o tratamento com, ou se tornou refratário a uma ou mais terapias anteriores para o LNH, opcionalmente uma, duas ou três terapias anteriores que não sejam outra dose de células de expressão de o RAQ.

57. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 56, caracterizado pelo fato de que, na ou antes da administração da dose de células:

o indivíduo é ou foi identificado como tendo um linfoma *double/triple hit*; e/ou

o indivíduo é ou foi identificado como portador de um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário; e/ou

o indivíduo não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior; e/ou

o indivíduo recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após receber um transplante autólogo de células-tronco (TACT).

58. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 57, caracterizado pelo fato de que compreende, antes da administração da dose de células, identificar ou selecionar um indivíduo para a administração da dose de células que possui:

um linfoma *double/triple hit*;

um linfoma quimiorrefratário, opcionalmente um LDGCB quimiorrefratário;

não alcançou remissão completa (RC) em resposta a uma terapia anterior para tratamento da malignidade, opcionalmente o LNH; e/ou

recidivou dentro de 1 ano ou menos de 1 ano após receber um transplante autólogo de células-tronco (TACT); e/ou

tem um linfoma associado ou envolvendo o envolvimento do sistema nervoso central (SNC).

59. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 58, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a administração ao indivíduo de um agente terapêutico ou terapia adicional, opcionalmente diferente de uma terapia celular, opcionalmente diferente de terapia celular RAQ^+ T.

60. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 59, caracterizado pelo fato de que:

o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta e opcionalmente compreende ainda um espaçador entre o domínio transmembranar e o scFv;

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o

antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um domínio de sinalização de CD3zeta; ou

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um espaçador, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é um domínio de sinalização 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta; e em que:

o espaçador é um espaçador polipeptídico que (a) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina ou uma versão modificada do mesmo ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, (b) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma articulação de IgG4, ou uma versão modificada da mesma e/ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos, e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, ou (c) tem 12 ou aproximadamente aminoácidos de comprimento e/ou compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma IgG4 ou uma versão modificada da mesma; ou (d) tem ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 1, uma sequência codificada pelas SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID O: N 34, ou uma variante de qualquer dos itens anteriores tendo pelo

menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência, ou (e) compreende ou consiste na fórmula X1PPX2P, em que X1 é glicina, cisteína ou arginina e X2 é cisteína ou treonina; e/ou

o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou uma variante do mesmo com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o domínio de sinalização primário compreende a SEQ ID NO: 13 ou 14 ou 15 com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o scFv compreende uma sequência de CDRL1 de RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35), uma sequência de CDRL2 de SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) e/ou uma sequência de CDRL3 de GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) e/ou uma sequência de CDRH1 de DYGVS (SEQ ID NO: 38), uma sequência de CDRH2 de VIWGSETTYYNSALKS (SEQ ID NO: 39) e/ou uma sequência de CDRH3 de YAMDYWG (SEQ ID NO: 40) ou em que o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de FMC63 e uma região variável da cadeia leve de FMC63 e/ou uma sequência de CDRL1 de FMC63, uma sequência de CDRL2 de FMC63, uma sequência de CDRL3 de FMC63, uma sequência de CDRH1 de FMC63, uma sequência de CDRH2 de FMC63 e uma sequência de CDRH3 de FMC63 ou se liga ao mesmo epítopo que ou compete pela ligação com qualquer um dos anteriores, e opcionalmente em que o scFv compreende, por ordem, um VH, um ligante, opcionalmente compreendendo SEQ ID NO: 24, e um VL, e/ou o scFv compreende um ligante flexível e/ou compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 24.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 60, caracterizado pelo fato de que o antígeno é um antígeno de célula B, que opcionalmente é CD19.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20 e 28 a 61, caracterizado pelo fato de que, antes da administração, o indivíduo foi precondicionado com uma terapia linfodepletora compreendendo a administração de fludarabina e/ou ciclofosfamida.

63. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20 e 28 a 62, caracterizado pelo fato de que compreende ainda, imediatamente antes da administração, a administração de uma terapia que complica os linfodes ao indivíduo, que compreende a administração de fludarabina e/ou ciclofosfamida.

64. Método, de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que:

a administração da dose celular e/ou da terapia linfodepletadora é realizada via liberação ambulatorial; e

se o indivíduo apresentar febre prolongada ou febre que foi ou não reduzida ou não reduzida em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, o paciente é internado no hospital ou para pernoite no hospital e/ou administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

65. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 64, caracterizado pelo fato de que a dose de células é administrada parenteralmente, opcionalmente por via intravenosa.

66. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 65, caracterizado pelo fato de que as células T são

células T primárias obtidas de um indivíduo.

67. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 66, caracterizado pelo fato de que as células T são autólogas ao indivíduo.

68. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 28 a 67, caracterizado pelo fato de que a dose de células T compreende células T $CD4^+$ que expressam as células RAQ e $CD8^+$ que expressam o RAQ e a administração compreende administrar separadamente uma primeira composição que compreende uma das células T $CD4^+$ e das células T $CD8^+$ e uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ ou das células T $CD8^+$.

69. Método, de acordo com a reivindicação 68, caracterizado pelo fato de que:

a primeira composição e a segunda composição são administradas com faixa de 0 a 12 horas, faixa de 0 a 6 horas ou faixa de 0 a 2 horas ou em que a administração da primeira composição e a administração da segunda composição são realizadas no mesmo dia, são realizadas entre cerca de 0 e cerca de 12 horas de faixa, entre cerca de 0 e entre cerca de 0 e 2 horas de faixa; e/ou

a iniciação da administração da primeira composição e a iniciação da administração da segunda composição são realizadas entre cerca de 1 minuto e cerca de 1 hora de faixa ou entre cerca de 5 minutos e cerca de 30 minutos de faixa.

70. Método, de acordo com a reivindicação 67 ou 68, caracterizado pelo fato de que a primeira composição e a segunda composição são administradas não mais do que 2 horas, não mais do que 1 hora, não mais do que 30 minutos, não mais do que 15 minutos, não mais do que 10 minutos ou não mais de 5 minutos de faixa.

71. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 67 a 70, caracterizado pelo fato de que a primeira composição compreende as células T $CD4^+$.

72. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 67 a 71, caracterizado pelo fato de que a primeira composição compreende as células T $CD8^+$.

73. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 67 a 72, caracterizado pelo fato de que a primeira composição é administrada antes da segunda composição.

74. Método para avaliar a probabilidade de uma resposta a uma terapia celular, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando assim a probabilidade de que um indivíduo atinja uma resposta à terapia celular.

75. Método, de acordo com a reivindicação 74, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar a terapia celular ao indivíduo se é provável que o indivíduo obtenha uma

resposta.

76. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra para um nível limiar.

77. Método, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a administração da terapia celular ao indivíduo selecionado para tratamento.

78. Método de tratamento, o método caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com uma terapia celular com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisado em uma amostra biológica, em

que o um ou mais analisado é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10, a um nível limiar, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) administrar a terapia celular a um indivíduo selecionado para tratamento.

79. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 78, caracterizado pelo fato de que:

é provável que o indivíduo obtenha uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e o indivíduo provavelmente não conseguirá uma resposta se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais do analisado está acima de um nível limiar.

80. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 79, caracterizado pelo fato de que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está sobre o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo continuou obter uma resposta após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

81. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 79, caracterizado pelo fato de que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo foi, exibirá doença estável (DE) e/ou doença progressiva (DP) após administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

82. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 81, caracterizado pelo fato de que a resposta compreende resposta objetiva.

83. Método, de acordo com a reivindicação 82, caracterizado pelo fato de que a resposta objetiva compreende resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

84. Método para avaliar a probabilidade de uma resposta durável a uma terapia celular, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da

administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra com um nível limiar, determinando assim a probabilidade de que um indivíduo atinja uma resposta durável à terapia celular.

85. Método, de acordo com a reivindicação 84, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar a terapia celular ao indivíduo se é provável que o indivíduo obtenha uma resposta.

86. Método para selecionar um indivíduo para tratamento, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta durável à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou

concentração do analisado na amostra para um nível limiar.

87. Método, de acordo com a reivindicação 86, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a administração da terapia celular ao indivíduo selecionado para o tratamento.

88. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) selecionar um indivíduo que provavelmente responderá ao tratamento com uma terapia celular com base nos resultados da determinação da probabilidade de um indivíduo obter uma resposta durável à terapia celular comparando, individualmente, o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisado em uma amostra biológica até um nível limiar, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β, em que:

a amostra biológica é de um indivíduo que é candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) administrar a terapia celular a um indivíduo selecionado para tratamento.

89. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 88, caracterizado pelo fato de que:

é provável que o indivíduo obtenha uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados estiver abaixo de um nível limiar e o indivíduo provavelmente não

conseguirá uma resposta durável se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais o analisado estiver acima de um nível limiar.

90. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 88, caracterizado pelo fato de que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está sobre o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo continuou alcançar uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

91. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 88, caracterizado pelo fato de que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 11 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração de analisado em uma amostra biológica obtido de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo não obteve uma resposta durável após a administração de uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

92. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 91, caracterizado pelo fato de que a resposta durável compreende uma resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP) que é durável por pelo menos 3 meses, 4 meses, 5 meses ou 6 meses.

93. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 85 a 92, caracterizado pelo fato de que a resposta durável compreende uma RC ou RP que é durável por pelo menos 3 meses.

94. Método para avaliar o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral em um indivíduo, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou a medida volumétrica da carga tumoral com um nível limiar, determinando assim o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular.

95. Método para identificar um indivíduo, caracterizado pelo fato de que o método compreende:

(a) avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica da carga tumoral em um indivíduo, em que o um

ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e

(b) identificar um indivíduo que corre o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração de uma terapia celular com base na comparação, individualmente, do nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou da medida volumétrica da carga tumoral a um nível limiar.

96. Método de tratamento, caracterizado pelo fato de que compreende:

avaliar o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica de um indivíduo ou uma medida volumétrica de carga tumoral no indivíduo, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, Ferritina, proteína C reativa (CRP), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β, em que:

o indivíduo é um candidato ao tratamento com a terapia celular, compreendendo a referida terapia celular opcionalmente uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante; e

a amostra biológica é obtida do indivíduo antes da administração da terapia celular e/ou a referida amostra biológica não

compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas; e; e

(b) comparar, individualmente, o nível, quantidade ou concentração do analisado na amostra ou a medida volumétrica da carga tumoral com um nível limiar, determinando assim o risco de desenvolver uma toxicidade após a administração da terapia celular; e

(c) seguir ou com base nos resultados da avaliação, administrar ao indivíduo a terapia celular e, opcionalmente, um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade.

97. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 96, caracterizado pelo fato de que a amostra biológica é uma amostra de sangue ou plasma.

98. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 97, caracterizado pelo fato de que a medida volumétrica da carga tumoral é uma soma das dimensões do produto (SDP) ou é uma medida volumétrica com base na tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética ou outra imagem corporal.

99. Método, de acordo com a reivindicação 98, caracterizado pelo fato de que a medida volumétrica da carga tumoral é realizada antes do tratamento, antes da aférese ou antes da fabricação do produto celular.

100. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 99, caracterizado pelo fato de que compreende ainda o monitoramento o indivíduo para sintomas de toxicidade se for administrado uma terapia celular e for identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade.

101. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 94 a 100, caracterizado pelo fato de que:

o indivíduo corre o risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração de um ou mais analisados ou a medida volumétrica da carga tumoral estiver acima de um nível limiar e o indivíduo tiver um baixo risco de desenvolver uma toxicidade se o nível, quantidade ou concentração, um ou mais analisados ou a medida volumétrica da carga tumoral está abaixo de um nível limiar.

102. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 101, caracterizado pelo fato de que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão acima do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, ou é ou está sobre o nível mediano ou médio, quantidade ou concentração, do analisado ou a medida volumétrica da carga tumoral em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos os indivíduos do grupo continuaram a não desenvolver nenhuma toxicidade após receberem uma composição celular terapêutica que expressa o receptor recombinante para o tratamento da mesma doença ou condição.

103. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 102, caracterizado pelo fato de que o nível limiar está dentro de 25 %, dentro de 20 %, dentro de 15 %, dentro de 10 % ou dentro de 5 % e/ou está dentro de um desvio padrão abaixo do nível mediano ou médio, quantidade ou concentração do analisado ou a medida volumétrica da carga tumoral em uma amostra biológica obtida de um grupo de indivíduos antes de receber uma terapia celular, em que cada um dos indivíduos do grupo desenvolveu uma toxicidade após receber um medicamento recombinante composição celular terapêutica que expressa o receptor para o tratamento da mesma doença ou condição.

104. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 103, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é neurotoxicidade ou SLC.

105. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 104, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é neurotoxicidade ou SLC de grau 1 ou superior.

106. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 105, caracterizado pelo fato de que:

a toxicidade é neurotoxicidade grave ou é neurotoxicitia de grau 2 ou superior, neurotoxicidade de grau 3 ou superior, neurotoxicidade de grau 3 prolongada ou pelo menos prolongada ou é neurotoxicidade de grau 4 ou 5; ou

a toxicidade é SLC grave ou compreende SLC de grau 2 ou superior ou 3 ou superior.

107. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 106, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é neurotoxicidade e a medida volumétrica da carga tumoral é SDP e o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, IL-10, IL-15, IL-15, IL-16, TNF-α e MIP-1β.

108. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 106, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é neurotoxicidade e um ou mais analisados são avaliados e os analisados são selecionados dentre LDH, Ferritina, CRP, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α, IFN-α2, MCP-1 e MIP-1β.

109. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 106, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é neurotoxicidade e um ou mais analisados são avaliados e os analisados são selecionados dentre IL-8, IL-10 e CXCL10.

110. Método, de acordo com a reivindicação 109, caracterizado pelo fato de que a neurotoxicidade é neurotoxicidade

grave ou neurotoxicidade de grau 3 ou superior.

111. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 106, caracterizado pelo fato de que a toxicidade é SLC e a uma ou mais medidas analíticas ou volumétricas da carga tumoral é selecionada entre LDH, SPD, CRP, d-dímero, IL-6, IL-15, TNF-α e MIP-1α.

112. Método, de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo fato de que a SLC é uma SLC grave ou uma SLC de grau 3 ou superior.

113. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 112, caracterizado pelo fato de que se o indivíduo é identificado como tendo um risco de desenvolver uma toxicidade, administrar ao indivíduo:

(a) (1) um agente ou outro tratamento capaz de tratar, prevenir, retardar, reduzir ou atenuar o desenvolvimento ou risco de desenvolvimento de uma toxicidade e (2) a terapia celular, em que a administração do agente deve ser administrada (i) antes, (ii) dentro de um, dois ou três dias após, (iii) concomitantemente com e/ou (iv) na primeira febre após o início da administração da terapia celular ao indivíduo; e/ou

(b) uma terapia celular em dose reduzida ou em uma dose que não esteja associada ao risco de desenvolver toxicidade ou toxicidade grave ou que não esteja associada ao risco de desenvolver uma toxicidade ou toxicidade grave na maioria dos indivíduos e/ou a maioria dos indivíduos com uma doença ou condição que o indivíduo tem ou é suspeita de ter, após a administração da terapia celular; e/ou

(c) administrar ao indivíduo uma terapia celular em um ambiente hospitalar e/ou com admissão no hospital por um ou mais dias, opcionalmente em que a terapia celular deva ser administrada a indivíduos em regime ambulatorial ou sem admissão a hospital por um

ou mais dias.

114. Método, de acordo com a reivindicação 113, caracterizado pelo fato de que o agente ou outro tratamento é um anticorpo anti-IL-6 ou um anticorpo de receptor anti-IL6.

115. Método, de acordo com a reivindicação 114, caracterizado pelo fato de que o agente ou outro tratamento é ou compreende um agente selecionado dentre tocilizumabe, siltuximabe, clazakizumabe, sarilumabe, olokizumabe (CDP6038), elsilimomabe, ALD518/BMS-945429, sirukumabe (CNTO 136) 2634, ARGX-109, FE301 e FM101.

116. Método, de acordo com a reivindicação 113, caracterizado pelo fato de que o agente ou outro tratamento é ou compreende um esteroide, opcionalmente dexametasona.

117. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 107 e 113 a 116, caracterizado pelo fato de que uma medida volumétrica é avaliada e a medida volumétrica é SDP e o nível do limiar é de cerca de 30 cm^2, é de cerca de 40 cm^2, é de cerca de 50 cm^2, é ou é cerca de 60 cm^2, ou é ou está cerca de 70 cm^2.

118. Método, de acordo com a reivindicação 117, caracterizado pelo fato de que a medida volumétrica é SDP e o nível do limiar é ou está cerca de 50 cm^2.

119. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 94 a 116, caracterizado pelo fato de que o um ou mais analisados é ou compreende LDH e o nível do limiar é ou está cerca de 300 unidades por litro, é ou é cerca de 400 unidades por litro, é ou é cerca de 500 unidades por litro ou é ou está cerca de 600 unidades por litro.

120. Método, de acordo com a reivindicação 119, caracterizado pelo fato de que o analisado é LDH e o nível do limiar é ou está cerca de 500 unidades por litro.

121. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 120, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

122. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 121, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um câncer.

123. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 122, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

124. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 123, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é uma doença das células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin (LNH) e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB).

125. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 124, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

126. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 74 a 125, caracterizado pelo fato de que as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$.

127. Método, de acordo com a reivindicação 126, caracterizado pelo fato de que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo ou são autólogas ao indivíduo.

128. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende uma ou mais doses de uma terapia celular, cada dose compreendendo células de expressão de um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em

que as instruções especificam que:

a dose das células deve ser administrada a um indivíduo com ou identificado como portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), o LNH selecionado a partir de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B, em que o indivíduo é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0 ou 1; e

as instruções especificam a administração de um número de células T ou especificam a administração de uma quantidade ou volume de uma ou mais formulações correspondentes ou contendo o referido número especificado de células, em que o número especificado de células compreende entre ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive, entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ, ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ, a ou cerca de 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, ou a ou cerca de 1,5 x 10^8 células T de expressão de RAQ, entre cerca de 2,5 x 10^7 células T que expressam $CD8^+$ RAQ e a ou cerca de 5 x 10^7 células T que expressam $CD8^+$ RAQ, inclusive, entre ou cerca de 2,5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e cerca de 0,75 x 10^8 células T que expressam $CD8^+$ RAQ ou a ou cerca de 2,5 x 10^7 células T que expressam $CD8^+$ RAQ a ou cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ, ou a ou cerca de 0,75 x 10^8 células T que expressam $CD8^+$ RAQ, ou de populações viáveis de qualquer dos antecedentes.

129. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pelo fato de que as instruções especificam a administração da terapia celular em uma relação definida de células

$CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$.

130. Artigo de fabricação caracterizado pelo fato de que compreende uma terapia celular, ou uma de uma pluralidade de composições de uma terapia celular, compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam:

a dose de células T deve ser administrada em uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1; e

a dose das células deve ser administrada a um indivíduo com ou identificado como portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), o LNH selecionado a partir de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), NOS (*de novo* ou transformado a partir de linfoma indolente) ou linfoma folicular Grau 3B.

131. Artigo de fabricação caracterizado pelo fato de que compreende uma terapia celular, ou uma de uma pluralidade de composições de uma terapia celular, compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor de antígeno quimérico (RAQ) e instruções para administrar a terapia celular, em que as instruções especificam:

a dose de células deve ser administrada a um indivíduo com ou identificado como portador de linfoma não-Hodgkin (LNH), opcionalmente um LNH selecionado a partir de LNH agressivo, linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), NOS (*de novo* e transformado em indolente), linfoma de grandes células B mediastinal primário (LCBMP), linfoma de células de revestimento (LCR) e/ou linfoma folicular (LF), opcionalmente linfoma folicular Grau 3B (LF3B);

a dose de células T a ser administrada compreende entre cerca de 5 x 10^7 células T de expressão de RAQ e 1 x 10^8 células T de expressão de RAQ, inclusive; e

a dose de células T deve ser administrada em uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o RAQ para células $CD8^+$ que expressam o RAQ e/ou de células $CD4^+$ para células $CD8^+$, cuja relação é aproximadamente ou é de 1 : 1.

132. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 130 ou 131, caracterizado pelo fato de que as instruções especificam ainda que a terapia celular deve ser administrada a um indivíduo que é ou foi identificado como tendo um estado Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) de 0, 1 ou 2 e/ou que é ou foi identificado como tendo um estado ECOG de 0 ou 1.

133. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 132, caracterizado pelo fato de que:

as instruções especificam que a administração da dose celular pode ser realizada em nível ambulatorial e/ou sem a necessidade de admissão ou pernoite em um hospital.

134. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 133, caracterizado pelo fato de que as instruções especificam ainda que, se, após a administração da dose celular em nível ambulatorial, sem a necessidade de admissão ou permanência durante a noite em um hospital, o indivíduo exibirá febre prolongada ou febre que é ou não foi reduzido ou não foi reduzido em mais de 1 ºC após o tratamento com antipirético, o indivíduo deve ser internado no hospital ou para pernoite no hospital e/ou deve ser administrado um agente ou tratamento para o tratamento ou prevenção ou redução ou atenuação de uma neurotoxicidade e/ou síndrome de liberação de citocinas ou risco da mesma.

135. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação

133 ou 134, caracterizado pelo fato de que o agente é ou compreende um anticorpo anti-IL-6 ou anti-IL-6R, opcionalmente tocilizumabe ou siltuximabe, e/ou um esteroide, opcionalmente dexametasona.

136. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 135, caracterizado pelo fato de que compreende ainda instruções para uso com, após ou em conexão com uma terapia de eliminação de linfonodos, a terapia de eliminação de linfáticos opcionalmente compreendendo fludarabina e/ou ciclofosfamida.

137. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 136, caracterizado pelo fato de que o artigo de fabricação compreende uma dentre uma pluralidade de composições da terapia celular que compreende uma primeira composição de células geneticamente modificadas compreendendo células T $CD4^+$ ou células T $CD8^+$, em que as instruções especificam que a primeira composição é para uso com uma segunda composição que compreende a outra das células T $CD4^+$ ou as células T $CD8^+$, opcionalmente em que as células da primeira composição e as células da mesma composição são do mesmo indivíduo.

138. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 137, caracterizado pelo fato de que as instruções especificam que a primeira composição e a segunda composição devem ser administradas a uma relação definida de células $CD4^+$ que expressam o receptor recombinante para células $CD8^+$ que expressam o receptor recombinante e/ou de células $CD4^+$ para $CD8^+$ células, cuja relação é de aproximadamente 1 : 1 ou está entre aproximadamente 1 : 3 e aproximadamente 3 : 1.

139. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende um ou mais reagentes capazes de detectar um ou mais analisados e instruções para usar o reagente para testar uma amostra

biológica de um indivíduo que é candidato ao tratamento com uma terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10.

140. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, e

instruções para administrar a terapia celular após ou com base nos resultados de uma avaliação, em uma amostra biológica do nível, ou quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, sendo a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da célula terapia e/ou a referida amostra biológica que não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de ferritina, LDH, CXCL10, G-CSF e IL-10.

141. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 139 ou 140, caracterizado pelo fato de que as instruções fornecem informações sobre um nível limiar, individualmente para cada um dos um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma resposta ao tratamento com a terapia celular.

142. Artigo de fabricação caracterizado pelo fato de que compreende um ou mais reagentes capazes de detectar um ou mais analisados e instruções para usar o reagente para testar uma amostra biológica de um indivíduo que é candidato ao tratamento com uma terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, em que o um ou mais analisados é

selecionado dentre LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β.

143. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, e

instruções para administrar a terapia celular após ou com base nos resultados de uma avaliação, em uma amostra biológica do nível, ou quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, sendo a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da célula terapia e/ou a referida amostra biológica que não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas, em que o um ou mais analisados é selecionado a partir de LDH, ferritina, CRP, dímero D, SAA-1, IL-6, IL-10, IL-15, IL-16, TNF-α, IFN-γ, MIP-1α, CXCL-10, IL-8, MCP-1 e MIP-1β.

144. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 142 ou 143, caracterizado pelo fato de que as instruções fornecem informações sobre um nível limiar, individualmente para cada um dos um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma resposta durável após a administração da terapia celular.

145. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende um ou mais reagentes capazes de detectar um ou mais analisados e instruções para usar o reagente para testar uma amostra biológica de um indivíduo que é candidato ao tratamento com uma terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose ou composição de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, em que o um ou mais analisados é

selecionado entre LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL- 10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β.

146. Artigo de fabricação, caracterizado pelo fato de que compreende:

uma terapia celular, a referida terapia celular compreendendo uma dose de células geneticamente modificadas que expressam um receptor recombinante, e

instruções para administrar a terapia celular após ou com base nos resultados de uma avaliação, em uma amostra biológica do nível, ou quantidade ou concentração de um ou mais analisados em uma amostra biológica, sendo a referida amostra biológica obtida do indivíduo antes da administração da célula terapia e/ou a referida amostra biológica que não compreende o receptor recombinante e/ou as referidas células modificadas, em que o um ou mais analisados é selecionado dentre LDH, Ferritina, proteína C reativa (PCR), dímero D (produto de degradação da fibrina), IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-16 TNF-α, IFN-α2, MCP-1, MIP-1α e MIP-1β.

147. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 145 ou 146, caracterizado pelo fato de que as instruções fornecem informações sobre um nível limiar, individualmente para cada um dos um ou mais analisados, que é indicativo da probabilidade de um indivíduo exibir uma toxicidade após a administração da terapia celular.

148. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 147, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante se liga especificamente a um antígeno associado à doença ou condição ou expresso nas células do ambiente de uma lesão associada à doença ou condição.

149. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 139 a 148, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um câncer.

150. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 149, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é um mieloma, leucemia ou linfoma.

151. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 139 a 150, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é uma malignidade de células B e/ou é leucemia linfoblástica aguda (LLA), LLA do adulto, leucemia linfoblástica crônica (LLC), linfoma não-Hodgkin (LNH) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB).

152. Artigo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 148 a 151, caracterizado pelo fato de que o antígeno é ROR1, antígeno de maturação de células B (AMCB), anidrase carbônica 9 (CAIX), tEGFR, Her2/neu (receptor tirosina cinase erbB2), L1-CAM, CD19, CD20, CD22, mesotelina, CEA e antígeno de superfície da hepatite B, receptor antifolato, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, EGFR, glicoproteína epitelial 2 (GEP-2), glicoproteína epitelial 40 (EPG -40), dímeros EPHa2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, erbB, EGFR vIII, proteína de ligação ao folato (FBP), FCRL5, FCRH5, receptor de acetilcolina fetal, GD2, GD3, HMW-MAA, IL-22R -alfa, IL-13R-alfa2, receptor de domínio de inserção de cinase (kdr), cadeia leve capa, Lewis Y, molécula de adesão de células L1, (L1-CAM), antígeno associado ao melanoma (MAGE) -A1, MAGE-A3, MAGE-A6, antígeno do melanoma preferencialmente expresso (AMEPE), survivina, TAG72, B7-H6, receptor alfa-13 da IL-13 (IL-13Ra2), CA9, GD3, HMW-MAA, CD171, G250/CAIX, HLA-AI MAGE AI, HLA-A2 NY-ESO-1, PSCA, receptor-a de folato, CD44v6, CD44v7/8, integrina avb6, 8H9, NCAM, Receptores de VEGF, 5T4, AchR fetal, ligantes de NKG2D, CD44v6, antígeno duplo, antígeno de

testículos de câncer, mesotelina, CMV de murino, mucina 1 (MUC1), MUC16, PSCA, NKG2D, NY-ESO-1, MART-1, gp100, antígeno oncofetal, ROR1, TAG72, VEGF-R2, antígeno carcinoembrionário (CEA), Her2/neu, receptor de estrogênio, receptor de progesterona, efrinaB2, CD123, c-Met, GD-2, GD2 O-acetilado (GD2O), CE7, tumor de Wilms 1 (WT-1), uma ciclina, ciclina A2, CCL-1, CD138, receptor acoplado à proteína G 5D (RAPG5D) ou um antígeno específico de patógeno.

153. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 138 a 152, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante é um receptor de células T ou um receptor funcional de não células T.

154. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 138 a 153, caracterizado pelo fato de que o receptor recombinante é um receptor de antígeno quimérico (RAQ).

155. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 128 a 154, caracterizado pelo fato de que:

o RAQ compreende um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um 4-1BB, e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta e opcionalmente compreende ainda um espaçador entre o domínio transmembranar e o scFv;

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula

contendo ITAM de sinalização primária, que opcionalmente é um domínio de sinalização de CD3zeta; ou

o RAQ compreende, em ordem, um scFv específico para o antígeno, um espaçador, um domínio transmembranar, um domínio de sinalização citoplasmático derivado de uma molécula coestimuladora, que opcionalmente é um domínio de sinalização 4-1BB e um domínio de sinalização citoplasmático derivado de um primário molécula de sinalização contendo ITAM, que opcionalmente é ou compreende um domínio de sinalização CD3zeta; e em que:

o espaçador é um espaçador polipeptídico que (a) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina ou uma versão modificada do mesmo ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, (b) compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma articulação de IgG4, ou uma versão modificada da mesma e/ou compreende cerca de 15 aminoácidos ou menos, e não compreende uma região extracelular de CD28 ou uma região extracelular de CD8, ou (c) tem 12 ou aproximadamente aminoácidos de comprimento e/ou compreende ou consiste em toda ou uma porção de uma articulação de imunoglobulina, opcionalmente uma IgG4 ou uma versão modificada da mesma; ou (d) tem ou consiste na sequência da SEQ ID NO: 1, uma sequência codificada pelas SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID O: N 34, ou uma variante de qualquer dos itens anteriores tendo pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência, ou (e) compreende ou consiste na fórmula X1PPX2P, em que X1 é glicina, cisteína ou arginina e X2 é cisteína ou treonina; e/ou

o domínio coestimulador compreende a SEQ ID NO: 12 ou uma variante do mesmo com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89%, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o domínio de sinalização primário compreende a SEQ ID NO: 13 ou 14 ou 15 com pelo menos 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % ou mais de identidade de sequência; e/ou

o scFv compreende uma sequência de CDRL1 de RASQDISKYLN (SEQ ID NO: 35), uma sequência de CDRL2 de SRLHSGV (SEQ ID NO: 36) e/ou uma sequência de CDRL3 de GNTLPYTFG (SEQ ID NO: 37) e/ou uma sequência de CDRH1 de DYGVS (SEQ ID NO: 38), uma sequência de CDRH2 de VIWGSETTYYNSALKS (SEQ ID NO: 39) e/ou uma sequência de CDRH3 de YAMDYWG (SEQ ID NO: 40) ou em que o scFv compreende uma região variável da cadeia pesada de FMC63 e uma região variável da cadeia leve de FMC63 e/ou uma sequência de CDRL1 de FMC63, uma sequência de CDRL2 de FMC63, uma sequência de CDRL3 de FMC63, uma sequência de CDRH1 de FMC63, uma sequência de CDRH2 de FMC63 e uma sequência de CDRH3 de FMC63 ou se liga ao mesmo epítopo que ou compete pela ligação com qualquer um dos anteriores, e opcionalmente em que o scFv compreende, por ordem, um VH, um ligante, opcionalmente compreendendo SEQ ID NO: 24, e um VL, e/ou o scFv compreende um ligante flexível e/ou compreende a sequência de aminoácidos estabelecida como SEQ ID NO: 24.

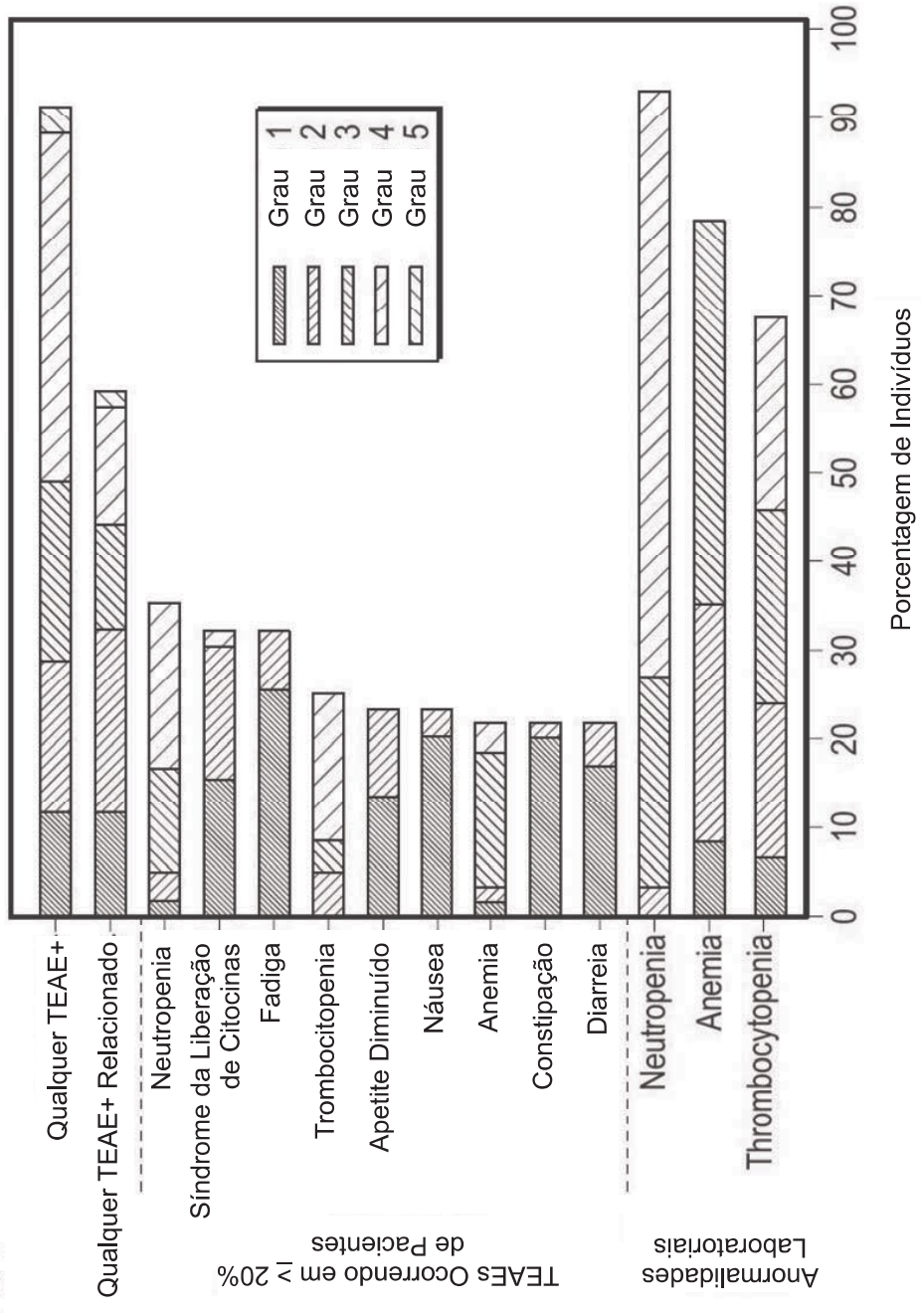
156. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 155, caracterizado pelo fato de que o antígeno é um antígeno de célula B, que opcionalmente é CD19.

157. Artigo de fabricação, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 128 a 156, caracterizado pelo fato de que as células modificadas compreendem células T, opcionalmente $CD4^+$ e/ou $CD8^+$.

158. Artigo de fabricação, de acordo com a reivindicação 157, caracterizado pelo fato de que as células T são células T primárias obtidas de um indivíduo.

FIG. 1


Qualquer TEAE+
Qualquer TEAE+ Relacionado
Neutropenia
Síndrome da Liberação de Citocinas
Fadiga
Trombocitopenia
Apetite Diminuído
Náusea
Anemia
Constipação
Diarreia
Neutropenia
Anemia
Thrombocytopenia
TEAEs Ocorrendo em ≥ 20% de Pacientes
Anormalidades Laboratoriais
Grau 1
Grau 2
Grau 3
Grau 4
Grau 5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Porcentagem de Indivíduos

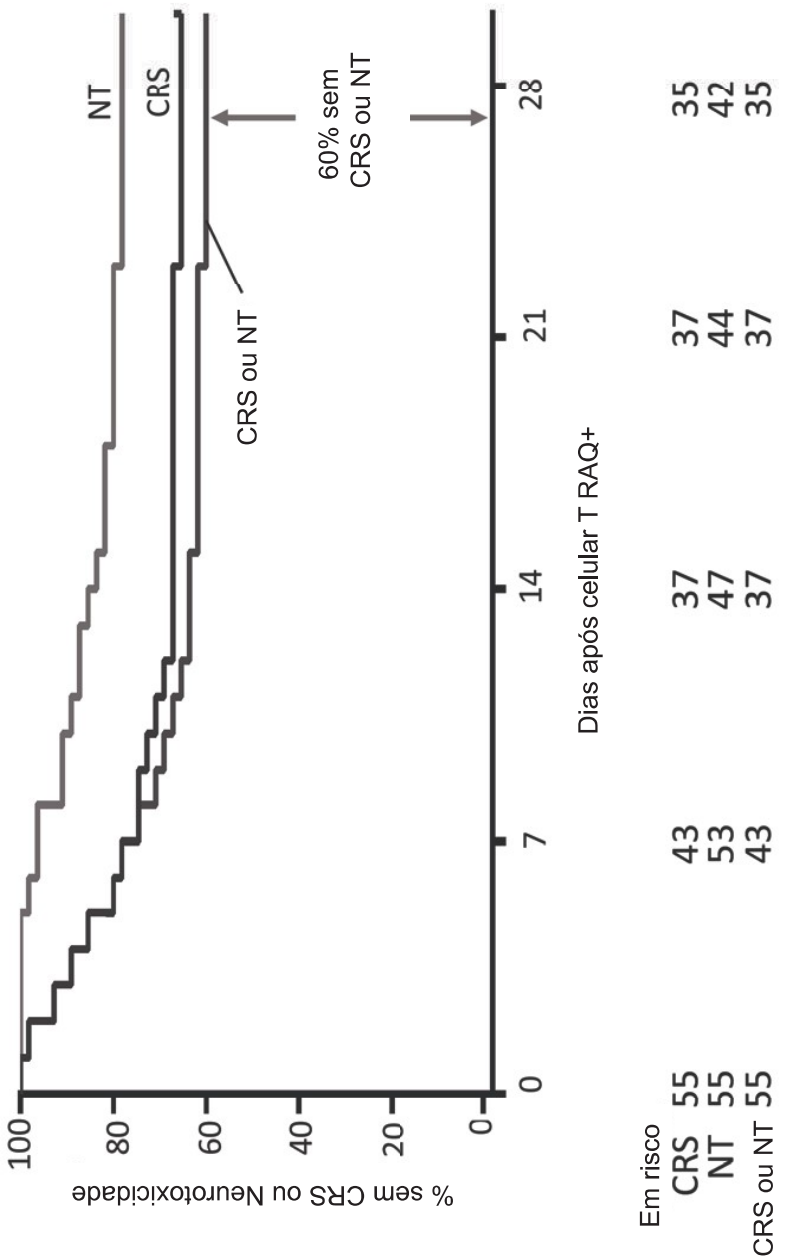

% sem CRS ou Neurotoxicidade
100
80
60
40
20
0
NT
CRS
CRS ou NT
60% sem
CRS ou NT
0
7
14
21
28
Dias após celular T RAQ+
Em risco
CRS 55 43 37 37 35
NT 55 53 47 44 42
CRS ou NT 55 43 37 37 35

FIG. 2

FIG. 3A

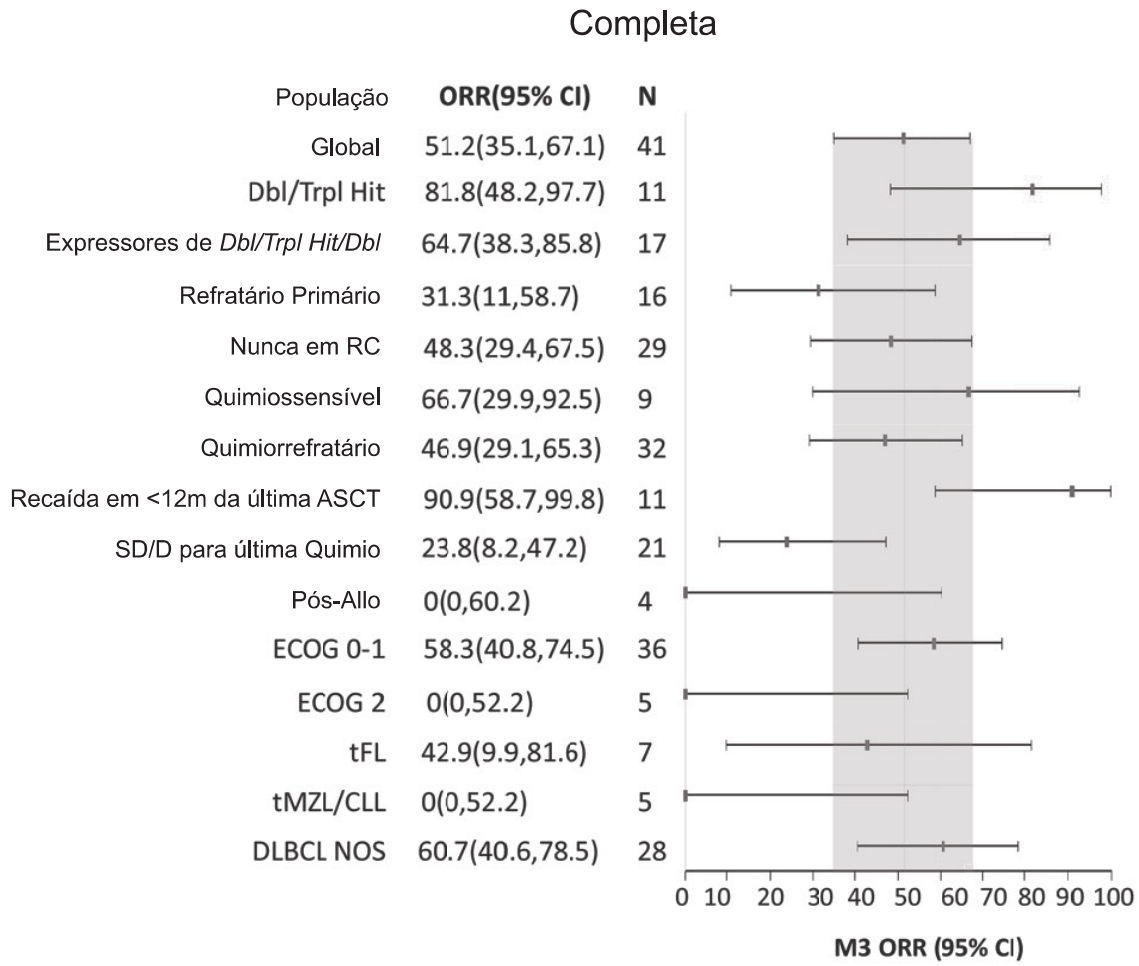

Completa
População
ORR(95% CI)
N
Global
51.2(35.1,67.1)
41
Dbl/Trpl Hit
81.8(48.2,97.7)
11
Expressores de *Dbl/Trpl Hit/Dbl*
64.7(38.3,85.8)
17
Refratário Primário
31.3(11,58.7)
16
Nunca em RC
48.3(29.4,67.5)
29
Quimiossensível
66.7(29.9,92.5)
9
Quimiorrefratário
46.9(29.1,65.3)
32
Recaída em <12m da última ASCT
90.9(58.7,99.8)
11
SD/D para última Quimio
23.8(8.2,47.2)
21
Pós-Allo
0(0,60.2)
4
ECOG 0-1
58.3(40.8,74.5)
36
ECOG 2
0(0,52.2)
5
tFL
42.9(9.9,81.6)
7
tMZL/CLL
0(0,52.2)
5
DLBCL NOS
60.7(40.6,78.5)
28
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
M3 ORR (95% CI)

FIG. 3B

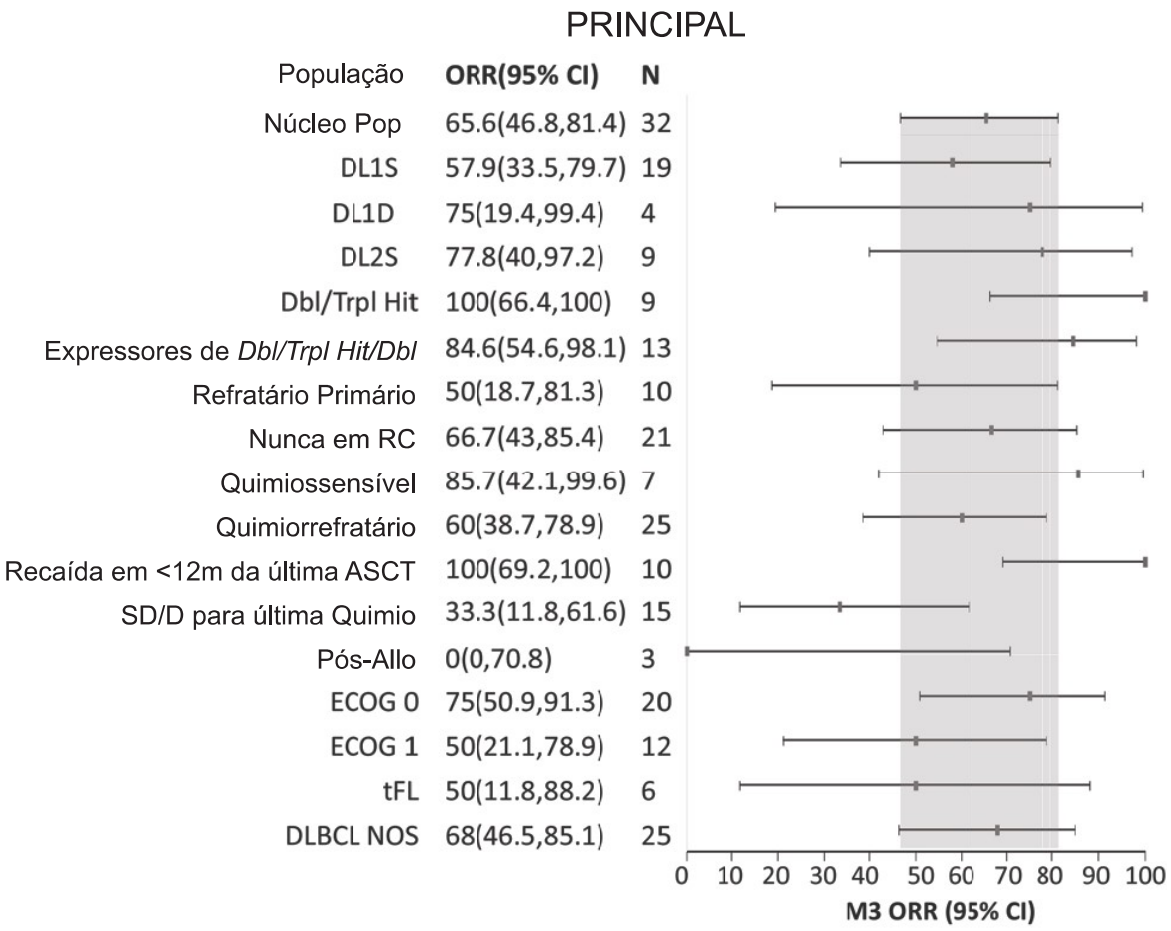

PRINCIPAL
População
ORR(95% CI)
N
Núcleo Pop 65.6(46.8,81.4) 32
DL1S 57.9(33.5,79.7) 19
DL1D 75(19.4,99.4) 4
DL2S 77.8(40,97.2) 9
Dbl/Trpl Hit 100(66.4,100) 9
Expressores de *Dbl/Trpl Hit/Dbl* 84.6(54.6,98.1) 13
Refratário Primário 50(18.7,81.3) 10
Nunca em RC 66.7(43,85.4) 21
Quimiossensível 85.7(42.1,99.6) 7
Quimiorrefratário 60(38.7,78.9) 25
Recaída em <12m da última ASCT 100(69.2,100) 10
SD/D para última Quimio 33.3(11.8,61.6) 15
Pós-Allo 0(0,70.8) 3
ECOG 0 75(50.9,91.3) 20
ECOG 1 50(21.1,78.9) 12
tFL 50(11.8,88.2) 6
DLBCL NOS 68(46.5,85.1) 25
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
M3 ORR (95% CI)

FIG. 4A

Completa

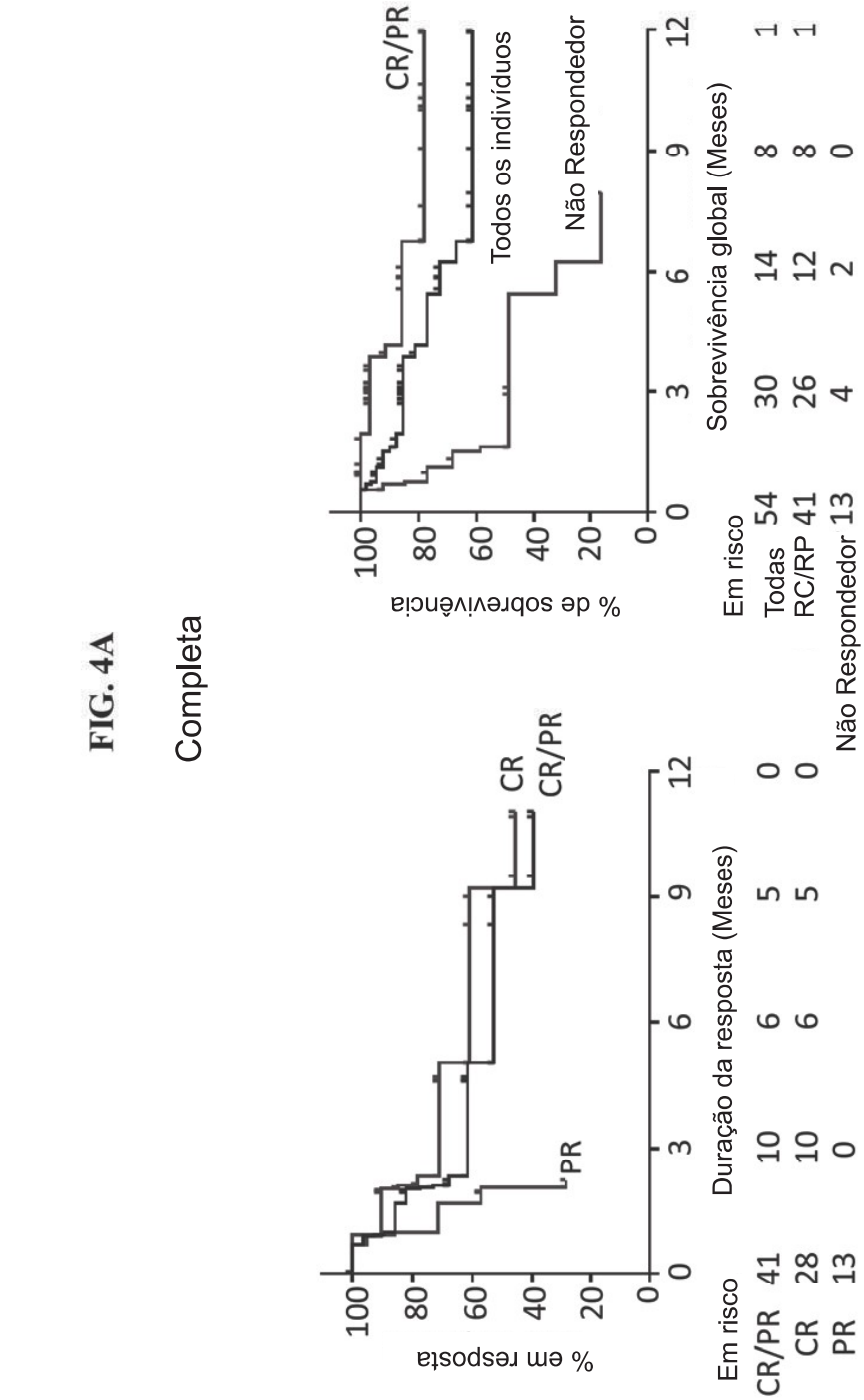


FIG. 4B

PRINCIPAL

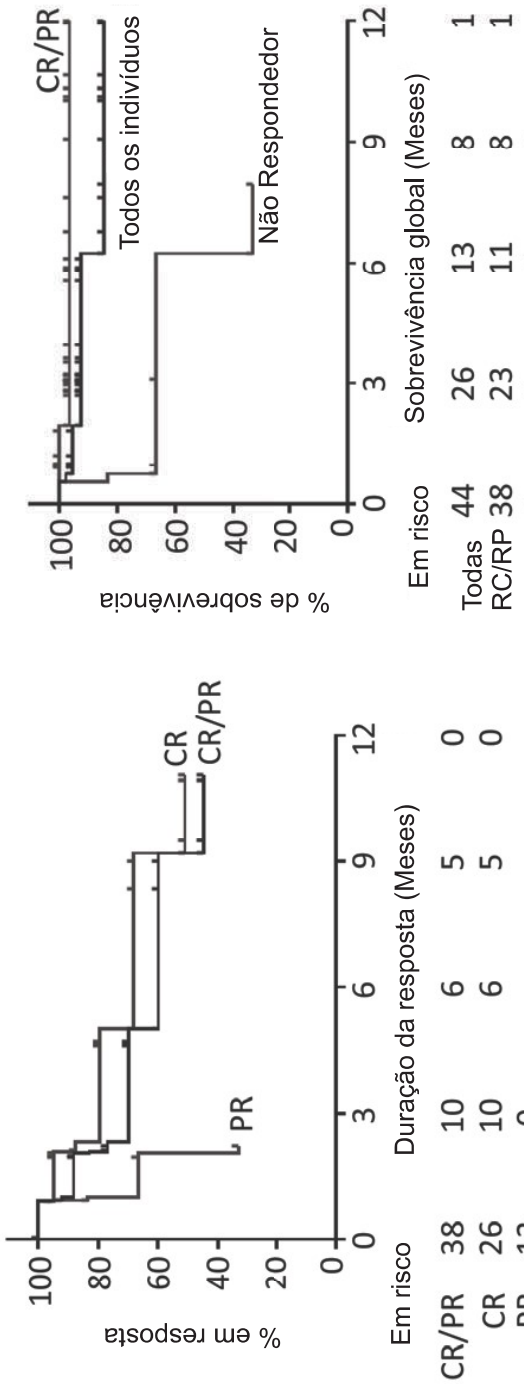


FIG. 5A

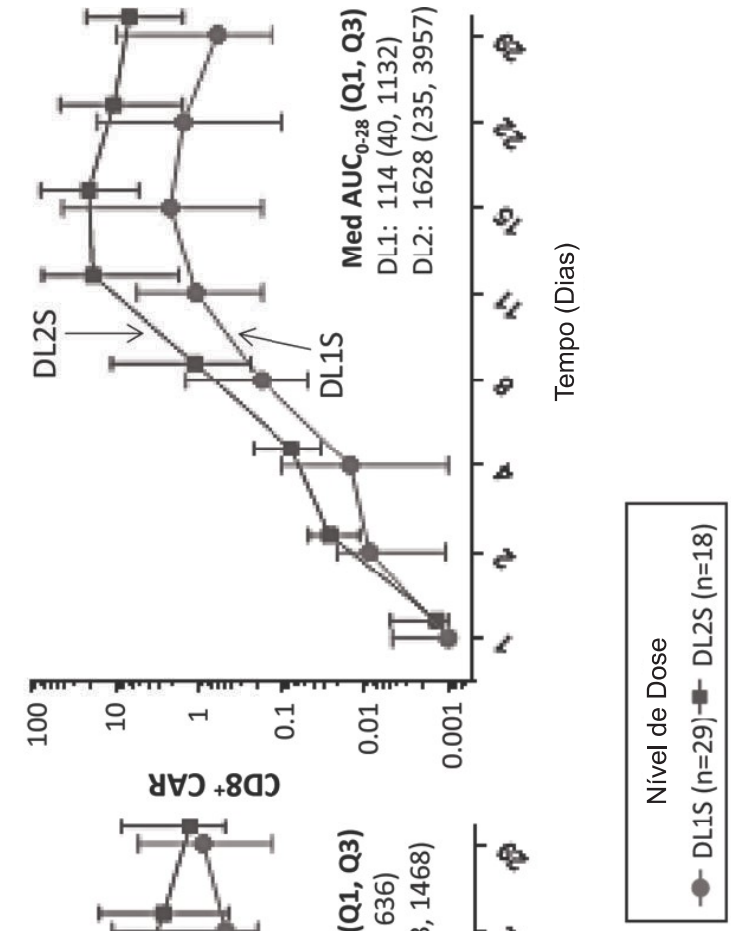

Nível de Dose
CD4+ CAR
CD8+ CAR
DL2S
DL1S
Med AUC0-28 (Q1, Q3)
DL1: 182 (82, 636)
DL2: 350 (103, 1468)
Med AUC0-28 (Q1, Q3)
DL1: 114 (40, 1132)
DL2: 1628 (235, 3957)
Tempo (Dias)
Nível de Dose
DL1S (n=29)
DL2S (n=18)

FIG. 5B

Resposta em 3 Meses

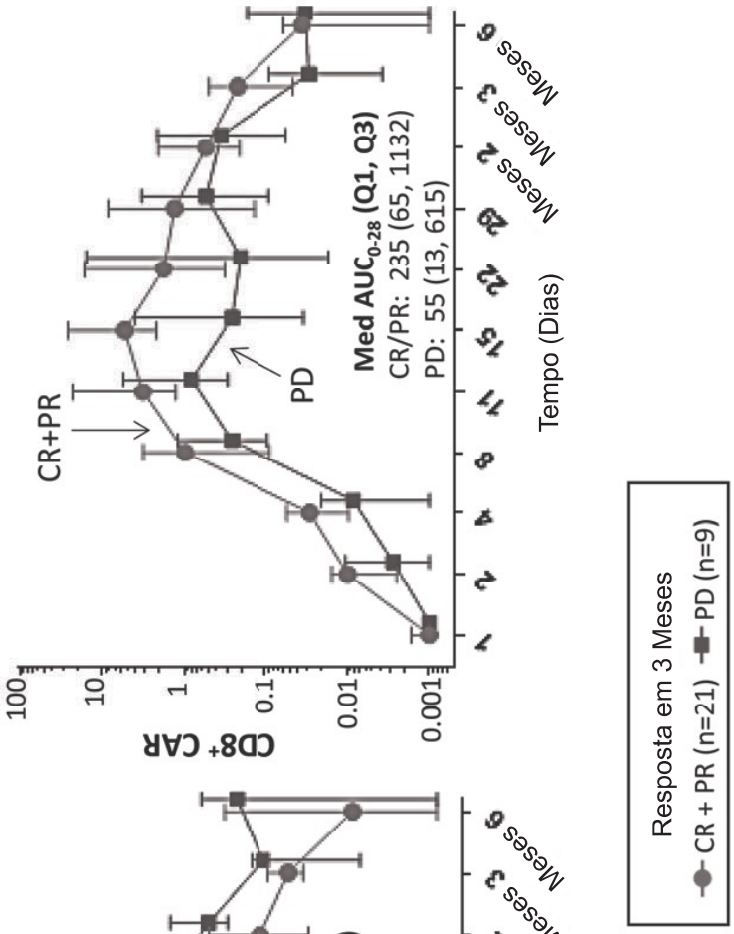
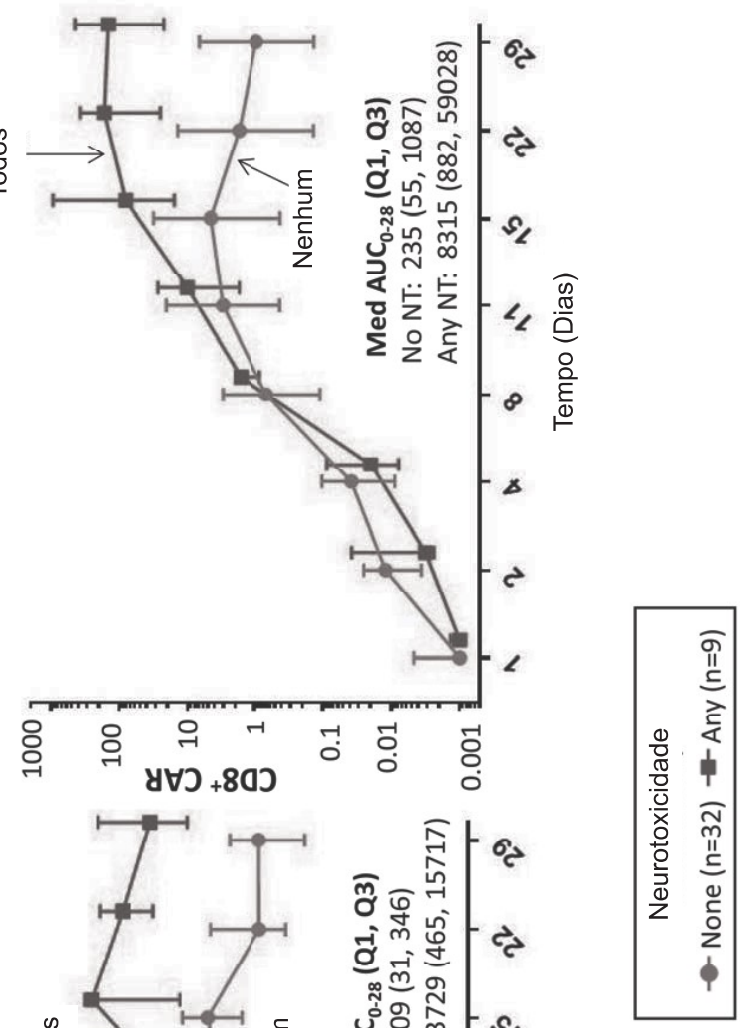


FIG. 5C

Neurotoxicidade



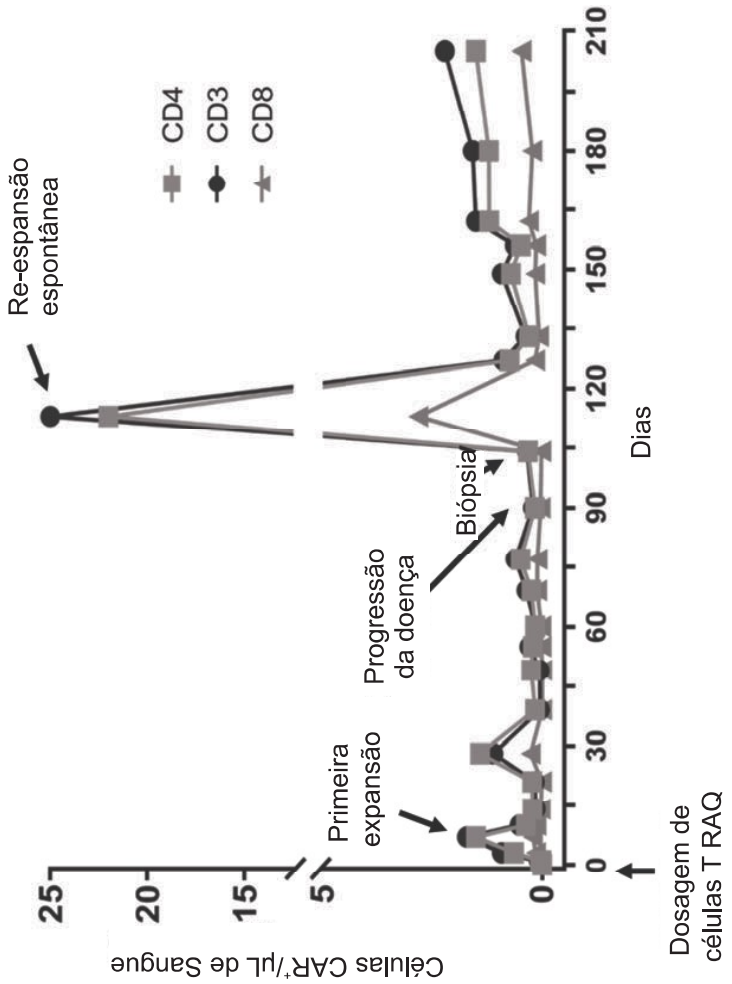

Células CAR+/μL de Sangue
25
20
15
5
0
Re-espansão espontânea
CD4
CD3
CD8
Primeira expansão
Progressão da doença
Biópsia
0
30
60
90
120
150
180
210
Dias
Dosagem de células T RAQ

FIG. 6A

FIG. 6C

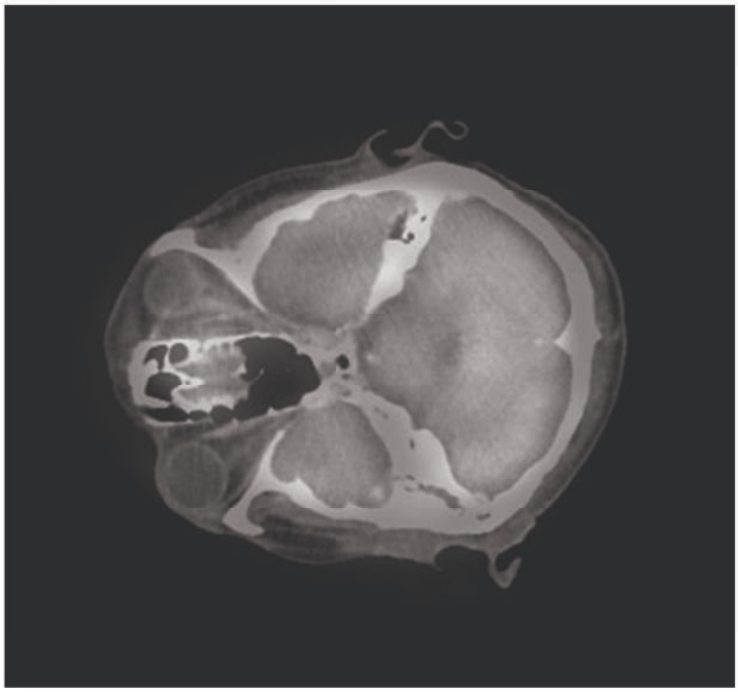


FIG. 6B

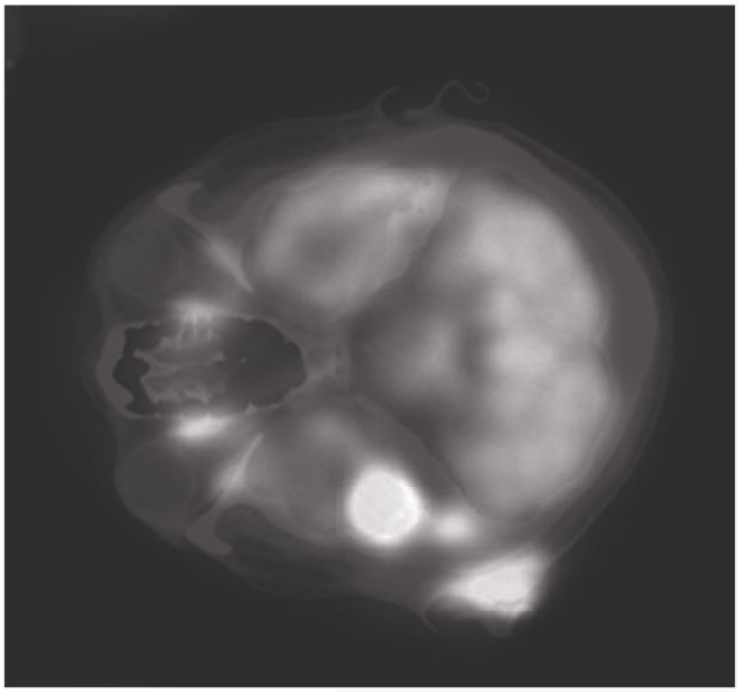


FIG. 6E

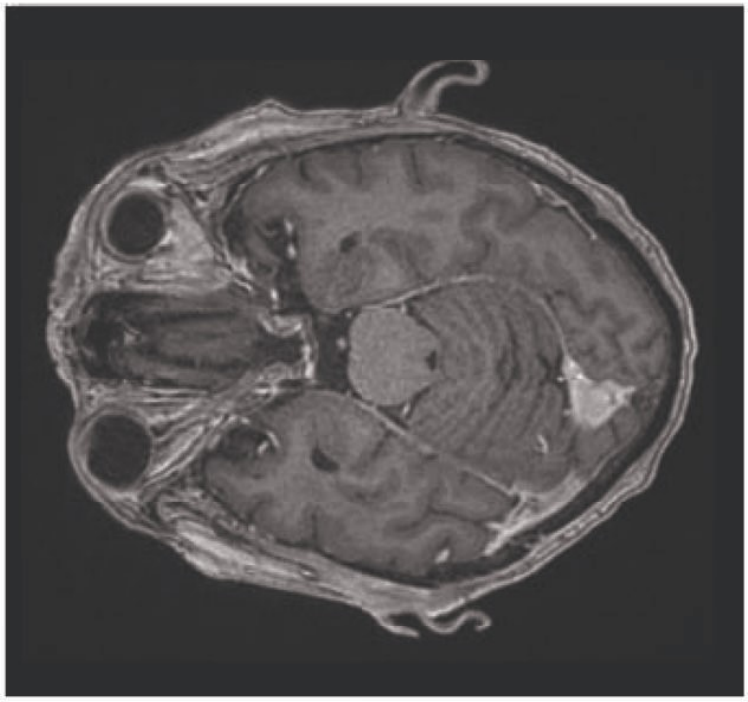


FIG. 6D

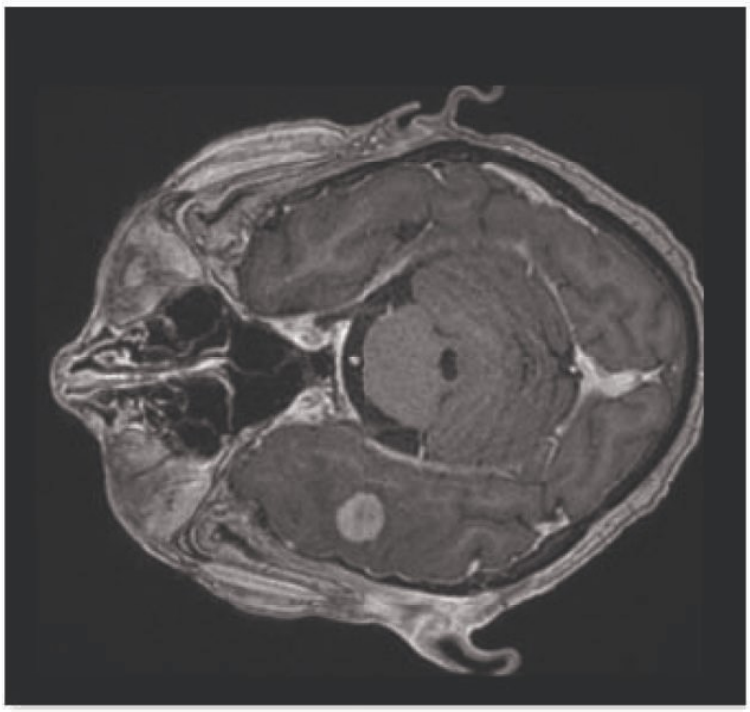


FIG. 6G

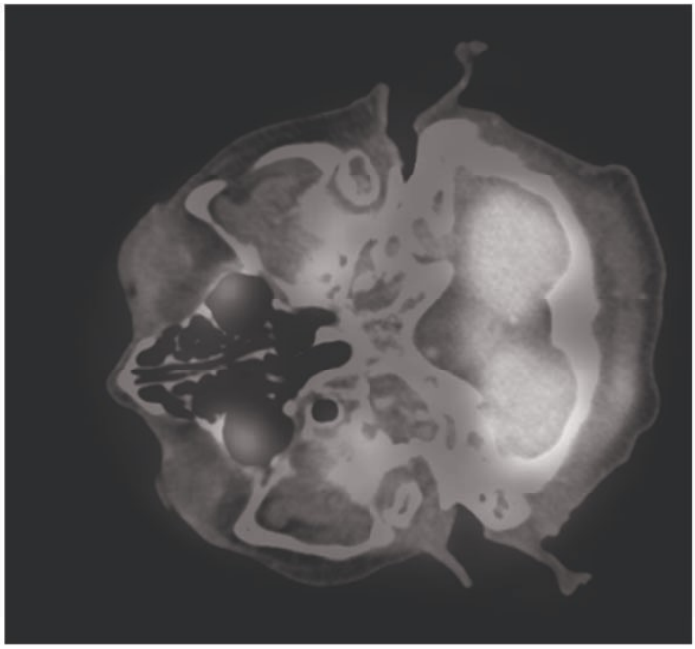


FIG. 6F

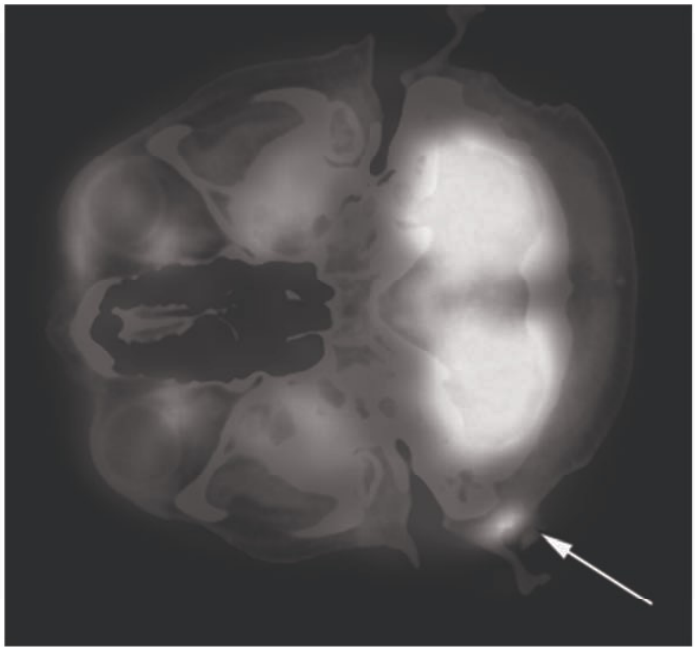


FIG. 7

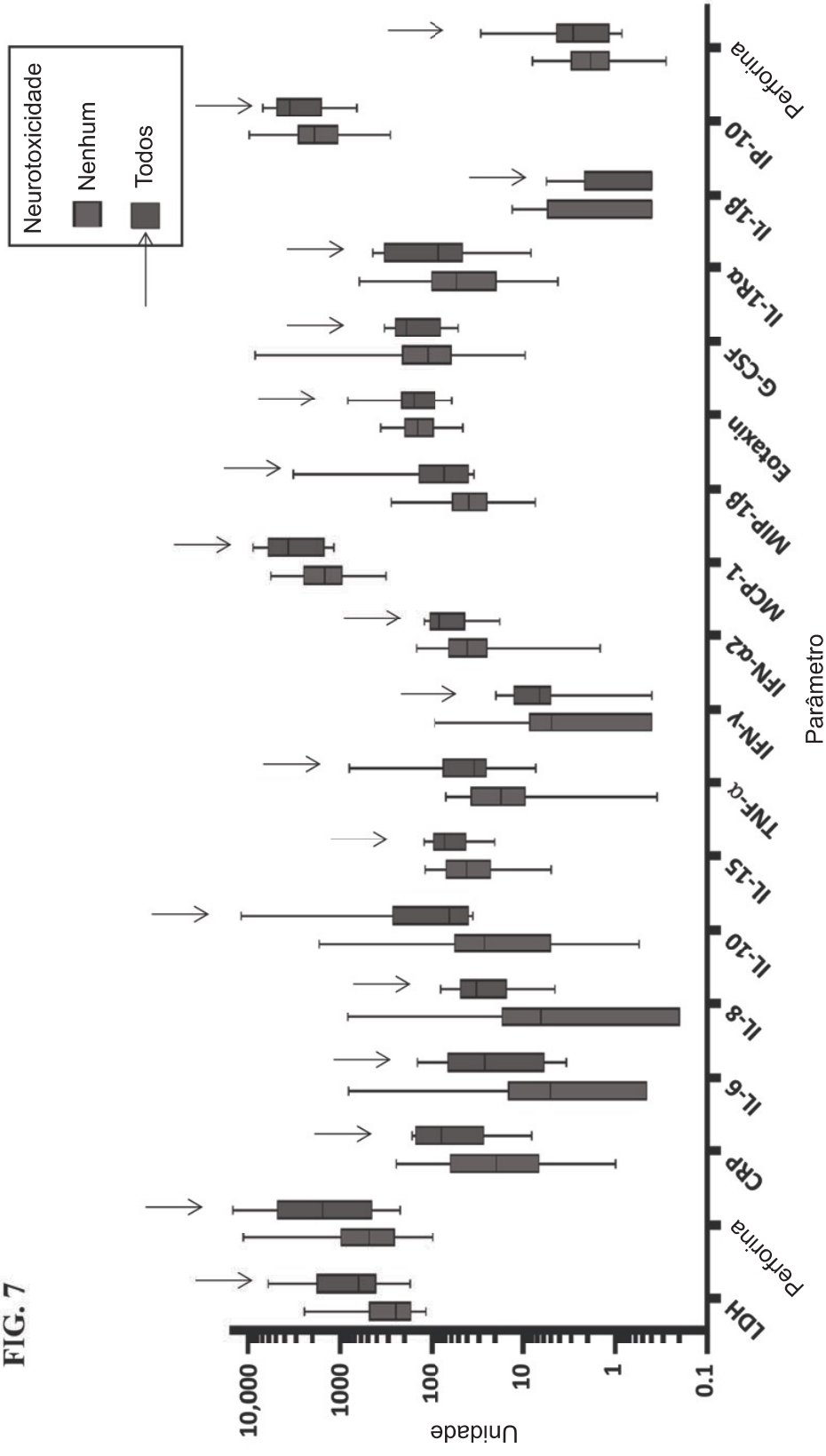

Neurotoxicidade
Nenhum
Todos
Unidade
10,000
1000
100
10
1
0.1
LDH
Perforina
CRP
IL-6
IL-8
IL-10
IL-15
TNF-α
IFN-γ
IFN-α2
MCP-1
MIP-1β
Eotaxin
G-CSF
IL-1Rα
IL-1β
IP-10
Perforina
Parâmetro
Unidades: LDH (U/L), Ferritina (ng/ml. CRP (mg/L, citocinas (pg/mL)

FIG. 8

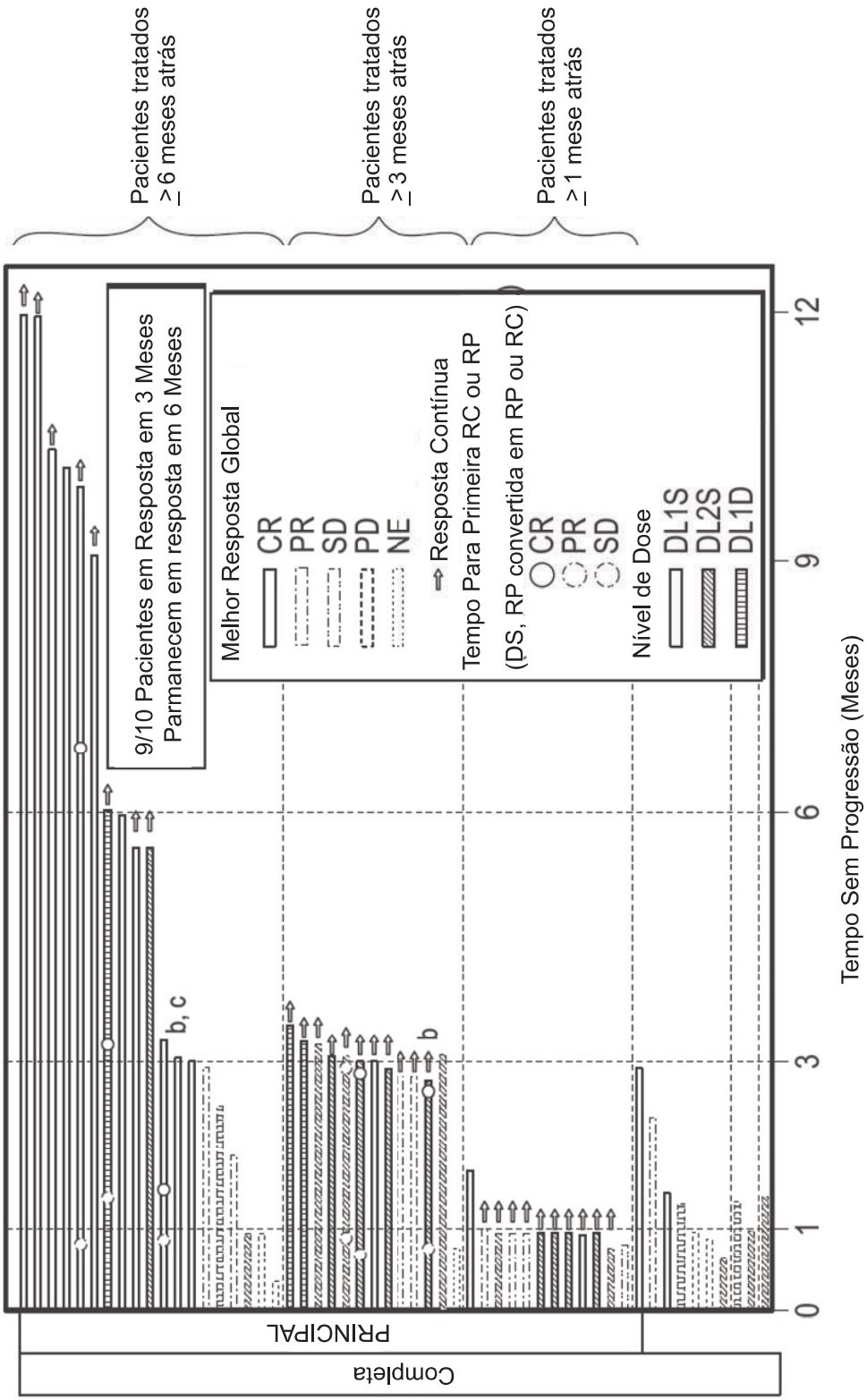

Completa
PRINCIPAL
Pacientes tratados ≥ 6 meses atrás
Pacientes tratados ≥ 3 meses atrás
Pacientes tratados ≥ 1 mese atrás
9/10 Pacientes em Resposta em 3 Meses
Parmanecem em resposta em 6 Meses
Melhor Resposta Global
CR
PR
SD
PD
NE
Resposta Contínua
Tempo Para Primeira RC ou RP
(DS, RP convertida em RP ou RC)
CR
PR
SD
Nível de Dose
DL1S
DL2S
DL1D
b, c
b
0
1
3
6
9
12
Tempo Sem Progressão (Meses)

FIG. 9A

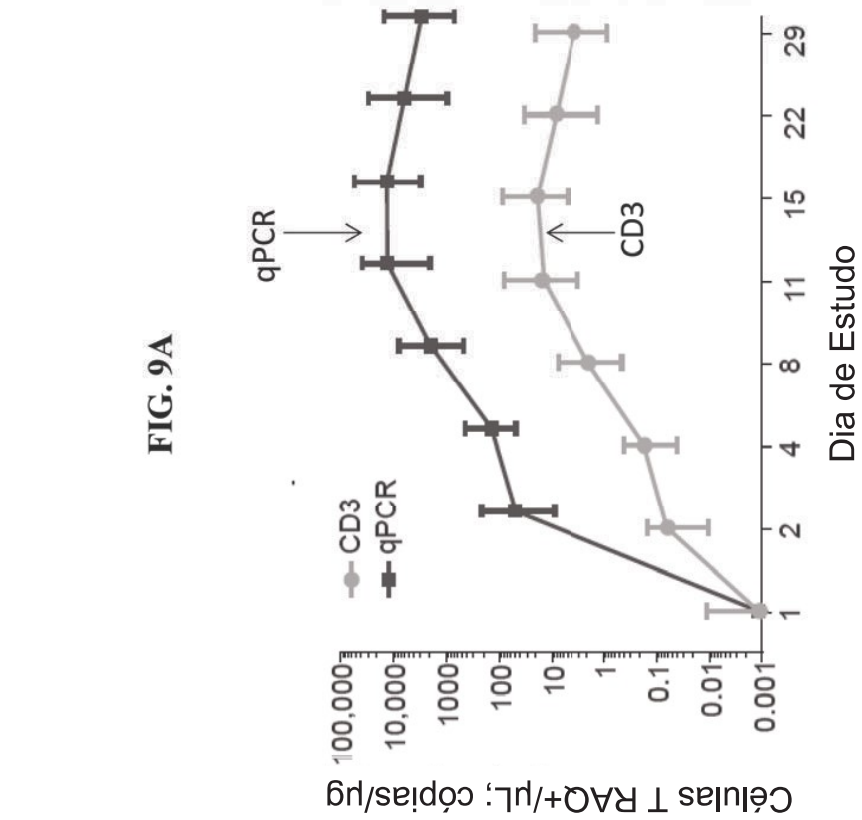

Células T RAQ+/µL; cópias/µg
100,000
10,000
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
CD3
qPCR
qPCR
CD3
1
2
4
8
11
15
22
29
Dia de Estudo

FIG. 9B

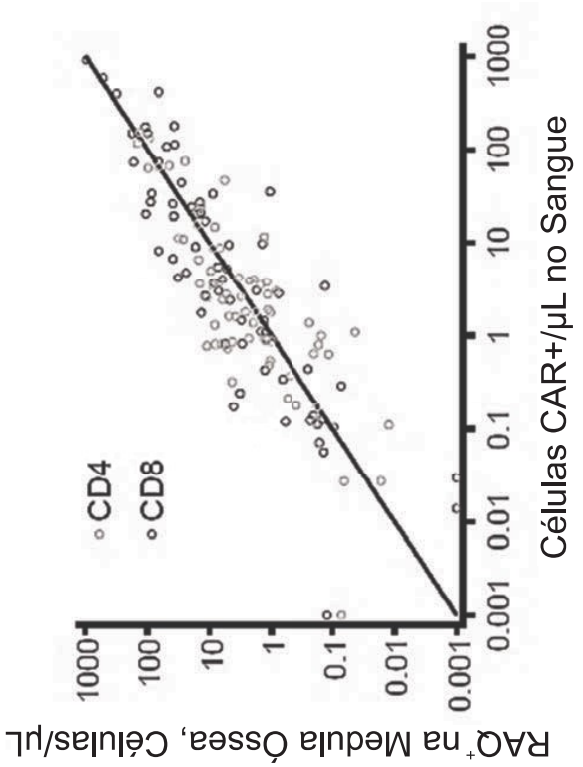

RAQ+ na Medula Óssea, Células/µL
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
CD4
CD8
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
Células CAR+/µL no Sangue

FIG. 10A

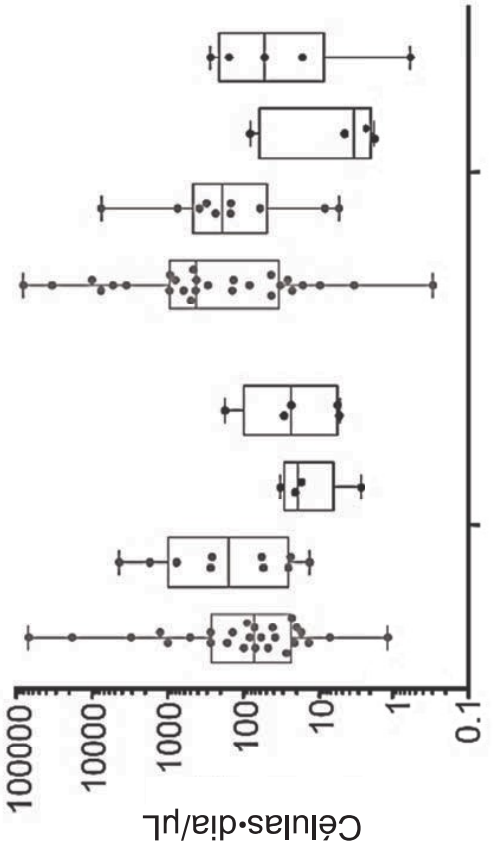


FIG. 10B

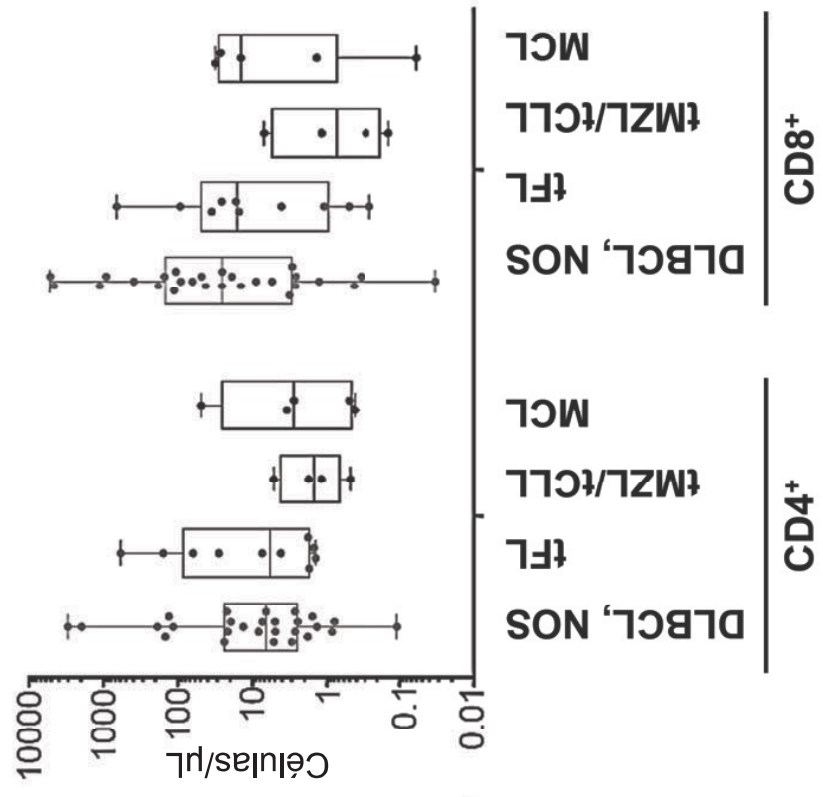


FIG. 11A

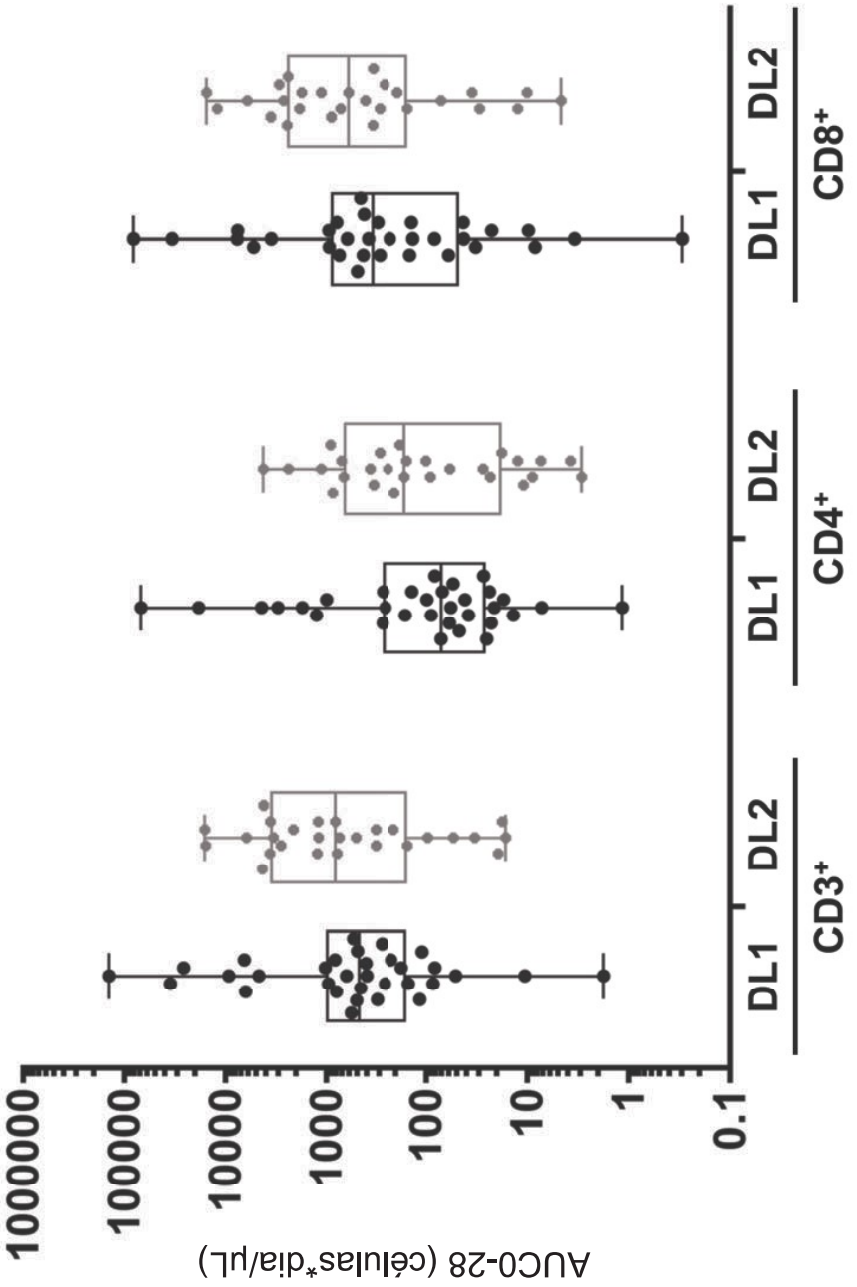

ASC0-28 (células*dia/µL)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0.1
DL1
DL2
CD3+
DL1
DL2
CD4+
DL1
DL2
CD8+

FIG. 11B

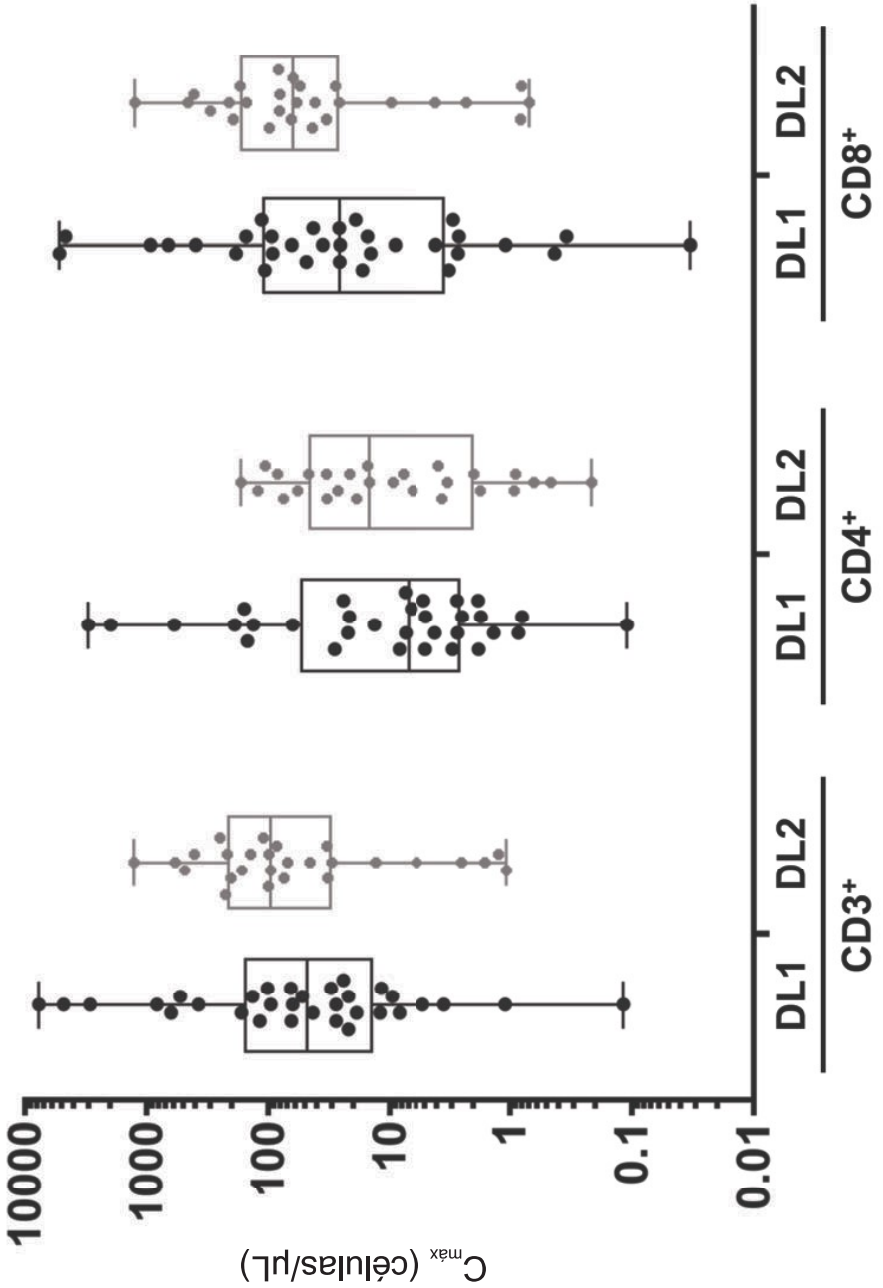

C_{max} (células/μL)
10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
DL1
DL2
CD3+
DL1
DL2
CD4+
DL1
DL2
CD8+

FIG. 12A

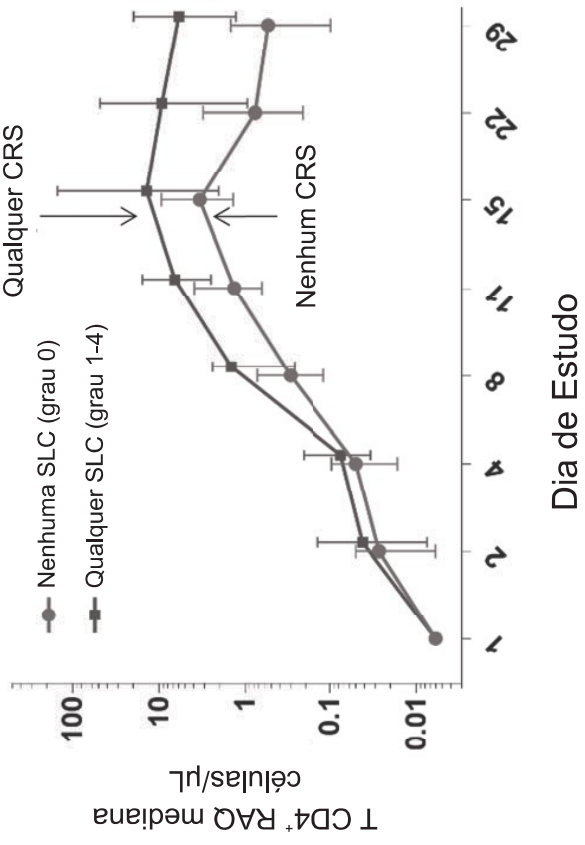


FIG. 12B

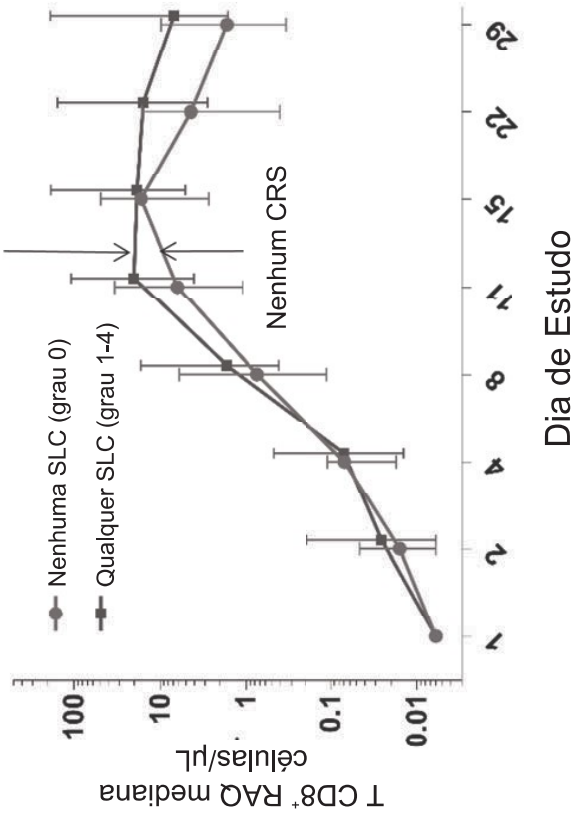


FIG. 12C

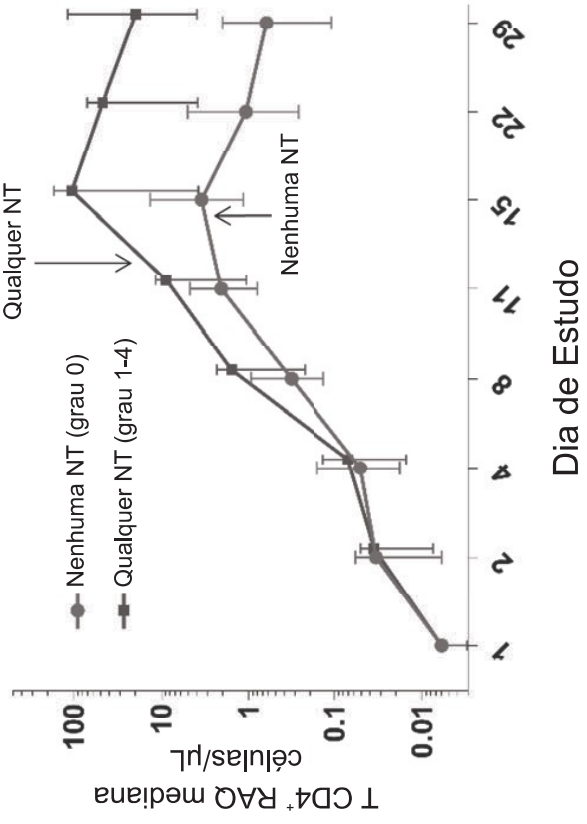
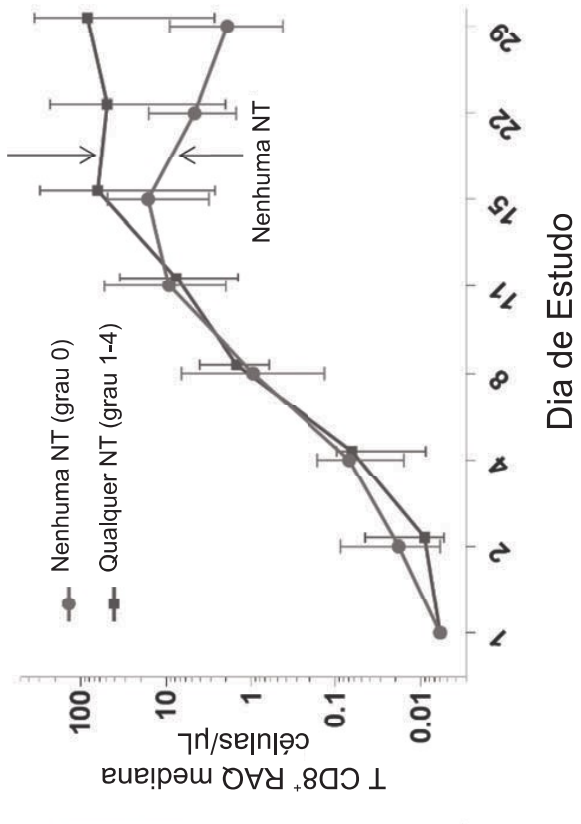


FIG. 12D



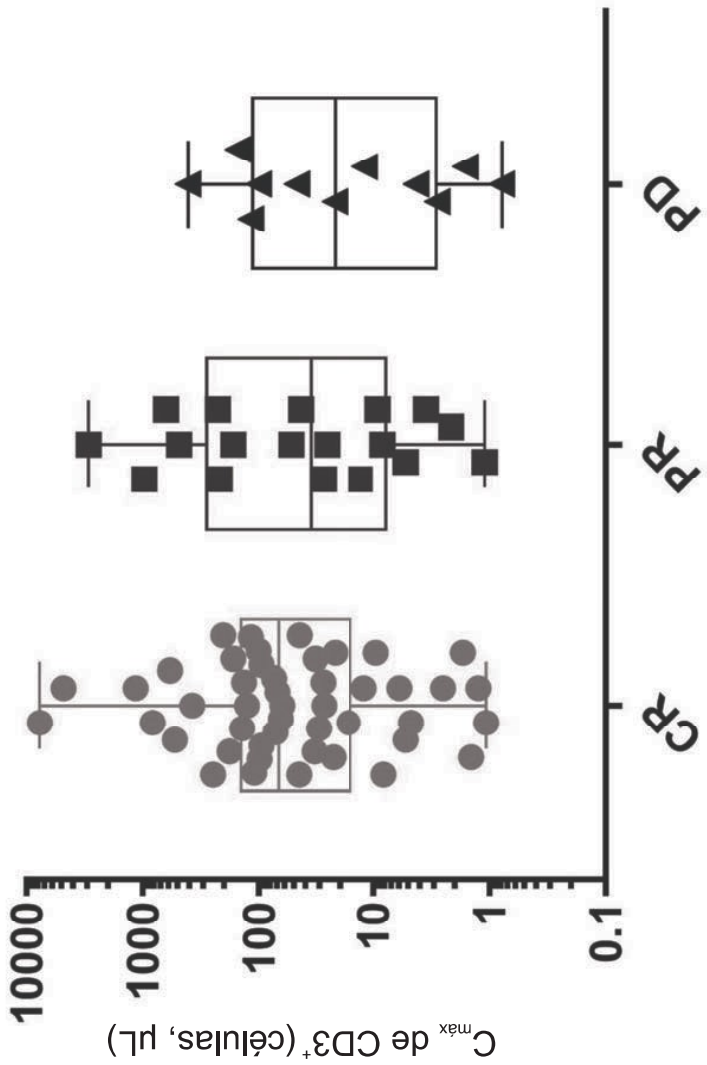


FIG. 13A

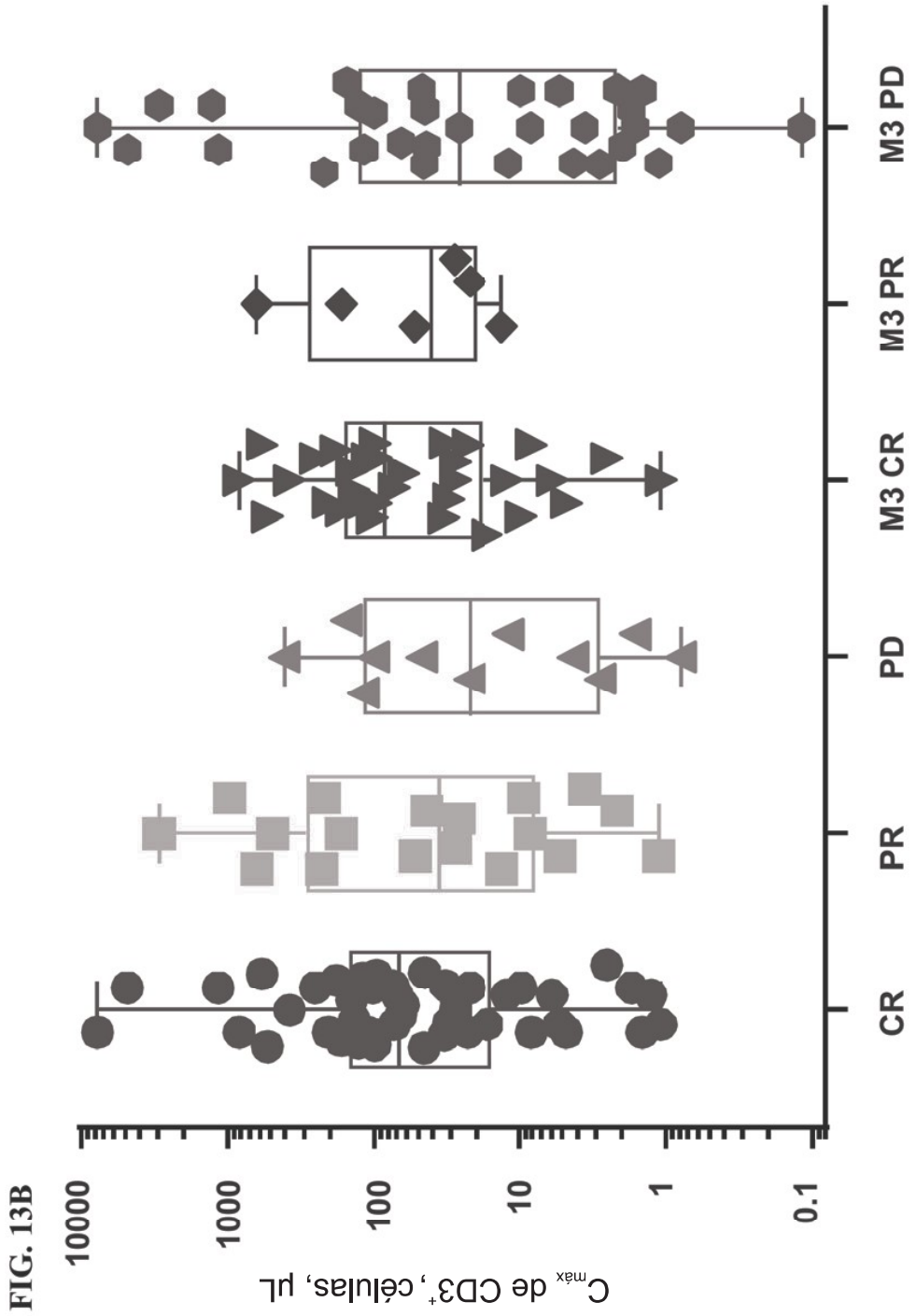

FIG. 13B
$C_{máx}$ de $CD3^+$, células, µL
10000
1000
100
10
1
0.1
CR
PR
PD
M3 CR
M3 PR
M3 PD

FIG. 14A

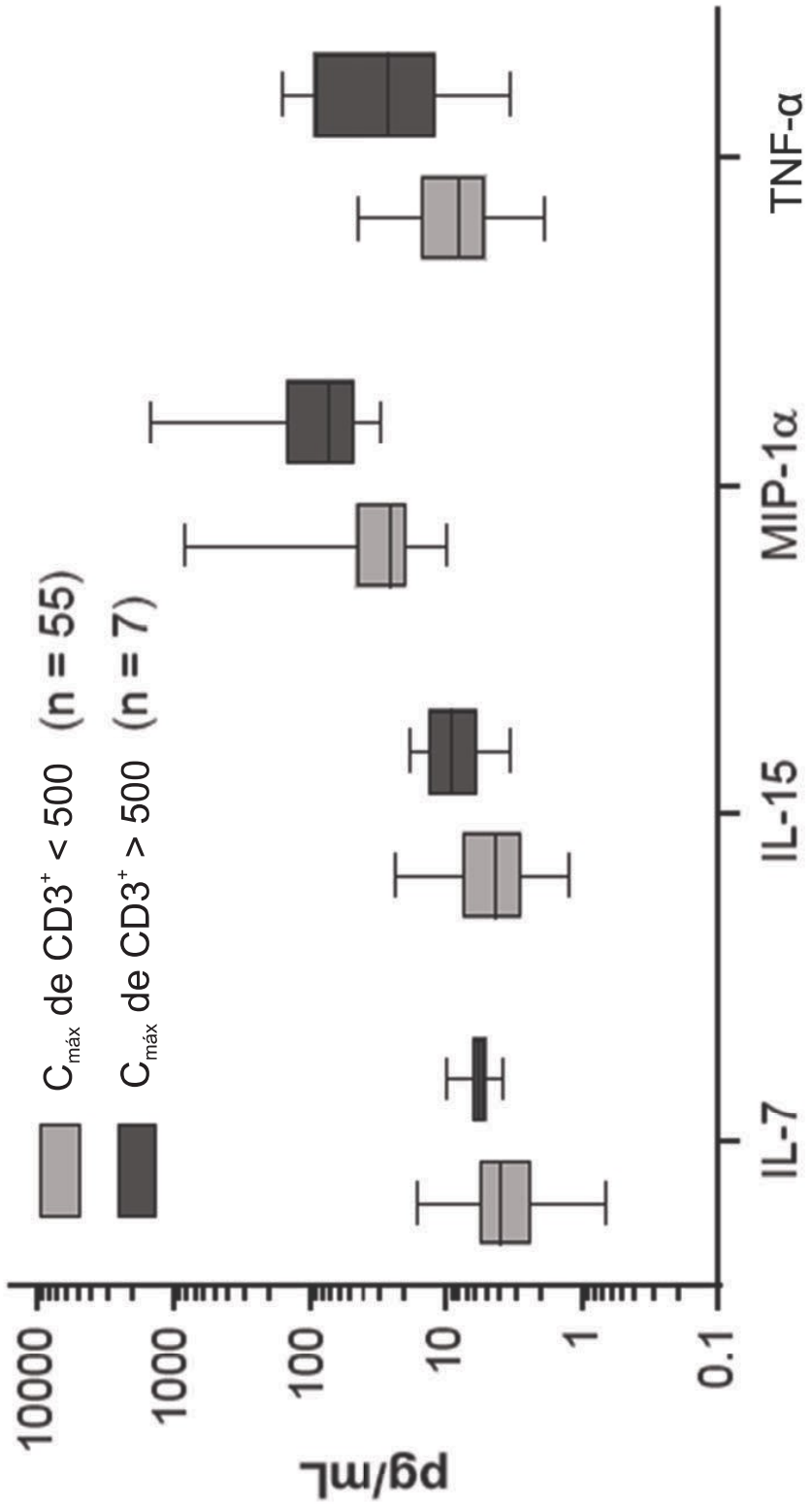

10000
1000
100
10
1
0.1
pg/mL
$C_{máx}$ de $CD3^+$ < 500 (n = 55)
$C_{máx}$ de $CD3^+$ > 500 (n = 7)
IL-7
IL-15
MIP-1α
TNF-α

FIG. 14B

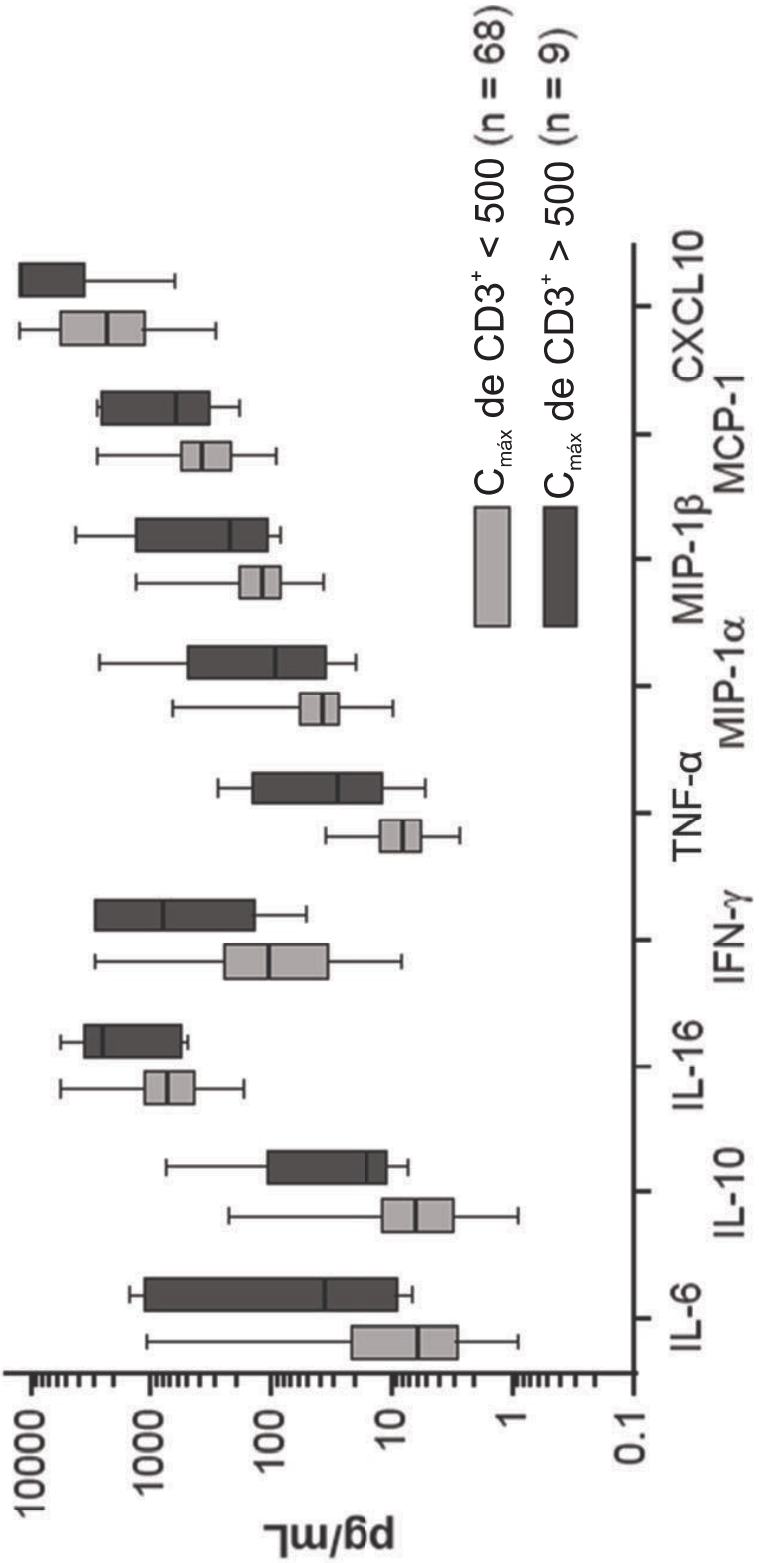
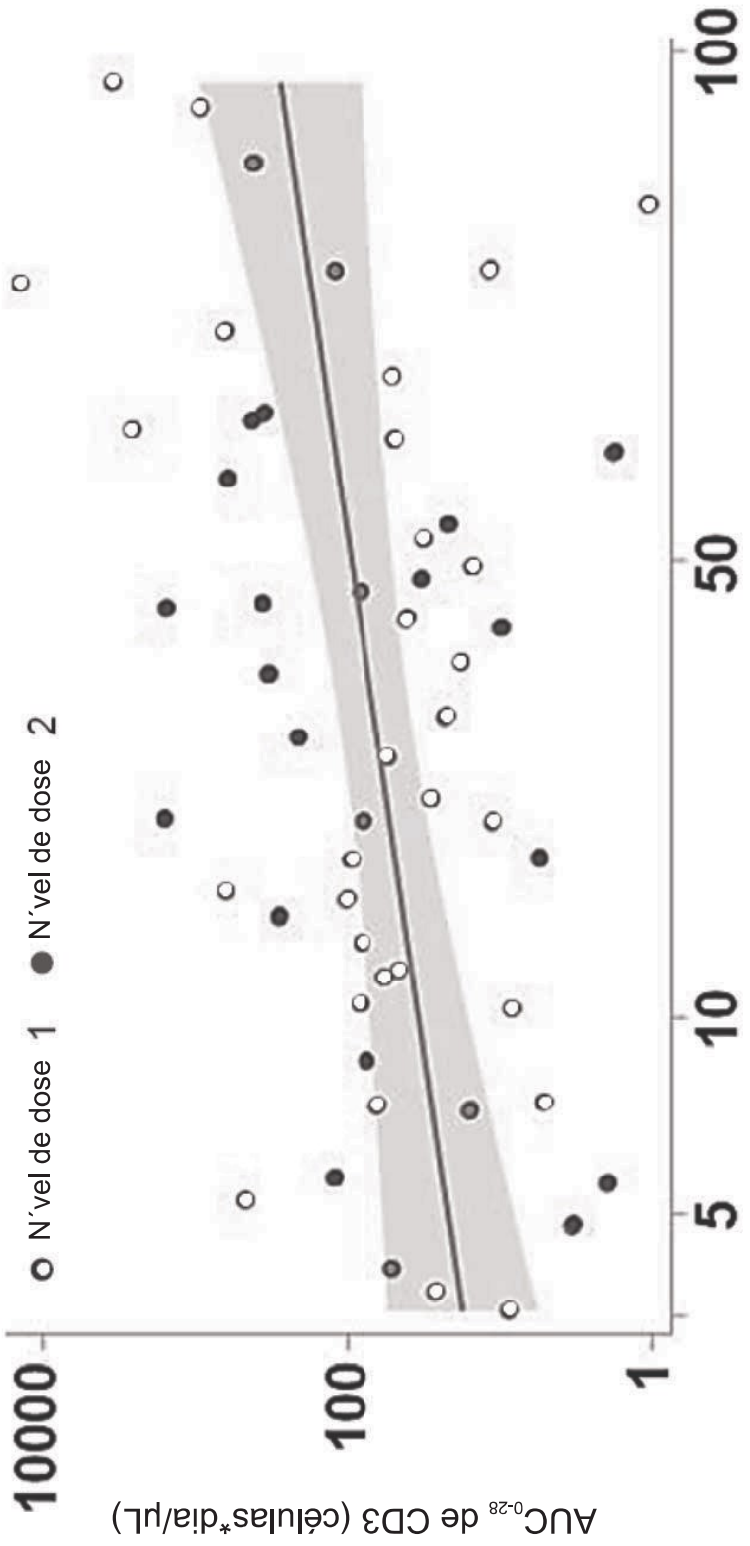

pg/mL
10000
1000
100
10
1
0.1
IL-6
IL-10
IL-16
IFN-γ
TNF-α
MIP-1α
MIP-1β
MCP-1
CXCL10
C máx de CD3+ < 500 (n = 68)
C máx de CD3+ > 500 (n = 9)

FIG. 15


N´vel de dose 1
N´vel de dose 2
10000
100
1
5
10
50
100
AUC0-28 de CD3 (células*dia/µL)
Pré-Linfodepleção de SPD (por cm2)

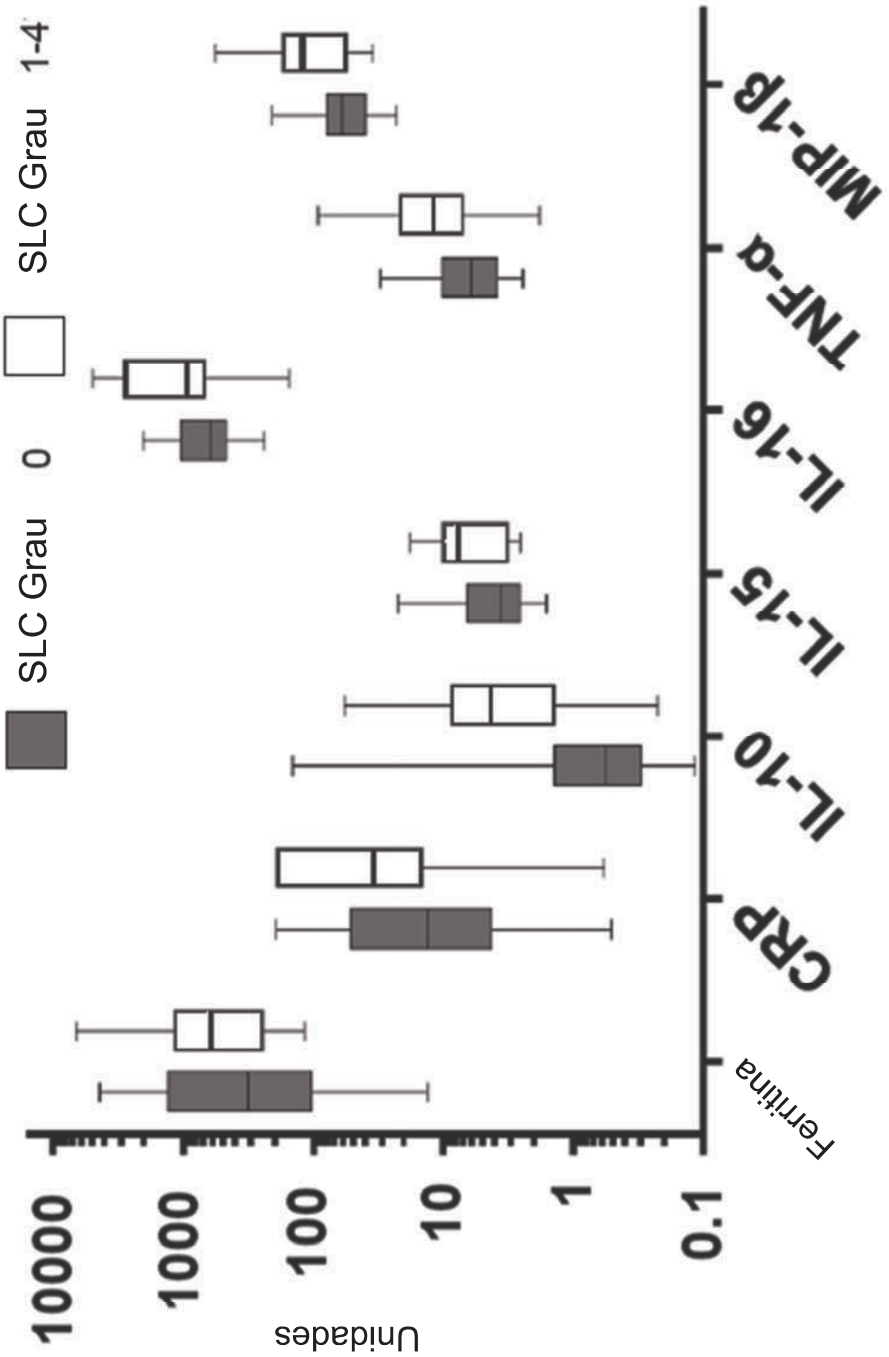

SLC Grau 0
SLC Grau 1-4
Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
Ferritina
CRP
IL-10
IL-15
IL-16
TNF-α
MIP-1β

FIG. 16A

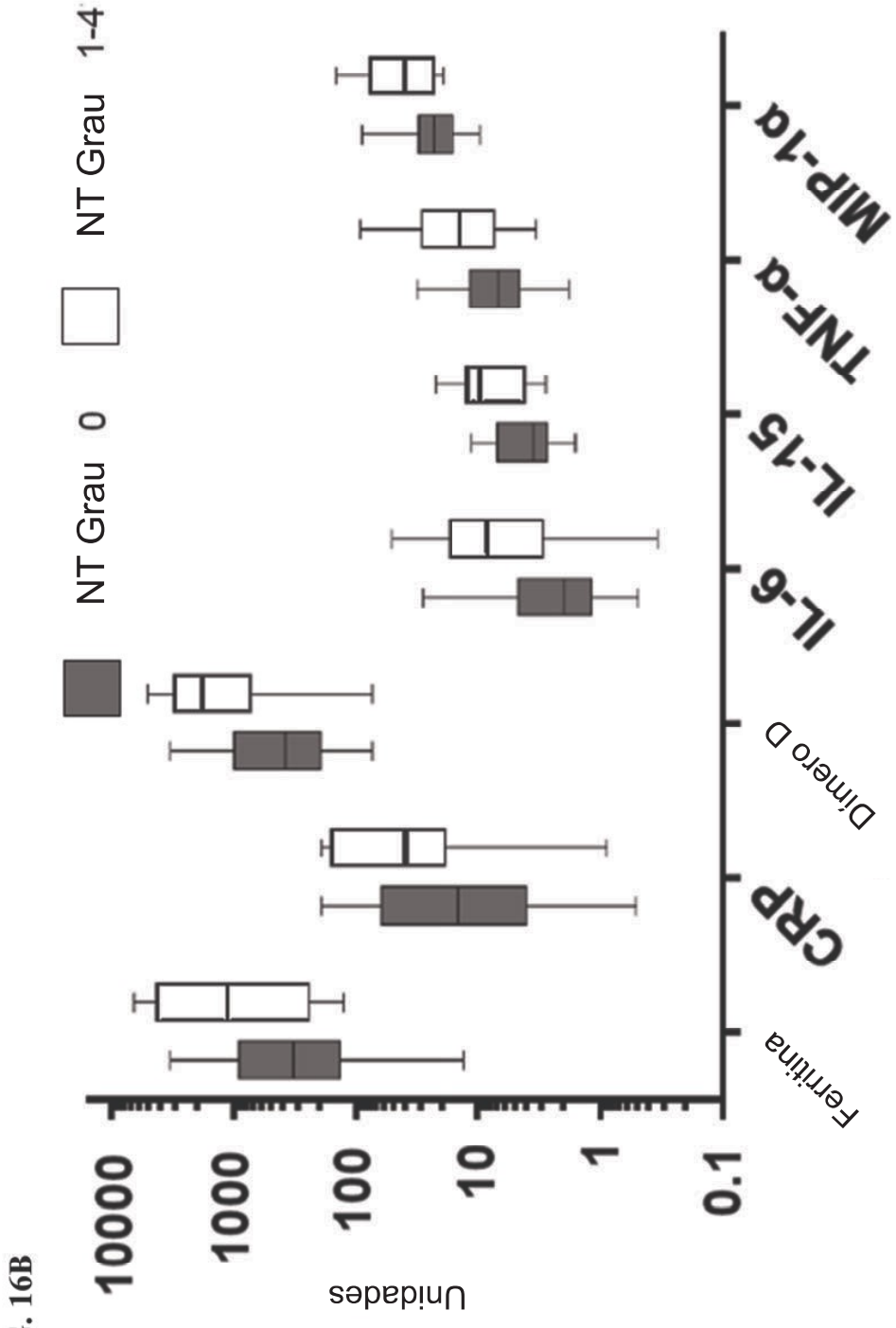

NT Grau 0
NT Grau 1-4
Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
Ferritina
CRP
Dimero D
IL-6
IL-15
TNF-a
MIP-1a

FIG. 16B

FIG. 17

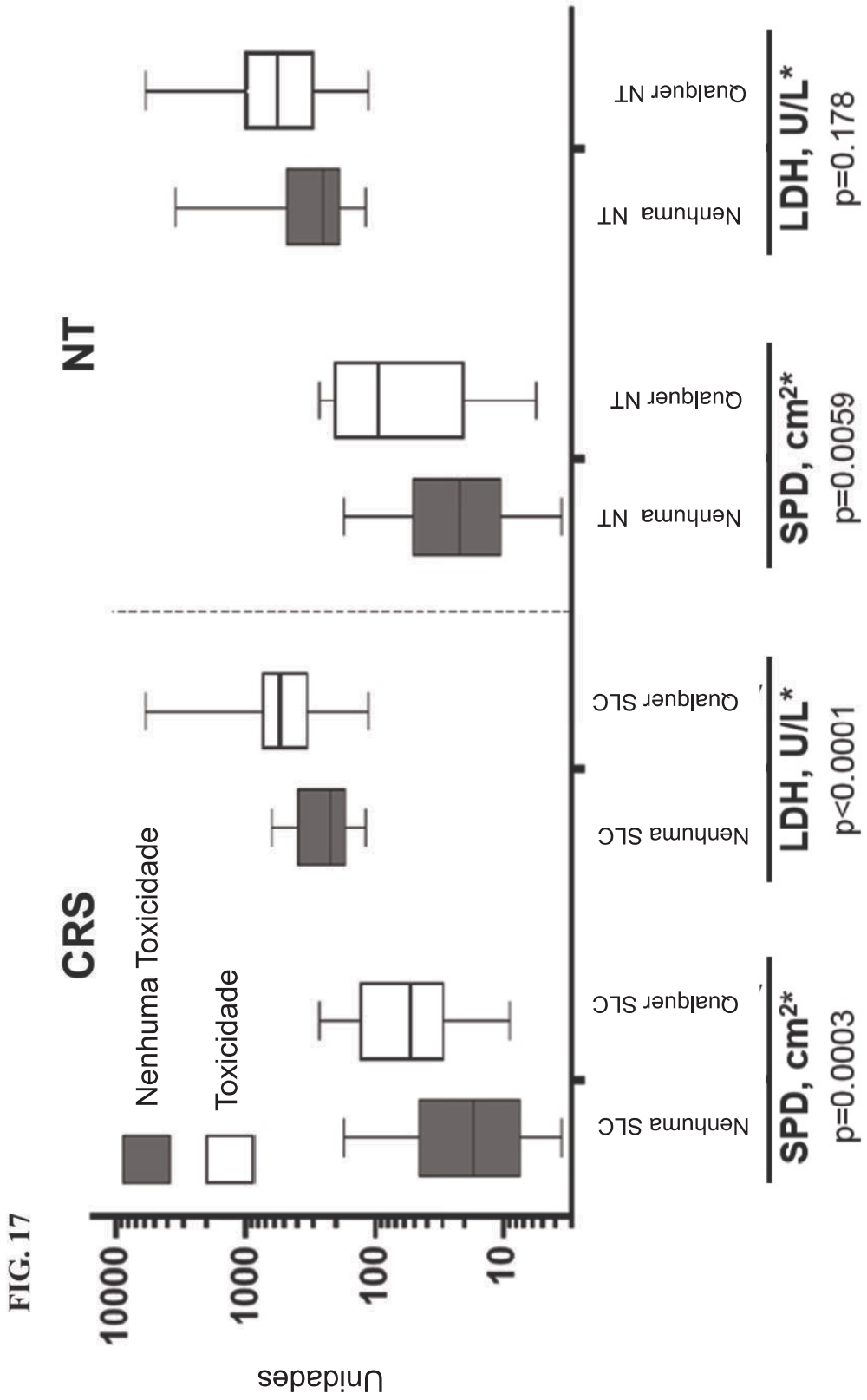
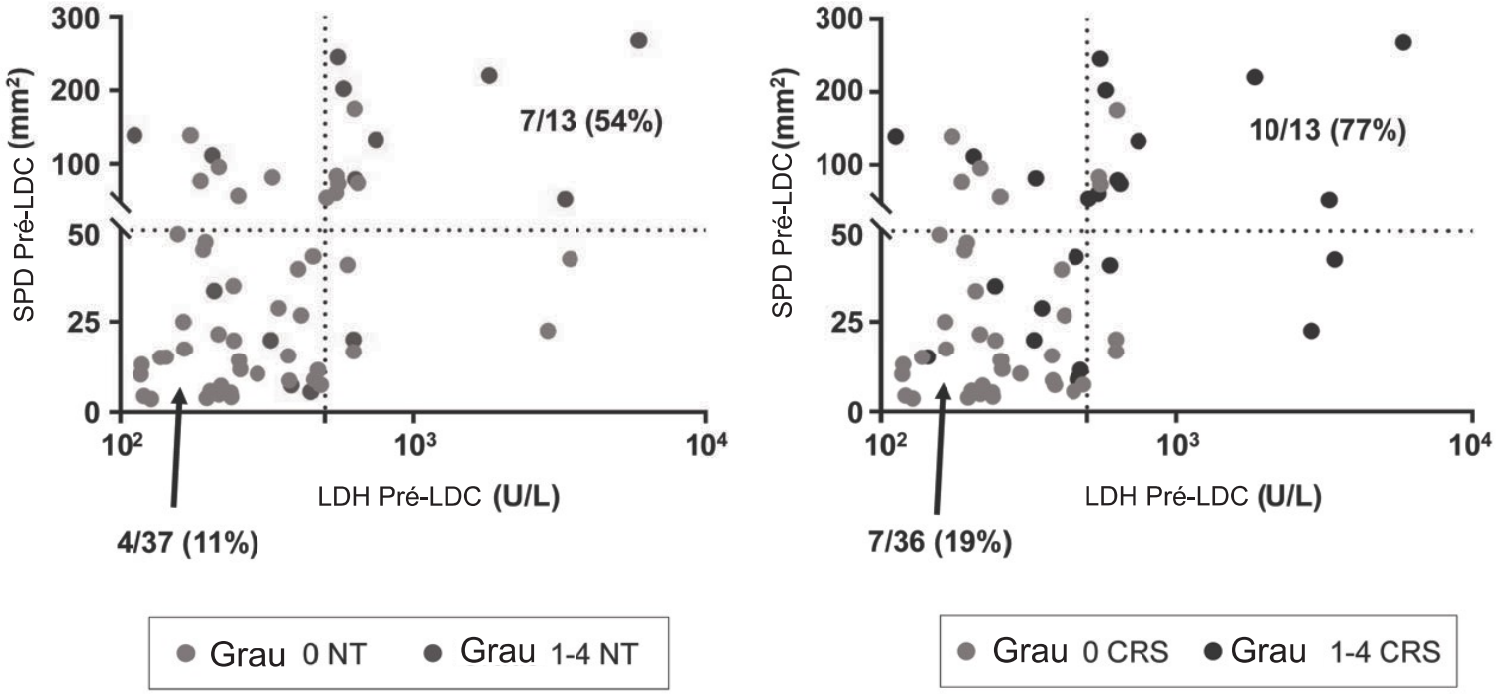

Unidades
10000
1000
100
10
CRS
NT
Nenhuma Toxicidade
Toxicidade
Nenhuma SLC
Qualquer SLC
Nenhuma SLC
Qualquer SLC
Nenhuma NT
Qualquer NT
Nenhuma NT
Qualquer NT
SPD, cm2*
p=0.0003
LDH, U/L*
p<0.0001
SPD, cm2*
p=0.0059
LDH, U/L*
p=0.178

FIG. 18A


300
200
100
50
25
0
SPD Pré-LDC (mm²)
10²
10³
10⁴
LDH Pré-LDC (U/L)
7/13 (54%)
4/37 (11%)
Grau 0 NT
Grau 1-4 NT
10/13 (77%)
7/36 (19%)
Grau 0 CRS
Grau 1-4 CRS

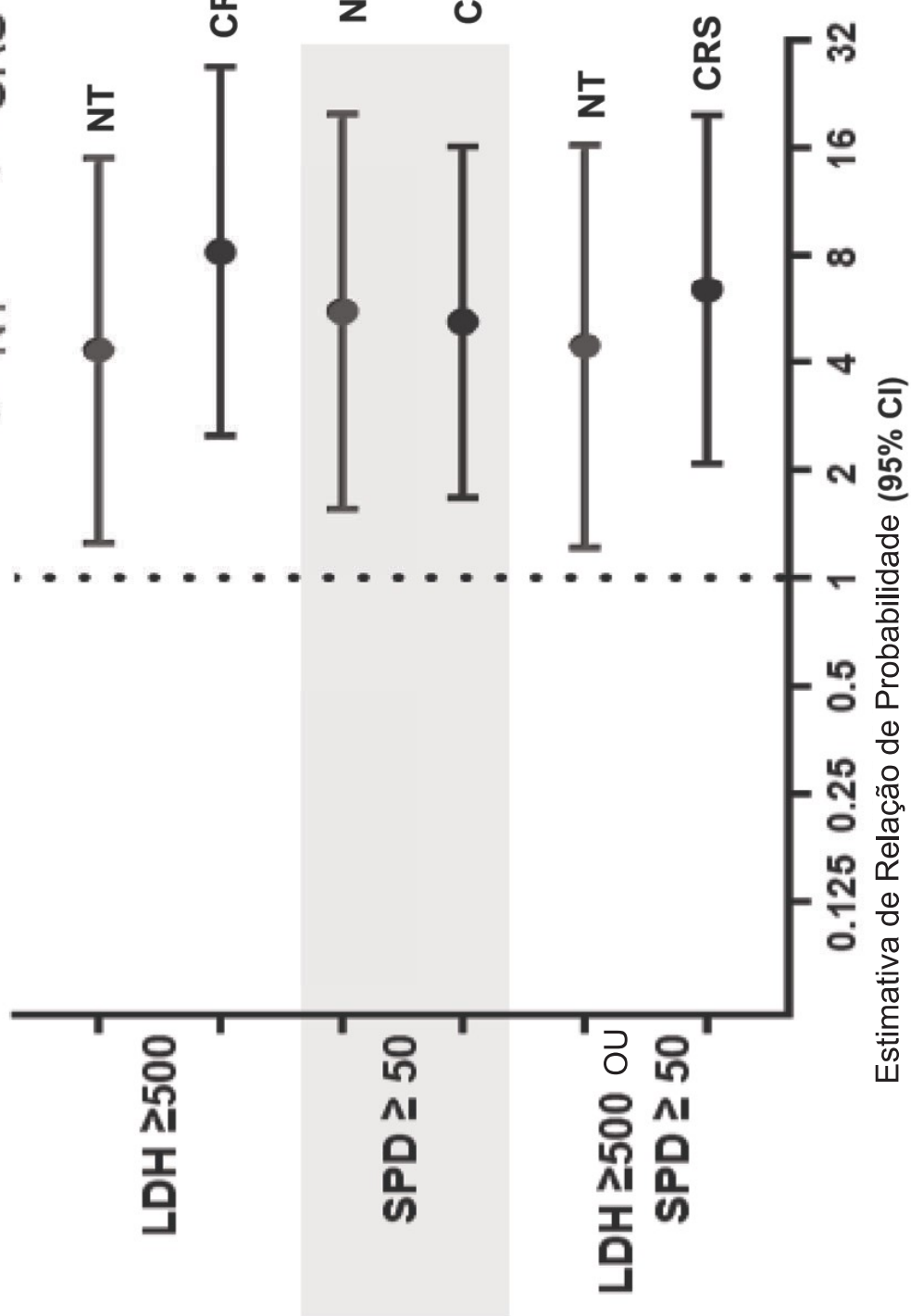

NT
CRS
NT
CRS
NT
CRS
NT
CRS
LDH ≥500
SPD ≥ 50
LDH ≥500 OU
SPD ≥ 50
0.125
0.25
0.5
1
2
4
8
16
32
Estimativa de Relação de Probabilidade (95% CI)

FIG. 18B

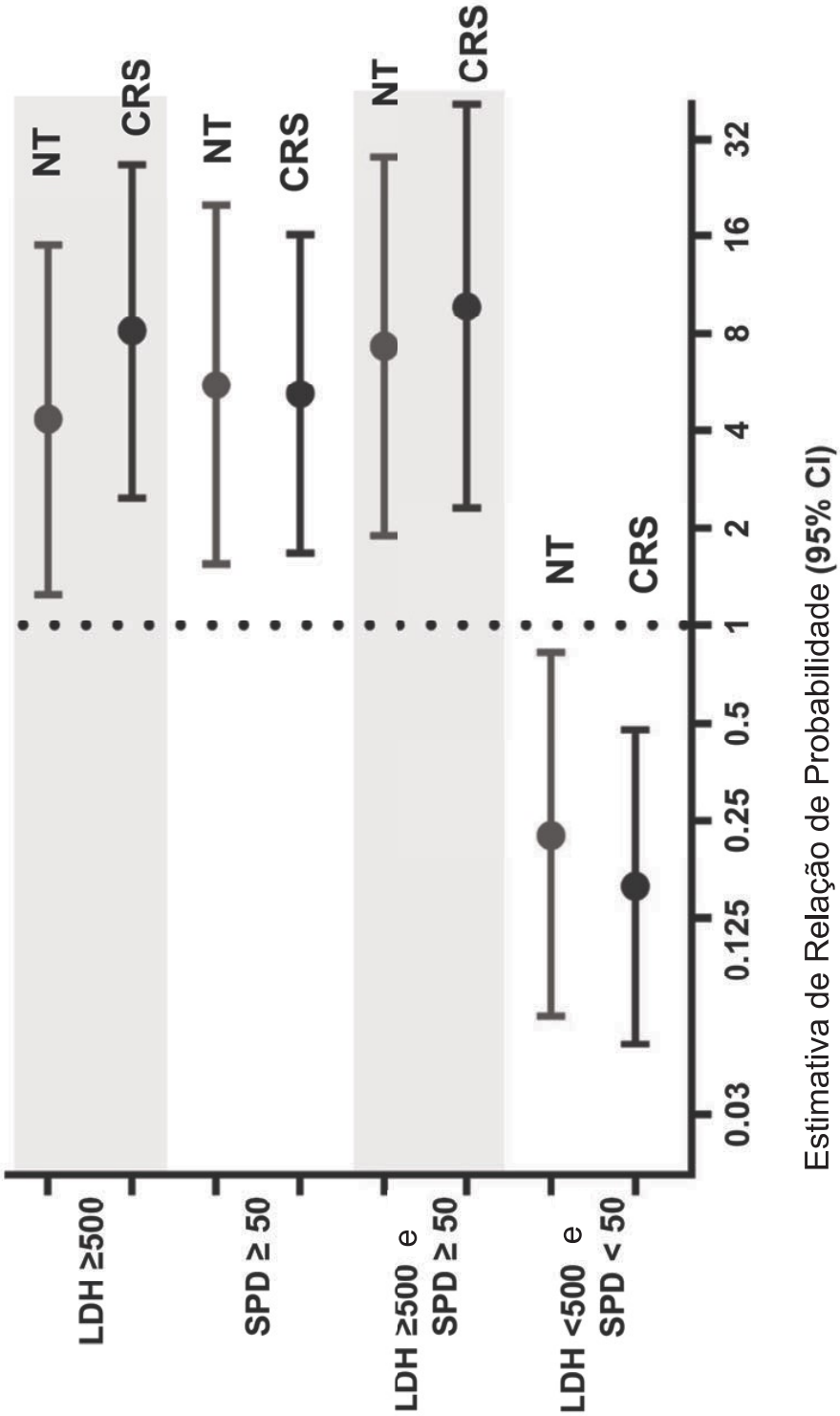

NT
CRS
LDH ≥500
SPD ≥ 50
LDH ≥500 e SPD ≥ 50
LDH <500 e SPD < 50
0.03
0.125
0.25
0.5
1
2
4
8
16
32
Estimativa de Relação de Probabilidade (95% CI)

FIG. 18C

FIG. 19

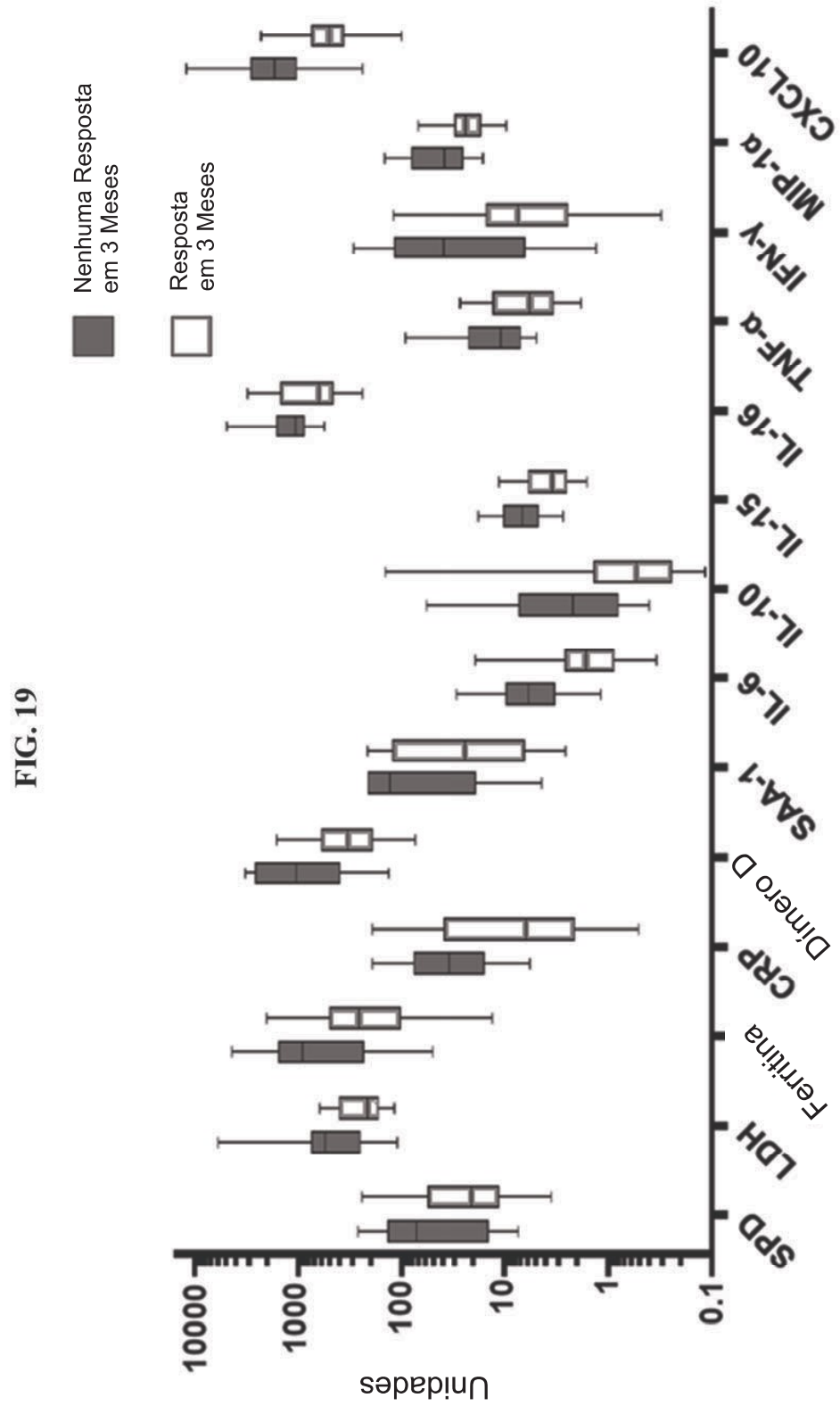

Nenhuma Resposta em 3 Meses
Resposta em 3 Meses
Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
SPD
LDH
Ferritina
CRP
Dímero D
SAA-1
IL-6
IL-10
IL-15
IL-16
TNF-α
IFN-γ
MIP-1α
CXCL10

FIG. 20A

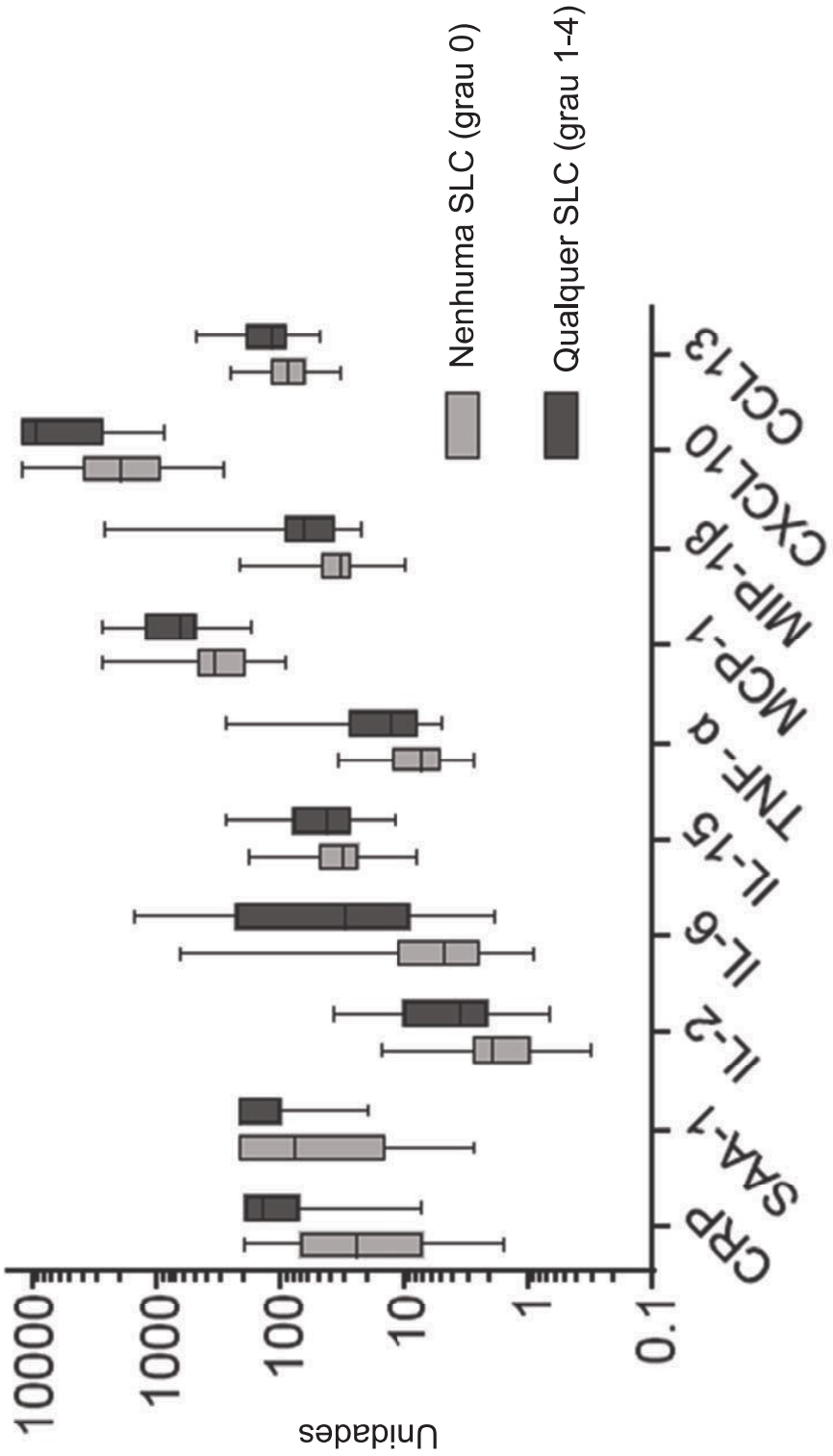
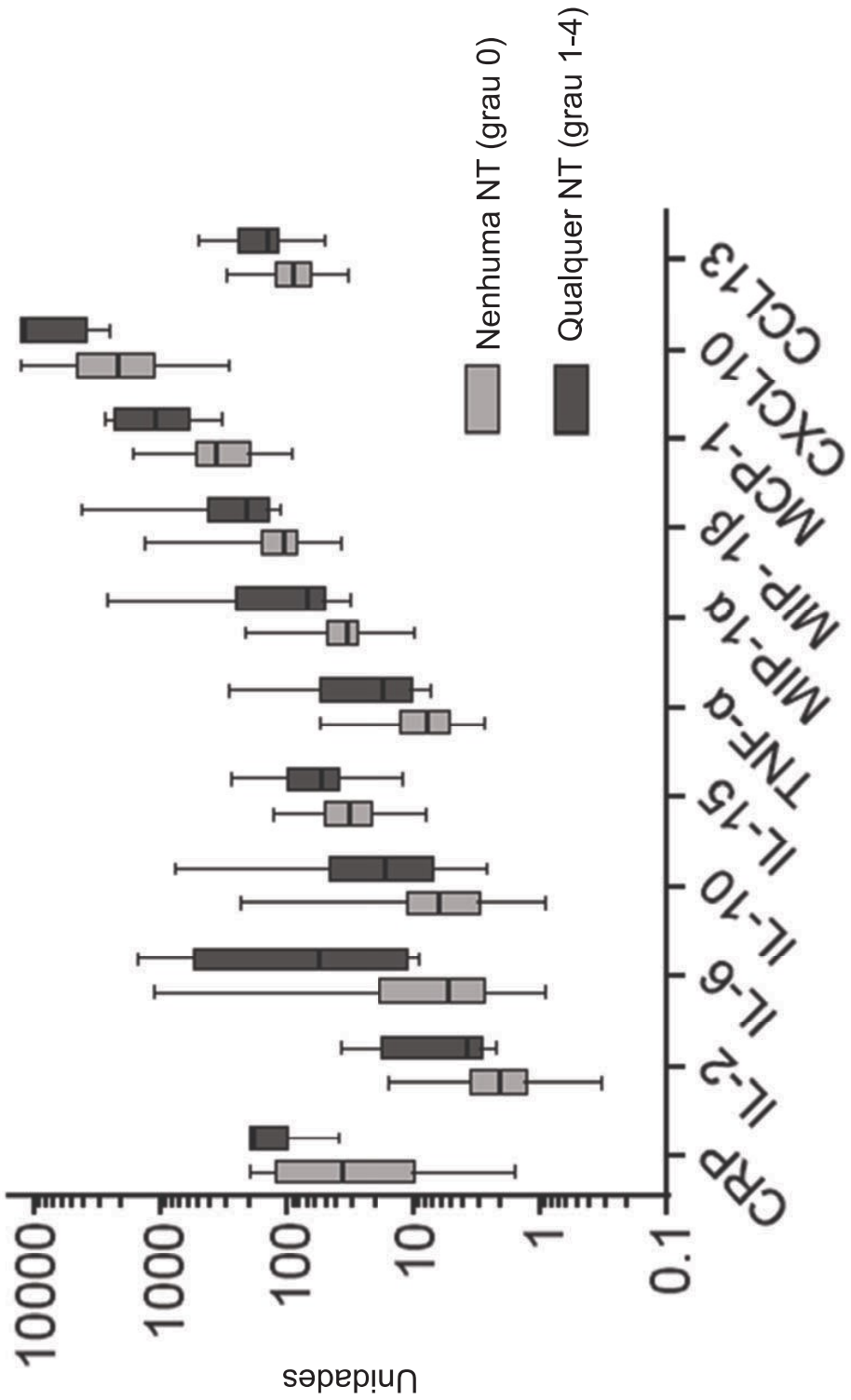

Nenhuma SLC (grau 0)
Qualquer SLC (grau 1-4)
Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
CRP
SAA-1
IL-2
IL-6
IL-15
TNF-α
MCP-1
MIP-1β
CXCL10
CCL13

FIG. 20B


Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
CRP
IL-2
IL-6
IL-10
IL-15
TNF-α
MIP-1α
MIP-1β
MCP-1
CXCL10
CCL13
Nenhuma NT (grau 0)
Qualquer NT (grau 1-4)

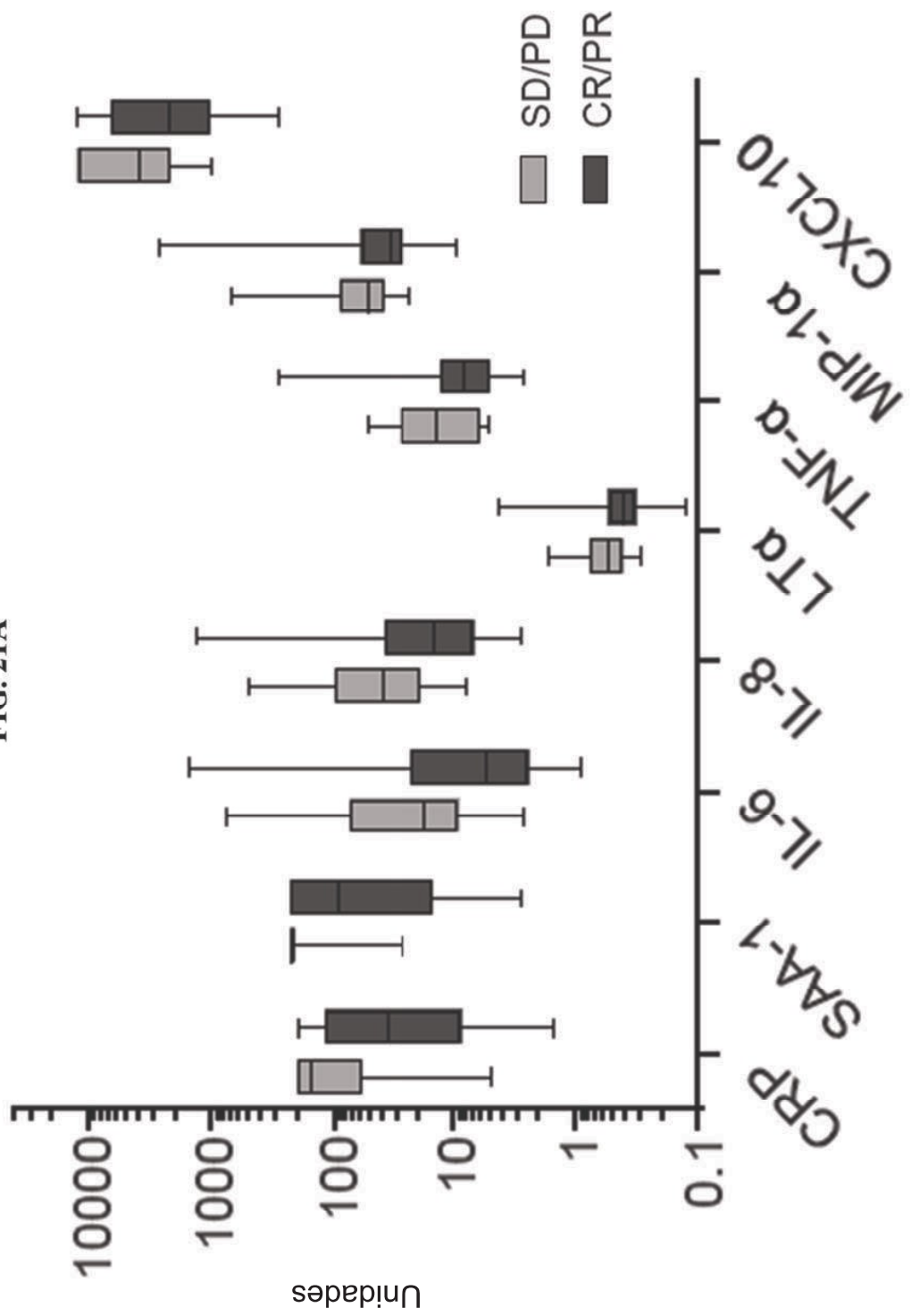

SD/PD
CR/PR
Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
CRP
SAA-1
IL-6
IL-8
LTa
TNF-a
MIP-1a
CXCL10

FIG. 21A

FIG. 21B

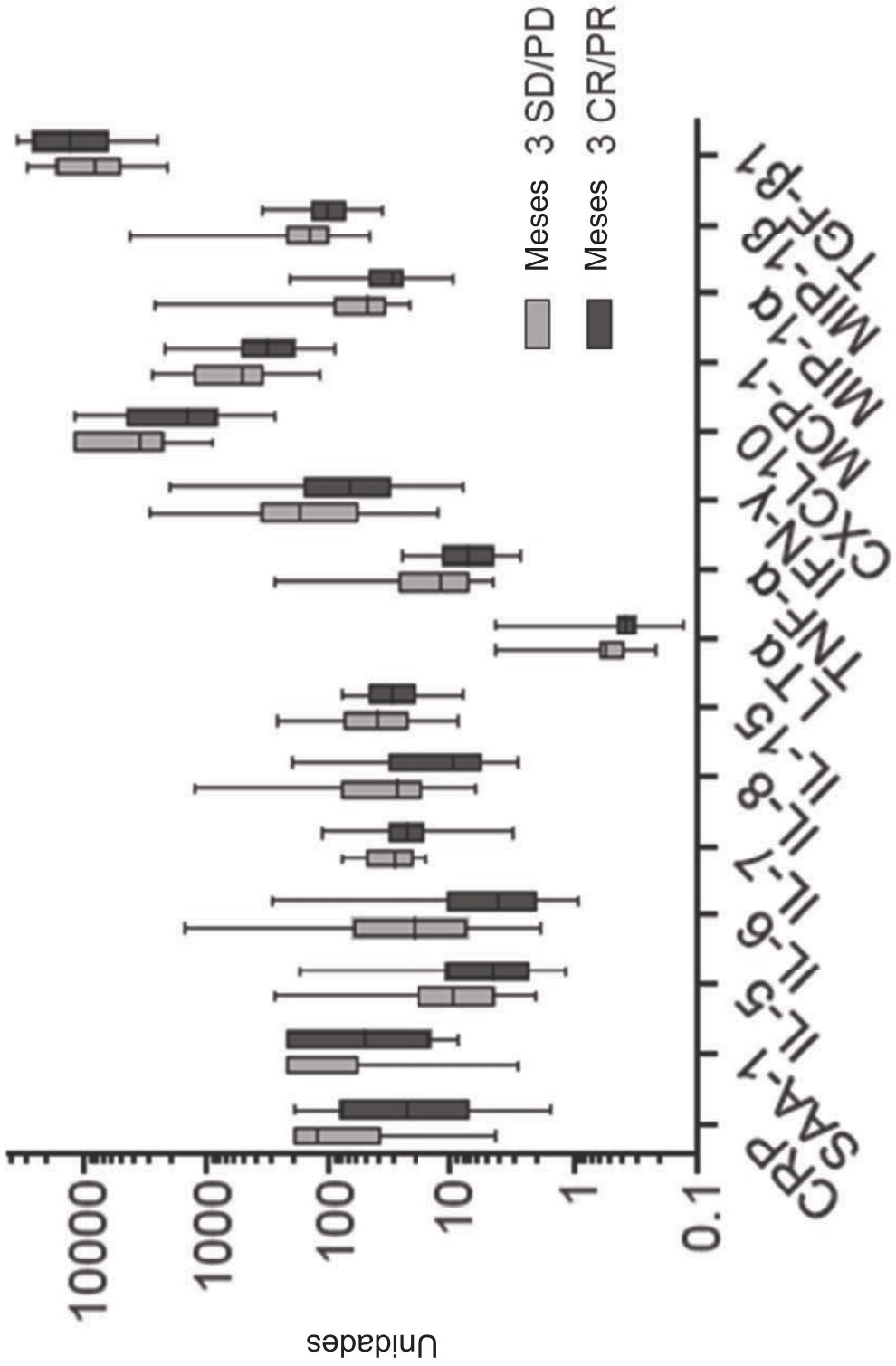

Unidades
10000
1000
100
10
1
0.1
Meses 3 SD/PD
Meses 3 CR/PR
CRP
SAA-1
IL-5
IL-6
IL-7
IL-8
IL-15
LTa
TNFa
IFN-γ
CXCL10
MCP-1
MIP-1a
MIP-1β
TGF-β1

FIG. 22

População	ORR (95% CI)	n
População de Paciente PRINCIPAL	65.4 (50.9, 78)	52
tFL	76.9 (46.2, 95)	13
DLBCL NOS	61.5 (44.6, 76.6)	39
Expressor *double/triple hit* ou *double*	83.3 (58.6, 96.4)	18
Double/triple hit	84.6 (54.6, 98.1)	13
Expressor *double*	80 (28.4, 99.5)	13
Nunca em RC	73.1 (52.2, 88.4)	26
Quimiossensível	66.7 (38.4, 88.2)	15
Quimiorrefratário	64.9 (47.5, 79.8)	37
Recidiva em <12m da última ASCT	84.6 (54.6, 98.1)	13
SD/D para última Quimio	54.2 (32.8, 74.4)	24
Estágio 3/4	62.2 (44.8, 77.5)	37
Estágio 1/2	76.9 (46.2, 95)	13
IPI 3-5	42.1 (20.3, 66.5)	19
IPI 0-2	78.8 (61.1, 91)	33

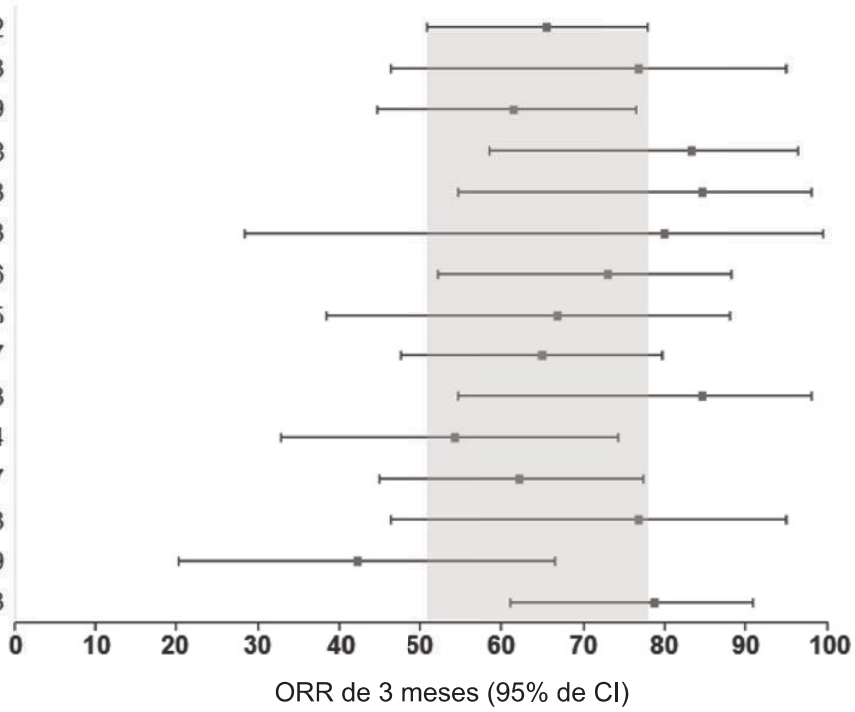


FIG. 23A

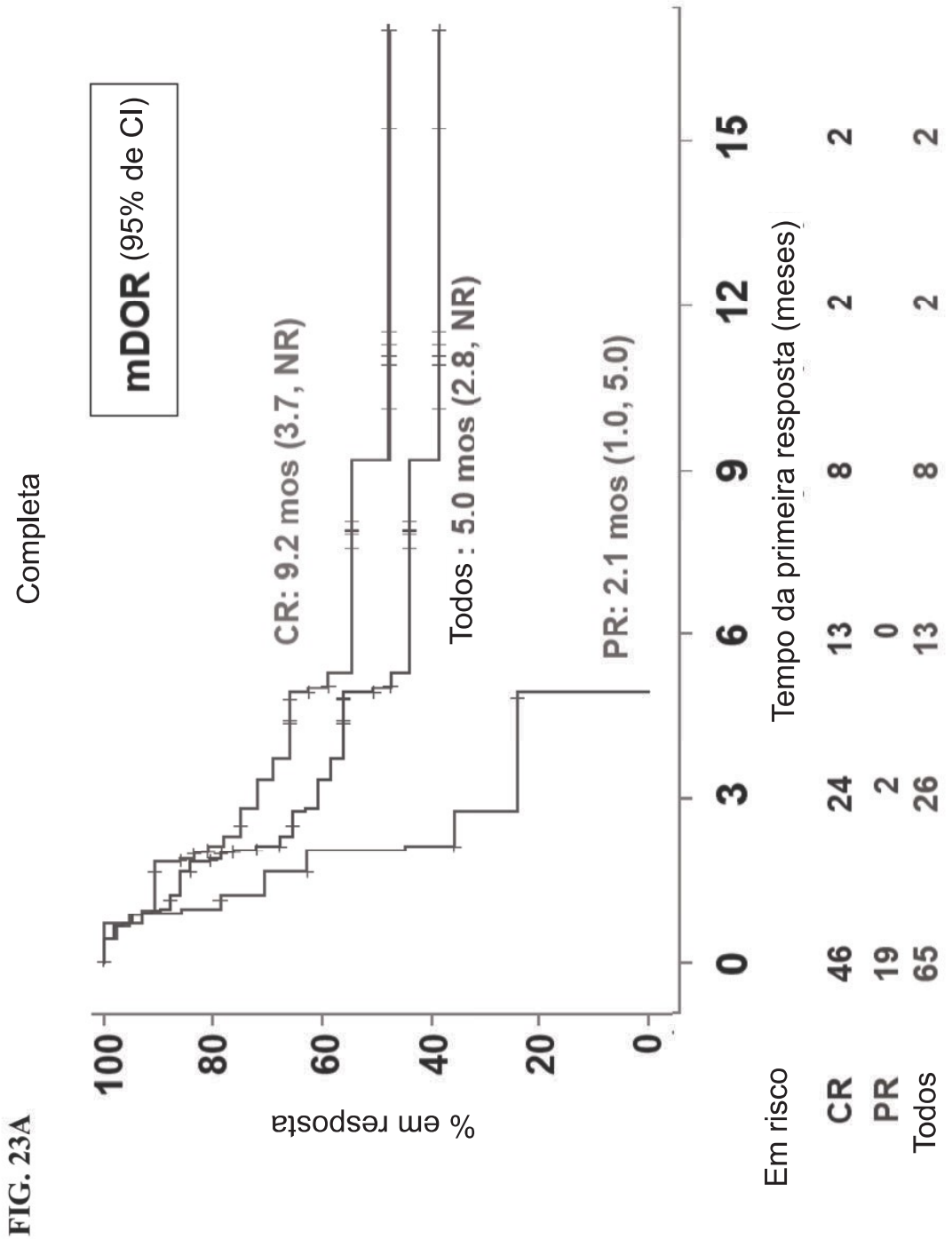

Completa
mDOR (95% de CI)
CR: 9.2 mos (3.7, NR)
Todos : 5.0 mos (2.8, NR)
PR: 2.1 mos (1.0, 5.0)
% em resposta
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15
Tempo da primeira resposta (meses)
Em risco
CR 46 24 13 8 2 2
PR 19 2 0
Todos 65 26 13 8 2 2

FIG. 23B

PRINCIPAL

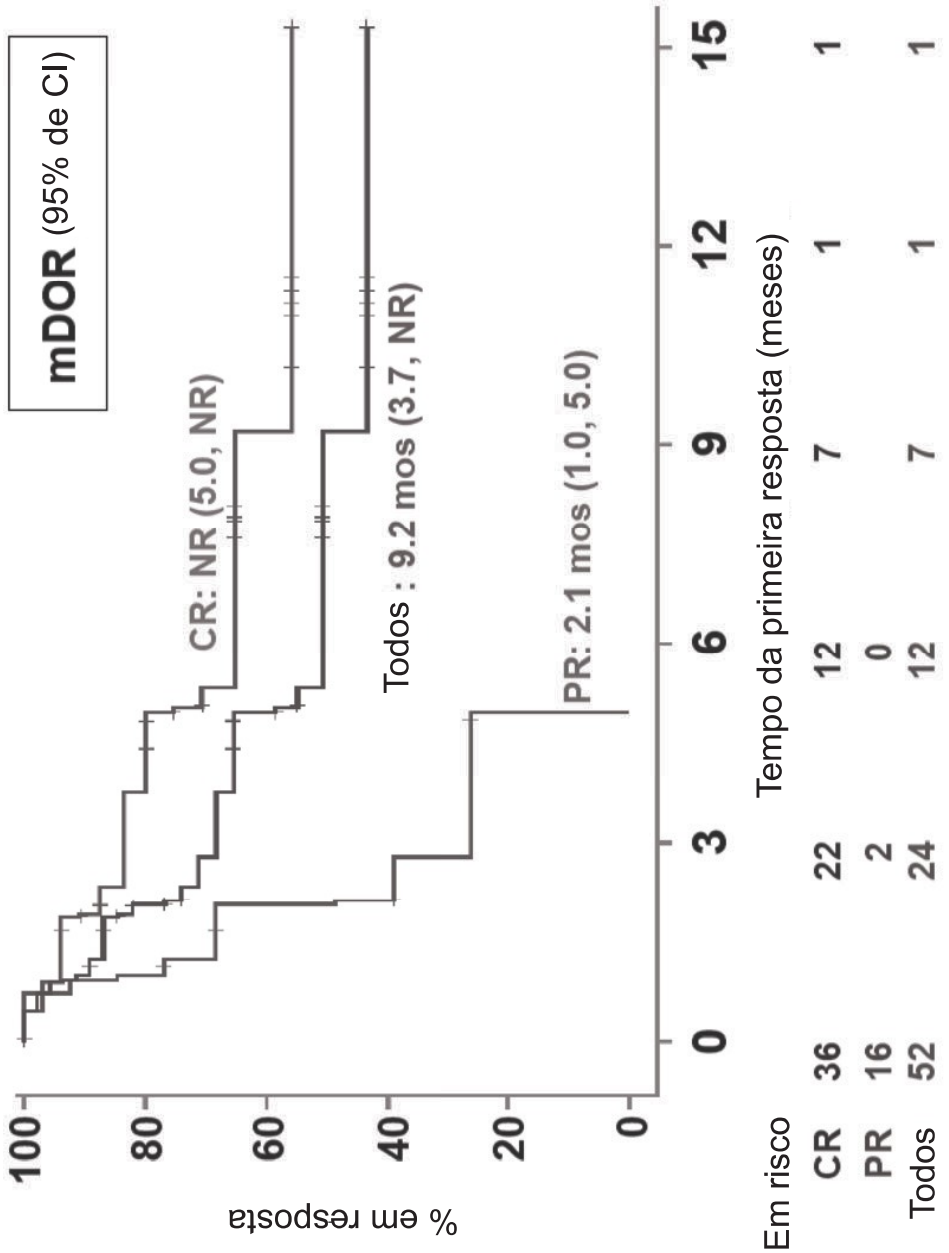
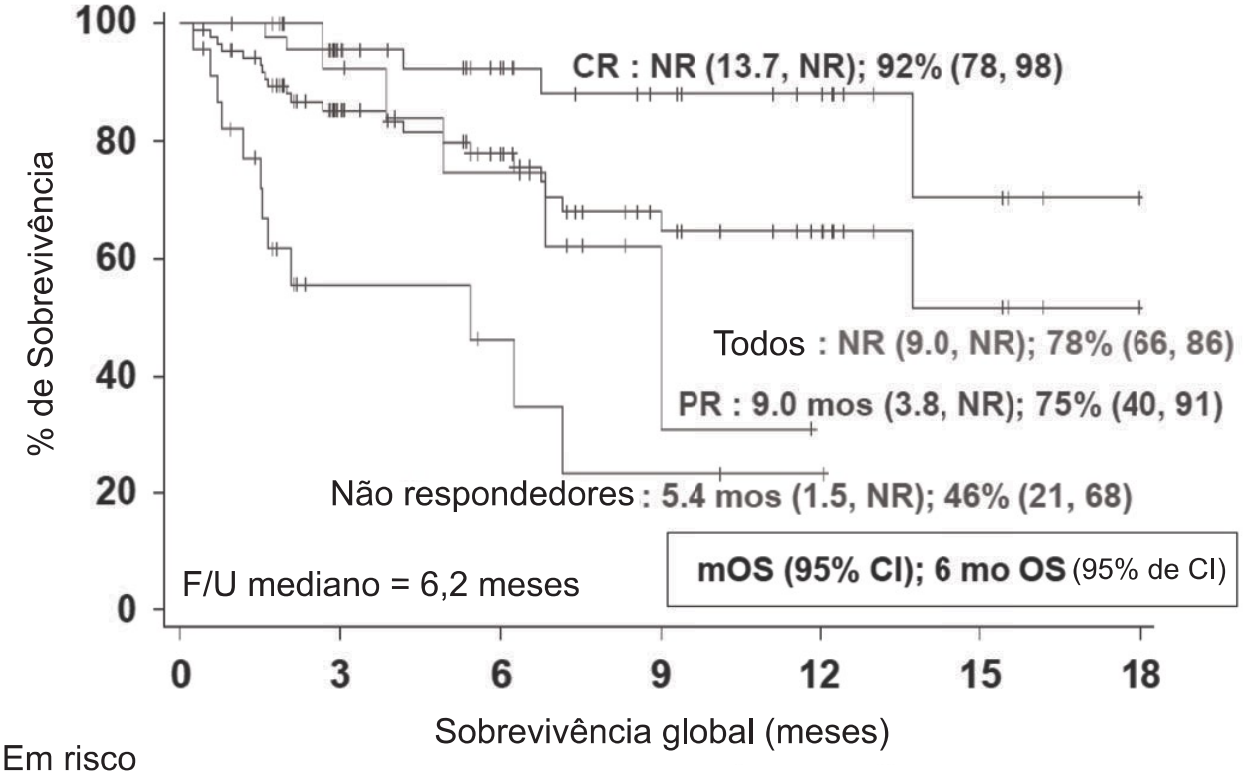


FIG. 23C

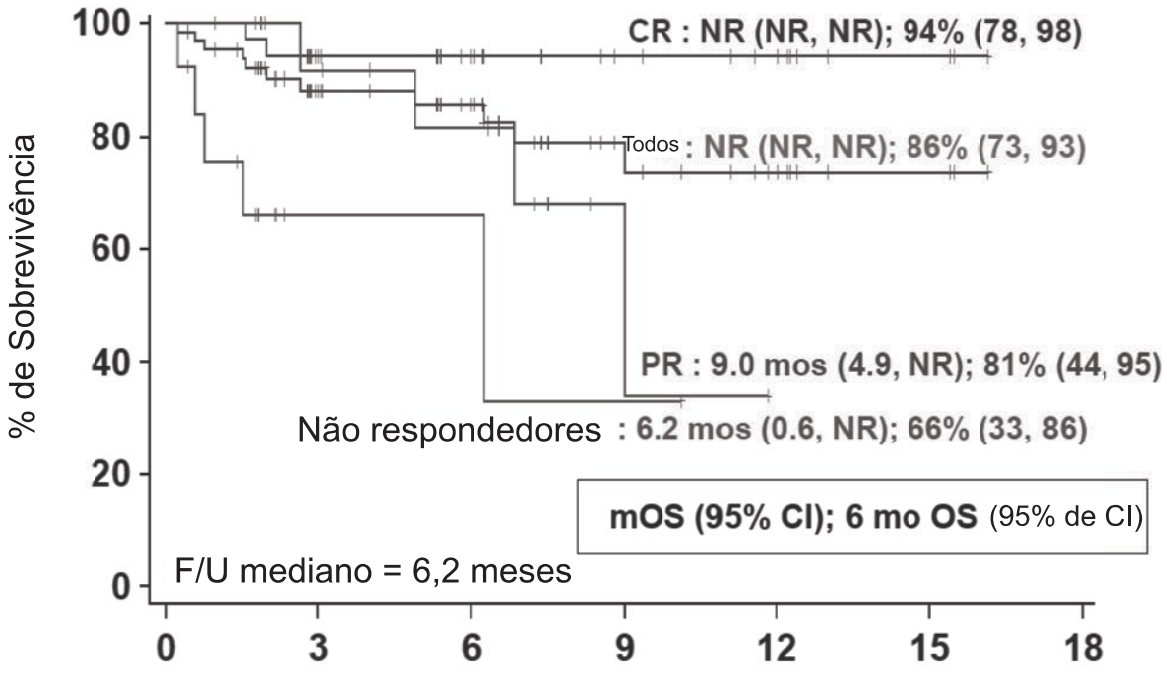
COMPLETA



Em risco							
Todos	88	53	37	20	13	4	0
CR	46	35	25	16	12	4	0
PR	19	12	8	2	0		
Não respondedores	23	6	4	2	1	0	

FIG. 23D

COMPLETA



Em risco							
Todos	65	39	30	15	9	3	0
CR	36	26	20	12	9	3	0
PR	16	11	8	2	0		
Não respondedores	13	2	2	1	0		

FIG. 24

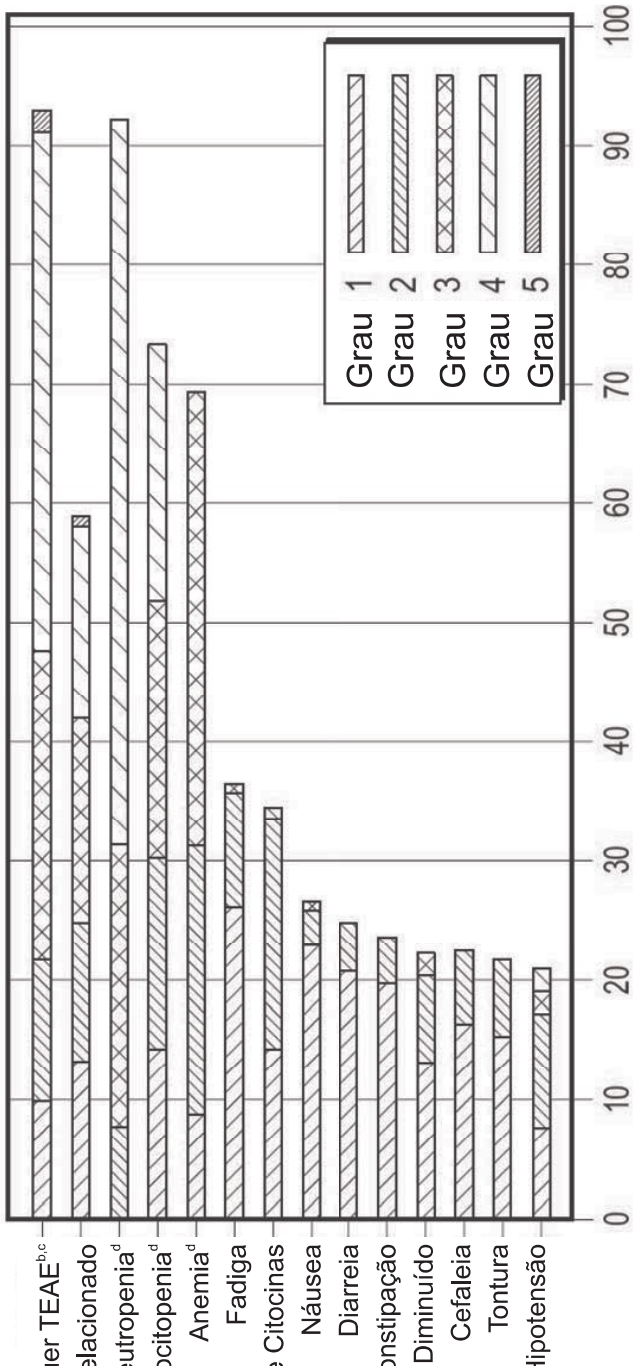

Qualquer TEAE[b,c]
Qualquer TEAE[c] Relacionado
Neutropenia[d]
Trombocitopenia[d]
Anemia[d]
Fadiga
Síndrome da Liberação de Citocinas
Náusea
Diarreia
Constipação
Apetite Diminuído
Cefaleia
Tontura
Hipotensão
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Grau 1
Grau 2
Grau 3
Grau 4
Grau 5
Porcentagem de Pacientes

FIG. 25

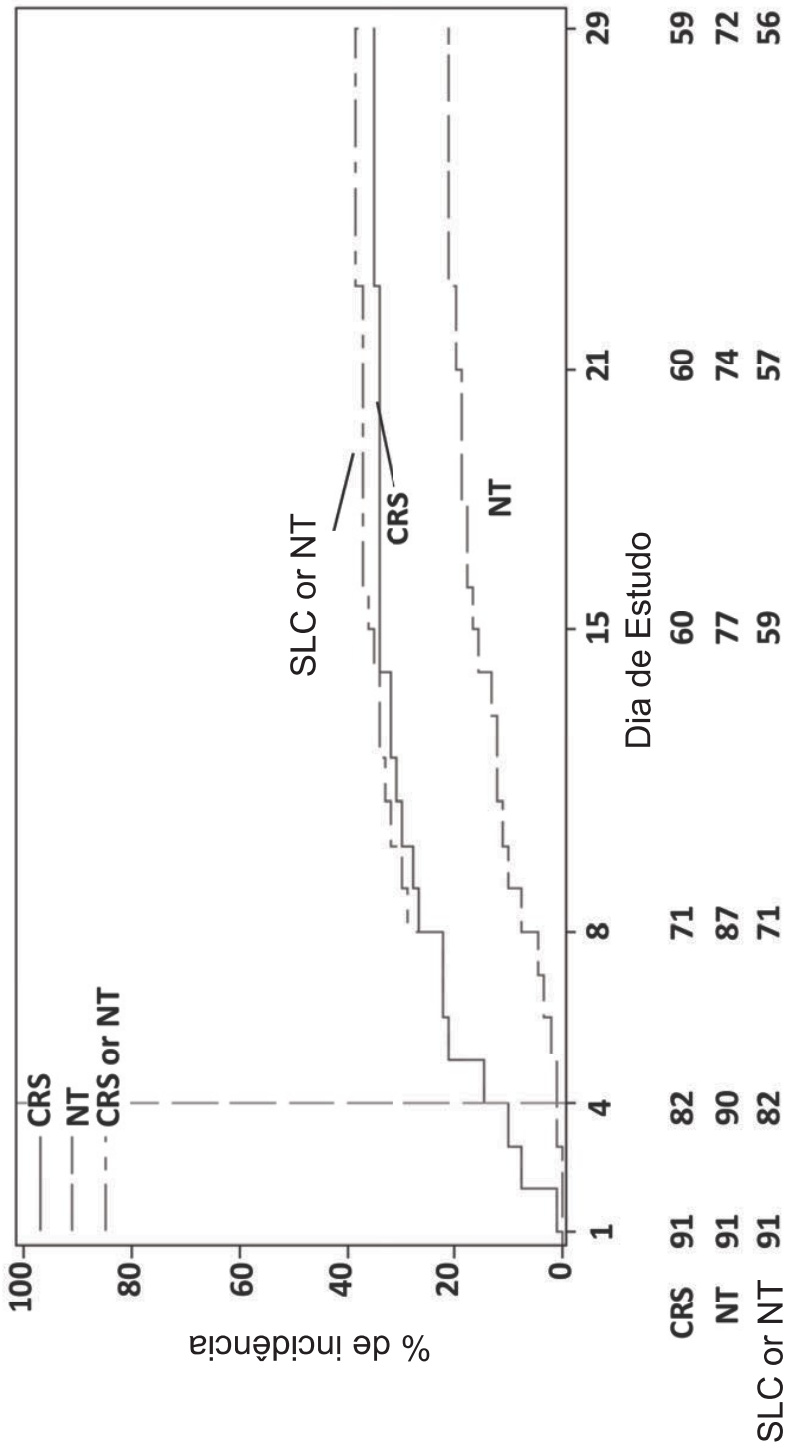

CRS
NT
CRS or NT
% de incidência
100
80
60
40
20
0
SLC or NT
CRS
NT
1
4
8
15
21
29
Dia de Estudo
CRS 91 82 71 60 60 59
NT 91 90 87 77 74 72
SLC or NT 91 82 71 59 57 56

FIG. 26

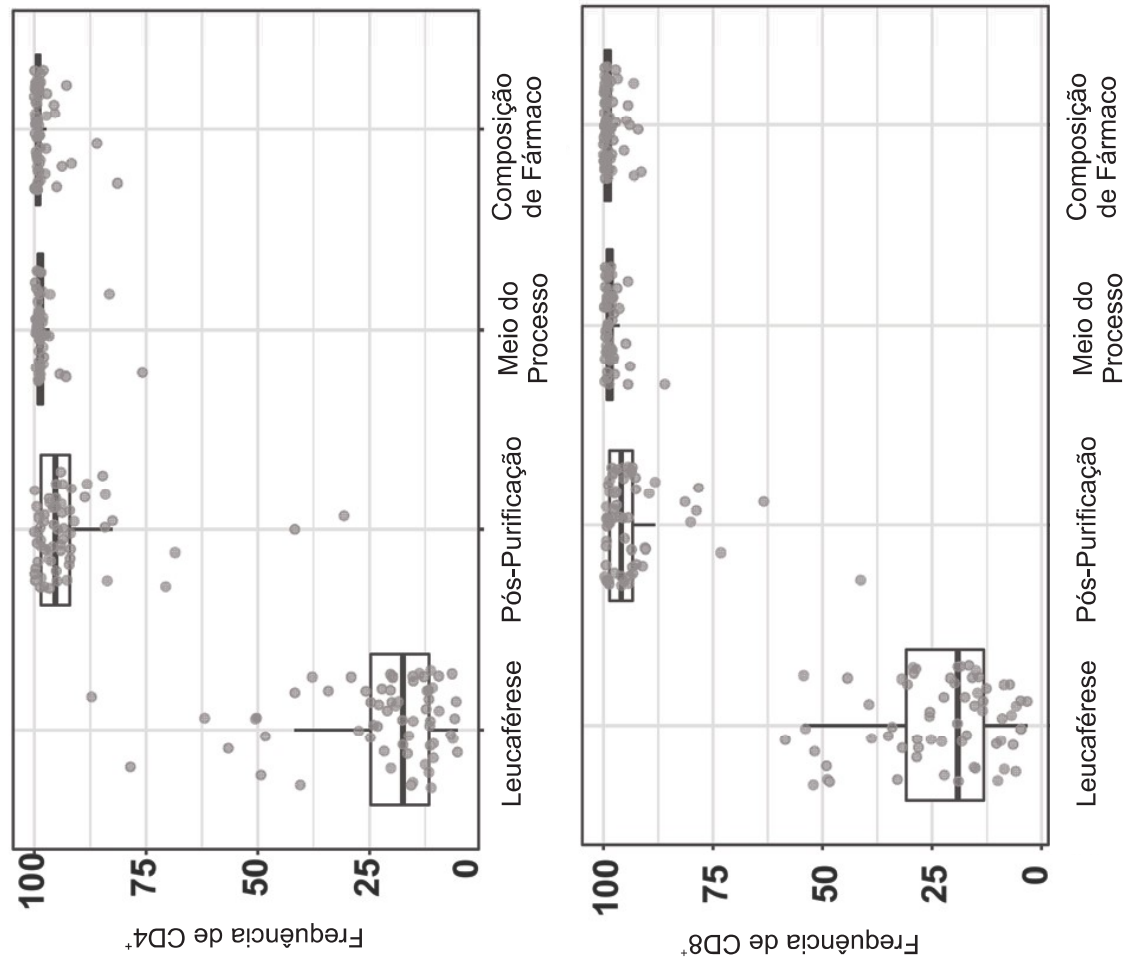

Frequência de CD4+
100
75
50
25
0
Leucaférese
Pós-Purificação
Meio do Processo
Composição de Fármaco
Frequência de CD8+
100
75
50
25
0
Leucaférese
Pós-Purificação
Meio do Processo
Composição de Fármaco

FIG. 27A

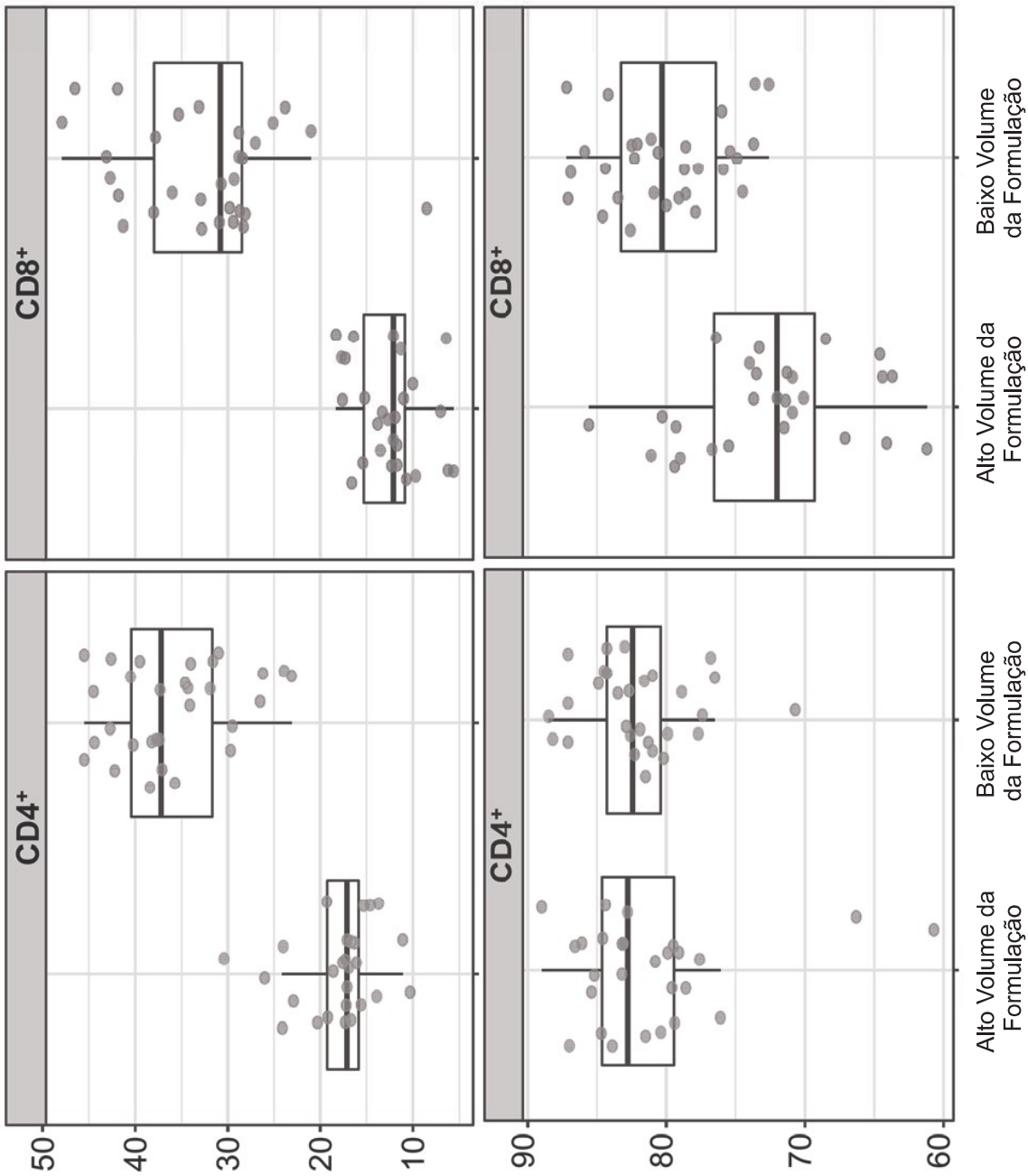


FIG. 27B

FIG. 27C

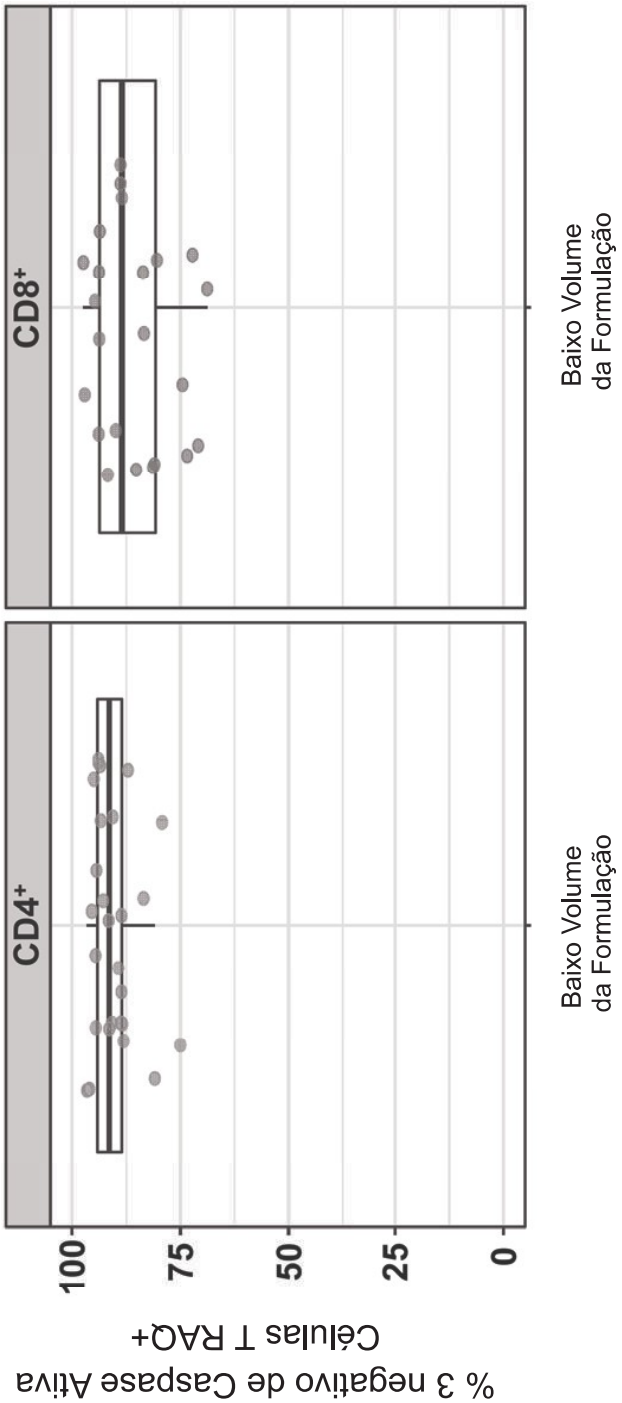

% 3 negativo de Caspase Ativa
Células T RAQ+
100
75
50
25
0
CD4+
CD8+
Baixo Volume
da Formulação
Baixo Volume
da Formulação

FIG. 28A

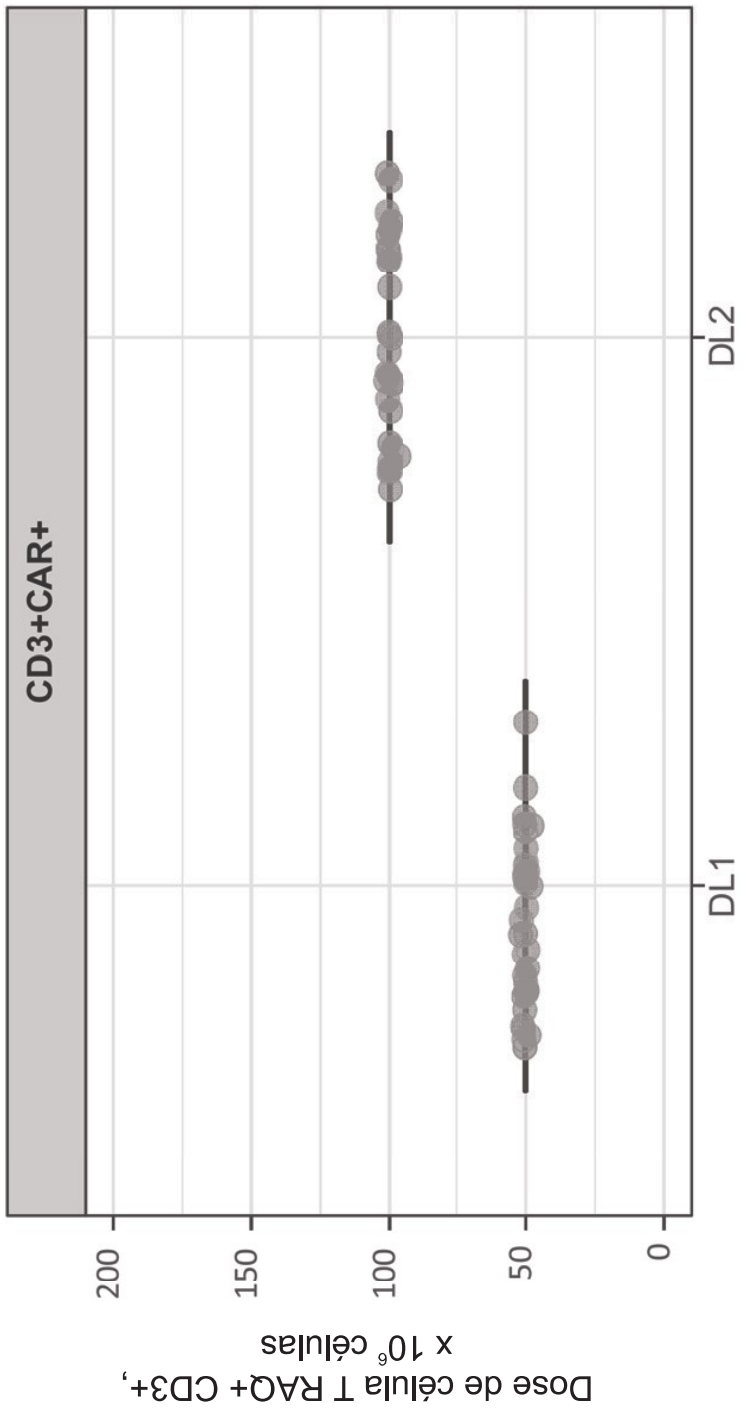

CD3+CAR+
Dose de célula T RAQ+ CD3+,
x 10^6 células
200
150
100
50
0
DL1
DL2

FIG. 28B

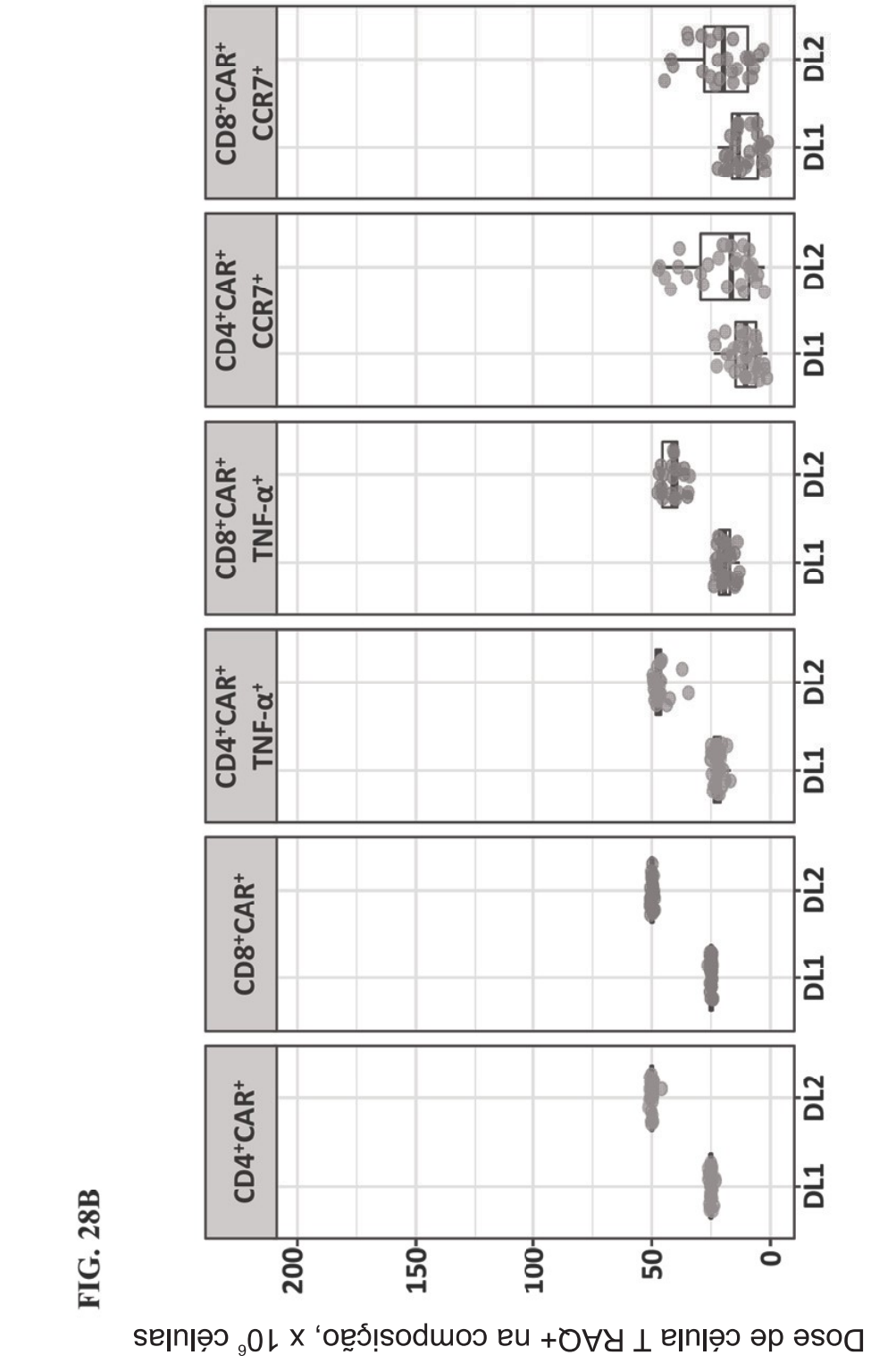

Dose de célula T RAQ+ na composição, x 10⁶ células
200
150
100
50
0
CD4+CAR+
CD8+CAR+
CD4+CAR+ TNF-α+
CD8+CAR+ TNF-α+
CD4+CAR+ CCR7+
CD8+CAR+ CCR7+
DL1
DL2

FIG. 29

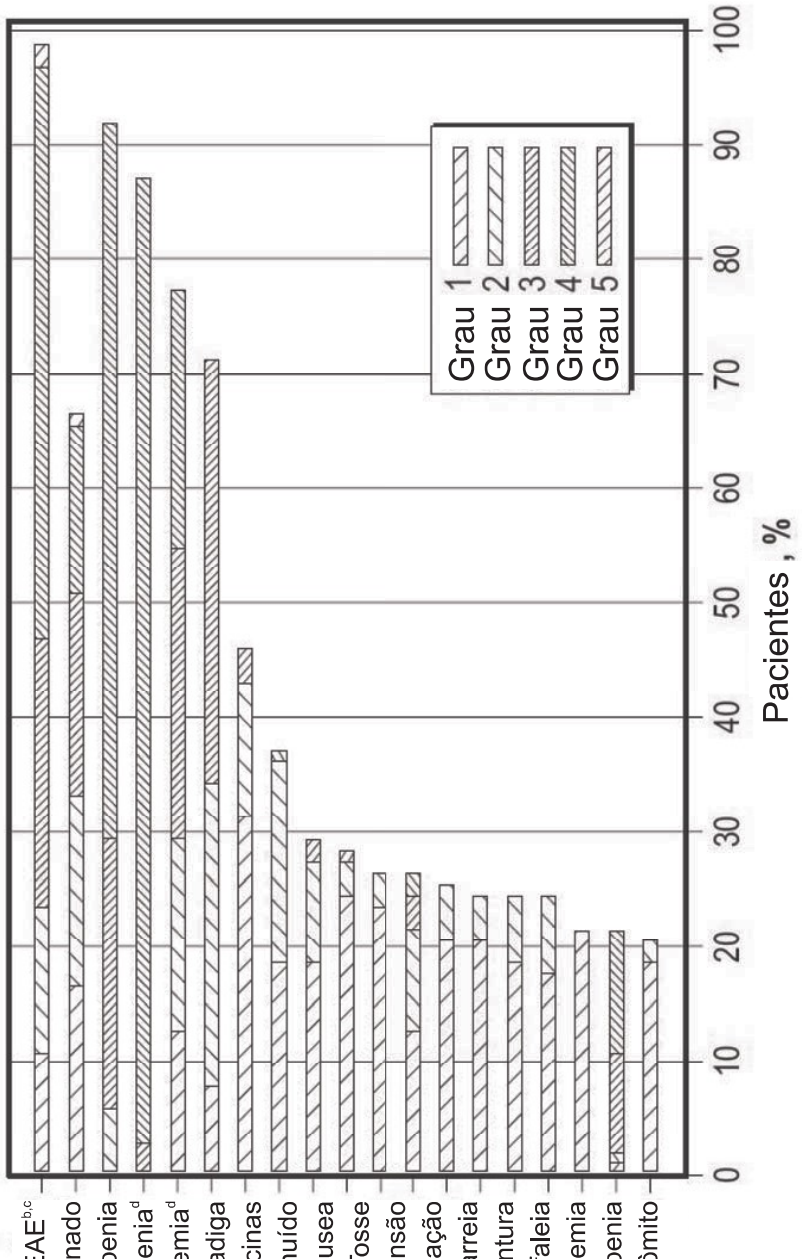

Qualquer TEAE[b,c]
Qualquer TEAE[c] Relacionado
Linfopenia
Trombocitopenia[d]
Anemia[d]
Fadiga
Síndrome da Liberação de Citocinas
Apetite Diminuído
Náusea
Tosse
Hipotensão
Constipação
Diarreia
Tontura
Cefaleia
Hipomagnesemia
Leucopenia
Vômito
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Pacientes , %
Grau 1
Grau 2
Grau 3
Grau 4
Grau 5

FIG. 30

População	ORR (95% CI)	n
População[a] de Paciente PRINCIPAL	46.6 (34.8-58.6)	73
Double/triple hit	62.5 (35.4-84.8)	16
Expressor *double*	44.4 (13.7-78.8)	9
Nunca em RC	47.2 (30.4-64.5)	36
Quimiossensível	50 (29.1-70.9)	24
Quimiorrefratário	44.9 (30.7-59.8)	49
Recidiva em <12m de ASCT	53.3 (26.6-78.7)	15
SD/D para última Quimio	41.2 (24.6-59.3)	34
IPI 3-5	26.9 (11.6-47.8)	26
IPI 0-2	56.8 (41-71.7)	44

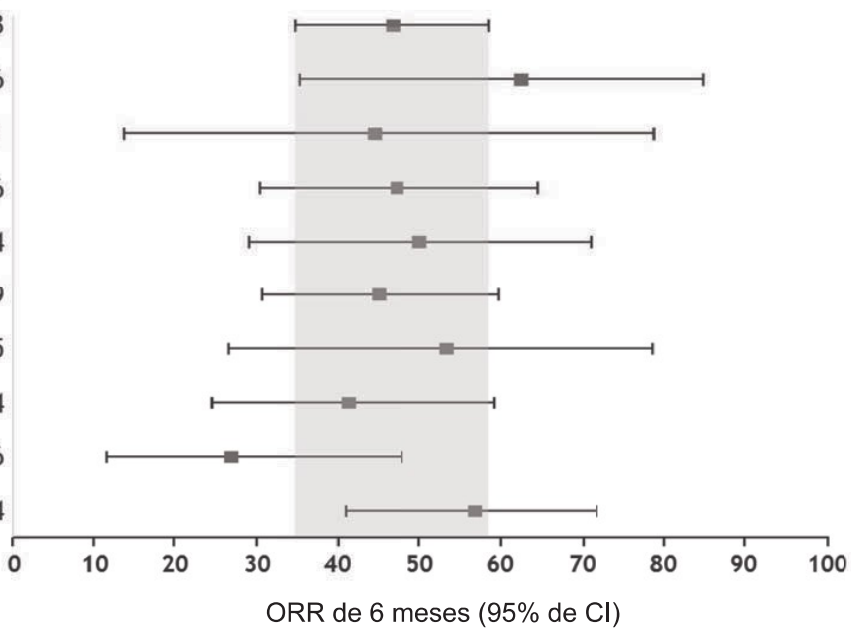


FIG. 31A

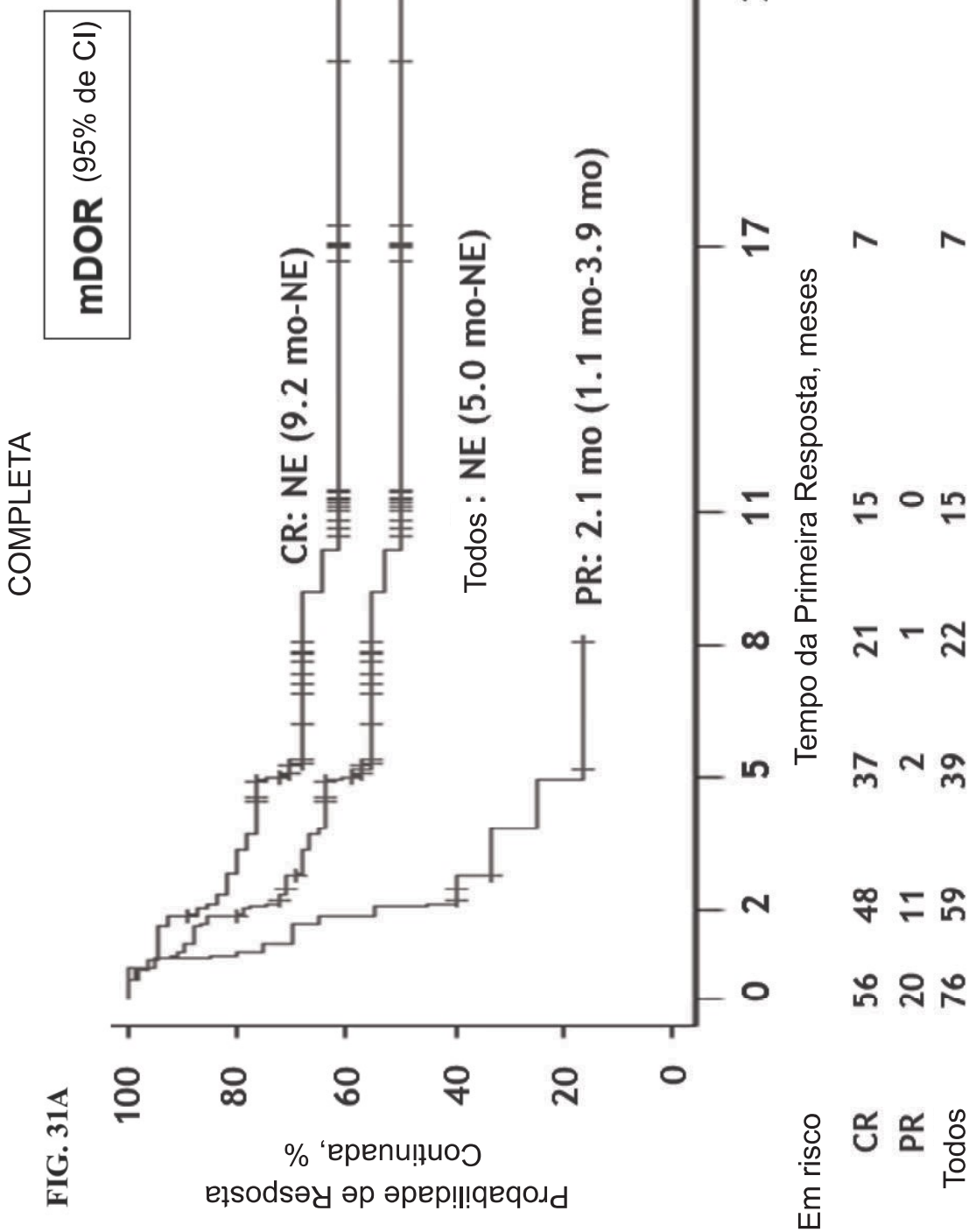
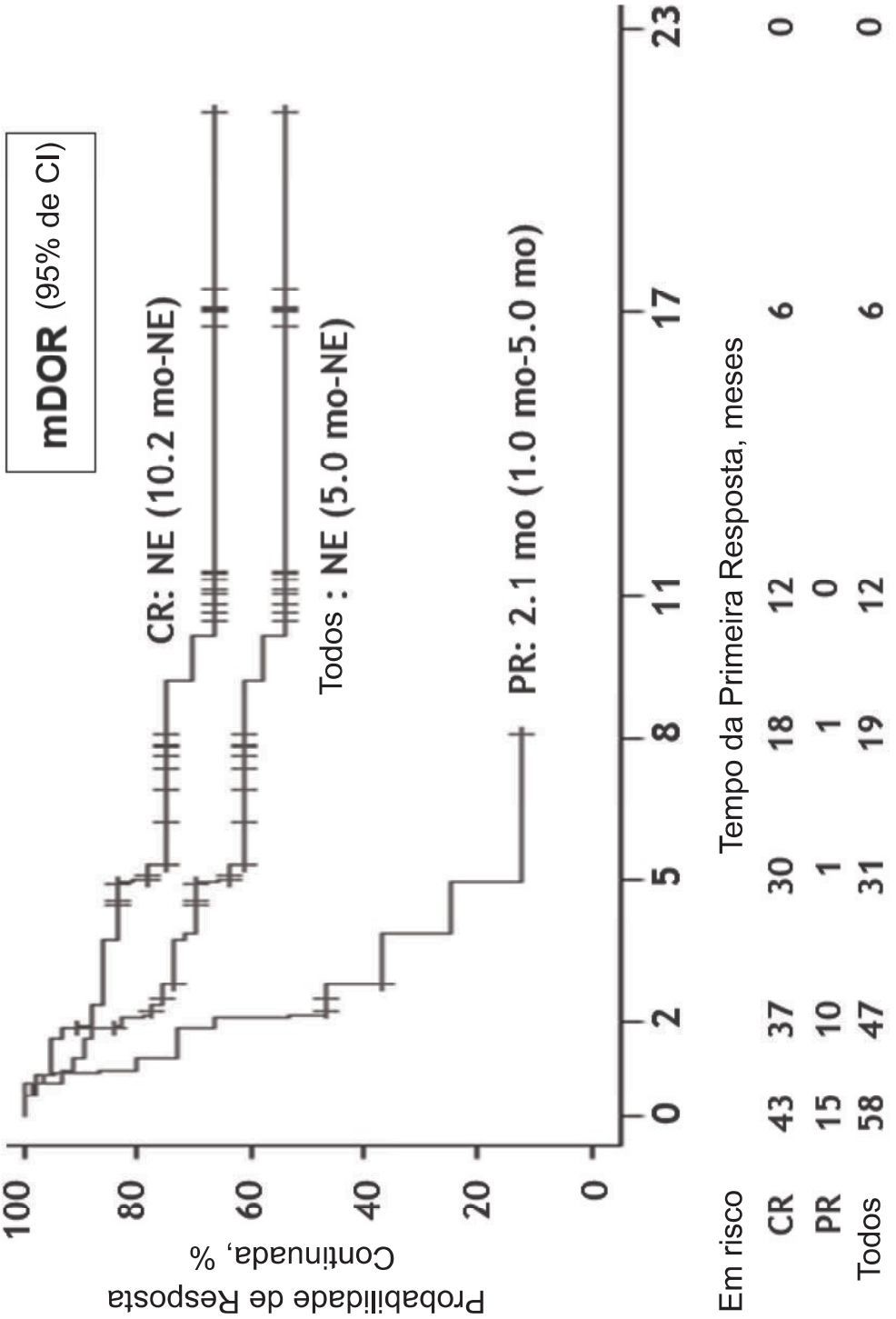

COMPLETA
mDOR (95% de CI)
Probabilidade de Resposta Continuada, %
100
80
60
40
20
0
CR: NE (9.2 mo-NE)
Todos : NE (5.0 mo-NE)
PR: 2.1 mo (1.1 mo-3.9 mo)
0 2 5 8 11 17 23
Tempo da Primeira Resposta, meses
Em risco
CR 56 48 37 21 15 7 1
PR 20 11 2 1 0
Todos 76 59 39 22 15 7 1

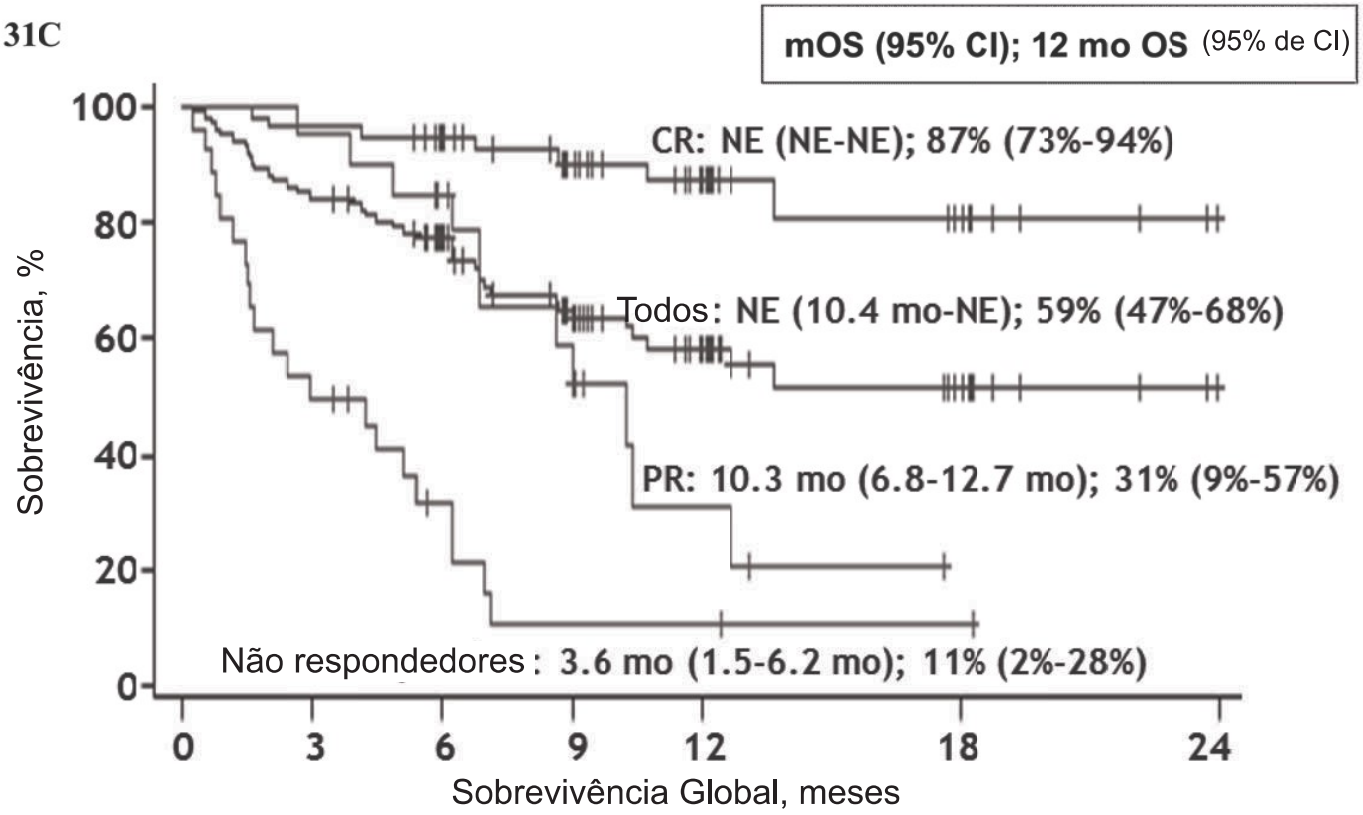
FIG. 31B

PRINCIPAL



COMPLETA

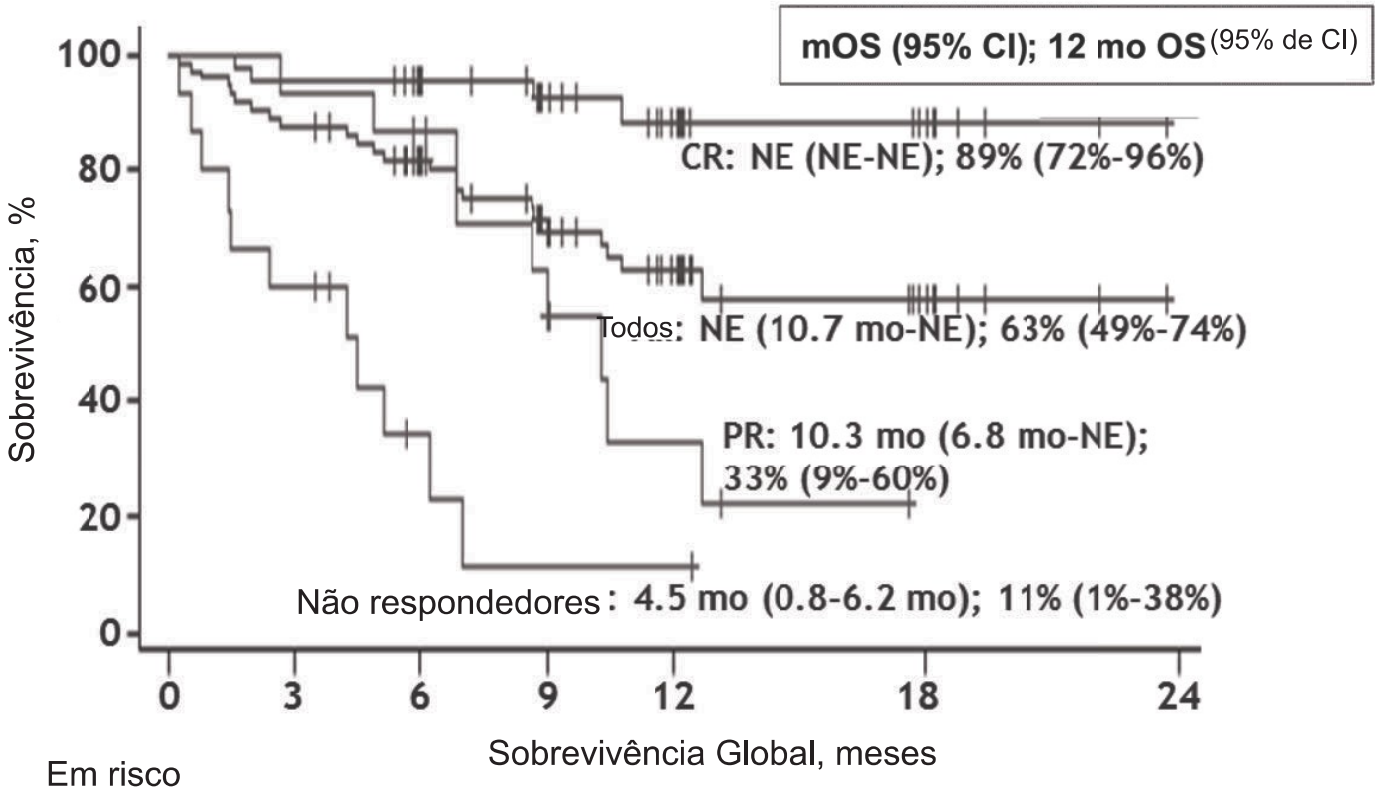
FIG. 31C



Em risco							
Todos	102	86	68	48	28	11	0
CR	56	54	47	37	23	10	0
PR	20	19	15	9	3	0	
Não respondedor	26	13	6	2	2	1	0

PRINCIPAL

FIG. 31D



Em risco							
Todos	73	64	50	37	22	8	0
CR	43	41	35	28	18	8	0
PR	15	14	12	8	3	0	
Não respondedor	15	9	3	1	1	0	

RESUMO

Patente de Invenção: **"ARTIGOS DE FABRICAÇÃO E MÉTODOS PARA TRATAMENTO USANDO TERAPIA CELULAR ADOTIVA".**

São fornecidos métodos de terapia celular adotiva que envolvem a administração de doses de células para o tratamento de doenças e condições, incluindo certas neoplasias malignas de células B. As células geralmente expressam receptores recombinantes, tais como receptores de antígeno quiméricos (RAQs). Em algumas modalidades, os métodos são para o tratamento de indivíduos com linfoma não-Hodgkin (LNH). Em algumas modalidades, os métodos são para o tratamento de indivíduos com LNH recidivado ou refratário. Também são fornecidos artigos de fabricação e tratamentos profiláticos em conexão com métodos de terapia adotiva.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem de sequência - P244038.TXT
- Data de Geração do Código: 29/11/2019
- Hora de Geração do Código: 18:02:19
- Código de Controle:
  - Campo 1: 655783B0060FF2A7
  - Campo 2: 3EFD3502E6CFD447