



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118510801 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 16

(21) 申请号 202280073251.5

(22) 申请日 2022.11.03

(30) 优先权数据

63/275,471 2021.11.04 US

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/128578 2021.11.04 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/079216 2022.11.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/081752 EN 2023.05.11

(71) 申请人 詹森生物科技公司

地址 美国宾夕法尼亚州

申请人 南京传奇生物科技有限公司

传奇生物科技美国公司

(72) 发明人 穆罕默德·阿克拉姆

凯文·德布拉甘卡 范晓虎 耿东

托尼娅·内谢瓦特 莉达·帕考德

乔丹·谢克特 海伦·瓦索斯

恩里克·苏代雷乌巴尼

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 张奎燕

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/725 (2006.01)

C12N 5/0783 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

权利要求书14页 说明书98页

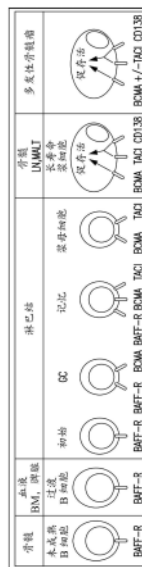
序列表(电子公布) 附图16页

(54) 发明名称

用于多发性骨髓瘤的靶向BCMA的CAR-T细胞疗法

(57) 摘要

本文提供了治疗患有多发性骨髓瘤且已接受先前治疗并且治疗选择有限的受试者的方法。将包含含有多肽的抗BCMA CAR的嵌合抗原受体(CAR)-T细胞的输注施用于受试者。在某些实施例中,施用于受试者的CAR-T细胞的剂量为 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个CAR-T细胞/千克受试者质量。治疗方法有效地获得并维持微量残留病阴性状态以及与功效和安全性相关的其他有益临床结果。



1. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,所述嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者:

(i) 患有多发性骨髓瘤;

(ii) 已接受用一种、两种或三种先前疗法线的先前治疗;并且

(iii) 是来那度胺难治性的。

2. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,所述嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者:

(i) 患有多发性骨髓瘤;

(ii) 已接受用一种先前疗法线的先前治疗,所述一种先前疗法线包括用至少两种药物的治疗,所述至少两种药物包含蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物;并且

(iii) 先前有过早期复发。

3. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,所述嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者:

(i) 患有多发性骨髓瘤;并且

(ii) 已接受至少一种先前疗法线,所述至少一种先前疗法线包括用至少四种药物的治疗,所述至少四种药物包含非细胞BCMA靶向药物。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述受试者接受了用至少一种先前疗法线的先前治疗,所述至少一种先前疗法线包括用来那度胺和至少一种非来那度胺药物的治疗,所述至少一种非来那度胺药物包含以下中的至少一种:

(a) 蛋白酶体抑制剂;

(b) 免疫调节药;或

(c) 抗CD38抗体。

5. 如权利要求4所述的方法,其中所述受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。

6. 如权利要求5所述的方法,其中所述受试者接受了用三种先前疗法线的先前治疗。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述受试者接受了用地塞米松、烷化剂或达雷妥木单抗的先前治疗。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是最后一种疗法线难治性的。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述受试者在所述一种、两种或三种先前疗法线后复发。

10. 如权利要求1所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是三类药物难治性的。

11. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约184天之间的第一随访时间获得。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约57天与大约191天之间的第二随访时间有效地维持在所述骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

14. 如权利要求11所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约24%与大约61%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

15. 如权利要求11所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约41%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

16. 如权利要求11所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约64%与大约99%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

17. 如权利要求11所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约92%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

18. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得所述受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含:

- (i) 严格的完全反应;
- (ii) 完全反应;
- (iii) 很好的部分反应;
- (iv) 部分反应;或
- (v) 最小反应。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约99天之间的时间之前有效地获得首次反应。

20. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约55天之间的时间之前有效地获得首次反应。

21. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约36天之前有效地获得首次反应。

22. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约30天之前有效地获得首次反应。

23. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述方法以大约52%与大约87%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

25. 如权利要求23所述的方法,其中所述方法以大约72%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

26. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

27. 如权利要求26所述的方法,其中所述方法以大约49%与大约84%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

28. 如权利要求26所述的方法,其中所述方法以大约69%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

29. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

30. 如权利要求29所述的方法,其中所述方法以大约49%与大约84%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

31. 如权利要求29所述的方法,其中所述方法以大约69%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

32. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述方法以大约39%与大约76%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

34. 如权利要求32所述的方法,其中所述方法以大约58%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

35. 如权利要求18所述的方法,其中所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。

36. 如权利要求35所述的方法,其中所述方法以大约33%与大约70%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

37. 如权利要求35所述的方法,其中所述方法以大约52%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

38. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法有效地获得所述受试者的无进展存活。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约55天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

40. 如权利要求38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约297天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

41. 如权利要求38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约62%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

42. 如权利要求38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约86%的比率有效地获得所述无进展存活。

43. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

44. 如权利要求43所述的方法,其中所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约90%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

45. 如权利要求1所述的方法,其中所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

46. 如权利要求23至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约237天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

47. 如权利要求23至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约46天与大约172天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

48. 如权利要求23至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约109天之前有效地获得所述最佳反应。

49. 如权利要求23至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约87天之前有效地获得所述最佳反应。

50. 如权利要求19至22中任一项所述的方法,其中所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约270天之间的随访时间有效地维持所述受试者的反应。

51. 如权利要求18至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约70%与大约99%之间的比率有效地维持反应。

52. 如权利要求18至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施

用后大约6个月的随访时间以大约95%的比率有效地维持反应。

53. 如权利要求18至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约7%与大约92%之间的比率有效地维持反应。

54. 如权利要求18至37中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约63%的比率有效地维持反应。

55. 如权利要求32至37中任一项所述的方法,进一步地其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下有效地获得在所述骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

56. 如权利要求55所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约18%与大约54%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

57. 如权利要求55所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约35%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

58. 如权利要求2所述的方法,其中所述受试者另外用抗CD38抗体进行治疗。

59. 如权利要求2所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少一种药物难治性的。

60. 如权利要求2所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在所述骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

61. 如权利要求60所述的方法,其中所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约58天之间的第一随访时间在所述骨髓中进行评估。

62. 如权利要求61所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天与大约359天之间的第二随访时间有效地维持在所述骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

63. 如权利要求60所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约26%与大约74%之间的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约17%与大约64%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

64. 如权利要求60所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约50%的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约39%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

65. 如权利要求60所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约66%与大约100%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

66. 如权利要求60所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约100%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

67. 如权利要求2所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得所述受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含:

- (i) 严格的完全反应;
- (ii) 完全反应;
- (iii) 很好的部分反应;

(iv) 部分反应;或

(v) 最小反应。

68. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约78天之间的时间之前有效地获得首次反应。

69. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约47天之间的时间之前有效地获得首次反应。

70. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约33天之前有效地获得首次反应。

71. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

72. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

73. 如权利要求72所述的方法,其中所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

74. 如权利要求72所述的方法,其中所述方法以大约89%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

75. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

76. 如权利要求75所述的方法,其中所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

77. 如权利要求75所述的方法,其中所述方法以大约89%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

78. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

79. 如权利要求78所述的方法,其中所述方法以大约41%与大约87%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

80. 如权利要求78所述的方法,其中所述方法以大约67%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

81. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

82. 如权利要求81所述的方法,其中所述方法以大约10%与大约54%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

83. 如权利要求81所述的方法,其中所述方法以大约28%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

84. 如权利要求67所述的方法,其中所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。

85. 如权利要求84所述的方法,其中所述方法以大约6%与大约48%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

86. 如权利要求84所述的方法,其中所述方法以大约22%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

87. 如权利要求2所述的方法,其中所述方法有效地获得所述受试者的无进展存活。

88. 如权利要求87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约182天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

89. 如权利要求87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约100%的比率有效地获得所述无进展存活。

90. 如权利要求87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

91. 如权利要求87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地获得所述无进展存活。

92. 如权利要求2所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

93. 如权利要求92所述的方法,其中所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约100%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

94. 如权利要求72至86中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约354天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

95. 如权利要求72至86中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约155天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

96. 如权利要求72至86中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约71天之前有效地获得所述最佳反应。

97. 如权利要求72至86中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约42天之前有效地获得所述最佳反应。

98. 如权利要求68至71中任一项所述的方法,其中所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约156天之间的随访时间有效地维持所述受试者的反应。

99. 如权利要求65至84中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地维持反应。

100. 如权利要求67至86中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地维持反应。

101. 如权利要求81至86中任一项所述的方法,进一步地其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下有效地获得在所述骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

102. 如权利要求101所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约1%与大约35%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

103. 如权利要求101所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约11%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

104. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。

105. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者接受了用至少四种先前疗法线的先前治疗。

106. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者接受了用至少八种先前疗法线的先前治疗。

107. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者接受了用至少十二种先前疗法线的先前治疗。

108. 如权利要求3所述的方法,其中所述受试者在所述至少一种先前疗法线后复发。

109. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在所述骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

110. 如权利要求109所述的方法,其中所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天与大约58天之间的第一随访时间在所述骨髓中进行评估。

111. 如权利要求110所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约183天与大约186天之间的第二随访时间有效地维持在所述骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

112. 如权利要求109所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约9%与大约49%之间的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约6%与大约44%之间的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约1%与大约31%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

113. 如权利要求109所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约25%的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约20%的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约10%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

114. 如权利要求109所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约22%与大约96%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

115. 如权利要求109所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约67%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

116. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得所述受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含:

- (i) 严格的完全反应;
- (ii) 完全反应;
- (iii) 很好的部分反应;
- (iv) 部分反应;或
- (v) 最小反应。

117. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27

天与大约153天之间的时间之前有效地获得首次反应。

118. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约88天之间的时间之前有效地获得首次反应。

119. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约43天之前有效地获得首次反应。

120. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

121. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

122. 如权利要求121所述的方法,其中所述方法以大约23%与大约69%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

123. 如权利要求121所述的方法,其中所述方法以大约45%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

124. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

125. 如权利要求124所述的方法,其中所述方法以大约19%与大约64%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

126. 如权利要求124所述的方法,其中所述方法以大约40%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

127. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

128. 如权利要求127所述的方法,其中所述方法以大约15%与大约59%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

129. 如权利要求127所述的方法,其中所述方法以大约35%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

130. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

131. 如权利要求130所述的方法,其中所述方法以大约3%与大约38%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

132. 如权利要求116所述的方法,其中所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。

133. 如权利要求132所述的方法,其中所述方法以大约1%与大约32%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

134. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法有效地获得所述受试者的无进展存活。

135. 如权利要求134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约15天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

136. 如权利要求134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述

CAR-T细胞的所述施用后大约44天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

137. 如权利要求134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约159天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

138. 如权利要求134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约29%与大约75%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

139. 如权利要求134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约55%的比率有效地获得所述无进展存活。

140. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法有效地获得大约60%与大约99%之间的细胞因子释放综合征的比率。

141. 如权利要求140所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

142. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

143. 如权利要求3所述的方法,其中所述至少四种药物进一步包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节药和抗CD38抗体。

144. 如权利要求121至133中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约171天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

145. 如权利要求121至133中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约133天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

146. 如权利要求121至133中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天之前有效地获得所述最佳反应。

147. 如权利要求121至133中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天之前有效地获得所述最佳反应。

148. 如权利要求117至120中任一项所述的方法,其中所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约132天之间的随访时间有效地维持所述受试者的反应,进一步地其中所述首次反应在所述CAR-T细胞的所述施用时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约131天之间获得。

149. 如权利要求117至133中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约20%与大约96%之间的比率有效地维持反应。

150. 如权利要求117至133中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约80%的比率有效地维持反应。

151. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少两种药物难治性的。

152. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少三种药物难治性的。

153. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少四种药物难治性的。

154. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤

是至少五种药物难治性的。

155. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述CAR-T细胞的所述施用前具有大约10%与大约30%之间的骨髓浆细胞。

156. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述剂量包含 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。

157. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述剂量包含 5.0×10^5 至 1.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。

158. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述剂量包含约 0.75×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。

159. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述剂量包含少于 1.0×10^8 个所述CAR-T细胞/受试者。

160. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述CAR-T细胞的所述施用是经由单次静脉内输注。

161. 如权利要求160所述的方法,其中所述单次静脉内输注使用单袋的所述CAR-T细胞进行施用。

162. 如权利要求161所述的方法,其中所述单袋的所述CAR-T细胞的所述施用在所述单袋CAR-T细胞解冻的时间与所述单袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。

163. 如权利要求160所述的方法,其中所述单次静脉内施用使用两袋的所述CAR-T细胞进行施用。

164. 如权利要求163所述的方法,其中所述两袋的所述CAR-T细胞中的每一袋的所述施用在所述两袋CAR-T细胞中的第一袋解冻的时间与所述第一袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。

165. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。

166. 如权利要求165所述的方法,其中所述淋巴耗竭方案通过静脉内施用。

167. 如权利要求166所述的方法,其中所述淋巴耗竭方案包括:

(a) 施用环磷酰胺;或

(b) 施用氟达拉滨。

168. 如权利要求167所述的方法,其中所述环磷酰胺以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。

169. 如权利要求167所述的方法,其中所述氟达拉滨以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。

170. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中包括以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用环磷酰胺和以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用氟达拉滨的淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。

171. 如权利要求165所述的方法,其中所述受试者进一步接受桥接疗法,其中所述桥接疗法包括在单采与所述淋巴耗竭方案之间用至少一种桥接药物进行短期治疗,并且其中所述至少一种桥接药物先前已获得所述受试者的疾病稳定、最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应的结果。

172. 如任一项权利要求171所述的方法,其中尽管进行了所述桥接疗法,但所述受试者的肿瘤负荷增加。

173. 如任一项权利要求171所述的方法,其中尽管进行了所述桥接疗法,但所述受试者的肿瘤负荷增加了大约25%或更多。

174. 如权利要求43、92或141中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征,而不显著减少所述CAR-T细胞的体内扩增。

175. 如权利要求43、92或141中任一项所述的方法,其中所述细胞因子释放综合征的治疗包括向所述受试者施用IL-6R抑制剂。

176. 如权利要求175所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂是抗体。

177. 如权利要求176所述的方法,其中所述抗体通过结合IL-6R的胞外结构域来抑制IL-6R。

178. 如权利要求175所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。

179. 如权利要求175所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂是托珠单抗。

180. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前至多大约1小时用包含退热药和抗组胺药的施用前药物治疗。

181. 如权利要求180所述的方法,其中所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。

182. 如权利要求180所述的方法,其中所述退热药经口服或经静脉内施用于所述受试者。

183. 如权利要求180所述的方法,其中所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量施用于所述受试者。

184. 如权利要求180所述的方法,其中所述抗组胺药包含苯海拉明。

185. 如权利要求180所述的方法,其中所述抗组胺药经口服或经静脉内施用于所述受试者。

186. 如权利要求180所述的方法,其中所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量施用。

187. 如权利要求180所述的方法,其中所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚,并且所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量经口服或经静脉内施用于所述受试者,并且其中所述抗组胺药包含苯海拉明,并且所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量经口服或经静脉内施用于所述受试者。

188. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中施用于所述受试者的包含CAR-T细胞的所述组合物进一步包含选自二甲基亚砷或右旋糖酐-40的赋形剂。

189. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分和/或所述第二BCMA结合部分是抗BCMAVHH。

190. 如权利要求189所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分是第一抗BCMA VHH,并且所述第二BCMA结合部分是第二抗BCMAVHH。

191. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

192. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:10的核酸序列编码的多肽。

193. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述第二BCMA结合

部分包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

194.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述第二BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的多肽。

195.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分和所述第二BCMA结合部分经由肽接头彼此连接。

196.如权利要求195所述的方法,其中所述肽接头包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

197.如权利要求195所述的方法,其中所述肽接头包含由SEQ ID NO:11的核酸序列编码的多肽。

198.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述CAR多肽进一步包含位于所述多肽N末端的信号肽。

199.如权利要求198所述的方法,其中所述信号肽衍生自CD8 α 。

200.如权利要求198所述的方法,其中所述信号肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

201.如权利要求198所述的方法,其中所述信号肽包含由SEQ ID NO:9的核酸序列编码的多肽。

202.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述跨膜结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

203.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述跨膜结构域包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的多肽。

204.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞的初级胞内信号传导结构域。

205.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。

206.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含至少一个共刺激信号传导结构域。

207.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

208.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:16的核酸序列编码的多肽。

209.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。

210.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的多肽。

211.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述CAR多肽进一步包含位于所述胞外抗原结合结构域的C末端与所述跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域。

212.如权利要求211所述的方法,其中所述铰链结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

213.如权利要求211所述的方法,其中所述铰链结构域包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的多肽。

214.如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述CAR包含SEQ ID

NO:17的氨基酸序列。

215. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述T细胞是自体T细胞。

216. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述T细胞是同种异体T细胞。

217. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

218. 如权利要求1-45或58-93中任一项所述的方法,其中所述受试者先前没有暴露于BCMA靶向药物。

219. 如权利要求1-45、58-93或104-143中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是进行性的。

用于多发性骨髓瘤的靶向BCMA的CAR-T细胞疗法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2021年11月4日提交的美国专利申请号PCT/CN2021/128578和于2021年11月4日提交的美国临时专利申请号63/275,471的优先权权益,其中每个的披露内容通过引用以其全文并入本文。

序列表

[0002] 本申请含有计算机可读序列表,该序列表已以XML文件格式与本申请一起提交,其全部内容通过引用以其全文并入本文。与本申请一起提交的序列表XML文件名为“14651-048-228_SEQ_LISTING.xml”,创建于2022年10月27日,并且大小为28,401字节。

1. 背景技术

[0003] 多发性骨髓瘤是一种具有侵袭性的浆细胞肿瘤。多发性骨髓瘤被认为是一种在骨髓中不受控制地增殖的B细胞肿瘤。症状包括高钙血症、肾功能不全、贫血、骨病灶、细菌感染、高粘血症和淀粉样变性中的一种或多种。尽管包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节药和单克隆抗体的可用新疗法显著改善患者结果,但多发性骨髓瘤仍然被认为是一种无法治愈的疾病。因为大多数患者将复发或变成治疗难治性的,所以持续需要用于多发性骨髓瘤的新疗法。

2. 发明内容

[0004] 在一方面,提供了一种治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,该嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向该受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者患有多发性骨髓瘤,已接受用一种、两种或三种先前疗法线的先前治疗并且是来那度胺难治性的。

[0005] 在一些实施例中,多发性骨髓瘤是最后一种疗法线难治性的。在一些实施例中,受试者在所述一种、两种或三种先前疗法线后复发。在一些实施例中,受试者接受了用至少一种先前疗法线的先前治疗,该至少一种先前疗法线包括用来那度胺和至少一种非来那度胺药物的治疗,所述至少一种非来那度胺药物包含以下中的至少一种:蛋白酶体抑制剂、免疫

调节药或抗CD38抗体。在一些实施例中,受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者接受了用三种先前疗法线的先前治疗。

[0006] 在一些实施例中,受试者接受了用地塞米松、烷化剂或达雷妥木单抗的先前治疗。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是三类药物难治性的。

[0007] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约184天之间的第一随访时间获得。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约57天与大约191天之间的第二随访时间有效地维持在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

[0008] 在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约24%与大约61%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约41%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0009] 在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约64%与大约99%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约92%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0010] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包括:严格的完全反应、完全反应、很好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0011] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约99天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约55天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约36天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约30天之前有效地获得首次反应。

[0012] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约52%与大约87%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约72%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0013] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约49%与大约84%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约69%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0014] 在一些实施例中,所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约49%与大约84%之间的比

率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约69%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0015] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约39%与大约76%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约58%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

[0016] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约33%与大约70%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约52%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

[0017] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约55天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约297天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

[0018] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约62%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约86%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0019] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约90%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

[0020] 在一些实施例中,所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

[0021] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约237天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约46天与大约172天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约109天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约87天之前有效地获得所述最佳反应。

[0022] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约270天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约70%与大约99%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约95%的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约7%与大约92%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约63%的比率

有效地维持反应。

[0023] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下进一步有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约18%与大约54%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约35%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

[0024] 在一方面,提供了一种治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,该嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向该受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者患有多发性骨髓瘤,先前有过早期复发并且已接受用一种先前疗法线的先前治疗,所述一种先前疗法线包括用至少两种药物的治疗,所述至少两种药物包含蛋白酶体抑制剂和免疫调节药。

[0025] 在一些实施例中,受试者另外用抗CD38抗体进行治疗。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少一种药物难治性的。

[0026] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约58天之间的第一随访时间在骨髓中进行评估。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天与大约359天之间的第二随访时间有效地维持在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

[0027] 在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约26%与大约74%之间的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约17%与大约64%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约50%的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约39%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0028] 在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约66%与大约100%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约

100%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0029] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包括:严格的完全反应、完全反应、很好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0030] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约78天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约47天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约33天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

[0031] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约89%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0032] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约89%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0033] 在一些实施例中,所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约41%与大约87%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约67%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0034] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约10%与大约54%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约28%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

[0035] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约6%与大约48%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约22%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

[0036] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约182天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

[0037] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约100%的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率

有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0038] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约100%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

[0039] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约354天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约155天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约71天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约42天之前有效地获得所述最佳反应。

[0040] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约156天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地维持反应。

[0041] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下进一步有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约1%与大约35%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约11%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

[0042] 在一方面,提供了一种治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,该嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向该受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者患有多发性骨髓瘤,并且已接受至少一种先前疗法线,该至少一种先前疗法线包括用至少四种药物的治疗,所述至少四种药物包含非细胞BCMA靶向药物。

[0043] 在一些实施例中,所述至少四种药物进一步包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节药和

抗CD38抗体。

[0044] 在一些实施例中,受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者接受了用至少四种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者接受了用至少八种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者接受了用至少十二种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者在所述至少一种先前疗法线后复发。

[0045] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天与大约58天之间的第一随访时间在骨髓中进行评估。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约183天与大约186天之间的第二随访时间有效地维持在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

[0046] 在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约9%与大约49%之间的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约6%与大约44%之间的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约1%与大约31%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约25%的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约20%的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约10%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0047] 在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约22%与大约96%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约67%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0048] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包括:严格的完全反应、完全反应、很好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0049] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约153天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约88天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约43天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

[0050] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约23%与大约69%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约45%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0051] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约19%与大约64%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约40%的比率有效地获得所述部分反

应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0052] 在一些实施例中,所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约15%与大约59%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约35%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0053] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约3%与大约38%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

[0054] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约1%与大约32%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

[0055] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约15天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约44天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约159天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约29%与大约75%之间的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约55%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0056] 在一些实施例中,所述方法有效地获得大约60%与大约99%之间的细胞因子释放综合征的比率。在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

[0057] 在一些实施例中,所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

[0058] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约171天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约133天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天之前有效地获得所述最佳反应。

[0059] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约132天之间的随访时间有效地维持受试者的反应,进一步地其中所述首次反应在所述CAR-T细胞的所述施用时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约131天之间获得。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约20%与大约96%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约80%的比率有效地维持反应。

[0060] 在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少两种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少三种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少四种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少五种药物难治性的。

[0061] 在一些实施例中,受试者在所述CAR-T细胞的所述施用前具有大约10%与大约30%之间的骨髓浆细胞。

[0062] 在一些实施例中,剂量包含 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。在一些实施例中,剂量包含 5.0×10^5 至 1.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。在一些实施例中,剂量包含大约 0.75×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。在一些实施例中,剂量包含少于 1.0×10^8 个所述CAR-T细胞/受试者。

[0063] 在一些实施例中,所述CAR-T细胞的所述施用是经由单次静脉内输注。在一些实施例中,所述单次静脉内输注使用单袋的所述CAR-T细胞进行施用。在一些实施例中,所述单袋的所述CAR-T细胞的所述施用在所述单袋CAR-T细胞解冻的时间与所述单袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。在一些实施例中,所述单次静脉内施用使用两袋的所述CAR-T细胞进行施用。在一些实施例中,所述两袋的所述CAR-T细胞中的每一袋的所述施用在所述两袋CAR-T细胞中的第一袋解冻的时间与所述第一袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。

[0064] 在一些实施例中,淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。在一些实施例中,所述淋巴耗竭方案通过静脉内施用。在一些实施例中,所述淋巴耗竭方案包括施用环磷酰胺或施用氟达拉滨。在一些实施例中,所述环磷酰胺以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。在一些实施例中,所述氟达拉滨以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。在一些实施例中,包括以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用环磷酰胺和以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用氟达拉滨的淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。

[0065] 在一些实施例中,受试者进一步接受桥接疗法,其中所述桥接疗法包括在单采与所述淋巴耗竭方案之间用至少一种桥接药物进行短期治疗,并且其中所述至少一种桥接药物先前已获得受试者的疾病稳定、最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应的结果。在一些实施例中,尽管进行了所述桥接疗法,但受试者的肿瘤负荷增加。在一些实施例中,尽管进行了所述桥接疗法,但受试者的肿瘤负荷增加了大约25%或更多。

[0066] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征,而不显著减少所述CAR-T细胞的体内扩增。在一些实施例中,所述细胞因子释放综合征的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在一些实施例中,所述IL-6R抑制剂是抗体。在一些实施例中,所述抗体通过结合IL-6R的胞外结构域来抑制IL-6R。在一些实施例中,所述IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。

[0067] 在一些实施例中,所述受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前至多大约1小时用包含退热药和抗组胺药的施用前药物治疗。在一些实施例中,所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。在一些实施例中,所述退热药经口服或经静脉内施用于受试者。在一些实施例中,所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量施用于受试者。在一些实施例中,所述抗组胺药包括苯海拉明。在一些实施例中,所述抗组胺药经口服或经静脉内施用于受试者。在一些实施例中,所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量施用。在一些实施例中,

所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚,并且所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量经口服或经静脉内施用于受试者,并且其中所述抗组胺药包含苯海拉明,并且所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量经口服或经静脉内施用于受试者。

[0068] 在一些实施例中,施用于受试者的包含CAR-T细胞的组合物进一步包含选自二甲基亚砷或右旋糖酐-40的赋形剂。

[0069] 在一些实施例中,第一BCMA结合部分和/或第二BCMA结合部分是抗BCMA VHH。在一些实施例中,第一BCMA结合部分是第一抗BCMAVHH,并且第二BCMA结合部分是第二抗BCMAVHH。在一些实施例中,第一BCMA结合部分包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。在一些实施例中,第一BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:10的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,第二BCMA结合部分包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些实施例中,第二BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的多肽。

[0070] 在一些实施例中,第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分经由肽接头彼此连接。在一些实施例中,肽接头包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施例中,肽接头包含由SEQ ID NO:11的核酸序列编码的多肽。

[0071] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于所述多肽N末端的信号肽。在一些实施例中,信号肽衍生自CD8 α 。在一些实施例中,信号肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在一些实施例中,信号肽包含由SEQ ID NO:9的核酸序列编码的多肽。

[0072] 在一些实施例中,跨膜结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。在一些实施例中,跨膜结构域包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的多肽。

[0073] 在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含至少一个共刺激信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:16的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的多肽。

[0074] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域。在一些实施例中,铰链结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施例中,铰链结构域包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的多肽。

[0075] 在一些实施例中,CAR包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0076] 在一些实施例中,T细胞是自体T细胞。在一些实施例中,T细胞是同种异体T细胞。

[0077] 在一些实施例中,受试者是人。

[0078] 在一些实施例中,受试者先前没有暴露于BCMA靶向药物。

[0079] 在一些实施例中,多发性骨髓瘤是进行性的。

3.附图说明

[0080] 图1显示了BCMA抗原在淋巴结中的GC、记忆细胞和浆母细胞表面,骨髓LN和MALT中的长寿命浆细胞表面以及多发性骨髓瘤细胞上的表达。BAFF-R抗原在浆母细胞、长寿命浆细胞或多发性骨髓瘤细胞上不表达。TACI在记忆细胞和浆母细胞、长寿命浆细胞和多发性骨髓瘤细胞上表达。CD138仅在长寿命浆细胞和多发性骨髓瘤细胞上表达。

[0081] 图2显示了西达基奥仑赛(ciltacabtagene autoleucel)CAR的设计。西达基奥仑赛包含两个VHH结构域,而不是在各种其他CAR上发现的单个VL结构域和单个VH结构域。西达基奥仑赛包含胞内CD137和人CD3 ζ 结构域。

[0082] 图3显示了用于制备编码西达基奥仑赛CAR的病毒,将病毒转导到来自患者的T细胞中,并且然后制备表达西达基奥仑赛的CAR T细胞的示意图。

[0083] 图4显示了西达基奥仑赛CAR T细胞的研究设计示意图。患者群体包括患有复发性或难治性的多发性骨髓瘤,经3种先前线或是PI/IMiD双重难治性的,以及先前暴露于PI、IMiD、抗CD38的患者。主要目标是安全性和IRP2D的建立,例如研究不良事件的发生率和严重程度(1b期)。另一个主要目标是功效:ORR-PR或更好,如IMWG所定义(2期)。以下是次要目标:不良事件的发生率和严重程度(2期)以及任何进一步的功效表征。

[0084] 图5显示了所有治疗分析集中队列A反应者的疾病负荷(代表可测量疾病的类型,即血清M蛋白、尿液M蛋白、或受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异)的减少。“a”表示基线时的本周蛋白尿(Bence-Jones proteinuria),其中在桥接疗法期间出现短暂反应;输出代表dFLC值。

[0085] 图6显示了所有治疗分析集中队列B反应者的疾病负荷(代表可测量疾病的类型,即血清M蛋白、尿液M蛋白、或受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异)的减少。

[0086] 图7显示了所有治疗分析集中队列C反应者的疾病负荷(代表可测量疾病的类型,即血清M蛋白、尿液M蛋白、或受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异)的减少。“a”表示基线时的本周蛋白尿,其中在桥接疗法期间出现短暂反应;输出代表dFLC值。“b”表示不可估计的(NE)可测量疾病类型;输出代表dFLC值。

[0087] 图8显示了所有治疗分析集中队列A反应者的反应评估和反应持续时间。

[0088] 图9显示了所有治疗分析集中队列B反应者的反应评估和反应持续时间。

[0089] 图10显示了所有治疗分析集中队列C反应者的反应评估和反应持续时间。

[0090] 图11显示了评估所有治疗分析集中队列A反应者的反应持续时间的Kaplan-Meier图。

[0091] 图12显示了评估所有治疗分析集中队列B反应者的反应持续时间的Kaplan-Meier图。

[0092] 图13显示了评估所有治疗分析集中队列C反应者的反应持续时间的Kaplan-Meier图。

[0093] 图14显示了评估所有治疗分析集中队列A反应者的无进展存活的Kaplan-Meier图。

[0094] 图15显示了评估所有治疗分析集中队列B反应者的无进展存活的Kaplan-Meier图。

[0095] 图16显示了评估所有治疗分析集中队列C反应者的无进展存活的Kaplan-Meier图。

4. 具体实施方式

[0096] 本披露提供了用CAR-T细胞治疗患有多发性骨髓瘤的患者的方法。在某些实施例中,这些方法涉及治疗接受了先前治疗且总体存活率不大于约50%的患有多发性骨髓瘤的

患者。本披露还提供了相关核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群、抗体或其抗原结合部分以及药物组合物,其涉及本披露的免疫细胞和表达CAR的T细胞。还提供了剂量方案和剂型。

[0097] 以下参考仅出于说明目的的实例描述了本发明的几个方面。应当理解,阐述了许多特定细节、关系以及方法以提供对本披露的充分理解。然而,相关领域的普通技术人员将容易认识到,可以在没有个或多个特定细节的情况下来实践本披露,或者用其他方法、方案、试剂、细胞系和动物来实践本披露。本披露不受所说明的活动或事件的顺序的限制,因为一些活动可能以不同的顺序发生和/或与其他活动或事件同时地发生。此外,对于实施根据本披露的方法并不需要所有说明的活动、步骤或事件。

[0098] 除非另外定义,否则本文使用的本领域的所有术语、注释和其他科学术语或用辞均旨在具有本披露所属领域的技术人员通常理解的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考,本文定义了具有通常理解的含义的术语,并且本文包括这样的定义不应必须被解释为表示与本领域所通常理解的含义存在显著差异。将进一步理解,术语(如在常用词典中定义的那些术语)应被解释为具有与其在相关领域的上下文中的含义一致的含义和/或如本文另外定义的含义。

4.1. 定义

[0099] 术语“约”(“about”)或“大约”(“approximately”)包括在统计上有意义的值范围内。这样的范围可以在给定值或范围的数量级内,优选地在50%内,更优选地在20%内,还更优选地在10%内,并且甚至更优选地在5%内。术语“约”(“about”)或“大约”(“approximately”)所涵盖的可允许的变化取决于所研究的特定系统,并且可以由本领域普通技术人员容易地理解。

[0100] 本文使用的术语“蛋白质”或“多肽”涵盖所有种类天然存在的蛋白质和合成的蛋白质,包括所有长度的蛋白质片段、融合蛋白和经修饰的蛋白质,包括但不限于糖蛋白以及所有其他类型的经修饰的蛋白质(例如,由磷酸化、乙酰化、肉豆蔻酰化、棕榈酰化、糖基化、氧化、甲酰化、酰胺化、聚谷氨酰化、ADP-核糖基化、聚乙二醇化、生物素化等产生的蛋白质)。

[0101] 除非另外说明,否则术语“核酸”、“核苷酸”和“多核苷酸”同时涵盖DNA和RNA。“核酸序列”或“核苷酸序列”意指编码氨基酸的核酸序列;这些术语还可以指包括编码作为克隆产物添加的任何氨基酸(包括由接头编码的任何氨基酸)的部分的核酸序列。

[0102] 术语“抗体”包括单克隆抗体(包括全长4链抗体或仅全长重链抗体(具有免疫球蛋白Fc区))、具有多表位特异性的抗体组合物、多特异性抗体(例如双特异性抗体、双抗体和单链分子)、以及抗体片段(例如Fab、F(ab')₂和Fv)。术语“免疫球蛋白”(Ig)与“抗体”在本文中可互换地使用。本文考虑的抗体包括单域抗体,例如仅重链抗体。术语“抗体(antibody和antibodies)”是指单克隆抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单链Fv(scFv)、单链抗体、Fab片段、F(ab')₂片段、二硫键连接的Fv(sdFv)、胞内抗体、迷你抗体、双抗体和抗独特型(抗Id)抗体(包括例如,针对抗原特异性TCR的抗Id抗体),以及上述中任一种的表位结合片段。术语“抗体(antibody和antibodies)”还指共价双抗体(如美国专利申请公开2007/0004909中披露的那些)和Ig-DARTS(如美国专利申请公开2009/0060910中披露的那些)。免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM1、IgM2、IgA1和IgA2)或亚类。

[0103] “全长抗体”由通过二硫键互连的两条重链(HC)和两条轻链(LC)及其多聚体(例如IgM)组成。每条重链由重链可变结构域(VH)和重链恒定结构域组成,重链恒定结构域由亚结构域CH1、铰链、CH2和CH3组成。每条轻链由轻链可变结构域(VL)和轻链恒定结构域(CL)组成。VH和VL可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),散布有框架区(FW)。每个VH和VL由三个CDR和四个FW区段组成,其从氨基到羧基末端按以下顺序排列:FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3和FW4。

[0104] “互补决定区(CDR)”是抗体中的抗原结合位点。CDR可以使用各种术语来定义:(i)互补决定区(CDR)(VH中的三个(HCDR1、HCDR2、HCDR3)和VL中的三个(LCDR1、LCDR2、LCDR3))基于序列可变性(Wu和Kabat,J.Exp.Med.132:211-50,1970;Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5thEd.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1991)。(ii)“高变区”、“HVR”或“HV”(VH中的三个(H1、H2、H3)和VL中的三个(L1、L2、L3))是指结构高度可变的抗体可变结构域的区域,如Chothia和Lesk定义的(Chothia和Lesk,Mol.Biol.196:901-17,1987)。国际ImMunoGeneTics(IMG T)数据库(<http://www.imgt.org>)提供了抗原结合位点的标准化编号和定义。CDR、HV和IMG T描述之间的对应关系描述于Lefranc等人,Dev.Comparat.Immunol.27:55-77,2003中。如本文所用,术语“CDR”、“HCDR1”、“HCDR2”、“HCDR3”、“LCDR1”、“LCDR2”和“LCDR3”包括通过上文描述的任何方法、Kabat、Chothia或IMG T定义的CDR,除非说明书中另外明确说明。框架区(FW)与VL(LFW1、LFW2、LFW3、LFW4)和VH(HFW1、HFW2、HFW3、HFW4)中的CDR均相邻并位于这些CDR之间。

[0105] 术语“仅重链抗体”或“HCAb”是指功能性抗体,其包含重链,但缺乏通常在4链抗体中发现的轻链。已知骆驼科动物(如骆驼、美洲驼或羊驼)产生HCAb。

[0106] 术语“单域抗体”或“sdAb”是指具有三个互补决定区(CDR)的单抗原结合多肽。单独的sdAb能够与抗原结合而不与相应的含有CDR的多肽配对。在一些情况下,单域抗体从骆驼科HCAb进行工程化,并且其重链可变结构域在本文中称为“VHH”。一些VHH也可以称为“纳米抗体”。骆驼科sdAb是已知最小的抗原结合抗体片段之一(参见,例如,Hamers-Casterman等人,Nature 363:446-8(1993);Greenberg等人,Nature 374:168-73(1995);Hassanzadeh-Ghassabeh等人,Nanomedicine(Lond),8:1013-26(2013))。基本的VHH从N末端至C末端具有以下结构:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4,其中FR1至FR4分别是指框架区1至4,并且其中CDR1至CDR3是指互补决定区1至3。

[0107] 抗体的“可变区”或“可变结构域”是指该抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。可以分别将重链和轻链的可变结构域称为“VH”和“VL”。这些结构域通常是抗体的最可变部分(相对于同一类的其他抗体),并且含有抗原结合位点。来自骆驼科物种的仅重链抗体具有单个重链可变区,其被称为“VHH”。因此VHH是一种特殊类型的VH。

[0108] 术语“可变”是指可变结构域的某些区段在抗体之间的序列差异很大的事实。V结构域(即可变结构域)介导抗原结合并定义特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,可变性在可变结构域的整个跨度上不是均匀分布的。相反,它集中于轻链和重链可变结构域中称为高变区(HVR)的三个区段。可变结构域的更保守的部分称为框架区(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含主要采用 β 片层构型的、通过三个HVR连接的四个FR区,这三个HVR连接形成连接 β 片层结构的环,并且在一些情况下形成 β 片层结构的一部分。每条链中的HVR被

FR区紧密保持在一起,并且有助于形成抗体的抗原结合位点(如果抗体不是sdAb,则使用来自另一条链的HVR)(参见Kabat等人,Sequences of Immunological Interest,第五版,National Institute of Health,Bethesda,Md.(1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但表现出各种效应子功能,如抗体参与抗体依赖性细胞毒性。

[0109] 术语“抗体的片段”、“抗体片段”、“抗体的功能片段”和“抗原结合部分”在本文中可互换地使用,以意指抗体的一个或多个片段或部分,这些片段或部分保持与抗原特异性结合的能力(通常参见Holliger等人,Nat.Biotech.,23(9):1126-1129(2005))。由本文披露的核酸序列编码的CAR的抗原识别部分可以含有任何BCMA结合抗体片段。抗体片段期望地包含例如一个或多个CDR、可变区(或其部分)、恒定区(或其部分)或其组合。抗体片段的实例包括但不限于(i)Fab片段,其为由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')₂片段,其为由包含通过铰链区处的二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)Fv片段,其由抗体的单臂的VL和VH结构域组成;(iv)单链Fv(scFv),其为由通过合成接头连接的Fv片段的两个结构域(即VL和VH)组成的单价分子,该合成接头使得两个结构域能够合成为单个多肽链(参见例如Bird等人,Science,242:423-426(1988);Huston等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,85:5879-5883(1988);以及Osbourne等人,Nat.Biotechnol,16:778(1998))和(v)双抗体,其为由多肽链的二聚体,其中每条多肽链包含通过肽接头连接至VL的VH,该肽接头太短而不允许同一多肽链上的VH与VL之间配对,从而驱动不同VH-VL多肽链上的互补结构域之间的配对以产生具有两个功能性抗原结合位点的二聚体分子。抗体片段是本领域已知的,并且更详细地描述于例如美国专利申请公开2009/0093024A1中。抗原结合片段可以是合成的、可酶促获得的或经基因工程化的多肽,并且包括结合抗原的免疫球蛋白的部分,如VH、VL、VH和VL、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd和Fv片段,由一个VH结构域或一个VL结构域组成的结构域抗体(dAb),鲨鱼可变IgNAR结构域,骆驼化VH结构域,VHH结构域,由模拟抗体CDR的氨基酸残基组成的最小识别单元(如FR3-CDR3-FR4部分),HCDR1、HCDR2和/或HCDR3以及LCDR1、LCDR2和/或LCDR3,结合抗原的替代性支架,以及包含抗原结合片段的多特异性蛋白。抗原结合片段(如VH和VL)可以经由合成接头连接在一起以形成各种类型的单抗体设计,其中VH/VL结构域可以分子内配对,或者在当VH和VL结构域由分开的单链表达时的那些情况下分子间配对,以形成单价抗原结合结构域,如单链Fv(scFv)或双抗体。抗原结合片段还可以缀合至其他抗体、蛋白质、抗原结合片段或替代性支架(其可以是单特异性的或多特异性的),以工程化双特异性和多特异性蛋白。

[0110] 如本文所用,术语“特异性结合”、“特异性识别”或“对...具有特异性”是指可测量和可再现的相互作用,如靶点与抗原结合蛋白(如CAR或VHH)之间的结合,其决定了在包括生物分子的异质分子群体存在下靶点的存在。

[0111] 术语“特异性”是指抗原结合蛋白(如CAR或VHH)对抗原特定表位的选择性识别。例如,天然抗体是单特异性的。术语“多特异性”表示抗原结合蛋白(如CAR或抗体)具有两个或更多个抗原结合位点,其中至少两个结合不同的抗原结合特异性。如本文所用,“双特异性”表示抗原结合蛋白(如CAR或抗体)具有两种不同的抗原结合特异性。

[0112] 如本文所用,术语“可操作地连接的”和类似短语,当用于指核酸或氨基酸时,分别是指核酸序列或氨基酸序列的可操作连接,它们彼此处于功能关系。例如,可操作地连接的启动子、增强子元件、开放阅读框、5'和3'UTR以及终止子序列引起核酸分子(例如RNA)的准

确产生。在一些实施例中,可操作地连接的核酸元件导致开放阅读框的转录并最终导致多肽的产生(即,开放阅读框的表达)。作为另一个实例,可操作地连接的肽是其中功能结构域以适当距离彼此放置以赋予每个结构域的预期功能的肽。

[0113] “嵌合抗原受体”或“CAR”是人工构建的杂合蛋白或多肽,其含有与T细胞信号传导结构域连接的至少一个抗体(或抗体片段)的抗原结合结构域。CAR的特征可包括以非MHC限制的方式将T细胞特异性和反应性重定向至选择的靶点的能力(利用单克隆抗体的抗原结合特性)。非MHC限制的抗原识别给予表达CAR的T细胞识别抗原的能力(不依赖于抗原加工),因此绕过了肿瘤逃逸的主要机制。此外,当在T细胞中表达时,CAR有利地不与内源性T细胞受体(TCR) α 和 β 链二聚化。表达CAR的T细胞在本文中称为CAR T细胞、CAR-T细胞或经CAR修饰的T细胞,并且这些术语在本文中可互换地使用。该细胞可以经遗传修饰以在其表面上稳定表达至少一个抗原抗体结合结构域,从而赋予不依赖于MHC的新型抗原特异性。“BCMA CAR”是指具有对BCMA具有特异性的胞外结合结构域的CAR。“双表位CAR”是指具有对抗原(例如BCMA)的两个不同表位具有特异性的胞外结合结构域的CAR。

[0114] 术语“T细胞”和“T淋巴细胞”在本文中可互换并且同义地使用。如本文所用,T细胞包括胸腺细胞、初始T淋巴细胞、未成熟T淋巴细胞、成熟T淋巴细胞、静息T淋巴细胞或活化T淋巴细胞。T细胞可以是T辅助(Th)细胞,例如T辅助1(Th1)或T辅助2(Th2)细胞。T细胞可以是辅助T细胞(HTL;CD4+T细胞)CD4+T细胞、细胞毒性T细胞(CTL;CD8+T细胞)、肿瘤浸润细胞毒性T细胞(TIL;CD8+T细胞)、CD4+CD8+T细胞、或任何其他T细胞亚群。适用于在特定实施例中使用的其他说明性T细胞群体包括初始T细胞和记忆T细胞。还包括“NKT细胞”,它是指表达半不变 $\alpha\beta$ T细胞受体,但也表达典型地与NK细胞相关的各种分子标志物(例如NK1.1)的特殊T细胞群体。NKT细胞包括NK1.1+和NK1.1-,以及CD4+、CD4-、CD8+和CD8-细胞。NKT细胞上的TCR是独特的,因为它识别MHC I样分子CD1d呈递的糖脂抗原。NKT细胞可以具有保护作用或有害作用,因为它们能够产生促进炎症或免疫耐受的细胞因子。还包括“ γ - δ T细胞(γ δ T细胞)”,其是指一个特殊群体,是在其表面具有独特TCR的一小部分T细胞,并且与大多数T细胞不同,其中的TCR由两条糖蛋白链(称为 α -和 β -TCR链)组成, γ δ T细胞中的TCR由一条 γ -链和一条 δ -链组成。 γ δ T细胞可以在免疫监视和免疫调节中发挥作用,并且被发现是IL-17的重要来源并诱导强烈的CD8+细胞毒性T细胞反应。还包括“调节性T细胞”或“Treg”,其是指抑制异常或过度免疫反应并在免疫耐受中起作用的T细胞。Treg典型地是转录因子Foxp3阳性CD4+T细胞,并且也可以包括转录因子Foxp3阴性调节性T细胞(产生IL-10的CD4+T细胞)。

[0115] “西达基奥仑赛”(“cilta-cel”)是嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法,其包含两个被设计以赋予对B细胞成熟抗原(BCMA)的亲合力的靶向BCMA的VHH结构域。cilta-cel可包含用西达基奥仑赛CAR(由慢病毒载体编码的CAR)转导的T淋巴细胞。该CAR靶向人B细胞成熟抗原(抗BCMA CAR)。图2中提供了编码cilta-cel CAR的慢病毒载体的示意图。cilta-cel CAR的氨基酸序列是SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0116] “肿瘤细胞”或“癌细胞”是指体内、离体或组织培养中的癌性细胞、癌前细胞或转化细胞,其具有自发或诱导的表型变化。这些变化不一定涉及新遗传物质的吸收。虽然转化可能由转化病毒感染和新基因组核酸的掺入、外源性核酸的摄取引起,但也可能自发产生或在暴露于致癌物后(从而使内源性基因突变)产生。转化/癌症通过体外、体内和离体的形

态学变化、细胞永生、异常生长控制、病灶形成、增殖、恶性肿瘤、肿瘤特异性标志物水平的调节、侵袭性、合适的动物宿主如裸鼠中的肿瘤生长等来举例说明。

[0117] 术语“表达(express和expression)”意指允许或引起基因或DNA序列中的信息产生。例如,表达可以采取通过激活参与相应基因或DNA序列的转录和翻译的细胞功能来产生蛋白质的形式。DNA序列在细胞中或通过细胞表达以形成“表达产物”如蛋白质。表达产物本身,例如所得蛋白质,也可称为由细胞“表达”。表达产物可表征为胞内、胞外或跨膜。

[0118] 术语“治疗(treat或treatment)”是指治疗性治疗,其中目的是减缓或减轻不期望的生理变化或疾病,或在治疗期间提供有益的或期望的临床结果。有益的或期望的临床结果包括症状的减轻、疾病程度的减小、疾病状态的稳定(即,停止恶化)、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态的改善或缓和、和/或缓解(无论是部分缓解还是完全缓解,以及无论是可检测的还是不可检测的)。“治疗”还可意指与受试者未接受治疗的预期存活相比延长存活。需要治疗的那些受试者包括已经患有不期望的生理变化或疾病的那些受试者以及倾向于患有生理变化或疾病的那些受试者。治疗可涉及治疗剂,在本文中也称为“药物(medicament或medication)”,其可旨在通过其作用帮助实现所感兴趣的有益的或期望的临床结果。治疗剂或药物可以通过许多途径施用于受试者,至少包括静脉内和口服途径。与施用治疗剂或药物有关的术语“静脉内”是指在一个或多个静脉内施用所述治疗剂或药物。与施用治疗剂或药物有关的术语“口服”是指经由口腔通道如口施用所述治疗剂或药物。

[0119] 如本文所用,术语“受试者”是指动物。术语“受试者”和“患者”在本文中的提及受试者时可互换地使用。因此,“受试者”包括作为患者正在治疗疾病或预防疾病的人。本文所述的方法可用于治疗属于任何分类的动物受试者。这样的动物的实例包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于啮齿目(order Rodentia)哺乳动物,如小鼠和仓鼠,以及兔形目(order Logomorpha)哺乳动物,如兔。哺乳动物可以是食肉目(order Carnivora),包括猫科动物(猫)和犬科动物(狗)。哺乳动物可以是偶蹄目(order Artiodactyla),包括牛科动物(牛)和猪科动物(猪),或者奇蹄目(order Perssodactyla),包括马科动物(马)。哺乳动物可以是灵长目(order Primate)、四足猴目(order Ceboide)或猴目(order Simoid)(猴)或类人猿目(order Anthropoid)(人和猿)。在一些实施例中,哺乳动物是人。

[0120] 应用于剂量或量的术语“有效”是指在向有需要的受试者施用后足以产生期望的活性的化合物或药物组合物的量。注意,当施用活性成分的组合时,组合的有效量可以包括或不包括如果单独施用将有效的每种成分的量。所需的确切量将随受试者而变化,取决于受试者的物种、年龄和一般状况,所治疗病症的严重程度,所采用的一种或多种特定药物,施用模式等。

[0121] 与本文所述的组合物结合使用的短语“药学上可接受的”是指这样的组合物的分子实体和其他成分,它们是生理学上可耐受的并且当施用于哺乳动物(例如人)时典型地不产生不良反应。优选地,术语“药学上可接受的”意指由美国联邦政府或州政府的监管机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出用于哺乳动物,并且更特别地用于人。

[0122] 与本文的治疗方法结合使用的术语“疗法线”是指计划的治疗程序的一个或多个周期,其可能由单一药剂疗法或组合疗法的一个或多个计划周期以及以计划的方式施用的治疗顺序组成。例如,诱导疗法然后自体干细胞移植然后维持的计划治疗方法是一种疗法线。当由于疾病进展、复发或毒性而将计划的疗程修改为包括其他治疗剂或药物(单独或组

合)时,认为已经开始了新的疗法线。当计划的疗法后观察期由于需要对疾病进行另外的治疗而中断时,也认为已经开始了新的疗法线。

[0123] 与本文中用特定治疗剂或药物或疗法线治疗结合使用的术语“难治性的”是指对所述治疗剂或药物或疗法线无反应的疾病或疾病受试者。短语“难治性骨髓瘤”是指在主要或挽救疗法时无反应或在最后一次疗法的60天内进展的多发性骨髓瘤。

[0124] 短语“无反应性疾病”是指在疗法中不能达到最小反应或发展为疾病进展。

[0125] “增强”或“促进”或“增加”或“扩大”或“改善”通常是指与媒介物或对照分子/组合物引起的反应相比,本文考虑的组合物产生、引发或引起更大生理反应(即下游效应)的能力。可测量的生理反应可以包括T细胞扩增、活化、效应子功能、持久性的增加和/或癌细胞死亡杀伤能力的增加,以及根据本领域的理解和本文的描述显而易见的那些。在某些实施例中,“增加的”或“增强的”量可以是“统计学上显著的”量,并且可以包括由媒介物或对照组合物产生的反应的1.1倍、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍或更多倍(例如500倍、1000倍)(包括其间并且大于1的所有整数和小数点,例如1.5、1.6、1.7、1.8等)的增加。

[0126] “减少”或“减低”或“减轻”或“降低”或“减弱”通常是指与媒介物或对照分子/组合物引起的反应相比,本文考虑的组合物产生、引发或引起更小生理反应(即下游效应)的能力。在某些实施例中,“减少”或“降低的”量可以是“统计学上显著的”量,并且可以包括由媒介物、对照组合物产生的反应(参考反应)或特定细胞系中的反应的1.1倍、1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍或更多倍(例如500倍、1000倍)(包括其间并且大于1的所有整数和小数点,例如1.5、1.6、1.7、1.8等)的减少。

[0127] 本文使用的术语仅用于描述特定实施例的目的,而不旨在限制。如本文所用,不定冠词“一个/种(a/an)”和“该/所述”应被理解为包括复数引用,除非上下文另外明确指出。

[0128] 在整个披露中,本披露的各个方面的范围可以以范围形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本披露范围的不灵活限制。因此,范围的描述应被认为是具有确切披露的所有可能的子范围以及该范围内的单独数值。例如,范围如从1至6的描述应当被认为是具有确切披露的子范围,如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单独数字,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3、和6。作为另一个实例,如95%-99%同一性的范围包括具有95%、96%、97%、98%或99%同一性的一些,并且包括如96%-99%、96%-98%、96%-97%、97%-99%、97%-98%和98%-99%同一性的子范围。无论范围的宽度如何,这都适用。

4.2. 载体

[0129] 可以使用标准重组技术获得编码本申请中描述编码CAR的多核苷酸序列。可从抗体产生细胞如杂交瘤细胞中分离并测序所期望的多核苷酸序列。替代性地,可以使用核苷酸合成仪或PCR技术合成多核苷酸。

[0130] 本披露还提供了包含编码本文披露的CAR的核酸序列的载体。载体可以是例如质粒、粘粒、病毒载体(例如逆转录病毒或腺病毒)或噬菌体。合适的载体和载体制备方法是本领域熟知的(参见例如,Sambrook等人 and Ausubel等人)。

[0131] 除了编码本文披露的CAR的核酸序列之外,载体优选地包含在宿主细胞中提供核酸序列的表达的表达控制序列,如启动子、增强子、聚腺苷酸化信号、转录终止子、内部核糖

体进入位点(IRES)等。示例性表达控制序列是本领域已知的,并且描述于例如Goeddel, Gene Expression Technology:Methods in Enzymology,Vol.185,Academic Press,San Diego,Calif.(1990)中。

[0132] 在一些实施例中,载体包含启动子。被多种潜在宿主细胞识别的大量启动子是众所周知的。选择的启动子可以经由限制酶消化从源DNA除去启动子并将分离的启动子序列插入本申请的载体中而可操作地连接到编码本文披露的CAR的顺反子DNA。来自多种不同来源的大量启动子,包括组成型、诱导型和阻抑型启动子是本领域熟知的。代表性启动子来源包括例如病毒、哺乳动物、昆虫、植物、酵母和细菌,并且来自这些来源的合适启动子是容易获得的,或者可以基于例如来自保藏中心如ATCC以及其他商业或单独来源的可公开获得的序列合成制备。启动子可以是单向的(即,在一个方向上启动转录)或双向的(即,在3'或5'方向上启动转录)。启动子的非限制性实例包括例如T7细菌表达系统、pBAD(araA)细菌表达系统、巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子和RSV启动子。诱导型启动子包括例如Tet系统(美国专利5,464,758和5,814,618)、蜕皮激素诱导型系统(No等人,Proc.Natl.Acad.Sci., 93:3346-3351(1996))、T-REXTM系统(Invitrogen,Carlsbad,CA)、LACSWITCHTM系统(Stratagene,San Diego,CA)和Cre-ERT他莫昔芬诱导型重组酶系统(Indra等人,Nuc.Acid.Res.,27:4324-4327(1999);Nuc.Acid.Res.,28:e99(2000);美国专利7,112,715;以及Kramer和Fussenegger,Methods Mol.Biol,308:123-144(2005))。

[0133] 在一些实施例中,载体包含“增强子”。如本文所用,术语“增强子”是指增加例如与其可操作地连接的核酸序列的转录的DNA序列。增强子可以位于远离核酸序列的编码区许多千碱基,并且可以介导调节因子的结合、DNA甲基化模式或DNA结构的变化。来自多种不同来源的大量增强子是本领域熟知的,并且可作为克隆的多核苷酸或在克隆的多核苷酸内获得(例如,来自保藏中心如ATCC以及其他商业来源或单独来源)。许多包含启动子(如通常使用的CMV启动子)的多核苷酸也包含增强子序列。增强子可以位于编码序列的上游、内部或下游。术语“Ig增强子”是指衍生自增强子区域的增强子元件,该增强子区域定位于免疫球蛋白(Ig)基因座内。这样的Ig增强子包括例如重链(μ)5'增强子、轻链(κ)5'增强子、 κ 和 μ 内含子型增强子、和3'增强子(通常参见Paul W.E.(ed),Fundamental Immunology,3rd Edition,Raven Press,New York(1993),pages 353-363;以及美国专利5,885,827)。

[0134] 在一些实施例中,载体包含“选择性标记基因”。如本文所用,术语“选择性标记基因”是指允许表达核酸序列的细胞在相应的选择剂存在下被特异性选择或针对的核酸序列。合适的选择性标记基因是本领域已知的,并且描述于例如国际专利申请公开W0 1992/08796和W0 1994/28143;Wigler等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,77:3567(1980);O'Hare等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,78:1527(1981);Mulligan和Berg,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,78:2072(1981);Colberre-Garapin等人,J.Mol.Biol.,150:1(1981);Santerre等人,Gene,30:147(1984);Kent等人,Science,237:901-903(1987);Wigler等人,Cell,IP.223(1977);Szybalska和Szybalski,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,48:2026(1962);Lowy等人,Cell,22:817(1980);以及美国专利5,122,464和5,770,359中。

[0135] 在一些实施例中,载体是“附加型表达载体”或“附加体”,其能够在宿主细胞中复制,并且在适当的选择压力存在下作为宿主细胞内的DNA的染色体外区段持续存在(参见例如Conese等人,Gene Therapy,11:1735-1742(2004))。代表性的可商购获得的附加型表达

载体包括但不限于利用爱泼斯坦-巴尔核抗原1 (EBNA1) 和爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 复制起点 (oriP) 的附加型质粒。来自 Invitrogen (Carlsbad, CA) 的载体 pREP4、pCEP4、pREP7 和 pcDNA3.1 和来自 Stratagene (La Jolla, CA) 的 pB-CMV 代表使用 T 抗原和 SV40 复制起点代替 EBNA1 和 oriP 的附加型载体的非限制性实例。

[0136] 在一些实施例中,载体是“整合表达载体”,其可以随机整合到宿主细胞的DNA中或可以包括重组位点以使得表达载体和宿主细胞的染色体DNA中的特定定位点之间能够重组。这样的整合表达载体可以利用宿主细胞染色体的内源性表达控制序列来实现所期望的蛋白质的表达。以位点特异性方式整合的载体的实例包括,例如,来自 Invitrogen (Carlsbad, CA) 的 flp-in 系统的组分 (例如,pcDNATM5/FRT),或 cre-lox 系统,如可以在来自 Stratagene (La Jolla, CA) 的 pExchange-6 核心载体中找到。随机整合到宿主细胞染色体中的载体的实例包括例如来自 Invitrogen (Carlsbad, CA) 的 pcDNA3.1 (在不存在 T 抗原的情况下引入时),以及来自 Promega (Madison, WI) 的 pCI 或 pFN10A (ACT) FLEXITM。

[0137] 在一些实施例中,载体是病毒载体。代表性病毒表达载体包括但不限于基于腺病毒的载体 (例如,可从 Crucell, Inc. (Leiden, The Netherlands) 获得的基于腺病毒的 Per.C6 系统)、基于慢病毒的载体 (例如,来自 Life Technologies (Carlsbad, CA) 的基于慢病毒的 pLP1) 和基于逆转录病毒的载体 (例如,来自 Stratagene (La Jolla, CA) 的 pFB-ERV 加 pCFB-EGSH)。在优选的实施例中,载体是慢病毒载体。

[0138] 在一些实施例中,将包含编码本文披露的 CAR 的核酸的载体引入能够含有异源核酸的宿主细胞中。如本文所用,术语“宿主细胞”意指含有异源核酸的任何细胞。异源核酸可以是载体 (例如,表达载体)。例如,宿主细胞可以是来自任何生物体的细胞,以任何方式选择、修饰、转化、生长、使用或操纵的,用于通过细胞产生物质,例如通过细胞表达基因、DNA 或 RNA 序列、蛋白或酶。可以确定适当的宿主。例如,可以基于载体骨架和所需结果来选择宿主细胞。例如,可以将质粒或粘粒引入原核宿主细胞中以复制几种类型的载体。细菌细胞包括但不限于 DH5 α 、JM109 和 KCB、SURE[®] 感受态细胞和 SOLOPACK Gold 细胞可用作载体复制和/或表达的宿主细胞。另外,细菌细胞如大肠杆菌 LE392 可用作噬菌体病毒的宿主细胞。可用作宿主细胞的真核细胞包括但不限于酵母 (例如,YPH499、YPH500 和 YPH501)、昆虫和哺乳动物。用于复制和/或表达载体的哺乳动物真核宿主细胞的实例包括但不限于 HeLa、NIH3T3、Jurkat、293、COS、CHO、Saos 和 PC12。优选地,宿主细胞是可以含有表达载体的细胞。在优选的实施例中,宿主细胞是可以容易且可靠地生长、具有相当快的生长速率、具有良好表征的表达系统、并且可以容易且有效地转化或转染的那些。宿主细胞可以是真核细胞,例如植物、动物、真菌或藻类,或者可以是原核细胞,例如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体例如人分离的。宿主细胞可以是粘附细胞或悬浮细胞,即在悬浮液中生长的细胞。合适的宿主细胞是本领域已知的,包括例如 DH5 α 大肠杆菌细胞、中国仓鼠卵巢细胞、猴 VERO 细胞、COS 细胞、HEK 293 细胞等。在优选的实施例中,宿主细胞是 HEK 293 细胞。在一些实施例中,HEK 293 细胞衍生自 ATCC SD-3515 系。在一些实施例中,HEK 293 细胞衍生自 IU-VPF MCB 系。在一些实施例中,HEK 293 细胞衍生自 IU-VPF MWCB 系。在一些实施例中,宿主细胞可以是外周血淋巴细胞 (PBL)、外周血单个核细胞 (PBMC) 或自然杀伤细胞 (NK)。优选地,宿主细胞是自然杀伤 (NK) 细胞。更优选地,宿主细胞是 T 细胞。

[0139] 为了扩增或复制重组表达载体,宿主细胞可以是原核细胞,例如 DH5 α 细胞。为了从

病毒表达载体产生病毒,宿主细胞可以是真核细胞,例如HEK 293细胞。为了产生重组CAR,宿主细胞可以是哺乳动物细胞。哺乳动物宿主细胞优选地是人细胞。宿主细胞可以是任何细胞类型,可以源自任何类型的组织,并且可以处于任何发育阶段。用于选择合适的哺乳动物宿主细胞的方法和用于转化、培养、扩增、筛选和纯化细胞的方法是本领域已知的。

[0140] 在一些实施例中,本披露提供了表达编码本文所述CAR的核酸序列的分离的宿主细胞。

[0141] 在一些实施例中,宿主细胞是T细胞。本披露的T细胞可以是任何T细胞,如培养的T细胞,例如原代T细胞,或来自培养的T细胞系的T细胞,或从哺乳动物获得的T细胞。如果从哺乳动物获得,T细胞可从多种来源获得,包括但不限于血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或流体。也可以富集或纯化T细胞。T细胞优选地为人T细胞(例如分离自人)。T细胞可以是任何发育阶段,包括但不限于CD4+/CD8+双阳性T细胞、CD4+辅助T细胞,例如Th和Th2细胞,CD8+T细胞(例如细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润细胞、记忆T细胞、初始T细胞等。在一个实施例中,T细胞是CD8+T细胞或CD4+T细胞。T细胞系可从例如美国典型培养物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)和德国微生物和细胞培养物保藏中心(DSMZ)获得,并且包括例如Jurkat细胞(ATCC TIB-152)、Sup-T1细胞(ATCC CRL-1942)、RPMI 8402细胞(DSMZ ACC-290)、Karpas 45细胞(DSMZ ACC-545)及其衍生物。

[0142] 在一些实施例中,宿主细胞是自然杀伤(NK)细胞。NK细胞是一类在先天性免疫系统中起作用的细胞毒性淋巴细胞。NK细胞被定义为大颗粒淋巴细胞并构成从共同淋巴祖细胞分化的第三类细胞,该共同的淋巴祖细胞也产生B淋巴细胞和T淋巴细胞(参见,例如, Immunobiology, 5th ed., Janeway等人, eds., Garland Publishing, New York, NY (2001))。NK细胞在骨髓、淋巴结、脾脏、扁桃体和胸腺中分化和成熟。成熟后,NK细胞作为具有独特细胞毒性颗粒的大淋巴细胞进入循环。NK细胞能够识别和杀死一些异常细胞,例如一些肿瘤细胞和病毒感染的细胞,并且被认为在针对胞内病原体的先天性免疫防御中是重要的。如上文相对于T细胞所述,NK细胞可以是任何NK细胞,如培养的NK细胞,例如原代NK细胞,或来自培养的NK细胞系的NK细胞,或从哺乳动物获得的NK细胞。如果从哺乳动物获得,NK细胞可从多种来源获得,包括但不限于血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或流体。也可以富集或纯化NK细胞。NK细胞优选地为人NK细胞(例如分离自人)。NK细胞系可从例如美国典型培养物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)获得,并包括例如NK-92细胞(ATCC CRL-2407)、NK92MI细胞(ATCC CRL-2408)及其衍生物。

[0143] 编码本文披露的CAR的核酸序列可以通过“转染”、“转化”或“转导”引入细胞中。如本文所用,“转染”、“转化”或“转导”是指通过使用物理或化学方法将一个或多个外源多核苷酸引入宿主细胞。

[0144] 术语“转化”意指将一种或多种外源多核苷酸引入已具有转化能力的细菌细胞中,例如通过使用二甲基亚砜、二价阳离子(如钙)或聚乙二醇。许多转化技术是本领域已知的并且包括热休克和电休克。

[0145] 术语“转染”意指使用重组DNA技术将“外来”(即,外源性或胞外)核酸引入细胞中。术语“基因修饰”意指将“外来”(即,外源性或胞外)基因、DNA或RNA序列引入宿主细胞,使得宿主细胞将表达引入的基因或序列以产生所需的物质,典型地是由引入的基因或序列编码的蛋白质或酶。引入的基因或序列也可称为“克隆”或“外来”基因或序列,可包括与编码嵌

合抗原受体的多核苷酸可操作地连接的调节或控制序列,如起始序列、终止序列、启动子序列、信号序列、分泌序列或细胞遗传机制使用的其他序列。基因或序列可以包括非功能序列或没有已知功能的序列。接收并表达引入的DNA或RNA的宿主细胞已“基因工程化”。引入宿主细胞的DNA或RNA可以来自任何来源,包括与宿主细胞相同属或物种的细胞,或来自不同属或物种的细胞。许多转染技术是本领域已知的,并且包括例如磷酸钙DNA共沉淀(参见例如Murray E.J. (ed.), *Methods in Molecular Biology*, Vol.7, *Gene Transfer and Expression Protocols*, Humana Press (1991)); DEAE-右旋糖酐;电穿孔;阳离子脂质体介导的转染;钨颗粒促进的微粒轰击(Johnston, *Nature*, 346:776-777 (1990));和磷酸锆DNA共沉淀(Brash等人, *Mol. Cell Biol.*, 7:2031-2034 (1987))。

[0146] 术语“转导”意指使用病毒载体将外来核酸引入细胞中。噬菌体或病毒载体可以经由感染性病毒颗粒的转导引入宿主细胞中。所述感染性病毒颗粒可以在合适的包装细胞中生长,其中许多包装细胞是可商购的并且是本领域已知的。

[0147] 术语“调节元件”是指控制核酸序列表达的某些方面的任何顺式作用遗传元件。在一些实施例中,术语“启动子”基本上包含启动转录所需的最小序列。在一些实施例中,术语“启动子”包括启动转录的序列,并且,另外还包括可以上调或下调转录的序列,通常分别称为“增强子元件”和“阻遏子元件”。

4.3. 抗体和衍生的蛋白质

[0148] 制备抗体的合适方法是本领域已知的。例如,标准杂交瘤方法描述于,例如, **Köhler** 和 **Milstein**, *Eur. J. Immunol.*, 5, 511-519 (1976), **Harlow** 和 **Lane** (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988), 和 **C.A. Janeway** 等人 (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, N.Y. (2001)。替代性地,其他方法,如EBV-杂交瘤方法(**Haskard**和**Archer**, *J. Immunol. Methods*, 74(2), 361-67 (1984), 以及 **Roder** 等人, *Methods Enzymol.*, 121, 140-67 (1986)), 和噬菌体载体表达系统(参见,例如, **Huse** 等人, *Science*, 246, 1275-81 (1989))是本领域已知的。另外,在非人动物中产生抗体的方法描述于例如,美国专利号5,545,806、5,569,825和5,714,352,以及美国专利申请公开号2002/0197266A1中。

[0149] 噬菌体展示也可用于生成抗体。在这方面,编码抗体的抗原结合可变(V)结构域的噬菌体文库可以使用标准分子生物学和重组DNA技术生成(参见,例如, **Sambrook** 等人,同上,和 **Ausubel** 等人,同上)。选择编码具有所需特异性的可变区的噬菌体以与所需抗原特异性结合,并重构包含所选可变结构域的完整或部分抗体。将编码重构抗体的核酸序列引入合适的细胞系(如用于杂交瘤产生的骨髓瘤细胞)中,使得具有单克隆抗体特征的抗体被细胞分泌(参见,例如, **Janeway** 等人,同上, **Huse** 等人,同上,以及美国专利号6,265,150)。

[0150] 本披露的实施例的抗体、多肽和蛋白质(包括功能部分和功能变体)可以进行翻译后修饰。它们可以被糖基化、酯化、N-酰化、酰胺化、羧化、磷酸化、经由例如二硫桥环化、或转化成酸加成盐。在一些实施例中,它们是二聚的或聚合的、或缀合的。

[0151] 本披露的实施例的抗体、多肽和/或蛋白质(包括其功能部分和功能变体)可以通过本领域已知的方法获得。从头合成多肽和蛋白质的合适的方法描述于以下参考文献中,如 **Chan** 等人, *Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000; *Peptide and Protein Drug Analysis*, ed. **Reid, R.**, Marcel

Dekker, Inc., 2000; 和 Epitope Mapping, ed. Westwood 等人, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2001。此外, 可以使用本文所述的核酸使用标准重组方法重组产生多肽和蛋白质。参见, 例如, Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 2001; 以及 Ausubel 等人, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994。另外, 本披露的一些抗体、多肽和蛋白质 (包括其功能部分和功能变体) 可以从来源 (如植物、细菌、昆虫、哺乳动物等) 中分离和/或纯化。分离和纯化的方法是本领域已知的。替代性地, 本文所述的抗体、多肽和/或蛋白质 (包括其功能部分和功能变体) 可以商业合成。在这方面, 抗体、多肽和蛋白质可以是合成的、重组的、分离的和/或纯化的。

4.4. 嵌合抗原受体

[0152] 国际专利公开号 WO 2018/028647 通过引用以其全文并入本文。美国专利公开号 2018/0230225 通过引用以其全文并入本文。国际专利申请号 PCT/CN2020/133598 通过引用以其全文并入本文。

[0153] 本披露提供了用表达嵌合抗原受体 (CAR) 的细胞治疗受试者的方法。CAR 包含含有一个或多个单域抗体的胞外抗原结合结构域。在各种实施例中, 提供了一种靶向 BCMA 的 CAR (本文中也称为“BCMA CAR”), 其包含多肽, 该多肽含有: (a) 包含抗 BCMA 结合部分的胞外抗原结合结构域; (b) 跨膜结构域; 和 (c) 胞内信号传导结构域。在一些实施例中, 抗 BCMA 结合部分是骆驼科的、嵌合的、人的或人源化的。在一些实施例中, 胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞 (如 T 细胞) 的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中, 初级胞内信号传导结构域衍生自 CD4。在一些实施例中, 初级胞内信号传导结构域衍生自 CD3 ζ 。在一些实施例中, 胞内信号传导结构域包含共刺激信号传导结构域。在一些实施例中, 共刺激信号传导结构域源自共刺激分子, 该共刺激分子选自由以下组成的组: CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83 的配体及其组合。在某些实施例中, 共刺激信号传导结构域衍生自 CD137。

[0154] 在一些实施例中, BCMA CAR 进一步包含位于胞外抗原结合结构域的 C 末端与跨膜结构域的 N 末端之间的铰链结构域 (如 CD8 α 铰链结构域)。在一些实施例中, BCMA CAR 进一步包含位于多肽的 N 末端的信号肽 (如 CD8 α 信号肽)。在一些实施例中, 多肽从 N 末端到 C 末端包含: CD8 α 信号肽、胞外抗原结合结构域、CD8 α 铰链结构域、CD28 跨膜结构域、衍生自 CD28 的第一共刺激信号传导结构域、衍生自 CD137 的第二共刺激信号传导结构域和衍生自 CD4 的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中, 多肽从 N 末端到 C 末端包含: CD8 α 信号肽、胞外抗原结合结构域、CD8 α 铰链结构域、CD8 α 跨膜结构域、衍生自 CD137 的第二共刺激信号传导结构域和衍生自 CD3 ζ 的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中, BCMA CAR 是单特异性的。在一些实施例中, BCMA CAR 是单价的。

[0155] 本申请还提供了具有两个或更多个 (包括但不限于 2、3、4、5、6 或更多个中的任一) 与抗原如 BCMA 特异性结合的结合部分的 CAR。在一些实施例中, 一个或多个结合部分是抗原结合片段。在一些实施例中, 一个或多个结合部分包含单域抗体。在一些实施例中, 一个或多个结合部分包含 VHH。

[0156] 在一些实施例中, CAR 是包含多肽的多价 (例如二价、三价或更高价数) CAR, 该多肽

包含：(a) 胞外抗原结合结构域，其包含多个（例如至少约2、3、4、5、6或更多个中的任一个）与抗原（如肿瘤抗原）特异性结合的结合部分；(b) 跨膜结构域；和(c) 胞内信号传导结构域。

[0157] 在一些实施例中，结合部分如VHH（包括多个VHH，或第一VHH和/或第二VHH）是骆驼科的、嵌合的、人的或人源化的。在一些实施例中，结合部分或VHH经由肽键或肽接头彼此连接。在一些实施例中，每个肽接头长度不超过约50（例如不超过约35、25、20、15、10或5中任一个）个氨基酸。

[0158] 在一些实施例中，第一BCMA结合部分和/或第二BCMA结合部分是抗BCMA VHH。在一些实施例中，第一BCMA结合部分是第一抗BCMA VHH，并且第二BCMA结合部分是第二抗BCMA VHH。

[0159] 在一些实施例中，第一抗BCMA结合部分包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)。在一些实施例中，第一抗BCMA结合部分包含含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)。在一些实施例中，第一抗BCMA结合部分包含含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3)。在一些实施例中，第一BCMA结合部分包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。在一些实施例中，第一BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:10的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中，第一抗BCMA结合部分包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:2中的一个或多个或者全部。这些序列对应于cilta-cel中存在的序列。

[0160] 在一些实施例中，第二BCMA结合部分包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)。在一些实施例中，第二BCMA结合部分包含含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)。在一些实施例中，第二BCMA结合部分包含含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3)。在一些实施例中，第二BCMA结合部分包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在一些实施例中，第二BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中，第二抗BCMA结合部分包含SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:4中的一个或多个或者全部。这些序列对应于cilta-cel中存在的序列。

[0161] 在一些实施例中，第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分经由肽接头彼此连接。在一些实施例中，肽接头包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施例中，肽接头包含由SEQ ID NO:11的核酸序列编码的多肽。

[0162] 在一些实施例中，CAR进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域（如CD8 α 铰链结构域）。在一些实施例中，CAR进一步包含位于多肽的N末端的信号肽（如CD8 α 信号肽）。

[0163] 不希望受理论束缚，多价的CAR或包含含有第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分的胞外抗原结合结构域的那些CAR可特别适用于经由不同抗原结合位点的协同结合靶向多聚体抗原，或适用于增强对抗原的结合亲和力或亲合力。改善的亲合力可以允许使实现治疗效果所需的CAR-T细胞的剂量显著降低，如范围为 4.0×10^4 至 1.0×10^6 个CAR-T细胞/千克受试者质量，或总共 3.0×10^6 至 1.0×10^8 个CAR-T表达细胞的剂量。单价CAR，如bb2121，可能需要以这些量的5至10倍给药以实现相当的效果。在各种实施例中，降低的剂量范围可以提供细胞因子释放综合征(CRS)和CAR-T疗法的其它潜在危险副作用的显著减少。

[0164] 本文所述的CAR中的各种结合部分（例如，包含第一BCMA结合部分和第二BCMA结合

部分的胞外抗原结合结构域)可经由肽接头彼此连接。连接不同结合部分(如VHH)的肽接头可以相同或不同。CAR的不同结构域也可以经由肽接头彼此连接。在一些实施例中,结合部分(如VHH)彼此直接连接而无需任何肽接头。

[0165] 本文所述的CAR中的肽接头可以具有任何合适的长度。在一些实施例中,肽接头的长度为至少约以下中的任一个:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、75、100个或更多个氨基酸。在一些实施例中,肽接头的长度为不超过约以下中的任一个:100、75、50、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5个或更少个氨基酸。在一些实施例中,肽接头的长度为以下中的任一个:约1个氨基酸至约10个氨基酸、约1个氨基酸至约20个氨基酸、约1个氨基酸至约30个氨基酸、约5个氨基酸至约15个氨基酸、约10个氨基酸至约25个氨基酸、约5个氨基酸至约30个氨基酸、约10个氨基酸至约30个氨基酸长、约30个氨基酸至约50个氨基酸、约50个氨基酸至约100个氨基酸或约1个氨基酸至约100个氨基酸。

[0166] 本申请的CAR包含可以直接或间接与胞外抗原结合结构域连接的跨膜结构域。

[0167] CAR可以包含T细胞活化部分。T细胞活化部分可以是衍生自或获得自任何合适分子的任何合适部分。在一个实施例中,例如,T细胞活化部分包含跨膜结构域。跨膜结构域可以是衍生自或获得自本领域已知的任何分子的任何跨膜结构域。例如,跨膜结构域可以获得自或衍生自CD8 α 分子或CD28分子。不希望受理论束缚,CD8是跨膜糖蛋白,其作为T细胞受体(TCR)的共受体,并且主要在细胞毒性T细胞的表面表达。CD8的最常见形式作为由CD8 α 和CD8 β 链组成的二聚体存在。CD28在T细胞上表达并提供T细胞活化所需的共刺激信号。CD28是CD80(B7.1)和CD86(B7.2)的受体。在优选的实施例中,CD8 α 和CD28是人的。

[0168] 除了跨膜结构域之外,T细胞活化部分可以进一步包含胞内(intracellular,即cytoplasmic)T细胞信号传导结构域。细胞间T细胞信号传导结构域可以获得自或衍生自CD28分子、CD3 ζ 分子或其修饰形式、人Fc受体 γ (FcR γ)链、CD27分子、OX40分子、4-1BB分子或本领域已知的其他胞内信号传导分子。不希望受理论束缚:(1)CD28是T细胞共刺激中重要的T细胞标志物;(2)CD3 ζ 与TCR缔合以产生信号,并含有基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM);并且(3)4-1BB,也称为CD137,将强效共刺激信号传递给T细胞,促进T淋巴细胞分化并且增强T淋巴细胞的长期存活。在优选的实施例中,CD28、CD3 ζ 、4-1BB、OX40和CD27是人的。

[0169] 由本文披露的核酸序列编码的CAR的T细胞活化结构域可以包含任意组合的任一个前述跨膜结构域和任一个或多个前述细胞间T细胞信号传导结构域。例如,本文披露的核酸序列可以编码包含CD28跨膜结构域以及CD28和CD3 ζ 的胞内T细胞信号传导结构域的CAR。替代性地,例如,本文披露的核酸序列可以编码包含CD8 α 跨膜结构域和CD28、CD3 ζ 、Fc受体 γ (FcR γ)链和/或4-1BB的胞内T细胞信号传导结构域的CAR。

[0170] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于所述多肽N末端的信号肽。在一些实施例中,信号肽衍生自CD8 α (CD8 α SP)。在一些实施例中,信号肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在一些实施例中,信号肽包含由SEQ ID NO:9的核酸序列编码的多肽。

[0171] 在一些实施例中,跨膜结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。在一些实施例中,跨膜结构域包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的多肽。

[0172] 在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞的初级胞内信号传导结

构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含至少一个共刺激信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:16的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的多肽。

[0173] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域。在一些实施例中,铰链结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施例中,铰链结构域包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的多肽。

[0174] 在一些实施例中,CAR包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:23中的一个或多个或全部。在一个实施例中,CAR包含SEQ ID NO:17。在一些实施例中,CAR包含由SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15和SEQ ID NO:16中的一个或多个或全部的核酸序列编码的多肽。

4.5. 免疫效应细胞组合物

[0175] “免疫效应细胞”是指能发挥免疫效应子功能的免疫细胞。在一些实施例中,免疫效应细胞至少表达Fc γ RIII,并且发挥ADCC效应子功能。介导ADCC的免疫效应细胞的实例包括外周血单个核细胞(PBMC)、自然杀伤(NK)细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞、嗜中性粒细胞、和嗜酸性粒细胞。在一些实施例中,免疫效应细胞是T细胞。在一些实施例中,T细胞是自体T细胞。在一些实施例中,T细胞是同种异体T细胞。在一些实施例中,T细胞是CD4⁺/CD8⁻、CD4⁻/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD4⁻/CD8⁻、或其组合。在一些实施例中,T细胞在表达CAR并与靶细胞(如CD20⁺或CD19⁺肿瘤细胞)结合后产生IL-2、TFN和/或TNF。在一些实施例中,CD8⁺T细胞在表达CAR并与靶细胞结合后裂解抗原特异性靶细胞。

[0176] 将载体引入免疫效应细胞的生物方法包括使用DNA和RNA载体。病毒载体已成为用于将基因插入哺乳动物例如人细胞的最广泛使用的方法。用于将载体引入免疫效应细胞的化学方法包括胶体分散系统,如大分子复合物、纳米胶囊、微球、珠和基于脂质的系统,包括水包油乳剂、胶束、混合胶束和脂质体。用作体外递送媒介物的示例性胶体系统是脂质体(例如,人工膜囊泡)。

[0177] 本文提供了包含 3.0×10^7 至 1.0×10^8 个CAR-T细胞的剂型,这些CAR-T细胞包含含有多肽的CAR,该多肽包含:(a)胞外抗原结合结构域,其包含与BCMA的第一表位特异性结合的第一BCMA结合部分和与BCMA的第二表位特异性结合的第二BCMA结合部分;(b)跨膜结构域;和(c)胞内信号传导结构域,其中第一表位和第二表位不同。在一些实施例中,提供了包含 3.0×10^7 至 1.0×10^8 个工程化免疫效应细胞(如T细胞)的剂型,这些工程化免疫效应细胞包含含有多肽的CAR,该多肽包含:(a)胞外抗原结合结构域,其包含与BCMA的第一表位特异性结合的第一抗BCMA VHH,和与BCMA的第二表位特异性结合的第二抗BCMA VHH;(b)跨膜结构域;和(c)胞内信号传导结构域,其中第一表位和第二表位不同。在某些实施例中,剂型包含 3.0×10^7 至 4.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 3.5×10^7 至 4.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 4.0×10^7 至 5.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 4.5×10^7 至 5.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 5.0×10^7 至 $6.0 \times$

10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 5.5×10^7 至 6.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 6.0×10^7 至 7.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 6.5×10^7 至 7.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 7.0×10^7 至 8.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 7.5×10^7 至 8.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 8.0×10^7 至 9.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 8.5×10^7 至 9.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 9.0×10^7 至 1.0×10^8 个CAR-T细胞。

[0178] 在一些实施例中,本文所述的CAR-T剂型的细胞群体包含T细胞或T细胞群体,例如在分化的不同阶段。T细胞分化的阶段包括从分化程度最低到分化程度最高的初始T细胞、干中央记忆T细胞、中央记忆T细胞、效应记忆T细胞和终末效应T细胞。在抗原暴露后,初始T细胞增殖并分化为记忆T细胞,例如干中央记忆T细胞和中央记忆T细胞,其然后分化为效应记忆T细胞。在接受适当的T细胞受体、共刺激信号和炎症信号后,记忆T细胞进一步分化为终末效应T细胞。参见例如,Restifo. Blood. 124.4 (2014): 476-77; 和Joshi等人 J. Immunol. 180.3 (2008): 1309-15。

[0179] 初始T细胞可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95-。干中央记忆T细胞(Tscm)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95+。中央记忆T细胞(Tcm)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7+、CD62L+、CD45RO+、CD95+。效应记忆T细胞(Tem)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7-、CD62L-、CD45RO+、CD95+。终末效应T细胞(Teff)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7-、CD62L-、CD45RO-、CD95+。参见例如,Gattinoni等人 Nat. Med. 17 (2011): 1290-7; 和Flynn等人 Clin. Translat. Immunol. 3 (2014): e20。

4.6. 药物组合物和制剂

[0180] 本申请进一步提供了药物组合物,其包含本披露的任一种抗BCMA抗体,或包含如本文所述的任一种CAR(如BCMA CAR)的任一种工程化免疫效应细胞,和药学上可接受的载剂。药物组合物可通过将本文所述的具有期望的纯度的任何免疫效应细胞与任选的药学上可接受的载剂、赋形剂或稳定剂(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))混合以冻干制剂或水溶液形式来制备。在某些实施例中,CAR-T细胞的药物组合物进一步包含选自二甲基亚砜或右旋糖酐-40的赋形剂。

[0181] 本文所述的组合物可以作为包含一种或多种载剂的药物组合物的一部分施用。载剂的选择将部分由表达本文披露的CAR的特定核酸序列、载体或宿主细胞,以及用于施用表达本文披露的CAR的核酸序列、载体或宿主细胞的特定方法决定。因此,存在本披露的药物组合物的多种合适的制剂。

[0182] 例如,药物组合物可含有防腐剂。合适的防腐剂可包括例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯扎氯铵。可以任选地使用两种或更多种防腐剂的混合物。防腐剂或其混合物典型地以按总组合物的重量计约0.0001%至约2%的量存在。

[0183] 另外,可以在组合物中使用缓冲剂。合适的缓冲剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾和各种其他酸和盐。可以任选地使用两种或更多种缓冲剂的混合物。缓冲剂或其混合物典型地以按总组合物的重量计约0.001%至约4%的量存在。

[0184] 可以将包含编码本文披露的CAR的核酸序列或表达本文披露的CAR的宿主细胞的组合物配制为包合复合物,如环糊精包合复合物,或脂质体。脂质体可用于将宿主细胞(例

如T细胞或NK细胞)或本文披露的核酸序列靶向特定组织。脂质体也可用于增加本文披露的核酸序列的半衰期。许多方法可用于制备脂质体,如描述于例如Szo ka等人, Ann.Rev.Biophys.Bioeng.,9:467(1980),和美国专利4,235,871;4,501,728;4,837,028;和5,019,369中的那些。组合物可以采用定时释放递送系统、延迟释放递送系统和持续释放递送系统,使得本文披露的组合物的递送发生在待治疗部位的致敏之前,并且有足够的时间引起待治疗部位的致敏。许多类型的释放递送系统是可行的并且是本领域普通技术人员已知的。这样的系统可避免组合物的重复施用,从而增加对受试者和医师的便利性,并且可特别适用于本披露的某些组合物实施例。

[0185] 在某些实施例中,CAR-T细胞以约 1.0×10^5 至 2.0×10^5 个细胞/kg、 1.5×10^5 至 2.5×10^5 个细胞/kg、 2.0×10^5 至 3.0×10^5 个细胞/kg、 2.5×10^5 至 3.5×10^5 个细胞/kg、 3.0×10^5 至 4.0×10^5 个细胞/kg、 3.5×10^5 至 4.5×10^5 个细胞/kg、 4.0×10^5 至 5.0×10^5 个细胞/kg、 4.5×10^5 至 5.5×10^5 个细胞/kg、 5.0×10^5 至 6.0×10^5 个细胞/kg、 5.5×10^5 至 6.5×10^5 个细胞/kg、 6.0×10^5 至 7.0×10^5 个细胞/kg、 6.5×10^5 至 7.5×10^5 个细胞/kg、 7.0×10^5 至 8.0×10^5 个细胞/kg、 7.5×10^5 至 8.5×10^5 个细胞/kg、 8.0×10^5 至 9.0×10^5 个细胞/kg、 8.5×10^5 至 9.5×10^5 个细胞/kg、 9.0×10^5 至 1.0×10^6 个细胞/kg的剂量配制。在优选的实施例中,剂量以大约 0.75×10^6 个细胞/kg配制。在某些实施例中,CAR-T细胞以少于 1.0×10^8 个细胞/受试者的剂量配制。

4.7. 治疗受试者的方法

[0186] 本申请进一步涉及用于在细胞免疫疗法中使用的方法和组合物。在一些实施例中,细胞免疫疗法用于治疗受试者的癌症,包括但不限于血液恶性肿瘤和实体瘤。在一些实施例中,受试者是人。在一些实施例中,这些方法适用于治疗成人和儿科群体,包括所有年龄亚组,并且可用作任何治疗线,包括第一线或后续线。

[0187] 本文所述的任何抗BCMA VHH、CAR和工程化免疫效应细胞(如CAR-T细胞)可用于在治疗癌症的方法中使用。在一些实施例中,免疫效应细胞是自体的。在一些实施例中,免疫效应细胞是同种异体的。

[0188] 在某些实施例中,CAR-T细胞以约 1.0×10^5 至 2.0×10^5 个细胞/kg、 1.5×10^5 至 2.5×10^5 个细胞/kg、 2.0×10^5 至 3.0×10^5 个细胞/kg、 2.5×10^5 至 3.5×10^5 个细胞/kg、 3.0×10^5 至 4.0×10^5 个细胞/kg、 3.5×10^5 至 4.5×10^5 个细胞/kg、 4.0×10^5 至 5.0×10^5 个细胞/kg、 4.5×10^5 至 5.5×10^5 个细胞/kg、 5.0×10^5 至 6.0×10^5 个细胞/kg、 5.5×10^5 至 6.5×10^5 个细胞/kg、 6.0×10^5 至 7.0×10^5 个细胞/kg、 6.5×10^5 至 7.5×10^5 个细胞/kg、 7.0×10^5 至 8.0×10^5 个细胞/kg、 7.5×10^5 至 8.5×10^5 个细胞/kg、 8.0×10^5 至 9.0×10^5 个细胞/kg、 8.5×10^5 至 9.5×10^5 个细胞/kg、 9.0×10^5 至 1.0×10^6 个细胞/kg、 1.0×10^6 至 2.0×10^6 个细胞/kg、 1.5×10^6 至 2.5×10^6 个细胞/kg、 2.0×10^6 至 3.0×10^6 个细胞/kg、 2.5×10^6 至 3.5×10^6 个细胞/kg、 3.0×10^6 至 4.0×10^6 个细胞/kg、 3.5×10^6 至 4.5×10^6 个细胞/kg、 4.0×10^6 至 5.0×10^6 个细胞/kg、 4.5×10^6 至 5.5×10^6 个细胞/kg或 5.0×10^6 至 6.0×10^6 个细胞/kg的剂量施用。在优选的实施例中,剂量包含大约 0.75×10^6 个细胞/kg。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 1.0×10^8 个细胞/受试者的剂量施用。

[0189] 在某些实施例中,CAR-T细胞以少于 1.0×10^8 个细胞/受试者的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 3.0 至 4.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞

以约 3.5 至 4.5×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 4.0 至 5.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 4.5 至 5.5×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 5.0 至 6.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 5.5 至 6.5×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 6.0 至 7.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 6.5 至 7.5×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 7.0 至 8.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 7.5 至 8.5×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 8.0 至 9.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 8.5 至 9.5×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 9.0×10^7 至 1.0×10^8 个细胞的剂量施用。

[0190] 在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.693×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.52×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.94×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.709×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.51×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.95×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞在门诊环境中施用。

[0191] 在某些实施例中,在一次或多次静脉内输注中施用CAR-T细胞(例如,以任何前述剂量)。在某些实施例中,所述CAR-T细胞的所述施用是经由单次静脉内输注。在某些实施例中,所述单次静脉内输注使用单袋的所述CAR-T细胞进行施用。在某些实施例中,所述单袋的所述CAR-T细胞的所述施用在所述单袋CAR-T细胞解冻的时间与所述单袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。在某些实施例中,单次静脉内施用使用两袋所述CAR-T细胞进行施用。在某些实施例中,所述两袋的所述CAR-T细胞中的每一袋的所述施用在所述两袋CAR-T细胞中的第一袋解冻的时间与所述第一袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。

[0192] 在某些实施例中,从初始单采到施用CAR-T细胞的时间少于41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166或167天。在某些实施例中,从初始单采到施用CAR-T细胞的时间大于41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166或167天。

[0193] 可以使用标准施用技术,向哺乳动物施用组合物,该组合物包含表达本文披露的CAR编码核酸序列的宿主细胞或包含本文披露的CAR编码核酸序列的载体,这些标准施用技术包括口服、静脉内、腹膜内、皮下、肺、经皮、肌肉、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用。组合物优选适用于肠胃外施用。如本文所用,术语“肠胃外”包括静脉内、肌肉、皮下、直肠、阴道和腹膜内施用。更优选地,通过静脉内、腹膜内或皮下注射使用外周全身递送,向哺乳动物施用组合物。最优选地,组合物通过静脉内输注施用。

[0194] 包含表达本文披露的CAR编码核酸序列的宿主细胞或包含本文披露的CAR编码核酸序列的载体的组合物可以与一种或多种另外的治疗剂一起施用,这些治疗剂可以共施用于哺乳动物。“共同施用”意指以足够接近的时间施用一种或多种另外的治疗剂和包含本文披露的宿主细胞或本文披露的载体的组合物,使得本文披露的CAR可以增强一种或多种另外的治疗剂的效果,或反之亦然。在这方面,可以首先施用包含本文披露的宿主细胞或本文披露的载体的组合物,并且可以其次施用一种或多种另外的治疗剂,或反之亦然。

[0195] 可以将本文所述的表达CAR的细胞和至少一种另外的治疗剂同时(以相同或分开

的组合)、或依序施用。对于依次施用,可以首先施用本文所述的表达CAR的细胞并且可以其次施用另外的药剂,或者可以颠倒施用顺序。

[0196] 在某些实施例中,淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。在某些实施例中,淋巴耗竭方案通过静脉内施用。在某些实施例中,所述淋巴耗竭方案包括施用环磷酰胺或施用氟达拉滨。在某些实施例中,所述环磷酰胺以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。在某些实施例中,所述氟达拉滨以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。在某些实施例中,包括以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用环磷酰胺和以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用氟达拉滨的淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。

[0197] 在某些实施例中,受试者进一步接受桥接疗法,其中所述桥接疗法包括在单采与所述淋巴耗竭方案之间用至少一种桥接药物进行短期治疗,并且其中所述至少一种桥接药物先前已获得受试者的疾病稳定、最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应的结果。在某些实施例中,尽管进行了所述桥接疗法,但受试者的肿瘤负荷增加。在某些实施例中,尽管进行了所述桥接疗法,但受试者的肿瘤负荷增加了大约25%或更多。

[0198] 在某些实施例中,受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前至多大约1小时用包含退热药和抗组胺药的施用前药物治疗。在某些实施例中,所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。在某些实施例中,所述退热药经口服或经静脉内施用于受试者。在某些实施例中,所述退热药以 650mg 与 1000mg 之间的剂量施用于受试者。在某些实施例中,所述抗组胺药包含苯海拉明。在某些实施例中,所述抗组胺药经口服或经静脉内施用于受试者。在某些实施例中,所述抗组胺药以 25mg 与 50mg 之间的剂量或其等效剂量施用。在某些实施例中,所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚,并且所述退热药以 650mg 与 1000mg 之间的剂量经口服或经静脉内施用于受试者,并且其中所述抗组胺药包含苯海拉明,并且所述抗组胺药以 25mg 与 50mg 之间的剂量或其等效剂量经口服或经静脉内施用于受试者。

[0199] 在一些实施例中,该方法进一步包括诊断所述受试者的细胞因子释放综合征(CRS)。在优选的实施例中,根据美国移植和细胞疗法学会(ASTCT),以前为美国血液和骨髓移植学会(ASBMT)共识分级进行诊断。表30中提供了用于CRS诊断的ASTCT共识分级的非限制性总结。在一些实施例中,通过评价IL-6、IL-10、IFN- γ 、C反应蛋白(CRP)和铁蛋白中的一种或多种或全部的水平来评估CRS。

[0200] 在一些实施例中,该方法进一步包括治疗所述受试者的细胞因子释放综合征(CRS)。在一些实施例中,用退热药治疗CRS。在一些实施例中,用抗细胞因子疗法治疗CRS。在一些实施例中,CRS的治疗在输注后超过大约3天发生。在某些实施例中,CRS的治疗在没有显著减少CAR-T细胞体内扩增的情况下发生。在某些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征,而不显著减少所述CAR-T细胞的体内扩增。在某些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在某些实施例中,IL-6R抑制剂是抗体。在某些实施例中,抗体通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。在某些实施例中,IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在某些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。在某些实施例中,抗细胞因子疗法包括施用托珠单抗。在某些实施例中,抗细胞因子疗法包括施用类固醇。在某些实施例中,CRS的治疗包括用除托珠单抗以外的单克隆抗体治疗。在某些实施例中,除托珠单抗以外的抗体靶向细胞因子。在一

些实施例中,除托珠单抗以外的抗体靶向的细胞因子是IL-1。在一些实施例中,靶向IL-1的抗体是阿那白滞素。在一些实施例中,除托珠单抗以外的抗体靶向的细胞因子是TNF α 。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用皮质类固醇。在一些实施例中,CRS的治疗包括使用升压药。在一些实施例中,CRS的治疗包括插管或机械通气。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用环磷酰胺。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用依那西普。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用左乙拉西坦。在一些实施例中,CRS的治疗包括支持性护理。

[0201] 在一些实施例中,该方法进一步包括诊断所述受试者的免疫细胞效应子相关的神经毒性(ICANS)。在一些实施例中,根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)的标准作出诊断。在一些实施例中,根据NCI CTCAE标准5.0版作出诊断。在一些实施例中,根据美国移植和细胞疗法学会(ASTCT)共识分级系统作出诊断。在一些实施例中,实施例具有与ICAN一致的神经毒性。表31中提供了用于ICANS诊断的ASTCT共识分级系统的非限制性总结。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是抗体。在一些实施例中,抗体通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。在一些实施例中,IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用IL-1抑制剂。在一些实施例中,IL-1抑制剂是抗体。在优选的实施例中,IL-1抑制性抗体是阿那白滞素。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用皮质类固醇。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用左乙拉西坦。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用地塞米松。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用甲泼尼龙琥珀酸钠。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用哌替啶。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用托珠单抗、阿那白滞素、皮质类固醇、左乙拉西坦、地塞米松、甲泼尼龙琥珀酸钠或哌替啶中的一种或多种或全部。

[0202] 在一些实施例中,该方法进一步包括诊断所述受试者的血细胞减少。在一些实施例中,血细胞减少包括淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少中的一种或多种或全部。不受理论束缚,3级或4级而非2级或更低的淋巴细胞减少的特征在于淋巴细胞计数小于 0.5×10^9 个细胞/升受试者血样,3级或4级而非2级或更低的中性粒细胞减少的特征在于中性粒细胞计数小于1000个细胞/微升受试者血样,并且3级或4级而非2级或更低血小板减少的特征在于血小板计数小于50,000个细胞/微升受试者血样。在一些实施例中,大于75%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级淋巴细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的淋巴细胞减少。在一些实施例中,大于80%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级淋巴细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的淋巴细胞减少。在一些实施例中,大于85%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级淋巴细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的淋巴细胞减少。在一些实施例中,大于90%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级淋巴细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的淋巴细胞减少。在一些实施例中,大于70%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级中性粒细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的中性粒细胞减少。在一些实施例中,大于75%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级中性粒细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的中性粒细胞减少。在一些实施例中,大于80%

的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级中性粒细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的中性粒细胞减少。在一些实施例中,大于85%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级中性粒细胞减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低的中性粒细胞减少。在一些实施例中,大于30%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级血小板减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低血小板减少。在一些实施例中,大于34%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级血小板减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低血小板减少。在一些实施例中,大于38%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级血小板减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低血小板减少。在一些实施例中,大于42%的在CAR-T细胞施用后患有3级或4级血小板减少的受试者,在CAR-T细胞施用后60天恢复至2级或更低血小板减少。

[0203] 一旦将包含表达本文披露的CAR编码核酸序列的宿主细胞或包含本文披露的CAR编码核酸序列的载体的组合物施用于哺乳动物(例如人),则可以通过本领域已知的任何合适的方法测量CAR的生物活性。根据本文披露的方法,CAR与多发性骨髓瘤细胞上的BCMA结合,并且这些多发性骨髓瘤细胞被破坏。CAR与多发性骨髓瘤细胞表面上的BCMA的结合可以使用本领域已知的任何合适的方法测定,包括例如ELISA和流式细胞术。CAR破坏多发性骨髓瘤细胞的能力可以使用本领域已知的任何合适的方法来测量,如在例如Kochenderfer等人,J.Immunotherapy,32(7):689-702(2009)以及Herman等人J.Immunological Methods,285(1):25-40(2004)中描述的细胞毒性测定法。CAR的生物活性也可通过测定某些细胞因子如CD 107a、IFN γ 、IL-2和TNF的表达来测量。

[0204] 本文所述的方法可用于治疗各种癌症,包括实体癌和液体癌。在某些实施例中,这些方法用于治疗多发性骨髓瘤。本文所述的方法可以在辅助治疗或新辅助治疗中用作第一疗法、第二疗法、第三疗法或与本领域已知的其他类型的癌症疗法(如,化学疗法、手术、辐射、基因疗法、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、靶向疗法、冷冻疗法、超声疗法、光动力疗法、射频消融等)的组合法。

[0205] 在某些实施例中,癌症是多发性骨髓瘤。在某些实施例中,癌症是基于Durie-Salmon分期系统的I期、II期或III期、和/或A期或B期多发性骨髓瘤。在某些实施例中,癌症是基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)公布的国际分期系统的I期、II期或III期多发性骨髓瘤。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是进行性的。

[0206] 在某些实施例中,受试者接受了至少一种先前疗法线的先前治疗。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是蛋白酶体抑制剂(PI)。PI的非限制性实例包括硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是免疫调节药(IMiD)。IMiD的非限制性实例包括来那度胺、泊马度胺和沙利度胺。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是皮质类固醇。皮质类固醇的非限制性实例包括地塞米松和泼尼松。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是烷化剂。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是蒽环素。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是抗CD38抗体。抗CD38抗体的非限制性实例包括达雷妥木单抗、伊沙妥昔单抗和研究抗体TAK-079。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是埃罗妥珠单抗。在某些实施例中,至少一种先前疗法线包括用药物的治疗,该药物是帕比司他。在某

些实施例中,受试者在所述至少一种先前疗法线后复发。在某些实施例中,癌症是硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、地塞米松、泼尼松、烷化剂、达雷妥单抗、伊沙妥昔单抗、TAK-079、埃罗妥珠单抗和帕比司他中的一种或多种或全部难治性的。在某些实施例中,先前疗法线包括手术、放射疗法、或自体移植或同种异体移植、或这样的治疗的任何组合。

[0207] 在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少两种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少三种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少四种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少五种药物难治性的。

[0208] 在一些实施例中,受试者在所述CAR-T细胞的所述施用前具有大约10%与大约30%之间的骨髓浆细胞。

[0209] 在某些实施例中,可以进行骨髓抽吸或活检用于临床评估,或者可以进行骨髓抽吸用于生物标志物评价。在某些实施例中,可以进行临床分期(形态学、细胞遗传学和免疫组织化学或免疫荧光或流式细胞术)。在某些实施例中,可以对骨髓抽吸物的一部分进行免疫表型分析并监测BCMA、CD138阳性多发性骨髓瘤细胞中的检查点配体表达和T细胞上的检查点表达。在某些实施例中,可以使用骨髓抽吸物DNA的下一代测序(NGS)在受试者中监测微量残留病(MRD)。骨髓抽吸物DNA的NGS是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,经由clonoSEQ进行NGS。在某些实施例中,可使用基线骨髓抽吸物来定义骨髓瘤克隆,并且可使用治疗后样品来评价MRD阴性。在某些实施例中,MRD阴性状态可基于可评价的样品。在某些实施例中,可评价的样品是通过以下的一种或多种或全部的那些:校正、质量控制和在特定灵敏度水平下可评价的细胞充分性。在一些实施例中,灵敏度水平为 10^{-6} 。在某些实施例中,灵敏度水平为 10^{-6} ,灵敏度水平为 10^{-5} 。在某些实施例中,灵敏度水平为 10^{-4} 。在某些实施例中,灵敏度水平为 10^{-3} 。

[0210] 在某些实施例中,使用基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)的反应标准评估受试者对治疗方法的反应,该反应标准总结于表2中。在某些实施例中,可将反应分类为严格的完全反应(sCR)。在某些实施例中,可将反应分类为完全反应(CR),其比严格的完全反应(sCR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为很好的部分反应(VGPR),其比完全反应(CR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为部分反应(PR),其比很好的部分反应(VGPR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为最小反应(MR),其比部分反应(PR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为疾病稳定(SD),其比最小反应(MR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为疾病进展(PD),其比疾病稳定更差。

[0211] 在某些实施例中,用于评估基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)的反应标准的测试是血清和尿液中的骨髓瘤蛋白(M-蛋白)测量、针对白蛋白校正的血清钙、骨髓检查、骨骼调查和髓外浆细胞瘤的文件记录。

[0212] 用于血液和尿液中M-蛋白测量的测试的非限制性实例是本领域普通技术人员已知的,并且包含血清定量Ig、血清蛋白电泳(SPEP)、血清免疫固定电泳、血清FLC测定、24小时尿液M蛋白电泳定量(UPEP)、尿液免疫固定电泳和血清 β 2-微球蛋白。

[0213] 计算血液样品中针对白蛋白校正的血清钙以检测高钙血症是本领域普通技术人员已知的。不希望受理论束缚,钙与白蛋白结合并且只有未结合(游离)的钙具有生物活性;因此,必须针对异常白蛋白水平调节血清钙水平(“校正的血清钙”)。

[0214] 在某些实施例中,可进行颅骨、整个脊柱、骨盆、胸部、肱骨、股骨和任何其他骨骼中的任一者或全部的骨骼调查,并在不使用IV造影的情况下通过X射线照相术(“X射线”)或低剂量计算机体层成像(CT)诊断质量扫描进行评价,这两者是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,在施用T细胞之后和在确认疾病进展之前,无论是否有基于症状的临床指示,可以局部进行X射线或CT扫描以记录反应或进展。在某些实施例中,磁共振成像(MRI)可用于评价骨疾病,但不取代骨骼调查。MRI是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,如果除完整的骨骼调查外,在筛选时使用放射性核素骨扫描,则可使用两种方法来记录疾病状态。放射性核素骨扫描是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,放射性核素骨扫描和完整的骨骼调查可以同时进行。在某些实施例中,放射性核素骨扫描可能不取代完整的骨骼调查。在某些实施例中,如果受试者因骨变化而出现由疼痛症状所表现的疾病进展,则可以根据受试者经历的症状,通过骨骼调查或其他放射照相来记录疾病进展。

[0215] 在某些实施例中,可通过临床检查或MRI来记录髓外浆细胞瘤。在某些实施例中,如果没有使用IV造影剂的禁忌症,则可以通过CT扫描记录髓外浆细胞瘤。在某些实施例中,如果CT部分具有足够的诊断质量,则可以通过正电子发射体层成像(PET)扫描和CT扫描的融合来记录髓外浆细胞瘤。在某些实施例中,可以每4周局部进行、测量或评价对受试者髓外疾病的可测量部位的评估,直到发展出确诊的CR或确诊的疾病进展。在某些实施例中,可以每12周进行一次髓外浆细胞瘤的评价。

[0216] 在某些实施例中,为了符合VGPR或PR或MR,现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和可分别减少超过90%或至少50%。在某些实施例中,为了符合疾病进展,现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和必须增加至少50%,或>1cm的先前病灶的最长直径必须增加至少50%(短轴),或必须已发展出新的浆细胞瘤。在某些实施例中,当并未报告所有存在的髓外浆细胞瘤时,为了符合疾病进展,报道的浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和已增加至少50%。在某些实施例中,如果研究治疗干扰免疫固定测定,CR可定义为免疫固定时与多发性骨髓瘤相关的原始M蛋白消失。

[0217] 在某些实施例中,根据疾病负荷或肿瘤负荷的变化评估受试者对治疗方法的反应。疾病负荷或肿瘤负荷代表受试者中可测量疾病的类型。在一些实施例中,可以根据治疗后副蛋白水平的变化来评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,副蛋白是血清中的M-蛋白。在一些实施例中,副蛋白是血清中的M-蛋白。在一些实施例中,根据受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异来评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,根据相对于基线(即相对于施用CAR-T细胞之前)的最大副蛋白减少来评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于28天的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于1个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于3个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于6个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于9个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于12个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。

[0218] 在某些实施例中,通过经由第二剂量的CAR-T细胞的第二静脉内输注的施用来再次治疗受试者。在某些实施例中,再治疗剂量包含 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个CAR-T细胞/千克受

试者质量。在某些实施例中,再治疗剂量包含大约 0.75×10^5 个CAR-T细胞/千克受试者质量。在某些实施例中,受试者在首次输注CAR-T细胞后在最小反应或更好反应的最佳反应后展现疾病进展时经再治疗。在某些实施例中,CAR-T细胞的首次输注和疾病进展的检测之间的时间包含至少六个月。

4.8. 治疗来那度胺难治性受试者的方法

[0219] 在一方面,提供了治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,其中所述受试者患有多发性骨髓瘤并且是来那度胺难治性的。在一些实施例中,受试者已接受用一种、两种或三种先前疗法线的先前治疗。

[0220] 在一些实施例中,多发性骨髓瘤是最后一种疗法线难治性的。在一些实施例中,受试者在所述一种、两种或三种先前疗法线后复发。在一些实施例中,受试者接受了用至少一种先前疗法线的先前治疗,该至少一种先前疗法线包括用来那度胺和至少一种非来那度胺药物的治疗,所述至少一种非来那度胺药物包含以下中的至少一种:蛋白酶体抑制剂、免疫调节药或抗CD38抗体。在一些实施例中,受试者先前没有暴露于BCMA靶向药物。在一些实施例中,受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者接受了用三种先前疗法线的先前治疗。

[0221] 在一些实施例中,受试者接受了用地塞米松、烷化剂或达雷妥木单抗的先前治疗。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是三类药物难治性的。

[0222] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得大约1%与大约100%之间、大约60%与大约100%之间、大约65%与大约100%之间、大约70%与大约100%之间、大约75%与大约100%之间、大约80%与大约100%之间、大约85%与大约100%之间、大约90%与大约100%之间、大约92%与大约100%之间、大约95%与大约100%之间、大约96%与大约100%之间、大约97%与大约100%之间、大约98%与大约100%之间、或大约99%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得大约100%的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约100%之间的比率下有效地获得大约1%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约100%之间的比率下有效地获得大约60%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约92%之间的比率下有效地获得大约65%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约88%之间的比率下有效地获得大约70%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约88%之间的比率下有效地获得大约90%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约83%之间的比率下有效地获得大约100%的肿瘤负荷减少。

[0223] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态或维持所述微量残留病(MRD)状态。

[0224] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-6} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-5} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-4} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-3} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,当在骨髓中评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评价的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地获得在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约2个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或更长时间、或所述CAR-T细胞的所述施用后大约12个月或更长时间的随访时间在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约184天之间的第一随访时间获得。

[0225] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地维持首次获得的微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-5} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-6} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-4} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-3} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评价的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地维持在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约291天之间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约9个月之间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约6个月之间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约3个月之间、或所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约2个月之间的随访时间在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约57天与大约191天之间的第二随访时间有效地维持在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

[0226] 在某些实施例中,通过评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-6} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-5} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-4} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-3} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约291天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约9个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约6个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约2个月之

间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约29天之间的中值随访时间评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约24%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约41%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约61%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约24%与大约61%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约41%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0227] 在某些实施例中,通过评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-6} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-5} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-4} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-3} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约291天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约9个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约6个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约29天之间的中值随访时间评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约64%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约92%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约99%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约64%与大约99%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约92%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0228] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包括:严格的完全反应、完全反应、很好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0229] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天内或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约30天内或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约36天内或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天内或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所

述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约99天内或更长时间有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约99天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约55天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约36天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约30天之前有效地获得首次反应。

[0230] 在某些实施例中,通过评价具有严格的完全反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有完全反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有很好的部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有最小反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0231] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得最小反应或更好反应的最佳反应的比率称为临床受益率。在一些实施例中,所述方法以大约52%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约72%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约87%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约52%与大约87%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约72%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0232] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得部分反应或更好反应的最佳反应的比率称为总体存活率或总体反应率。在一些实施例中,所述方法以大约49%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约69%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约84%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约49%与大约84%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约69%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0233] 在一些实施例中,所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约49%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约69%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约84%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约49%与大

约84%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约69%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0234] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应,即完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约39%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约58%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约76%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约39%与大约76%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约58%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

[0235] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约33%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约52%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约70%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约33%与大约70%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约52%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

[0236] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约87天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约109天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约172天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约237天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约237天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约46天与大约172天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约109天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约87天之前有效地获得所述最佳反应。

[0237] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约270天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约70%与大约99%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约95%的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约7%与大约92%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约63%的比率有效地维持反应。

[0238] 在一些实施例中,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约269天或更早

时间内有效地获得所述首次反应,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约270天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约70%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约95%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约99%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后9个月的随访时间以大约63%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后9个月的随访时间以大约92%或更少的比率有效地维持反应。

[0239] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下进一步有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约18%或更少的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约35%或更少的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约54%或更少的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约18%与大约54%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约35%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

[0240] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约55天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约297天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约62%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约86%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约95%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约62%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约86%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0241] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。在一些实施例中,在首次观察到所述细胞因子释放综合征后7天,细胞因子释放综合征的恢复率是大约90%或更少。在一些实施例中,所

述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约90%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

[0242] 在一些实施例中,免疫效应细胞相关的神经毒性的比率是大约20%或更多。在一些实施例中,所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

4.9. 治疗先前有早期复发的受试者的方法

[0243] 在一方面,提供了治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,其中所述受试者患有多发性骨髓瘤并且先前有过早期复发。术语“先前早期复发”意指根据基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)的反应标准在以下时间的疾病进展:(i)对于已接受自体干细胞移植(ASCT)的参与者,自体干细胞移植(ASCT)治疗时间与所述自体干细胞移植(ASCT)治疗后大约12个月之间;或(ii)对于未接受自体干细胞移植(ASCT)的参与者,开始抗骨髓瘤疗法的时间与开始抗骨髓瘤疗法后大约12个月之间。

[0244] 在一些实施例中,受试者已接受用一种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,所述一种先前疗法线包含用至少两种药物的治疗。在一些实施例中,所述至少两种药物包含蛋白酶体抑制剂和免疫调节药。在一些实施例中,受试者另外用抗CD38抗体进行治疗。在一些实施例中,受试者先前没有暴露于BCMA靶向药物。在一些实施例中,多发性骨髓瘤是至少一种药物难治性的。

[0245] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得大约1%与大约100%之间、大约60%与大约100%之间、大约65%与大约100%之间、大约70%与大约100%之间、大约75%与大约100%之间、大约80%与大约100%之间、大约85%与大约100%之间、大约90%与大约100%之间、大约92%与大约100%之间、大约95%与大约100%之间、大约96%与大约100%之间、大约97%与大约100%之间、大约98%与大约100%之间、或大约99%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得大约100%的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约100%之间的比率下有效地获得大约1%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约100%之间的比率下有效地获得大约80%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约100%之间的比率下有效地获得大约85%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约88%之间的比率下有效地获得大约90%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约82%之间的比率下有效地获得大约95%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约76%之间的比率下有效地获得大约100%的肿瘤负荷减少。

[0246] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态或维持所述微量残留病(MRD)状态。

[0247] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-6} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-5} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-4} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-3} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,当在骨髓中评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评价的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地获得在所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约2个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或更长时间、或所述CAR-T细胞的所述施用后大约12个月或更长时间的随访时间在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约58天之间的第一随访时间在骨髓中进行评估。

[0248] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地维持首次获得的微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-5} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-6} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-4} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-3} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评价的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地维持在所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约359天之间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约9个月之间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约6个月之间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约3个月之间、或所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约2个月之间的随访时间在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天与大约359天之间的第二随访时间有效地维持在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

[0249] 在某些实施例中,通过评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-6} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-5} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-4} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-3} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0250] 在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约141天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约4个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T

细胞后大约35天之间的中值随访时间评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约26%或更少的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约17%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约50%或更少的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约39%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约74%或更少的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约64%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约26%与大约74%之间的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约17%与大约64%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约50%的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约39%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0251] 在某些实施例中,通过评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-6} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-5} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-4} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-3} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约141天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约4个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约35天之间的中值随访时间评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约66%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约100%或更少的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约66%与大约100%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约100%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0252] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包括:严格的完全反应、完全反应、很好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0253] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约33天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约46天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天或更长时间内有效地获得首次反应。在一

些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约78天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约47天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约33天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

[0254] 在某些实施例中,通过评价具有严格的完全反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有完全反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有很好的部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有最小反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0255] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得最小反应或更好反应的最佳反应的比率称为临床受益率。在一些实施例中,所述方法以大约65%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约89%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约99%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约89%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0256] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得部分反应或更好反应的最佳反应的比率称为总体存活率或总体反应率。在一些实施例中,所述方法以大约65%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约89%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约99%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约89%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0257] 在一些实施例中,所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约41%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约67%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约87%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约41%与大约87%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一

种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约67%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0258] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应,即完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约10%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约28%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约54%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约10%与大约54%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约28%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

[0259] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约6%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约22%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约48%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约6%与大约48%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约22%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

[0260] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约42天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约71天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约154天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约354天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约354天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约155天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约71天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约42天之前有效地获得所述最佳反应。

[0261] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约156天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地维持反应。

[0262] 在一些实施例中,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约269天或更短时间内有效地获得所述首次反应,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约156天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月、9个月或12个月的随访时间以大约5%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月、9个月

或12个月的随访时间以大约67%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月、9个月或12个月的随访时间以大约95%或更少的比率有效地维持反应。

[0263] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下进一步有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约1%或更少的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约11%或更少的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约35%或更少的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约1%与大约35%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约11%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

[0264] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约182天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约100%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约95%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约100%的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0265] 在一些实施例中,在首次观察到所述细胞因子释放综合征后7天,细胞因子释放综合征的恢复率是大约100%或更少。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约100%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

4.10. 治疗先前用非细胞靶向BCMA的治疗的受试者的方法

[0266] 在一方面,提供了治疗受试者的方法,所述方法包括向该受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,其中所述受试者患有多发性骨髓瘤并且已接受包括用非细胞BCMA靶向药物治疗的至少一种先前疗法线。在一些实施例中,所述至

少一种先前疗法线包括用至少四种药物的治疗,其中所述至少四种药物包含非细胞BCMA靶向药物。在一些实施例中,所述至少四种药物进一步包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节药和抗CD38抗体。

[0267] 在一些实施例中,受试者接受了用至少两种先前疗法线、至少三种先前疗法线、至少四种先前疗法线、至少五种先前疗法线、至少六种先前疗法线、至少七种先前疗法线、至少八种先前疗法线、至少九种先前疗法线、至少十种先前疗法线、至少十一种先前疗法线或至少十二种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,受试者在所述至少一种先前疗法线、至少两种先前疗法线、至少三种先前疗法线、至少四种先前疗法线、至少五种先前疗法线、至少六种先前疗法线、至少七种先前疗法线、至少八种先前疗法线、至少九种先前疗法线、至少十种先前疗法线、至少十一种先前疗法线或至少十二种先前疗法线后复发。

[0268] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得大约1%与大约100%之间、大约20%与大约100%之间、大约60%与大约100%之间、大约65%与大约100%之间、大约70%与大约100%之间、大约75%与大约100%之间、大约80%与大约100%之间、大约85%与大约100%之间、大约90%与大约100%之间、大约92%与大约100%之间、大约95%与大约100%之间、大约96%与大约100%之间、大约97%与大约100%之间、大约98%与大约100%、或大约99%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得大约100%的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约83%之间的比率下有效地获得大约1%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约77%之间的比率下有效地获得大约5%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约77%之间的比率下有效地获得大约20%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约77%之间的比率下有效地获得大约30%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约77%之间的比率下有效地获得大约40%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约77%之间的比率下有效地获得大约50%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约72%之间的比率下有效地获得大约60%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约72%之间的比率下有效地获得大约70%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约67%之间的比率下有效地获得大约80%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约67%之间的比率下有效地获得大约90%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约61%之间的比率下有效地获得大约95%与大约100%之间的肿瘤负荷减少。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在大约1%与大约50%之间的比率下有效地获得大约100%的肿瘤负荷减少。

[0269] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态或维持所述微量残留病(MRD)状态。

[0270] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-6} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴

性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-5} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-4} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-3} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,当在骨髓中评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评价的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地获得在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约2个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或更长时间、或所述CAR-T细胞的所述施用后大约12个月或更长时间的随访时间在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天与大约58天之间的第一随访时间在骨髓中进行评估。

[0271] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地维持首次获得的微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-5} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在 10^{-6} 的灵敏度水平下有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-4} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法在 10^{-3} 的灵敏度水平下有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评价的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地维持在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约186天之间、在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约6个月之间、在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约3个月之间、或在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约2个月之间的随访时间在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约183天与大约186天之间的第二随访时间有效地维持在骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

[0272] 在某些实施例中,通过评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-6} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-5} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-4} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-3} 的灵敏度水平下具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约186天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约6个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约27天之间的中值随访时间评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约9%或更少的比率、在 10^{-5} 的灵敏

度阈值水平下以大约6%或更少的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约1%或更少的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约25%或更少的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约20%或更少的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约10%或更少的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约49%或更少的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约44%或更少的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约31%或更少的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约9%与大约49%之间的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约6%与大约44%之间的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约1%与大约31%之间的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约25%的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约20%的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约10%的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。

[0273] 在某些实施例中,通过评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-6} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-5} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-4} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在 10^{-3} 的灵敏度水平下具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约186天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约6个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后大约27天之间的中值随访时间评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约22%或更少的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约67%或更少的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约22%与大约96%之间的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。在一些实施例中,所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约67%的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。

[0274] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包括:严格的完全反应、完全反应、很好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0275] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述

施用后大约43天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约87天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约153天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约153天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约88天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约43天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

[0276] 在某些实施例中,通过评价具有严格的完全反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有完全反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有很好的部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有最小反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0277] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得最小反应或更好反应的最佳反应的比率称为临床受益率。在一些实施例中,所述方法以大约23%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约45%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约68%或更少的比率有效地获得所述最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约23%与大约69%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约45%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0278] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得部分反应或更好反应的最佳反应的比率称为总体存活率或总体反应率。在一些实施例中,所述方法以大约19%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约40%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约63%或更少的比率有效地获得所述部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约19%与大约64%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约40%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0279] 在一些实施例中,所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应,即很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约15%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约35%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应

或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约59%或更少的比率有效地获得所述很好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约15%与大约59%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约35%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

[0280] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应,即完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约3%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约15%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约38%或更少的比率有效地获得所述完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约3%与大约38%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约15%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

[0281] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约1%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约10%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约32%或更少的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约1%与大约32%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法以大约10%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

[0282] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约77天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约132天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约171天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约171天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约133天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天之前有效地获得所述最佳反应。

[0283] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约132天之间的随访时间有效地维持受试者的反应,进一步地其中所述首次反应在所述CAR-T细胞的所述施用时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约131天之间获得。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约20%与大约96%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约80%的比率有效地维持反应。

[0284] 在一些实施例中,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约131天或更早

时间内有效地获得所述首次反应,所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约132天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约20%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约80%或更少的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月的随访时间以大约96%或更少的比率有效地维持反应。

[0285] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约15天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约44天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约159天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月或9个月的随访时间以大约29%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月或9个月的随访时间以大约55%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后6个月或9个月的随访时间以大约75%或更少的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约29%与大约75%之间的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约55%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0286] 在一些实施例中,细胞因子释放综合征的比率是大约60%或更多。在一些实施例中,所述方法有效地获得大约60%与大约99%之间的细胞因子释放综合征的比率。在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

[0287] 在一些实施例中,免疫效应细胞相关的神经毒性的比率是大约20%或更多。在一些实施例中,所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

4.11. 套件(试剂盒)和制品

[0288] 本文所述的任何组合物可包含在套件中。在一些实施例中,在套件中提供工程化的永生化CAR-T细胞,该套件还可以包括适用于扩增细胞的试剂,如培养基。

[0289] 在非限制性实例中,嵌合受体表达构建体、用以产生嵌合受体表达构建体的一种或多种试剂、用于转染表达构建体的细胞、和/或用以获得用于转染表达构建体的永生化T细胞的一种或多种仪器(这样的仪器可以是注射器、移液管、镊子和/或任何这样的医学上批准的装置)。

[0290] 在一些方面,套件包含用于细胞电穿孔的试剂或装置。

[0291] 在一些实施例中,套件包含人工抗原呈递细胞。

[0292] 套件可包含一种或多种适当等分的本披露的组合物或用以产生本披露的复合物的试剂。套件的组分可以以水性介质或冻干形式包装。套件的容器装置可以包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶子、注射器或其他容器装置(组分可以放置并且优选适当地等分至其

中)。在套件中存在多于一种组分的情况下,套件通常还将含有第二、第三或其他另外容器(另外的组分可单独置于其中)。然而,组分的各种组合可以包含在小瓶中。本披露的套件典型地还将包括用于容纳嵌合受体构建体的装置和任何其他用于商业销售的紧密封闭的试剂容器。这样的容器可包括例如其中保留有所期望的小瓶的注射或吹塑塑料容器。

4.12. 特定实施例

[0293] 本披露的特定实施例在以下编号的段落中阐述:

1. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,所述嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者:

(i) 患有多发性骨髓瘤;

(ii) 已接受用一种、两种或三种先前疗法线的先前治疗;并且

(iii) 是来那度胺难治性的。

2. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,所述嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者:

(i) 患有多发性骨髓瘤;

(ii) 已接受用一种先前疗法线的先前治疗,所述一种先前疗法线包括用至少两种药物的治疗,所述至少两种药物包含蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物;并且

(iii) 先前有过早期复发。

3. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含治疗有效量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,所述嵌合抗原受体包含:

(a) 胞外抗原结合结构域,其包含:

(1) 第一抗BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);和

(2) 第二BCMA结合部分,其包含含有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的第一互补决定区(CDR1)、含有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的第二互补决定区(CDR2)、以及含有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的第三互补决定区(CDR3);

(b) 跨膜结构域;和

(c) 胞内信号传导结构域,

以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

其中所述受试者:

(i) 患有多发性骨髓瘤;并且

(ii) 已接受至少一种先前疗法线,所述至少一种先前疗法线包括用至少四种药物的治疗,所述至少四种药物包含非细胞BCMA靶向药物。

4. 如段落1所述的方法,其中所述受试者接受了用至少一种先前疗法线的先前治疗,所述至少一种先前疗法线包括用来那度胺和至少一种非来那度胺药物的治疗,所述至少一种非来那度胺药物包含以下中的至少一种:

(a) 蛋白酶体抑制剂;

(b) 免疫调节药;或

(c) 抗CD38抗体。

5. 如段落1或段落4所述的方法,其中所述受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。

6. 如段落1、段落4或段落5所述的方法,其中所述受试者接受了用三种先前疗法线的先前治疗。

7. 如段落1或4-6中任一项所述的方法,其中所述受试者接受了用地塞米松、烷化剂或达雷妥木单抗的先前治疗。

8. 如段落1或4-7中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是最后一种疗法线难治性的。

9. 如段落1或4-8中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述一种、两种或三种先前疗法线后复发。

10. 如段落1或4-9中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是三类药物难治性的。

11. 如段落1或4-10中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

12. 如段落11所述的方法,其中所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约29天与大约184天之间的第一随访时间获得。

13. 如段落12所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约57天

与大约191天之间的第二随访时间有效地维持在所述骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病 (MRD) 阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

14. 如段落11所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约24%与大约61%之间的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。

15. 如段落11所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 、 10^{-5} 或 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约41%的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。

16. 如段落11所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约64%与大约99%之间的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。

17. 如段落11所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约92%的比率有效地获得所述微量残留病 (MRD) 阴性状态。

18. 如段落1或4-17中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得所述受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含:

- (i) 严格的完全反应;
- (ii) 完全反应;
- (iii) 很好的部分反应;
- (iv) 部分反应;或
- (v) 最小反应。

19. 如段落18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约99天之间的时间之前有效地获得首次反应。

20. 如段落18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约21天与大约55天之间的时间之前有效地获得首次反应。

21. 如段落18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约36天之前有效地获得首次反应。

22. 如段落18所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约30天之前有效地获得首次反应。

23. 如段落18-22中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

24. 如段落23所述的方法,其中所述方法以大约52%与大约87%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

25. 如段落23所述的方法,其中所述方法以大约72%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

26. 如段落18-25中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

27. 如段落26所述的方法,其中所述方法以大约49%与大约84%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

28. 如段落26所述的方法,其中所述方法以大约69%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

29. 如段落18-28中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

30. 如段落29所述的方法,其中所述方法以大约49%与大约84%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

31. 如段落29所述的方法,其中所述方法以大约69%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

32. 如段落18-31中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

33. 如段落32所述的方法,其中所述方法以大约39%与大约76%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

34. 如段落32所述的方法,其中所述方法以大约58%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

35. 如段落18-34中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。

36. 如段落35所述的方法,其中所述方法以大约33%与大约70%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

37. 如段落35所述的方法,其中所述方法以大约52%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

38. 如段落1或4-37中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得所述受试者的无进展存活。

39. 如段落38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约55天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

40. 如段落38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约297天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

41. 如段落38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约62%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

42. 如段落38所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约86%的比率有效地获得所述无进展存活。

43. 如段落1或4-42中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

44. 如段落43所述的方法,其中所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约90%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

45. 如段落1或4-44中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

46. 如段落23-45中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施

用后大约27天与大约237天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

47. 如段落23-45中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约46天与大约172天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

48. 如段落23-45中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约109天之前有效地获得所述最佳反应。

49. 如段落23-45中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约87天之前有效地获得所述最佳反应。

50. 如段落19-49中任一项所述的方法,其中所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约270天之间的随访时间有效地维持所述受试者的反应。

51. 如段落18-50中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约70%与大约99%之间的比率有效地维持反应。

52. 如段落18-50中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约95%的比率有效地维持反应。

53. 如段落18-50中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约7%与大约92%之间的比率有效地维持反应。

54. 如段落18-50中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月的随访时间以大约63%的比率有效地维持反应。

55. 如段落32-54中任一项所述的方法,进一步地其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下有效地获得在所述骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

56. 如段落55所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约18%与大约54%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

57. 如段落55所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约291天的随访时间以大约35%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

58. 如段落2所述的方法,其中所述受试者另外用抗CD38抗体进行治疗。

59. 如段落2或段落58所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少一种药物难治性的。

60. 如段落2或58-59中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

61. 如段落60所述的方法,其中所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约35天与大约58天之间的第一随访时间在所述骨髓中进行评估。

62. 如段落61所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约78天与大约359天之间的第二随访时间有效地维持在所述骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

63. 如段落60所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约26%与大约74%之间的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约17%与大约64%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

64. 如段落60所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 或 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约50%的比率或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约39%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

65. 如段落60所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约66%与大约100%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

66. 如段落60所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约100%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

67. 如段落2或58-66中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得所述受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含:

- (i) 严格的完全反应;
- (ii) 完全反应;
- (iii) 很好的部分反应;
- (iv) 部分反应;或
- (v) 最小反应。

68. 如段落67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约78天之间的时间之前有效地获得首次反应。

69. 如段落67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约47天之间的时间之前有效地获得首次反应。

70. 如段落67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约33天之前有效地获得首次反应。

71. 如段落67所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

72. 如段落67-71中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

73. 如段落72所述的方法,其中所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

74. 如段落72所述的方法,其中所述方法以大约89%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

75. 如段落67-74中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

76. 如段落75所述的方法,其中所述方法以大约65%与大约99%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

77. 如段落75所述的方法,其中所述方法以大约89%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

78. 如段落67-77中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得很好的部分反

应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

79. 如段落78所述的方法,其中所述方法以大约41%与大约87%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

80. 如段落78所述的方法,其中所述方法以大约67%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

81. 如段落67-80中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

82. 如段落81所述的方法,其中所述方法以大约10%与大约54%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

83. 如段落81所述的方法,其中所述方法以大约28%的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

84. 如段落67-83中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。

85. 如段落84所述的方法,其中所述方法以大约6%与大约48%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

86. 如段落84所述的方法,其中所述方法以大约22%的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

87. 如段落2或58-86中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得所述受试者的无进展存活。

88. 如段落87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约182天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

89. 如段落87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约100%的比率有效地获得所述无进展存活。

90. 如段落87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

91. 如段落87所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地获得所述无进展存活。

92. 如段落2或58-91中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

93. 如段落92所述的方法,其中所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后大约7天的时间有效地获得大约1%与大约100%之间的所述细胞因子释放综合征的恢复率。

94. 如段落72-93中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约354天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

95. 如段落72-93中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约155天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

96. 如段落72-93中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约71天之前有效地获得所述最佳反应。

97. 如段落72-93中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约42天之前有效地获得所述最佳反应。

98. 如段落68-97中任一项所述的方法,其中所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约156天之间的随访时间有效地维持所述受试者的反应。

99. 如段落68-98中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约5%与大约95%之间的比率有效地维持反应。

100. 如段落68-98中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月、大约9个月或大约12个月的随访时间以大约67%的比率有效地维持反应。

101. 如段落81-100中任一项所述的方法,进一步地其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后大约3个月之间在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下有效地获得在所述骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

102. 如段落101所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约1%与大约35%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

103. 如段落101所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约141天的随访时间以大约11%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格的完全反应。

104. 如段落3所述的方法,其中所述受试者接受了用至少两种先前疗法线的先前治疗。

105. 如段落3或段落104所述的方法,其中所述受试者接受了用至少四种先前疗法线的先前治疗。

106. 如段落3或104-105中任一项所述的方法,其中所述受试者接受了用至少八种先前疗法线的先前治疗。

107. 如段落3或104-106中任一项所述的方法,其中所述受试者接受了用至少十二种先前疗法线的先前治疗。

108. 如段落3或104-107中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述至少一种先前疗法线后复发。

109. 如段落3或104-108中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得在骨髓中评估的所述受试者的微量残留病(MRD)阴性状态。

110. 如段落109所述的方法,其中所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天与大约58天之间的第一随访时间在所述骨髓中进行评估。

111. 如段落110所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约183天与大约186天之间的第二随访时间有效地维持在所述骨髓中评估的所述受试者的所述微量残留病(MRD)阴性状态,进一步地其中所述第一随访时间早于所述第二随访时间。

112. 如段落109所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约9%与大约49%之间的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约6%与大约44%之间的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约1%与大约31%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

113. 如段落109所述的方法,其中所述方法在 10^{-4} 的灵敏度阈值水平下以大约25%的比率、在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下以大约20%的比率、或在 10^{-6} 的灵敏度阈值水平下以大约10%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

114. 如段落109所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约22%与大约96%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

115. 如段落109所述的方法,其中所述方法在 10^{-5} 的灵敏度阈值水平下在具有可评价样品的受试者中以大约67%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

116. 如段落3或104-115中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后有效地获得所述受试者的至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含:

- (i) 严格的完全反应;
- (ii) 完全反应;
- (iii) 很好的部分反应;
- (iv) 部分反应;或
- (v) 最小反应。

117. 如段落116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约153天之间的时间之前有效地获得首次反应。

118. 如段落116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约88天之间的时间之前有效地获得首次反应。

119. 如段落116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约43天之前有效地获得首次反应。

120. 如段落116所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约28天之前有效地获得首次反应。

121. 如段落116-120中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

122. 如段落121所述的方法,其中所述方法以大约23%与大约69%之间的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

123. 如段落121所述的方法,其中所述方法以大约45%的比率有效地获得所述最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

124. 如段落116-123中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

125. 如段落124所述的方法,其中所述方法以大约19%与大约64%之间的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

126. 如段落124所述的方法,其中所述方法以大约40%的比率有效地获得所述部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

127. 如段落116-126中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得很好的部分

反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

128. 如段落127所述的方法,其中所述方法以大约15%与大约59%之间的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

129. 如段落127所述的方法,其中所述方法以大约35%的比率有效地获得所述很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。

130. 如段落116-129中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

131. 如段落130所述的方法,其中所述方法以大约3%与大约38%之间的比率有效地获得所述完全反应或严格的完全反应的最佳反应。

132. 如段落116-131中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。

133. 如段落132所述的方法,其中所述方法以大约1%与大约32%之间的比率有效地获得所述严格的完全反应的最佳反应。

134. 如段落3或104-133中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得所述受试者的无进展存活。

135. 如段落134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约15天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

136. 如段落134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约44天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

137. 如段落134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用与所述CAR-T细胞的所述施用后大约159天之间的时间有效地获得所述受试者的所述无进展存活。

138. 如段落134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约29%与大约75%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

139. 如段落134所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月或大约9个月的随访时间以大约55%的比率有效地获得所述无进展存活。

140. 如段落3或104-139中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得大约60%与大约99%之间的细胞因子释放综合征的比率。

141. 如段落140所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。

142. 如段落3或104-141中任一项所述的方法,其中所述方法有效地获得大约20%与大约99%之间的免疫效应细胞相关的神经毒性的比率。

143. 如段落3或104-142中任一项所述的方法,其中所述至少四种药物进一步包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节药和抗CD38抗体。

144. 如段落121-143中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约171天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

145. 如段落121-143中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约27天与大约133天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。

146. 如段落121-143中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述

施用后大约78天之前有效地获得所述最佳反应。

147. 如段落121-143中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约56天之前有效地获得所述最佳反应。

148. 如段落117-147中任一项所述的方法,其中所述方法在所述首次反应时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约132天之间的随访时间有效地维持所述受试者的反应,进一步地其中所述首次反应在所述CAR-T细胞的所述施用时间与在所述CAR-T细胞的所述施用后大约131天之间获得。

149. 如段落117-147中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约20%与大约96%之间的比率有效地维持反应。

150. 如段落117-147中任一项所述的方法,其中所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后大约6个月的随访时间以大约80%的比率有效地维持反应。

151. 如段落1-150中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少两种药物难治性的。

152. 如段落1-151中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少三种药物难治性的。

153. 如段落1-152中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少四种药物难治性的。

154. 如段落1-153中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是至少五种药物难治性的。

155. 如段落1-154中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述CAR-T细胞的所述施用前具有大约10%与大约30%之间的骨髓浆细胞。

156. 如段落1-155中任一项所述的方法,其中所述剂量包含 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。

157. 如段落1-156中任一项所述的方法,其中所述剂量包含 5.0×10^5 至 1.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。

158. 如段落1-157中任一项所述的方法,其中所述剂量包含大约 0.75×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。

159. 如段落1-158中任一项所述的方法,其中所述剂量包含少于 1.0×10^8 个所述CAR-T细胞/受试者。

160. 如段落1-159中任一项所述的方法,其中所述CAR-T细胞的所述施用是经由单次静脉内输注。

161. 如段落160所述的方法,其中所述单次静脉内输注使用单袋的所述CAR-T细胞进行施用。

162. 如段落161所述的方法,其中所述单袋的所述CAR-T细胞的所述施用在所述单袋CAR-T细胞解冻的时间与所述单袋CAR-T细胞解冻后三小时之间完成。

163. 如段落160所述的方法,其中所述单次静脉内施用使用两袋的所述CAR-T细胞进行施用。

164. 如段落163所述的方法,其中所述两袋的所述CAR-T细胞中的每一袋的所述施用在所述两袋CAR-T细胞中的第一袋解冻的时间与所述第一袋CAR-T细胞解冻后三小时之

间完成。

165. 如段落1-164中任一项所述的方法,其中淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。

166. 如段落165所述的方法,其中所述淋巴耗竭方案通过静脉内施用。

167. 如段落166所述的方法,其中所述淋巴耗竭方案包括:

(a) 施用环磷酰胺;或

(b) 施用氟达拉滨。

168. 如段落167所述的方法,其中所述环磷酰胺以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。

169. 如段落167所述的方法,其中所述氟达拉滨以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用。

170. 如段落1-169中任一项所述的方法,其中包括以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用环磷酰胺和以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉内施用氟达拉滨的淋巴耗竭方案在所述CAR-T细胞施用之前大约5天至大约7天。

171. 如段落165-170中任一项所述的方法,其中所述受试者进一步接受桥接疗法,其中所述桥接疗法包括在单采与所述淋巴耗竭方案之间用至少一种桥接药物进行短期治疗,并且其中所述至少一种桥接药物先前已获得受试者的疾病稳定、最小反应、部分反应、很好的部分反应、完全反应或严格的完全反应的结果。

172. 如任一段落171所述的方法,其中尽管进行了所述桥接疗法,但所述受试者的肿瘤负荷增加。

173. 如任一段落171所述的方法,其中尽管进行了所述桥接疗法,但所述受试者的肿瘤负荷增加了大约25%或更多。

174. 如段落43-44、92-93或141中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述施用后超过大约3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征,而不显著减少所述CAR-T细胞的体内扩增。

175. 如段落43-44、92-93、141或174中任一项所述的方法,其中所述细胞因子释放综合征的治疗包括向所述受试者施用IL-6R抑制剂。

176. 如段落175所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂是抗体。

177. 如段落176所述的方法,其中所述抗体通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。

178. 如段落175-177中任一项所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。

179. 如段落175-178中任一项所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂是托珠单抗。

180. 如段落1-179中任一项所述的方法,其中所述受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前至多大约1小时,用包含退热药和抗组胺药的施用前药物治疗。

181. 如段落180所述的方法,其中所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。

182. 如段落180所述的方法,其中所述退热药经口服或经静脉内施用于所述受试者。

183. 如段落180所述的方法,其中所述退热药以 650mg 与 1000mg 之间的剂量施用于所述受试者。

184. 如段落180所述的方法,其中所述抗组胺药包含苯海拉明。

185. 如段落180所述的方法,其中所述抗组胺药经口服或经静脉内施用于所述受试者。

186. 如段落180所述的方法,其中所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量施用。

187. 如段落180所述的方法,其中所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚,并且所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量经口服或经静脉内施用于所述受试者,并且其中所述抗组胺药包含苯海拉明,并且所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量经口服或经静脉内施用于所述受试者。

188. 如段落1-187中任一项所述的方法,其中施用于所述受试者的包含CAR-T细胞的所述组合物进一步包含选自二甲基亚砜或右旋糖酐-40的赋形剂。

189. 如段落1-188中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分和/或所述第二BCMA结合部分是抗BCMA VHH。

190. 如段落189所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分是第一抗BCMA VHH,并且所述第二BCMA结合部分是第二抗BCMA VHH。

191. 如段落1-190中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

192. 如段落1-191中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:10的核酸序列编码的多肽。

193. 如段落1-192中任一项所述的方法,其中所述第二BCMA结合部分包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。

194. 如段落1-193中任一项所述的方法,其中所述第二BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的多肽。

195. 如段落1-194中任一项所述的方法,其中所述第一BCMA结合部分和所述第二BCMA结合部分经由肽接头彼此连接。

196. 如段落195所述的方法,其中所述肽接头包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

197. 如段落195所述的方法,其中所述肽接头包含由SEQ ID NO:11的核酸序列编码的多肽。

198. 如段落1-197中任一项所述的方法,其中所述CAR多肽进一步包含位于所述多肽的N末端的信号肽。

199. 如段落198所述的方法,其中所述信号肽衍生自CD8 α 。

200. 如段落198所述的方法,其中所述信号肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

201. 如段落198所述的方法,其中所述信号肽包含由SEQ ID NO:9的核酸序列编码的多肽。

202. 如段落1-201中任一项所述的方法,其中所述跨膜结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

203. 如段落1-202中任一项所述的方法,其中所述跨膜结构域包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的多肽。

204. 如段落1-203中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞的初级胞内信号传导结构域。

205. 如段落1-204中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。

206. 如段落1-205中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含至少一个共刺激信号传导结构域。

207. 如段落1-206中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

208. 如段落1-207中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:16的核酸序列编码的多肽。

209. 如段落1-208中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。

210. 如段落1-209中任一项所述的方法,其中所述胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的多肽。

211. 根据段落1-210中任一项所述的方法,其中所述CAR多肽进一步包含位于所述胞外抗原结合结构域的C末端与所述跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域。

212. 如段落211所述的方法,其中所述铰链结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。

213. 如段落211所述的方法,其中所述铰链结构域包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的多肽。

214. 如段落1-213中任一项所述的方法,其中所述CAR包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

215. 如段落1-214中任一项所述的方法,其中所述T细胞是自体T细胞。

216. 如段落1-215中任一项所述的方法,其中所述T细胞是同种异体T细胞。

217. 如段落1-216中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

218. 如段落1-103中任一项所述的方法,其中所述受试者先前没有暴露于BCMA靶向药物。

219. 如段落1-218中任一项所述的方法,其中所述多发性骨髓瘤是进行性的。

5. 实例

[0294] 提供以下实例以进一步描述本文披露的一些实施例。实例旨在说明而非限制所披露的实施例。

5.1. 实例1: 西达基奥仑赛

[0295] B细胞成熟抗原(BCMA,也称为CD269和TNFRSF17)是20千道尔顿的III型膜蛋白,其是肿瘤坏死受体超家族的一部分。BCMA是主要在B谱系细胞中以高水平表达的细胞表面抗原。图1显示BCMA在各种免疫衍生细胞上的表达。比较研究表明,大多数正常组织中缺乏BCMA并且在CD34阳性造血干细胞上不表达。BCMA结合2种诱导B细胞增殖的配体,并在B细胞成熟和随后分化为浆细胞中起关键作用。选择性表达以及对骨髓瘤细胞增殖和存活的生物学重要性使得BCMA成为基于CAR-T的免疫疗法(西达基奥仑赛)的有希望的靶点。

[0296] 西达基奥仑赛是靶向BCMA的自体嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法。西达基奥仑赛嵌合抗原受体(CAR)包含经设计以赋予亲合力的两个靶向B细胞成熟抗原(BCMA)的VHH结构域。图2描述了构建体的图谱。

5.2. 实例2:用西达基奥仑赛治疗队列A、队列B和队列C的方法

[0297] 在多队列、开放标记、2期研究中,我们评估了cilta-cel在各种临床环境中对急需疗法且总体存活率不大于约50%的患有多发性骨髓瘤的患者的安全性和功效。图4中描述了研究流程图的示意性概述,其由在cilta-cel输注之前的淋巴耗竭方案组成。

[0298] 符合条件的受试者经单采以收集外周血单个核细胞(PBMC)。研究入组定义为单采当天。西达基奥仑赛药物产品(DP)由选自单采的T细胞产生。允许单采或生产失败的受试者再次尝试单采。

[0299] 当有临床指示时(即,为了在等待西达基奥仑赛制造时维持疾病稳定性),允许桥接疗法(单采和第一剂量调理方案之间的抗浆细胞定向治疗)。基于受试者的临床状态和CAR-T产品的可用时间,考虑另外周期的桥接疗法。桥接疗法定义为先前受试者产生至少疾病稳定反应的短期治疗。

[0300] 在满足治疗的安全标准之后,向受试者施用调理方案以帮助受试者实现淋巴耗竭并促进CAR-T细胞扩增。淋巴耗竭方案包括每天静脉内(IV)施用环磷酰胺300mg/m²和氟达拉滨30mg/m²,持续3天。cilta-cel输注前的环磷酰胺300mg/m²和氟达拉滨30mg/m²与市售CAR-T产品Kymriah和Yescarta中使用的淋巴耗竭方案一致。

[0301] 调理方案开始后5至7天,在定义为第1天的当天施用如图3中所示的经由病毒转导由单采材料制备的cilta-cel。在cilta-cel输注前大约一小时,受试者接受了预先用药(premedication)。在输注前期间未使用皮质类固醇。输注前药物列于表1中。在用输注前药物治疗后,以 0.75×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg(范围: $0.5-1.0 \times 10^6$ 个CAR阳性活T细胞/kg)的总目标剂量以单次输注施用cilta-cel,最大总剂量为 1.0×10^8 个CAR阳性活T细胞。

[0302] 1或2个冷冻保存的患者指定输液袋中含有一定剂量的西达基奥仑赛。cilta-cel解冻的时间与输注的时间协调。预先确认输注时间,并调整解冻开始时间,以便在患者准备好时可获得用于输注的cilta-cel。如果接受一袋以上来进行治疗输注,则一次解冻一袋。等到确定前一袋已安全施用时,才解冻/输注下一袋。

5.3. 实例3:用西达基奥仑赛治疗队列A、队列B和队列C的方法的功效评价

[0303] 使用表2中总结的基于IMWG的反应标准,本研究将反应从好到差的顺序分类为严格的完全反应(sCR)、完全反应(CR)、很好的部分反应(VGPR)、部分反应(PR)、最小反应(MR)、疾病稳定或疾病进展。各个临床研究地点一致记录了疾病进展。为评估基于IMWG的反应标准而进行的测试如下:

- 血清和尿液中的骨髓瘤蛋白测量:使用以下血液和24小时尿液样本的测试进行骨髓瘤蛋白(M蛋白)测量:血清定量Ig、血清蛋白电泳(SPEP)、血清免疫固定电泳、血清FLC测定(对于疑似CR/sCR的受试者和对于仅患有血清FLC疾病的受试者进行每次疾病评估)、24小时尿液M蛋白电泳定量(UPEP)、尿液免疫固定电泳、血清 $\beta 2$ -微球蛋白。通过至少一次重复研究证实了仅基于一项实验室测试的疾病进展。从CR复发后继续进行疾病评价,直到确认疾病进展。在筛选时和此后当怀疑CR时(当血清或24小时尿液M蛋白电泳[通过SPEP或UPEP]为0或不可定量时)进行血清和尿液免疫固定和血清游离轻链(FLC)测定。对于患有轻链多发性骨髓瘤的受试者,常规进行血清和尿液免疫固定试验。

- 针对白蛋白校正的血清钙:收集并分析用于计算针对白蛋白校正的血清钙的血液样品,直到证实的疾病进展发展;如果不可归因于任何其他原因,高钙血症的发展(校正

的血清钙 $>11.5\text{mg/dL}$ [$>2.9\text{mmol/L}$]) 可能指示疾病进展或复发。钙与白蛋白结合,并且只有未结合(游离)的钙具有生物活性;因此,必须针对异常白蛋白水平调节血清钙水平(“校正的血清钙”)。

- **骨髓检查:**进行骨髓抽吸或活检,以用于临床评估。进行骨髓抽吸,以用于生物标志物评价。进行临床分期(形态学、细胞遗传学和免疫组织化学或免疫荧光或流式细胞术)。对骨髓抽吸物的一部分进行免疫表型分析并监测BCMA、CD138阳性多发性骨髓瘤细胞中的检查点配体表达和T细胞上的检查点表达。如果可行,再进行骨髓抽吸,以确认CR和sCR以及疾病进展。另外,由于微量残留病(MRD)阴性被评价为多发性骨髓瘤治疗中PFS和OS的潜在替代物,因此对骨髓抽吸物DNA使用下一代测序(NGS)来监测受试者中的MRD。使用基线骨髓抽吸物来定义骨髓瘤克隆,并且使用治疗后样品来评价MRD阴性。在第一剂调理方案之前(≤ 7 天)收集新鲜的骨髓抽吸物。

- **骨骼调查:**在筛选阶段期间进行骨骼调查(包括颅骨、整个脊柱、骨盆、胸部、肱骨、股骨和研究者怀疑涉及疾病的任何其他骨骼),并在不使用IV造影剂的情况下通过X射线照相术(“X射线”)或低剂量计算机体层成像(CT)扫描来进行评价。如果使用CT扫描,则具有诊断质量。在输注cilta-cel后,并在确认疾病进展前,无论是否有基于症状的临床指示,局部进行X射线或CT扫描以记录反应或进展。磁共振成像(MRI)是评价骨病的可接受方法,酌情纳入;然而,其未取代骨骼调查。如果除完整的骨骼调查外,在筛选时使用放射性核素骨扫描,则使用两种方法来记录疾病状态。这些测试同时进行。放射性核素骨扫描不能取代完整的骨骼调查。如果受试者因骨变化而出现由疼痛症状所表现的疾病进展,则根据受试者经历的症状,通过骨骼调查或其他放射照相来记录疾病进展。如果通过放射学检查可以明显诊断疾病进展,则不认为有必要进行重复的确认性X射线。如果变化不明确,则在1至3周内进行重复的X射线。

- **髓外浆细胞瘤的文件记录:**在第一剂调理方案前 ≤ 14 天记录已知髓外浆细胞瘤的部位。采用临床检查或MRI记录疾病的髓外部位。如果没有使用IV造影剂的禁忌症,则CT扫描评价被认为是可接受的替代方案。正电子发射体层成像扫描或超声测试无法记录髓外浆细胞瘤的大小。然而,如果PET/CT融合扫描的CT部分具有足够的诊断质量,则PET/CT融合扫描任选地用于记录髓外浆细胞瘤。对有浆细胞瘤病史或如果在第一剂调理方案前 ≤ 14 天有临床指示的所有受试者,通过临床检查或放射学成像来评估髓外浆细胞瘤。对具有浆细胞瘤病史的受试者或治疗期间有临床指示的其他受试者,每4周一次(用于身体检查)局部进行、测量或评价髓外疾病的可测量部位的评估,直到发展出确诊的CR或确诊的疾病进展。如果只能进行放射学评估,则每12周一次进行髓外浆细胞瘤的评价。经辐照或经切除的病灶被认为是不可测量的,并且仅针对疾病进展进行监测。为了符合VGPR或PR/最小反应(MR),现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和必须分别减少超过90%或至少50%,并且必须没有发展出新的浆细胞瘤。为了符合疾病进展,现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和必须增加至少50%,或 $>1\text{cm}$ 的先前病灶的最长直径必须增加至少50%(短轴),或必须已发展出新的浆细胞瘤。当未报告所有存在的髓外浆细胞瘤,但报告的浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和增加至少50%时,符合疾病进展标准。

[0304] 如果确定研究治疗干扰免疫固定测定,则CR被定义为免疫固定时与多发性骨髓瘤相关的原始M蛋白消失,并且CR的确定不受继发于研究治疗的不相关M蛋白的影响。

[0305] 研究终点(如独立审查委员会(IRC)评估的)如下:

- 总体反应率(ORR)定义为根据IMWG标准达到PR或更好反应的受试者比例。
- VGPR或更好反应(sCR+CR+VGPR)的反应率定义为根据IMWG标准达到VGPR或更好反应的受试者比例。

- 反应持续时间(DOR)是在反应者(具有PR或更好反应)中,从反应(PR或更好反应)的初始记录日期到首次记录进展疾病(如IMWG标准中定义的)证据的日期计算的。根据阳性免疫固定或痕量M蛋白的从CR复发不被认为是疾病进展。从CR复发后继续进行疾病评价,直到确认疾病进展。

- 反应时间(TTR)定义为cilta-cel的初始输注日期与受试者满足PR或更好反应的所有标准的首次功效评价之间的时间。

- 无进展存活(PFS)定义为从cilta-cel的初始输注日期到首次记录疾病进展(如IMWG标准中定义的)或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的日期的时间。

- 总体存活(OS)是从cilta-cel的初始输注日期到受试者的死亡日期测量的。

[0306] 对于ORR,反应率及其95%精确置信区间(CI)是基于二项分布计算的,如果置信区间下限超过30%,则拒绝零假设。VGPR或更好反应的反应率、DOR、PFS和OS的分析在与ORR相同的截止值下进行。使用Kaplan-Meier估计值提供DOR的分布(中值和Kaplan-Meier曲线)。对OS、PFS和TTR进行了类似分析。

5.4. 实例4:用西达基奥仑赛治疗队列A、队列B和队列C的方法的安全性评价

[0307] 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI-CTCAE 5.0版)对不良事件进行随访、报告和分级,CRS和CAR-T细胞相关神经毒性(例如ICANS)除外。根据表30中总结的ASTCT共识分级评价CRS。有第一个CRS迹象(如发烧)时,受试者立即住院进行评价。当消除其他发烧来源时,酌情使用托珠单抗干预治疗出现发烧症状的受试者。酌情将托珠单抗用于处于严重CRS高风险的受试者的早期治疗(例如,高基线肿瘤负荷、早期开始发烧或对治疗24小时后持续发烧)。任选地使用靶向细胞因子的其他单克隆抗体(例如,抗IL1和/或抗TNF α),尤其是CRS对于对托珠单抗没有反应的情况。

[0308] CAR-T细胞相关的神经毒性(例如,ICANS)使用表31中总结的ASTCT共识分级进行分级。另外,CRS(例如,发烧、低血压)和ICANS(例如,意识水平低下、癫痫)的所有个体症状均被获取为个体不良事件,并根据CTCAE标准分级。暂时不与CRS相关的神经毒性或任何其他不符合ICANS的神经系统不良事件根据CTCAE标准进行分级。任何NCI CTCAE 5.0版中未列出的不良事件或严重不良事件根据研究者的临床判断采用如下标准级别进行分级:

- 1级:轻度;无症状或症状轻微;仅临床或诊断观察;未指示干预。
- 2级:中度;指示最小、局部或非侵入性干预;限制年龄适合的日常生活的工具性活动。

- 3级:严重或医学上显著,但不会立即危及生命;指示住院或住院时间延长;残疾;限制日常生活的自理活动。

- 4级:危及生命的后果;指示紧急干预。

- 5级:与不良事件相关的死亡。

5.5. 实例5:西达基奥仑赛在1-3种先前疗法线后的来那度胺难治性的进行性多发性骨髓瘤患者(队列A)中的功效和安全性

[0309] 来那度胺和/或蛋白酶体抑制剂 (PI) 难治性的进行性多发性骨髓瘤 (MM) 患者的治疗选择有限。队列A中的患者在1-3种先前疗法线 (包括PI和免疫调节药 (IMiD)) 后患有进行性MM, 是来那度胺难治性的, 并且先前没有暴露于BCMA靶向药剂。在淋巴耗竭 (每天环磷酰胺 [300mg/m²] 和氟达拉滨 [30mg/m²], 持续3天) 开始后5-7天给予单次cilta-cel输注 (目标剂量 0.75×10^6 个CAR+活T细胞/kg)。单采后允许进行桥接疗法。主要终点是在 10^{-5} 灵敏度水平下的微量残留病 (MRD) 阴性。次要终点是总体反应率 (ORR = 部分反应或更好反应的反应率)、反应持续时间、MRD阴性的时间和持续时间, 以及不良事件的发生率和严重程度。MRD通过下一代测序进行评估, 反应根据IMWG标准进行评估, 并且使用据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版 (CTCAEv5.0) 对不良事件进行分级。细胞因子释放综合征 [CRS] 和免疫效应细胞相关神经毒性 [ICANS] 根据美国移植和细胞疗法学会 (ASTCT) 共识分级系统进行分级。

[0310] 截至2021年4月15日数据截止 (中值随访时间: 9.7个月; 范围3.3-13.4个月), 20名患者 (65% 男性; 中值年龄: 60岁 [范围38-75岁]) 接受了cilta-cel; 1名患者在门诊环境中治疗。患者接受了先前疗法线 (其种类的中值: 2, 范围1-3); 60% 患者接受了1-2种先前疗法线而40% 患者接受了3种先前疗法线。所有患者暴露于PI、IMiD和地塞米松, 95% 患者暴露于烷化剂, 以及65% 患者暴露于达雷妥木单抗。在所有患者中, 95% 患者是最后一种疗法线难治性的; 40% 患者是三类药物难治性的。

[0311] 评估了以下功效参数:

- 肿瘤负荷: cilta-cel输注时的肿瘤负荷基于cilta-cel输注日期当天或之前以及单采后的最后一个非缺失值。患有可通过血清M蛋白和尿液M蛋白测量的疾病的受试者呈现肿瘤负荷变化的最坏情况, 即, 对于观察到肿瘤负荷增加的受试者, 肿瘤负荷增加最大, 并且对于观察到肿瘤负荷减少的受试者, 肿瘤负荷减少最小。图5显示了所有治疗分析集中队列A反应者的疾病负荷 (代表可测量疾病的类型, 即血清M蛋白、尿液M蛋白、或受累的和未受累的游离轻链 (dFLC) 之间的差异) 的减少。“a”表示基线时的本周蛋白尿, 其中在桥接疗法期间出现短暂反应; 输出代表dFLC值。表3显示了在所有治疗分析集中队列A反应者从筛选到cilta-cel输注的肿瘤负荷变化。

- 微量残留病 (MRD): 表6显示了所有治疗分析集中队列A反应者的MRD数据列表。研究天数参考cilta-cel的再治疗 (第1天)。表9显示了在所有治疗分析集中队列A反应者的骨髓中的总体MRD阴性率的总结。表12显示了在 10^{-5} 的灵敏度水平下在所有治疗分析集中具有可评价样品的队列A反应者的骨髓中的总体MRD阴性率的总结。可评价样品是通过校准和质量控制的样品, 并且包括足够的细胞, 以用于在各自的测试阈值下进行评价。在数据截止时在 10^{-5} 下具有MRD可评价样品的13名患者中, 12名患者 (92.3% [96% CI 64%-100%]) 为MRD阴性。

- 反应: 基于国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 共识标准 (2016) 评估反应。百分比以所有治疗分析集中的受试者数量作为分母计算。对于MRD阴性CR/sCR的评估, 仅考虑实现CR/sCR后3个月内直至死亡、进展或后续疗法 (不包括cilta-cel) 的MRD评估 (在 10^{-5} 测试阈值下)。表15显示了基于初始cilta-cel输注日期 (第1天) 作为参考的所有治疗分析集中队列A反应者的疾病反应评估列表。图8显示了所有治疗分析集中队列A反应者的反应和反应持续时间。表18显示了所有治疗分析集中队列A反应者的总体最佳反应。ORR是95% (95% CI 75-

100); $\geq$ CR比率是85% (95% CI 62-97) 且 $\geq$ VGPR比率是95% (95% CI 75-100)。表21显示了所有治疗分析集中队列A反应者的首次反应、最佳反应和完全反应或更好反应的时间。首次反应的中值时间是1.0个月(范围0.7-3.3);最佳反应的中值时间是3.3个月(范围0.9-7.9)。表24显示了所有治疗分析集中队列A反应者的反应持续时间的评估。图11显示了评估所有治疗分析集中队列A反应者的反应持续时间的Kaplan-Meier图。未达到中值反应持续时间。

• 无进展存活 (PFS): 图14显示了评估所有治疗分析集中队列A反应者的无进展存活的Kaplan-Meier图。表27显示了所有治疗分析集中队列A反应者的无进展存活的评估。

[0312] 还评估了安全性参数。 $\geq 20\%$ 患者的血液学不良事件是中性粒细胞减少(95%; 3/4级95%)、血小板减少(80%; 3/4级35%)、贫血(75%; 3/4级45%)、淋巴细胞减少(65%; 3/4级60%)和白血球减少(55%; 3/4级55%)。95%患者出现CRS(3/4级:10%)。CRS发作的中值时间为7天(范围5-9), 其中中值持续时间为4.0天(范围2-11)。90%患者的CRS在7天内缓解。4名(20%)患者(3名1/2级)出现CAR T细胞神经毒性。三名患者(15%)患有ICANS(所有为1/2级); 发作的中值时间为8天(范围7-10天), 并且中值持续时间为3天(范围1-3天)。一名患者患有2级面瘫; 发作时间为29天, 持续时间为51天。没有观察到运动或神经认知不良事件。出现一例由于COVID-19的死亡(经研究者评估为与治疗相关)。在门诊环境中治疗的患者中, 安全性特征是可控的。

[0313] 总之, 在中值随访时间为9.7个月时, 单次cilta-cel输注使接受过1-3种先前疗法线且是来那度胺难治性的患有多发性骨髓瘤的患者产生早期和深度反应。随着时间的推移, 反应加深, 其中93%患者在数据截止时达到MRD 10^{-5} 阴性。安全性特征是可控的, 其中CRS大多为1/2级, 并且没有观察到运动或神经认知不良事件, 这凸显了本文披露的临床研究计划中跨2/3期研究实施的监测和患者管理策略的成功。该患者群体的早期和深度反应出人意料地优于标准护理疗法线的预期结果。

5.6. 实例6: 西达基奥仑赛在一线疗法后早期复发的患者(队列B)中的功效和安全性

[0314] 患有多发性骨髓瘤(MM)的患者的标准一线疗法包括蛋白酶体抑制剂(PI)和免疫调节药(IMiD)。然而, 一些患者在自体干细胞移植(ASCT)或开始一线疗法后 ≤ 12 个月经历早期复发, 其定义为疾病进展。已经证明这些患者具有低的总体存活率并且仍处于不良结果的高风险中。此处, 我们呈现了队列B(即在1种先前疗法线(包括PI和IMiD)后早期复发的患者)的结果。

[0315] 符合条件的患者已根据国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准记录了多发性骨髓瘤, 接受了1种先前疗法线(包括PI和IMiD), 在ASCT后 ≤ 12 个月或在开始抗骨髓瘤疗法后 ≤ 12 个月(对于未进行ASCT的患者)疾病进展(根据IMWG标准), 并且先前未暴露于CAR-T或BCMA靶向治疗。淋巴耗竭(每天300mg/m²环磷酰胺和30mg/m²氟达拉滨, 持续3天)开始后5-7天给予单次cilta-cel输注(目标剂量 0.75×10^6 个CAR+活T细胞/kg)。当有临床指征时, 允许在单采后进行桥接疗法。主要目标是在 10^{-5} 下的微量残留病(MRD)阴性, 如通过下一代测序评估的。次要结果是总体反应率(ORR)、反应持续时间、反应时间以及不良事件的发生率和严重程度。使用CTCAEv5.0对不良事件进行分级(ASTCT的CRS和ICANS)。

[0316] 截至2021年4月15日数据截止(中值随访时间: 4.7个月[范围, 0.6-13.5个月]), 18

名患者(中值年龄:57.0岁[范围,44-67岁];78%男性)接受了cilta-cel;72%患者的基线骨髓浆细胞 $\leq 30\%$ 。在该队列中,89%患者接受桥接疗法;尽管进行了桥接疗法,38%患者的肿瘤负荷增加 $\geq 25\%$ 。

[0317] 评估了以下功效参数:

- 肿瘤负荷:cilta-cel输注时的肿瘤负荷基于cilta-cel输注日期当天或之前以及单采后的最后一个非缺失值。患有可通过血清M蛋白和尿液M蛋白测量的疾病的受试者呈现肿瘤负荷变化的最坏情况,即,对于观察到肿瘤负荷增加的受试者,肿瘤负荷增加最大,并且对于观察到肿瘤负荷减少的受试者,肿瘤负荷减少最小。图6显示了所有治疗分析集中队列B反应者的疾病负荷(代表可测量疾病的类型,即血清M蛋白、尿液M蛋白、或受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异)的减少。“a”表示基线时的本周蛋白尿,其中在桥接疗法期间出现短暂反应;输出代表dFLC值。表4显示了在所有治疗分析集中队列B反应者从筛选到cilta-cel输注的肿瘤负荷变化。

- 微量残留病(MRD):表7显示了所有治疗分析集中队列B反应者的MRD数据列表。研究天数参考cilta-cel的再治疗(第1天)。表10显示了在所有治疗分析集中队列B反应者的骨髓中的总体MRD阴性率的总结。表13显示了在 10^{-5} 的灵敏度水平下在所有治疗分析集中具有可评价样品的队列B反应者的骨髓中的总体MRD阴性率的总结。可评价样品是通过校准和质量控制的样品,并且包括足够的细胞,以用于在各自的测试阈值下进行评价。

- 反应:基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)共识标准(2016)评估反应。百分比以所有治疗分析集中的受试者数量作为分母计算。对于MRD阴性CR/sCR的评估,仅考虑实现CR/sCR后3个月内直至死亡、进展或后续疗法(不包括cilta-cel)的MRD评估(在 10^{-5} 测试阈值下)。表16显示了基于初始cilta-cel输注日期(第1天)作为参考的所有治疗分析集中队列B反应者的疾病反应评估列表。图9显示了所有治疗分析集中队列B反应者的反应和反应持续时间。表19显示了所有治疗分析集中队列B反应者的总体最佳反应。ORR是88.9%(95% CI: 65.3%-98.6%)。27.8%患者(95%CI:9.7%-53.5%)达到完全反应或更好反应($\geq$ CR),并且66.7%患者(95% CI:41.0%-86.7%)达到很好的部分反应或更好反应。表22显示了所有治疗分析集中队列B反应者的首次反应、最佳反应和完全反应或更好反应的时间。首次反应的中值时间为0.9个月(范围,0.9-2.6个月),最佳反应的中值时间为1.4个月(范围,0.9-11.8个月),且 $\geq$ CR的中值时间为1.8个月(范围,0.9-11.6个月)。表25显示了所有治疗分析集中队列B反应者的反应持续时间的评估。图12显示了评估所有治疗分析集中队列B反应者的反应持续时间的Kaplan-Meier图。

- 无进展存活(PFS):图15显示了评估所有治疗分析集中队列B反应者的无进展存活的Kaplan-Meier图。表28显示了所有治疗分析集中队列B反应者的无进展存活的评估。

[0318] 还评估了安全性参数。 $\geq 20\%$ 患者的血液学治疗中出现的不良事件是中性粒细胞减少(88.9%;3/4级:83.3%)、血小板减少(61.1%;3/4级:27.8%)、贫血(50%;3/4级:44.4%)、白血球减少(27.8%;所有为3/4级)和淋巴细胞减少(22.2%;所有为3/4级)。在15名(83.3%)患者(1名3/4级)中观察到CRS。CRS发作的中值时间为8天(范围,5-11天),并且中值CRS持续时间为4天(范围,1-7天)。所有患者的CRS均在7天内得到缓解。在1名(5.6%)患者中观察到1级ICANS,中值发作时间为11天,且中值持续时间为4天。一名患者出现4级运动和神经认知治疗中出现的不良事件,并表现为运动迟缓和运动功能障碍;该患者是多种

疗法均难治性的,尽管进行了桥接疗法,但在筛查和基线之间仍显示出疾病进展。该患者用大剂量甲基泼尼松龙、血浆去除术和IV免疫球蛋白进行治疗,并且目前据报告病症稳定。为了最大限度地降低运动和神经认知治疗中出现的不良事件的风险,实施了几种患者管理策略,包括有效的桥接疗法以减少基线肿瘤负荷、CRS和ICANS的早期积极治疗、用于早期检测神经毒性症状的手写评估工具以及将cilta-cel输注后的CAR-T细胞神经毒性的监测和报告时间延长到至多1年。队列B中没有死亡报告。

[0319] 总之,单次cilta-cel输注在进行一线疗法(包括PI和IMiD)后早期复发的患者中产生早期和深度反应,且安全性特征可控。与cilta-cel相关的神经毒性可以通过警惕的监测来检测,并且在早期发现时,通常可以通过成功的患者管理策略来控制。该患者群体的早期和深度反应出人意料地优于标准护理疗法线的预期结果。

5.7. 实例7:西达基奥仑赛在暴露于其他BCMA靶向药剂后患有进行性多发性骨髓瘤的患者(队列C)中的功效和安全性

[0320] 抗B细胞成熟抗原(BCMA)疗法是针对多发性骨髓瘤(MM)的有前景的新型治疗。然而,这些疗法后患者仍然复发,并且进一步的治疗选择有限。在本文所述的多队列、开放标签2期研究中,我们评价了cilta-cel在各种临床环境中对多发性骨髓瘤患者的安全性和功效,并探索了多种BCMA定向药剂的治疗顺序。此处,我们呈现了先前暴露于其他抗BCMA药剂的队列C患者的初始结果。

[0321] 符合条件的患者是在用蛋白酶体抑制剂、免疫调节药、抗CD38抗体和BCMA靶向剂(非细胞疗法)治疗后患有进展性MM的 ≥ 18 岁患者。淋巴耗竭(每天环磷酰胺 $[300\text{mg}/\text{m}^2]$ 和氟达拉滨 $[30\text{mg}/\text{m}^2]$,持续3天)开始后5-7天给予单次cilta-cel输注(目标剂量 0.75×10^6 个CAR+活T细胞/kg)。主要目标是微量残留病(MRD)阴性(10^{-5} ;通过下一代测序评估)。次要结果是功效(根据IMWG标准)和根据CTCAE的不良事件(ASTCT的CRS和ICANS)。

[0322] 截至2021年4月15日数据截止(中值随访时间:6.2个月;范围0.4-10.5个月),队列C中的20名患者(60%男性;中值年龄63岁[范围44-81岁])接受了cilta-cel。患者接受了先前疗法线(其种类的中值:8,范围4-13)。所有患者先前暴露于抗BCMA药剂:40%患者接受了抗BCMA双特异性抗体(Ab)并且65%患者接受了抗BCMA抗体-药物缀合物(ADC)。90%患者是最后一种疗法线难治性的;90%患者是三类药物难治性的,并且80%患者是抗BCMA药剂难治性的。所有患者在基线(BL)时均具有可溶性BCMA表达;53%患者的BL骨髓浆细胞 $\leq 30\%$ 。大多数患者(90%)接受桥接疗法;在桥接疗法时期期间,35%患者的肿瘤负荷增加 $\geq 25\%$ 。

- 肿瘤负荷:cilta-cel输注时的肿瘤负荷基于cilta-cel输注日期当天或之前以及单采后的最后一个非缺失值。患有可通过血清M蛋白和尿液M蛋白测量的疾病的受试者呈现肿瘤负荷变化的最坏情况,即,对于观察到肿瘤负荷增加的受试者,肿瘤负荷增加最大,并且对于观察到肿瘤负荷减少的受试者,肿瘤负荷减少最小。图7显示了所有治疗分析集中队列C反应者的疾病负荷(代表可测量疾病的类型,即血清M蛋白、尿液M蛋白、或受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异)的减少。“a”表示基线时的本周蛋白尿,其中在桥接疗法期间出现短暂反应;输出代表dFLC值。表5显示了在所有治疗分析集中队列C反应者从筛选到cilta-cel输注的肿瘤负荷变化。

- 微量残留病(MRD):表8显示了所有治疗分析集中队列C反应者的MRD数据列表。研究天数参考cilta-cel的再治疗(第1天)。表11显示了在所有治疗分析集中队列C反应者

的骨髓中的总体MRD阴性率的总结。表14显示了在 10^{-5} 的灵敏度水平下在所有治疗分析集中具有可评价样品的队列C反应者的骨髓中的总体MRD阴性率的总结。可评价样品是通过校准和质量控制的样品,并且包括足够的细胞,以用于在各自的测试阈值下进行评价。在数据截止时在 10^{-5} 下具有MRD可评价样品的6名患者中,4名患者(67% [96% CI 22%-96%])为MRD阴性。

- 反应:基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)共识标准(2016)评估反应。百分比以所有治疗分析集中的受试者数量作为分母计算。对于MRD阴性CR/sCR的评估,仅考虑实现CR/sCR后3个月内直至死亡、进展或后续疗法(不包括cilta-cel)的MRD评估(在 10^{-5} 测试阈值下)。表17显示了基于初始cilta-cel输注日期(第1天)作为参考的所有治疗分析集中队列C反应者的疾病反应评估列表。图10显示了所有治疗分析集中队列C反应者的反应和反应持续时间。表20显示了所有治疗分析集中队列C反应者的总体最佳反应。ORR是40%,其中35%达到 $\geq$ VGPR。表23显示了所有治疗分析集中队列C反应者的首次反应、最佳反应和完全反应或更好反应的时间。首次反应的中值时间是0.9个月(范围0.9-5.1个月)。超过一半(57%)先前接受双特异性Ab的患者和38%先前接受ADC疗法的患者对cilta-cel有反应(即,他们是反应者)。表26显示了所有治疗分析集中队列C反应者的反应持续时间的评估。图13显示了评估所有治疗分析集中队列C反应者的反应持续时间的Kaplan-Meier图。

- 无进展存活(PFS):图16显示了评估所有治疗分析集中队列C反应者的无进展存活的Kaplan-Meier图。表29显示了所有治疗分析集中队列C反应者的无进展存活的评估。

[0323] 表32显示了队列C中对cilta-cel的反应,这取决于先前抗BCMA暴露的参数。与无反应者相比,反应者的反应的潜在预测因素包括暴露于先前抗BCMA疗法的中值持续时间较短,以及先前暴露与单采以及先前暴露与输注之间的间隔较长(表)。基线处的血清BCMA表达似乎预测用先前抗BCMA疗法的患者对后续治疗的反应;与无反应者($<25\text{ng/mL}$)相比,cilta-cel反应者的基线血清BCMA水平较高($>25\text{ng/mL}$)。与无反应者相比,反应者的CAR T细胞扩增更高,其中与先前接受ADC疗法的患者相比,接受双特异性Ab的患者的CAR T细胞扩增更稳健。

[0324] 安全性特征通常是可控的。3/4级血液学不良事件是中性粒细胞减少(80%)、血小板减少(65%)、贫血(55%)、白血球减少(50%)、和淋巴细胞减少(30%)。12名(60%)患者出现CRS;所有患者为1/2级。CRS发作的中值时间是7.5天(范围2-10天);中值持续时间是7天(范围2-11天)。4名患者(20%;2名3/4级)出现CAR T细胞神经毒性;3名患者患有ICANS(2名3/4级),发作的中值时间是11天(范围10-13天)且中值持续时间是9天(范围4-14天)。没有出现运动和神经认知治疗中出现的不良事件。四名患者在研究期间死亡:疾病进展、急性呼吸衰竭(Covid-19)、蛛网膜下腔出血和治疗相关的艰难梭菌(*C.difficile*)结肠炎各一例。

[0325] 总之,cilta-cel在先前暴露于其他BCMA靶向疗法的患者中产生了早期有效的反应,包括在先前接受双特异性Ab和ADC疗法的患者中产生稳健反应。该患者群体的早期有效的反应出人意料地优于标准护理疗法线的预期结果。

[0326] 本文引用的所有专利、公开的申请和参考文献的传授内容均通过引用以其全文并入。

[0327] 虽然已经特别显示和描述了示例性实施例,但是本领域技术人员应当理解,在不

脱离所附权利要求所涵盖的实施例的范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

表格

表1:输注前药物

药物	剂量	施用
抗组胺药	苯海拉明 (50 mg) 或等同物	口服-在输注 cilta-cel 前 1 小时 (± 15 分钟) 施用 或 IV-在输注 cilta-cel 前 30 分钟 (± 15 分钟) 开始输注
退热药	对乙酰氨基酚 (650 mg 至 1,000 mg) 或等同物	口服或 IV-在输注 cilta-cel 前 30 分钟 (± 15 分钟) 施用

表2:对多发性骨髓瘤治疗有反应的标准

反应	反应标准
严格的完全反应 (sCR)	- 如下所定义的 CR, 加上 - 正常 FLC 比率, 和 - 不存在克隆浆细胞 (PC) (通过免疫组织化学或 2 至 4 色流式细胞术)
完全反应 (CR) ^a	- 血清和尿液的阴性免疫固定, 和 - 任何软组织浆细胞瘤消失, 和 - 骨髓中 $< 5\%$ PC - 血清和尿液免疫固定没有一种或多种初始单克隆蛋白同种型的证据。^b
很好的部分反应 (VGPR) ^a	- 通过免疫固定可检测而电泳无法检测的血清和尿液 M 组分, 或 - 血清 M 组分降低 $\geq 90\%$ 加上尿液 M 组分 < 100 mg/24 小时
部分反应 (PR)	- 血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$ 且 24 小时尿液 M 蛋白降低 $\geq 90\%$ 或降低到 < 200 mg/24 小时 - 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量, 则需要受累的和未受累的 FLC 水平之间的差异减少 $\geq 50\%$ 来代替 M 蛋白标准 - 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量, 并且血清 FLC 测定也不可测量, 则需要骨髓 PC 降低 $\geq 50\%$ 来代替 M 蛋白, 条件是基线百分比已 $\geq 30\%$ - 除上述标准外, 如果在基线时存在, 则还需要软组织浆细胞瘤大小减小 $\geq 50\%$。
最小反应 (MR)	- 血清 M 蛋白降低 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$, 且 24 小时尿液 M 蛋白降低达 50% 至 89% - 除上述标准外, 如果在基线时存在, 则还需要软组织浆细胞瘤大小减小 $\geq$

反应	反应标准
	50%。
疾病稳定	不满足 sCR、CR、VGPR、PR、MR 或疾病进展的标准
疾病进展 ^a	以下任一项或多项标准： - 下列中任一者相较于最低反应值增加 25%： - 血清 M 组分（绝对增加必须 ≥ 0.5 g/dL），和/或 - 尿液 M 组分（绝对增加必须 ≥ 200 mg/24 小时），和/或 - 仅在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平的受试者中：受累的和未受累 的 FLC 水平之间的差异（绝对增加必须 > 10 mg/dL） - 仅在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平并且没有可通过 FLC 水平测量 的疾病的受试者中，骨髓 PC 百分比（绝对增加必须 $\geq 10\%$）。 - 一个或多个新病灶的外观，> 1 个病灶的测量病灶的最大垂直直径的乘积之和 较最低值增加 $\geq 50\%$，或 > 1 cm 的先前病灶的最长直径增加 $\geq 50\%$（短轴） - 新骨病灶的明显发展或现有骨病灶大小的明显增加 - 增加 $\geq 50\%$ 的循环浆细胞（最低 200 个细胞/μL），如果这是唯一的疾病量度

a 针对疾病仅可通过血清 FLC 水平测量的受试者的 CR 和 VGPR 解读标准说明：除了上述列出的 CR 标准之外，这样的受试者中的 CR 指示 0.26 至 1.65 的正常 FLC 比率。这样的受试者的 VGPR 需要受累的和未受累的 FLC 水平之间的差异减少 $\geq 90\%$ 。对于通过其他标准获得很好的部分反应的患者，与基线相比，软组织浆细胞瘤的最大垂直直径总和（SPD）必须减少 90% 以上。

b. 在一些情况下，可能的是，免疫固定中仍检测到原始 M 蛋白轻链同种型，但伴随的重链组分已消失；即使重链组分不可检测，这也不被认为是 CR，因为克隆可能进化成仅分泌轻链的克隆。因此，如果患者患有 IgA λ 骨髓瘤，那么为了符合 CR 的条件，在血清或尿液免疫固定中不应检测到 IgA；如果在没有 IgA 的情况下检测到游离 λ ，那么它必须伴有不同的重链同种型（IgG、IgM 等）。

c. 对疾病进展解读标准的说明：疾病进展的骨髓标准仅用于疾病不可通过 M 蛋白和通过 FLC 水平测量的受试者；“25% 增加”是指 M 蛋白和 FLC，而不是指骨病灶或软组织浆细胞瘤，并且“最低反应值”不需要是确定值。

注意：在建立任何新疗法之前的任何时间，所有反应类别（CR、sCR、VGPR、PR、MR 和疾病进展）需要进行 2 次连续评估；如果进行放射学研究，CR、sCR、VGPR、PR、MR 和疾病稳定类别也必需没有进行性或新骨病灶的已知证据。VGPR 和 CR 类别需要血清和尿液研究，无论基线时的疾病是否可以通过血清、尿液、两者测量或两者都不能测量。

不需要进行放射学研究来满足这些反应要求。无需确认骨髓评估。对于疾病进展，如果最低 M 组分 ≥ 5 g/dL，则 ≥ 1 g/dL 的血清 M 组分增加足以确定复发。

来源：改编自 Durie (2015) 和 Rajkumar (2011), Kumar (2016)

表3： 从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化；队列A所有治疗分析集

	总计	桥接疗法			
		是			否
		新型疗法			
		总计	是	否	
分析集：所有治疗	29				
从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化					
N	29	24	8	16	5
增加	15 (51.7%)	13 (54.2%)	2 (25.0%)	(68.8%)	2 (40.0%)
增加 $\geq 25\%$	13 (44.8%)	11 (45.8%)	2 (25.0%)	9 (56.3%)	2 (40.0%)
没有变化	0	0	0	0	0
减少	9 (31.0%)	8 (33.3%)	4 (50.0%)	4 (25.0%)	1 (20.0%)
减少 $> 50\%$	3 (10.3%)	3 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0
不可评价	5 (17.2%)	3 (12.5%)	2 (25.0%)	1 (6.3%)	2 (40.0%)

表4： 从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化；队列B所有治疗分析集

	总计	桥接疗法			
		是			否
		新型疗法			
		总计	是	否	
分析集：所有治疗	18				
从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化					
N	18	16	10	6	2

表4: 从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化; 队列B所有治疗分析集

	总计	桥接疗法		
		是		否
		新型疗法		
		总计	是	否
增加	10 (55.6%)	8 (50.0%)	5 (50.0%)	3 (50.0%)
增加 $\geq 25\%$	6 (33.3%)	6 (37.5%)	5 (50.0%)	1 (16.7%)
没有变化	0	0	0	0
减少	5 (27.8%)	5 (31.3%)	4 (40.0%)	1 (16.7%)
减少 $> 50\%$	4 (22.2%)	4 (25.0%)	4 (40.0%)	0
不可评价		3 (18.8%)	1 (10.0%)	2 (33.3%)
	3 (16.7%)	0	0	0

表5: 从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化; 队列C所有治疗分析集

	总计	桥接疗法		
		是		否
		新型疗法		
		总计	是	否
分析集: 所有治疗	20			
从筛选到Cilta-cel输注的肿瘤负荷的变化				
N	20	18	7	11
增加	9 (45.0%)	8 (44.4%)	3 (42.9%)	5 (45.5%)
增加 $\geq 25\%$	7 (35.0%)	6 (33.3%)	3 (42.9%)	3 (27.3%)
没有变化	1 (5.0%)	1 (5.6%)	1 (14.3%)	0
减少	6 (30.0%)	6 (33.3%)	2 (28.6%)	4 (36.4%)
减少 $> 50\%$	4 (20.0%)	4 (22.2%)	1 (14.3%)	3 (27.3%)
不可评价	4 (20.0%)	3 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (18.2%)

表6: MRD 数据列表; 队列A 所有治疗分析集

MRD评估的日期 (研究天数)	在 10^{-4} 水平下的MRD状态	在 10^{-5} 水平下的MRD状态	在 10^{-6} 水平下的MRD状态
2020年6月23日 (58)	阴性	阴性	阴性

表 6: MRD 数据列表; 队列 A 所有治疗分析集

MRD评估的日期 (研究天数)	在 10^{-4} 水平下的 MRD状态	在 10^{-5} 水平下的 MRD状态	在 10^{-6} 水平下的 MRD状态
2020 年 10 月 27 日 (184)	阴性	阴性	不确定
2021 年 2 月 04 日 (186)	阴性	阴性	阴性
2020 年 9 月 29 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2020 年 10 月 14 日 (57)	阳性	阳性	阳性
2021 年 2 月 17 日 (183)	阳性	阳性	阳性
2020 年 11 月 25 日 (99)	阳性	阳性	阳性
2020 年 11 月 03 日 (56)	阴性	阴性	阴性
2021 年 3 月 08 日 (181)	阴性	阴性	不确定
2020 年 12 月 02 日 (59)	阴性	阴性	阴性
2021 年 4 月 12 日 (190)	阴性	阴性	阴性
2020 年 12 月 01 日 (184)	阴性	阴性	阴性
2021 年 2 月 08 日 (190)	阴性	阴性	阴性
2020 年 9 月 29 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2021 年 4 月 05 日 (357)	阴性	不确定	不确定
2020 年 6 月 09 日 (57)	阴性	阴性	阴性
2020 年 5 月 12 日 (29)	阴性	阴性	不确定
2020 年 9 月 15 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2021 年 1 月 21 日 (186)	阴性	阴性	不确定
2020 年 3 月 09 日 (29)	阴性	阴性	不确定
2020 年 4 月 28 日 (79)	阴性	阴性	阴性
2020 年 4 月 21 日 (57)	阴性	阴性	阴性
2020 年 12 月 08 日 (177)	阴性	阴性	阴性
2020 年 8 月 11 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2020 年 9 月 08 日 (57)	阴性	阴性	阴性
2021 年 1 月 20 日 (191)	阴性	阴性	不确定

表 7: MRD 数据列表; 队列 B 所有治疗分析集

MRD评估的日期 (研究天数)	在 10^{-4} 水平下的 MRD状态	在 10^{-5} 水平下的 MRD状态	在 10^{-6} 水平下的 MRD状态
2020 年 11 月 03 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2020 年 11 月 16 日 (35)	阴性	阴性	不确定
2020 年 12 月 29 日 (78)	阴性	阴性	不确定
2021 年 1 月 27 日 (57)	阴性	阴性	阴性

表 7: MRD 数据列表; 队列 B 所有治疗分析集

MRD评估的日期 (研究天数)	在 10^{-4} 水平下的MRD状态	在 10^{-5} 水平下的MRD状态	在 10^{-6} 水平下的MRD状态
2020 年 11 月 09 日 (56)	阴性	阴性	阴性
2021 年 3 月 15 日 (182)	阴性	阴性	阴性
2021 年 2 月 01 日 (56)	阴性	阴性	不确定
2021 年 3 月 29 日 (56)	阴性	阴性	阴性
2020 年 11 月 16 日 (56)	阴性	阴性	阴性
2021 年 2 月 16 日 (359)	阴性	阴性	阳性
2020 年 4 月 21 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2021 年 1 月 12 日 (86)	阴性	阴性	阴性
2020 年 12 月 15 日 (58)	阴性	阴性	不确定

表 8: MRD 数据列表; 队列 C 所有治疗分析集

MRD评估的日期 (研究天数)	在 10^{-4} 水平下的MRD状态	在 10^{-5} 水平下的MRD状态	在 10^{-6} 水平下的MRD状态
2021 年 3 月 08 日 (55)	阳性	阳性	阳性
2020 年 12 月 22 日 (58)	阴性	阴性	不确定
2020 年 11 月 03 日 (56)	阴性	阳性	阳性
2021 年 3 月 11 日 (184)	阳性	阳性	阳性
2020 年 12 月 18 日 (101)	阳性	阳性	阳性
2021 年 3 月 05 日 (186)	阴性	阴性	不确定
2020 年 10 月 26 日 (56)	阴性	不确定	不确定
2020 年 11 月 04 日 (58)	阴性	阴性	阴性
2020 年 11 月 17 日 (57)	阴性	阴性	阴性
2021 年 3 月 23 日 (183)	阴性	阳性	阳性

表 9: 骨髓中总体MRD阴性率总结; 队列A所有治疗分析集

	总计
分析集: 所有治疗	29
MRD阴性率 (10^{-4})	12 (41.4%)

表9：骨髓中总体MRD阴性率总结；队列A所有治疗分析集

	总计
MRD阴性率的精确95% CI	(23.5%, 61.1%)
MRD阴性率 (10^{-5})	12 (41.4%)
MRD阴性率的精确95% CI	(23.5%, 61.1%)
MRD阴性率 (10^{-6})	12 (41.4%)
MRD阴性率的精确95% CI	(23.5%, 61.1%)

关键词：CI = 置信区间，MRD = 微量残留病。

表 10：骨髓中总体 MRD 阴性率总结；队列 B 所有治疗分析集

	总计
分析集：所有治疗	18
MRD 阴性率 (10^{-4})	9 (50.0%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(26.0%, 74.0%)
MRD 阴性率 (10^{-5})	9 (50.0%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(26.0%, 74.0%)
MRD 阴性率 (10^{-6})	7 (38.9%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(17.3%, 64.3%)

关键词：CI = 置信区间，MRD = 微量残留病。

表 11：骨髓中总体 MRD 阴性率总结；队列 C 所有治疗分析集

	总计
分析集：所有治疗	20
MRD 阴性率 (10^{-4})	5 (25.0%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(8.7%, 49.1%)

表 11：骨髓中总体 MRD 阴性率总结；队列 C 所有治疗分析集

	总计
MRD 阴性率 (10^{-5})	4 (20.0%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(5.7%, 43.7%)
MRD 阴性率 (10^{-6})	2 (10.0%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(1.2%, 31.7%)

关键词:CI=置信区间,MRD=微量残留病。

表 12：骨髓中 10^{-5} 下的总体 MRD 阴性率总结；所有治疗分析集中在 10^{-5} 下具有可评价样品的队列 A 受试者

	总计
分析集：所有治疗中在 10^{-5} 下具有可评价样品的受试者	13
MRD 阴性率 (10^{-5})	12 (92.3%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(64.0%, 99.8%)

关键词:CI=置信区间,MRD=微量残留病。

表 13：骨髓中 10^{-5} 下的总体 MRD 阴性率总结；所有治疗分析集中在 10^{-5} 下具有可评价样品的队列 B 受试者

	总计
分析集：所有治疗中在 10^{-5} 下具有可评价样品的受试者	9
MRD 阴性率 (10^{-5})	9 (100.0%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(66.4%, 100.0%)

关键词:CI= 置信区间, MRD = 微量残留病。

表 14：骨髓中 10^{-5} 下的总体 MRD 阴性率总结；所有治疗分析集中在 10^{-5} 下具有可评价样品的队列 C 受试者

	总计
分析集：所有治疗中在 10^{-5} 下具有可评价样品的受试者	6
MRD 阴性率 (10^{-5})	4 (66.7%)
MRD 阴性率的精确 95% CI	(22.3%, 95.7%)

关键词：CI = 置信区间，MRD = 微量残留病。

表 15：疾病反应评估列表；队列 A 所有治疗分析集

首次反应和首次反应的日期 (研究天数)	最佳确认反应和最佳确认反应 的日期 (研究天数)	PD 的日期 (研究天数) 和原因
CR/2020-05-26 (30)	sCR/2020-06-23 (58)	2021-02-22 (302) /新骨病灶
CR/2020-07-23 (32)	sCR/2020-12-22 (184)	
VGPR/2020-09-01 (30)	sCR/2021-02-04 (186)	
PR/2020-07-22 (30)	CR/2020-11-24 (155)	
sCR/2020-11-04 (78)	sCR/2020-11-04 (78)	
VGPR/2020-09-06 (21)	sCR/2020-09-13 (28)	
VGPR/2020-10-07 (29)	sCR/2021-03-08 (181)	
CR/2020-11-03 (30)	sCR/2020-12-02 (59)	
VGPR/2020-06-29 (29)	sCR/2020-08-17 (78)	
	NE	
	NE	
CR/2020-09-01 (30)	sCR/2020-09-29 (58)	
	SD	
	MR/2020-05-27 (30)	
PR/2020-05-12 (29)	sCR/2020-12-09 (240)	
VGPR/2020-08-17 (29)	sCR/2020-11-19 (123)	
	NE	
	SD	
VGPR/2020-03-09 (29)	sCR/2020-05-18 (99)	

表 15: 疾病反应评估列表; 队列 A 所有治疗分析集

首次反应和首次反应的日期 (研究天数)	最佳确认反应和最佳确认反应 的日期 (研究天数)	PD的日期 (研究天数) 和原因
VGPR/2020-03-24 (29)	sCR/2020-05-12 (78)	
VGPR/2020-09-22 (100)	VGPR/2020-09-22 (100)	
CR/2020-07-06 (29)	sCR/2020-08-03 (57)	
VGPR/2020-12-03 (57)	VGPR/2020-12-03 (57)	2020-12-22 (76) /浆细胞瘤大小增加 (PLASMACY INCR SIZE)
	NE	
	SD	2021-04-13 (56) /浆细胞瘤大小增加
PR/2020-07-08 (30)	sCR/2021-01-05 (211)	
PR/2020-08-11 (29)	CR/2020-12-16 (156)	
VGPR/2021-03-17 (30)	VGPR/2021-03-17 (30)	
	NE	

关键词: CR = 完全反应; MR = 最小反应; NE = 不可评价; PD = 疾病进展; PR = 部分反应; SD = 疾病稳定; sCR = 严格的反应; VGPR = 很好的部分反应。

*受试者作为门诊患者接受 Cilta-cel 输注

表 16: 疾病反应评估列表; 队列 B 所有治疗分析集

首次反应和首次反应的日期 (研究天数)	最佳确认反应和最佳确认反应 的日期 (研究天数)	PD的日期 (研究天数) 和原因
PR/2020-10-05 (29)	VGPR/2020-11-03 (58)	2021-03-10 (185) /SPEP
VGPR/2020-12-21 (78)	sCR/2021-03-08 (155)	
PR/2021-02-10 (28)	VGPR/2021-03-10 (56)	
PR/2021-03-15 (29)	PR/2021-03-15 (29)	
	SD	
PR/2020-12-29 (28)	VGPR/2021-01-26 (56)	
	NE	
PR/2021-03-16 (28)	PR/2021-03-16 (28)	
PR/2020-10-12 (28)	VGPR/2021-01-18 (126)	

表 16: 疾病反应评估列表; 队列 B 所有治疗分析集

首次反应和首次反应的日期 (研究天数)	最佳确认反应和最佳确认反应 的日期 (研究天数)	PD的日期 (研究天数) 和原因
CR/2021-01-04 (28)	CR/2021-01-04 (28)	
VGPR/2021-03-01 (28)	VGPR/2021-03-01 (28)	
PR/2020-11-16 (56)	PR/2020-11-16 (56)	
PR/2020-12-08 (30)	PR/2020-12-08 (30)	
PR/2020-03-23 (29)	sCR/2021-02-16 (359)	
VGPR/2021-02-16 (29)	VGPR/2021-02-16 (29)	
VGPR/2020-11-17 (30)	VGPR/2020-11-17 (30)	
VGPR/2021-01-11 (28)	sCR/2021-02-08 (56)	
sCR/2020-12-01 (28)	sCR/2020-12-01 (28)	

关键词: CR = 完全反应; MR = 最小反应; NE = 不可评价; PD = 疾病进展; PR = 部分反应; SD = 疾病稳定; sCR = 严格的反应; VGPR = 很好的部分反应。

*受试者作为门诊患者接受 Cilta-cel 输注

表 17: 疾病反应评估列表; 队列 C 所有治疗分析集

首次反应和首次反应的日期 (研究天数)	最佳确认反应和最佳确认反应 的日期 (研究天数)	PD的日期 (研究天数) 和原因
	NE	2020-12-15 (30) / 浆细胞瘤大小增加
	SD	
PR/2020-07-08 (31)	sCR/2020-11-29 (175)	
PR/2020-11-22 (28)	VGPR/2020-12-22 (58)	
	PD/2021-02-10 (15)	2021-02-10 (15) / FLC
	MR/2020-11-16 (28)	
	SD	
	PD/2021-01-11 (28)	2021-01-11 (28) / UPEP
	NE	
	NE	
PR/2020-10-06 (28)	CR/2020-11-24 (77)	
	SD	
PR/2020-09-30 (30)	VGPR/2020-10-26 (56)	
PR/2020-12-09 (29)	VGPR/2021-01-04 (55)	

表 17: 疾病反应评估列表; 队列 C 所有治疗分析集

首次反应和首次反应的日期 (研究天数)	最佳确认反应和最佳确认反应 的日期 (研究天数)	PD 的日期 (研究天数) 和原因
	SD	2020-06-29 (78) /FLC
sCR/2021-02-09 (155)	sCR/2021-02-09 (155)	
	SD	2020-11-10 (44) /FLC
VGPR/2020-10-26 (27)	VGPR/2020-10-26 (27)	
	SD	
PR/2020-12-03 (28)	PR/2020-12-03 (28)	

关键词: CR = 完全反应; MR = 最小反应; NE = 不可评价; PD = 疾病进展; PR = 部分反应; SD = 疾病稳定; sCR = 严格的反应; VGPR = 很好的部分反应。

*受试者作为门诊患者接受 Cilta-cel 输注

表 18: 总体最佳反应评估; 队列 A 所有治疗分析集

	总计	
	n (%)	以%记录的精确 95% CI
分析集: 所有治疗	29	
最佳反应		
严格的完全反应 (sCR)	15 (51.7%)	(32.5%, 70.6%)
MRD-阴性 CR/sCR	10 (34.5%)	(17.9%, 54.3%)
完全反应 (CR)	2 (6.9%)	(0.8%, 22.8%)
很好的部分反应 (VGPR)	3 (10.3%)	(2.2%, 27.4%)
部分反应 (PR)	0	(NE, NE)
最小反应 (MR)	1 (3.4%)	(0.1%, 17.8%)
疾病稳定 (SD)	3 (10.3%)	(2.2%, 27.4%)
疾病进展 (PD)	0	(NE, NE)
不可评价 (NE)	5 (17.2%)	(5.8%, 35.8%)
总体反应 (sCR + CR + VGPR + PR)	20 (69.0%)	(49.2%, 84.7%)
临床受益 (总体反应+MR)	21 (72.4%)	(52.8%, 87.3%)
VGPR 或更好反应 (sCR + CR + VGPR)	20 (69.0%)	(49.2%, 84.7%)

表 18：总体最佳反应评估；队列 A 所有治疗分析集

	总计	
	以%记录的精确	
	n (%)	95% CI
CR 或更好反应 (sCR + CR)	17 (58.6%)	(38.9%, 76.5%)

表 19：总体最佳反应评估；队列 B 所有治疗分析集

	总计	
	以%记录的精确	
	n (%)	95% CI
分析集：所有治疗	18	
最佳反应		
严格的完全反应 (sCR)	4 (22.2%)	(6.4%, 47.6%)
MRD-阴性 CR/sCR	2 (11.1%)	(1.4%, 34.7%)
完全反应 (CR)	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)
很好的部分反应 (VGPR)	7 (38.9%)	(17.3%, 64.3%)
部分反应 (PR)	4 (22.2%)	(6.4%, 47.6%)
最小反应 (MR)	0	(NE, NE)
疾病稳定 (SD)	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)
疾病进展 (PD)	0	(NE, NE)
不可评价 (NE)	1 (5.6%)	(0.1%, 27.3%)
总体反应 (sCR + CR + VGPR + PR)	16 (88.9%)	(65.3%, 98.6%)
临床受益 (总体反应+MR)	16 (88.9%)	(65.3%, 98.6%)
VGPR 或更好反应 (sCR + CR + VGPR)	12 (66.7%)	(41.0%, 86.7%)
CR 或更好反应 (sCR + CR)	5 (27.8%)	(9.7%, 53.5%)

表 20：总体最佳反应评估；队列 C 所有治疗分析集

	总计	
	以%记录的精确	
	n (%)	95% CI
分析集：所有治疗	20	
最佳反应		

表 20：总体最佳反应评估；队列 C 所有治疗分析集

	总计	
	n (%)	以%记录的精确 95% CI
严格的完全反应 (sCR)	2 (10.0%)	(1.2%, 31.7%)
MRD-阴性 CR/sCR	0	(NE, NE)
完全反应 (CR)	1 (5.0%)	(0.1%, 24.9%)
很好的部分反应 (VGPR)	4 (20.0%)	(5.7%, 43.7%)
部分反应 (PR)	1 (5.0%)	(0.1%, 24.9%)
最小反应 (MR)	1 (5.0%)	(0.1%, 24.9%)
疾病稳定 (SD)	6 (30.0%)	(11.9%, 54.3%)
疾病进展 (PD)	2 (10.0%)	(1.2%, 31.7%)
不可评价 (NE)	3 (15.0%)	(3.2%, 37.9%)
总体反应 (sCR + CR + VGPR + PR)	8 (40.0%)	(19.1%, 63.9%)
临床受益 (总体反应+MR)	9 (45.0%)	(23.1%, 68.5%)
VGPR 或更好反应 (sCR + CR + VGPR)	7 (35.0%)	(15.4%, 59.2%)
CR 或更好反应 (sCR + CR)	3 (15.0%)	(3.2%, 37.9%)

表 21：反应时间评估的描述性总结；所有治疗分析集中的队列 A 反应者

	总计
分析集：所有治疗中的反应者	20
首次反应时间 ^a (月)	
N	20
平均值 (SD)	1.20 (0.639)
中值	0.99
范围	(0.7; 3.3)
最佳反应时间 (月)	
N	20
平均值 (SD)	3.64 (2.101)

表 21：反应时间评估的描述性总结；所有治疗分析集中的队列 A 反应者

	总计
中值	2.91
范围	(0.9; 7.9)
CR 或更好反应时间 (月)	
N	17
平均值 (SD)	2.70 (1.938)
中值	2.56
范围	(0.9; 7.9)

关键词：CR = 完全反应

^a反应 = PR 或更好反应

表 22：反应时间评估的描述性总结；所有治疗分析集中的队列 B 反应者

	总计
分析集：所有治疗中的反应者	16
首次反应时间 ^a (月)	
N	16
平均值 (SD)	1.10 (0.452)
中值	0.94
范围	(0.9; 2.6)
最佳反应时间 (月)	
N	16
平均值 (SD)	2.37 (2.792)
中值	1.41
范围	(0.9; 11.8)
CR 或更好反应时间 (月)	
N	5
平均值 (SD)	4.07 (4.542)
中值	1.84
范围	(0.9; 11.6)

表 22：反应时间评估的描述性总结；所有治疗分析集中的队列 B 反应者

	总计
关键词：CR = 完全反应	
^a PR 反应或更好反应	

表 23：反应时间评估的描述性总结；所有治疗分析集中的队列 C 反应者

	总计
分析集：所有治疗中的反应者	8
首次反应时间 ^a (月)	
N	8
平均值 (SD)	1.46 (1.467)
中值	0.94
范围	(0.9; 5.1)
最佳反应时间 (月)	
N	8
平均值 (SD)	2.59 (1.835)
中值	1.87
范围	(0.9; 5.7)
CR 或更好反应时间 (月)	
N	3
平均值 (SD)	4.46 (1.701)
中值	5.09
范围	(2.5; 5.7)
关键词：CR = 完全反应	
^a PR 反应或更好反应	

表 24：反应持续时间评估；所有治疗分析集中的队列 A 反应者

	总计
分析集：所有治疗中的反应者	20
反应持续时间	

表 24：反应持续时间评估；所有治疗分析集中的队列 A 反应者

	总计
事件数 (%)	2 (10.0%)
审查数 (%)	18 (90.0%)
Kaplan-Meier 估计值 (月)	
25%分位数 (95% CI)	9.0 (0.7, NE)
中值 (95% CI)	NE (9.0, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (9.0, NE)
6 个月无事件率% (95% CI)	95.0 (69.5, 99.3)
9 个月无事件率% (95% CI)	63.3 (6.9, 92.5)
12 个月无事件率% (95% CI)	NE (NE, NE)

关键词：CI = 置信区间，NE = 不可估计。

表 25：反应持续时间评估；所有治疗分析集中的队列 B 反应者

	总计
分析集：所有治疗中的反应者	16
反应持续时间	
事件数 (%)	1 (6.3%)
审查数 (%)	15 (93.8%)
Kaplan-Meier 估计值 (月)	
25%分位数 (95% CI)	5.2 (5.2, NE)
中值 (95% CI)	NE (5.2, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (5.2, NE)
6 个月无事件率% (95% CI)	66.7 (5.4, 94.5)
9 个月无事件率% (95% CI)	66.7 (5.4, 94.5)
12 个月无事件率% (95% CI)	66.7 (5.4, 94.5)

关键词：CI = 置信区间，NE = 不可估计。

表 26：反应持续时间评估；所有治疗分析集中的队列 C 反应者

	总计
分析集：所有治疗中的反应者	8
反应持续时间	
事件数 (%)	1 (12.5%)
审查数 (%)	7 (87.5%)
Kaplan-Meier 估计值 (月)	
25%分位数 (95% CI)	NE (4.4, NE)
中值 (95% CI)	NE (4.4, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (4.4, NE)
6 个月无事件率% (95% CI)	80.0 (20.4, 96.9)
9 个月无事件率% (95% CI)	NE (NE, NE)
12 个月无事件率% (95% CI)	NE (NE, NE)

关键词：CI = 置信区间，NE = 不可估计。

表 27：无进展存活评估；队列 A 所有治疗分析集

	总计
分析集：所有治疗	29
无进展存活	
事件数 (%)	4 (13.8%)
审查数 (%)	25 (86.2%)
Kaplan-Meier 估计值 (月)	
25%分位数 (95% CI)	9.92 (1.84, NE)
中值 (95% CI)	NE (9.92, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (9.92, NE)

表 27：无进展存活评估；队列 A 所有治疗分析集

	总计
6 个月无进展存活率% (95% CI)	85.9 (62.4, 95.2)
9 个月无进展存活率% (95% CI)	85.9 (62.4, 95.2)
12 个月无进展存活率% (95% CI)	NE (NE, NE)
18 个月无进展存活率% (95% CI)	NE (NE, NE)

关键词：CI = 置信区间

表 28：无进展存活评估；队列 B 所有治疗分析集

	总计
分析集：所有治疗	18
无进展存活	
事件数 (%)	1 (5.6%)
审查数 (%)	17 (94.4%)
Kaplan-Meier 估计值 (月)	
25%分位数 (95% CI)	6.08 (6.08, NE)
中值 (95% CI)	NE (6.08, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (6.08, NE)
6 个月无进展存活率% (95% CI)	100.0 (100.0, 100.0)
9 个月无进展存活率% (95% CI)	66.7 (5.4, 94.5)
12 个月无进展存活率% (95% CI)	66.7 (5.4, 94.5)
18 个月无进展存活率% (95% CI)	NE (NE, NE)

关键词：CI = 置信区间

表 29：无进展存活评估；队列 C 所有治疗分析集

	总计
分析集：所有治疗	20

表 29：无进展存活评估；队列 C 所有治疗分析集

	总计
无进展存活	
事件数 (%)	8 (40.0%)
审查数 (%)	12 (60.0%)
Kaplan-Meier 估计值 (月)	
25%分位数 (95% CI)	1.45 (0.49, 5.29)
中值 (95% CI)	NE (1.45, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (NE, NE)
6 个月无进展存活率% (95% CI)	54.9 (28.8, 74.9)
9 个月无进展存活率% (95% CI)	54.9 (28.8, 74.9)
12 个月无进展存活率% (95% CI)	NE (NE, NE)
18 个月无进展存活率% (95% CI)	NE (NE, NE)

关键词：CI = 置信区间

表30:细胞因子释放综合征ASTCT共识分级系统

级别	毒性
1 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$)
2 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$) 以及以下任一种： - 低血压，不需要升压药 - 和/或^c缺氧，需要低流量鼻导管^b或喷气 (blow-by)。
3 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$) 以及以下任一种： - 低血压，需要有或没有血管加压素的升压药， - 和/或^c缺氧，需要高流量鼻导管^b、面罩、非再吸入性面罩或文丘里面罩。
4 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$) 以及以下任一种： - 低血压，需要多种升压药 (不包括血管加压素)， - 和/或^c缺氧，需要正压 (例如，CPAP、BiPAP、插管和机械通气)。
5 级	死亡

^a无法归因于任何其他原因的发烧。在患有CRS然后接受退热药或抗细胞因子疗法如托珠单抗或类固醇的患者中，不再需要发烧来分级随后的CRS严重性。在这种情况下，CRS分级由低血压和/或缺氧驱动。

^b低流量鼻导管定义为以 $\leq 6\text{L/分钟}$ 输送氧气或喷气氧气输送。高流量鼻导管定义为以 $>6\text{L/分}$

级别	毒性
----	----

钟输送氧气。

^cCRS级别由更严重的事件确定:无法归因于任何其他原因的低血压或缺氧。

注意:与CRS相关的器官毒性可根据CTCAE v5.0分级,但不影响CRS分级。

来源:Lee (2019)

表31:免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) ASTCT共识分级系统^{a,b}

神经毒性领域	1 级	2 级	3 级	4 级
ICE 得分	7-9	3-6	0-2	0 (患者无法唤醒, 无法进行 ICE)。
意识水平降低	自发醒来。	声音唤醒。	仅凭触觉刺激来醒来。	患者无法唤醒或需要剧烈或重复的触觉刺激来唤醒。昏睡或昏迷。
癫痫	N/A	N/A	任何临床癫痫, 无论是局灶性还是全身性, 其迅速缓解; 或 EEG 上的非抽搐性癫痫, 其通过干预缓解。	危及生命的长时间癫痫 (> 5 分钟); 或重复性临床或电癫痫, 其间没有回复至基线。
运动发现	N/A	N/A	N/A	深局灶性运动 (Deep focal motor) 无力, 例如轻偏瘫或轻截瘫。
颅内压升高/脑水肿	N/A	N/A	神经成像上的局灶性/局部水肿。	神经成像上的弥漫性脑水肿; 或去大脑性或去皮质僵直; 或颅神经 VI 麻痹; 或视神经盘水肿; 或库欣三联征 (Cushing's triad)。

a: 根据Lee等人2019的毒性分级

b: ICANS级别由无法归因于任何其他原因的最严重事件 (ICE得分、意识水平、癫痫、运动发现、ICP升高/脑水肿) 确定。

注意:在两期研究期间, 所有其他神经系统不良事件 (与ICANS无关) 应继续使用CTCAE 5.0版进行分级。

表32: 先前抗BCMA暴露以及对cilta-cel的反应; 队列C所有治疗分析集

	先前双特异性抗体		先前 ADC	
	Cilta-cel 反应者	Cilta-cel 无反应者	Cilta-cel 反应者	Cilta-cel 无反应者
抗 BCMA 治疗的持续时间, 天数				
中值	53.5	130.0	22.0	63.0
平均值	64.3	139.7	53.9	150.4
最小值, 最大值	23, 127	29, 260	1, 277	44, 527
从抗 BCMA 治疗到单采的时间, 天数				
中值	219.5	83.0	149.0	56.0
平均值	186.5	136.3	263.6	234.2
最小值, 最大值	27, 280	76, 250	25, 694	39, 894
从抗 BCMA 治疗到 cilta-cel 输注的时间, 天数				
中值	275.0	123.0	210.5	115.0
平均值	240.3	182.3	323.1	291.8
最小值, 最大值	83, 328	118, 306	61, 748	94, 943

关键词: ADC, 抗体药物-缀合物; BCMA, B-细胞成熟抗原; tx, 治疗

序列

SEQ ID NO:1-西达基奥仑赛CAR CD8 α 信号肽,CD8 α SP氨基酸序列
MALPVTALLLPLALLLHAARP

SEQ ID NO:2-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1氨基酸序列
QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDI
STSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQG
TQVTVSS

SEQ ID NO:3-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,G4S接头氨基酸序列
GGGGS

SEQ ID NO:4-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2氨基酸序列
EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAY
YAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMISIRPDYWGQG
TQVTVSS

SEQ ID NO:5-西达基奥仑赛CAR CD8 α 铰链氨基酸序列

TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

SEQ ID NO:6-西达基奥仑赛CAR CD8 α 跨膜氨基酸序列

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

SEQ ID NO:7-西达基奥仑赛CAR CD137胞内氨基酸序列

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

SEQ ID NO:8-西达基奥仑赛CAR CD3z胞内氨基酸序列

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDLQGLSTATKDTYDALHMQAL

PPR

SEQ ID NO:9-西达基奥仑赛CAR CD8 α 信号肽CD8 α SP核酸序列

ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCACGCTGC

TCGCCCT

SEQ ID NO:10-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1核酸序列

CAGGTCAAACCTGGAAGAATCTGGCGGAGGCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTG

CGCCTGAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGTCCACGTGATGGGCTGGT

TTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCGTGATCGGCTGGAGG

GACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGG

ACAACGCCAAGAAGACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACA

CCGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAGGAGAATCGACGCAGCAGACTTTGATTCTG

GGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

SEQ ID NO:11-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,G4S接头核酸序列

GGAGGAGGAGGATCT

SEQ ID NO:12-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2核酸序列

GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCTGGTGCAGGCCGAGGCTCTCTG

AGGCTGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGGTTAGGCAG

GCACCAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCCTGTCCCTACCCTG

GCCTACTATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCGCGATAACGCC

AAGAATACAGTGGTGTGCTGCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTG

TACTATTGTGCCGCCGATCGGAAGAGCGTGATGAGCATTAGACCAGACTATTGG

GGGCAGGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC

SEQ ID NO:13-西达基奥仑赛CAR CD8 α 铰链核酸序列

ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAG

CCCCTGTCCCTGCGCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGCGCAGTGCAC

ACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

SEQ ID NO:14-西达基奥仑赛CAR CD8 α 跨膜核酸序列

ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGG

TTATACCCTTTACTGC

SEQ ID NO:15-西达基奥仑赛CAR CD137胞内核酸序列

AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCA

GTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAA

GAAGGAGGATGTGAACTG

SEQ ID NO:16-西达基奥仑赛CAR CD3z胞内核酸序列

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAA
CCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGA
CAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAAGCCGAGAAGGAAGAACC
CTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACA
GTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTT
TACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAG
GCCCTGCCCCCTCGCTAA

SEQ ID NO:17-西达基奥仑赛CAR氨基酸序列

MALPVTALLLPLALLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMG
WFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTA
VYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCA
ASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQ
MNSLKPEDTALYYCAADRKSVMISIRPDYWGQGTQVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIA
SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR
KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ
LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI
GMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

SEQ ID NO:18-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1 CDR1氨基酸序列
SHVMG

SEQ ID NO:19-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1 CDR2氨基酸序列
VIGWRDISTSYADSVKG

SEQ ID NO:20-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1 CDR3氨基酸序列
ARRIDAADFDS

SEQ ID NO:21-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2 CDR1氨基酸序列
TFTMG

SEQ ID NO:22-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2 CDR2氨基酸序列
AISLSPTLAYYAESVKG

SEQ ID NO:23-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2 CDR3氨基酸序列
ADRKSVMISIRPDY

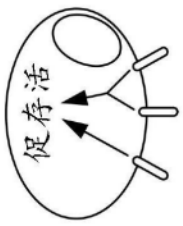
骨髓	血液 BM, 脾脏	淋巴结				骨髓 LN, MALT	多发性骨髓瘤
未成熟 B 细胞	过渡 B 细胞	初始	GC	记忆	浆母细胞	长寿 浆细胞	 BCMA + / - TACI CD138
BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R	BCMA	BCMA	BCMA TACI CD138	

图1

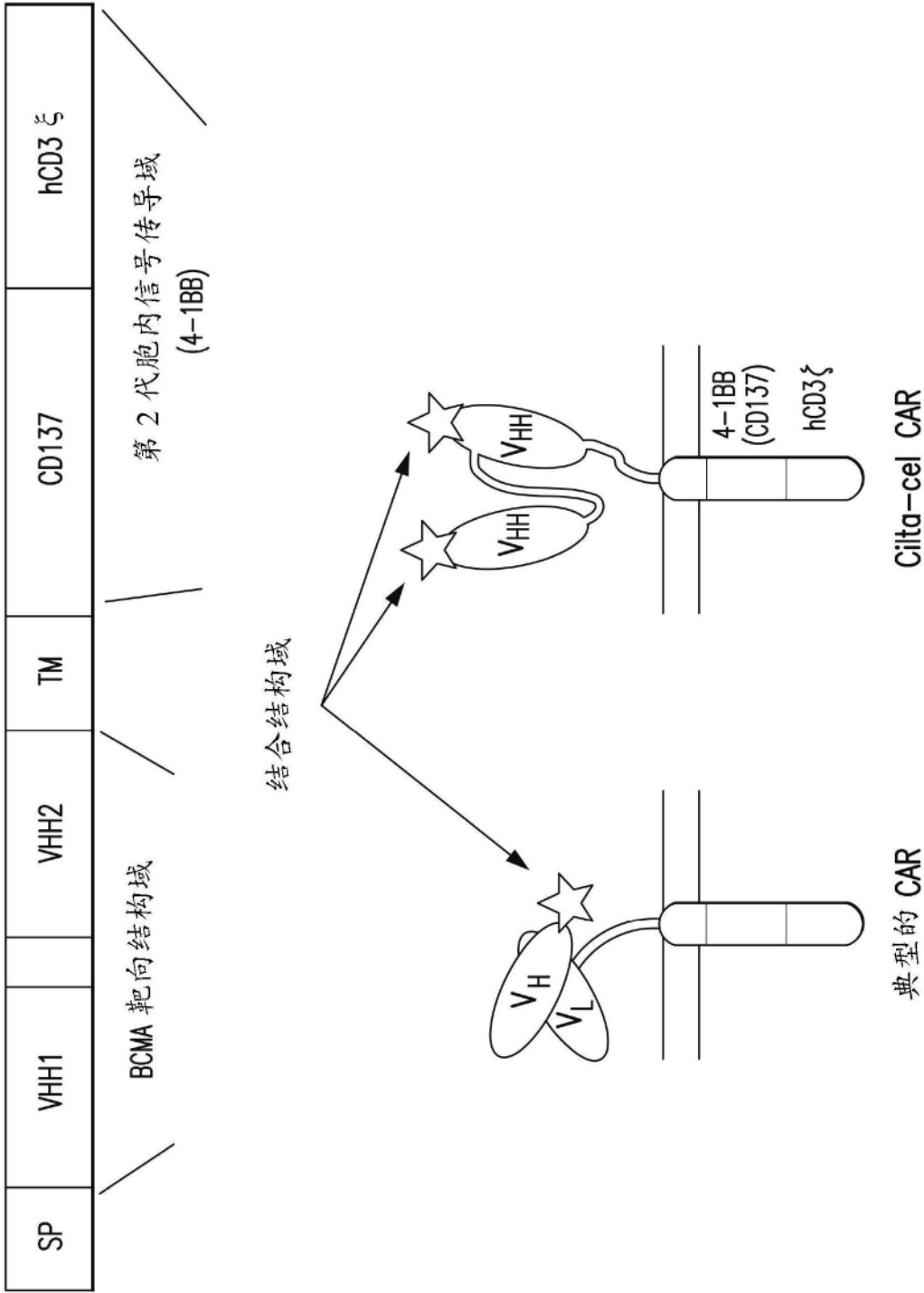


图2

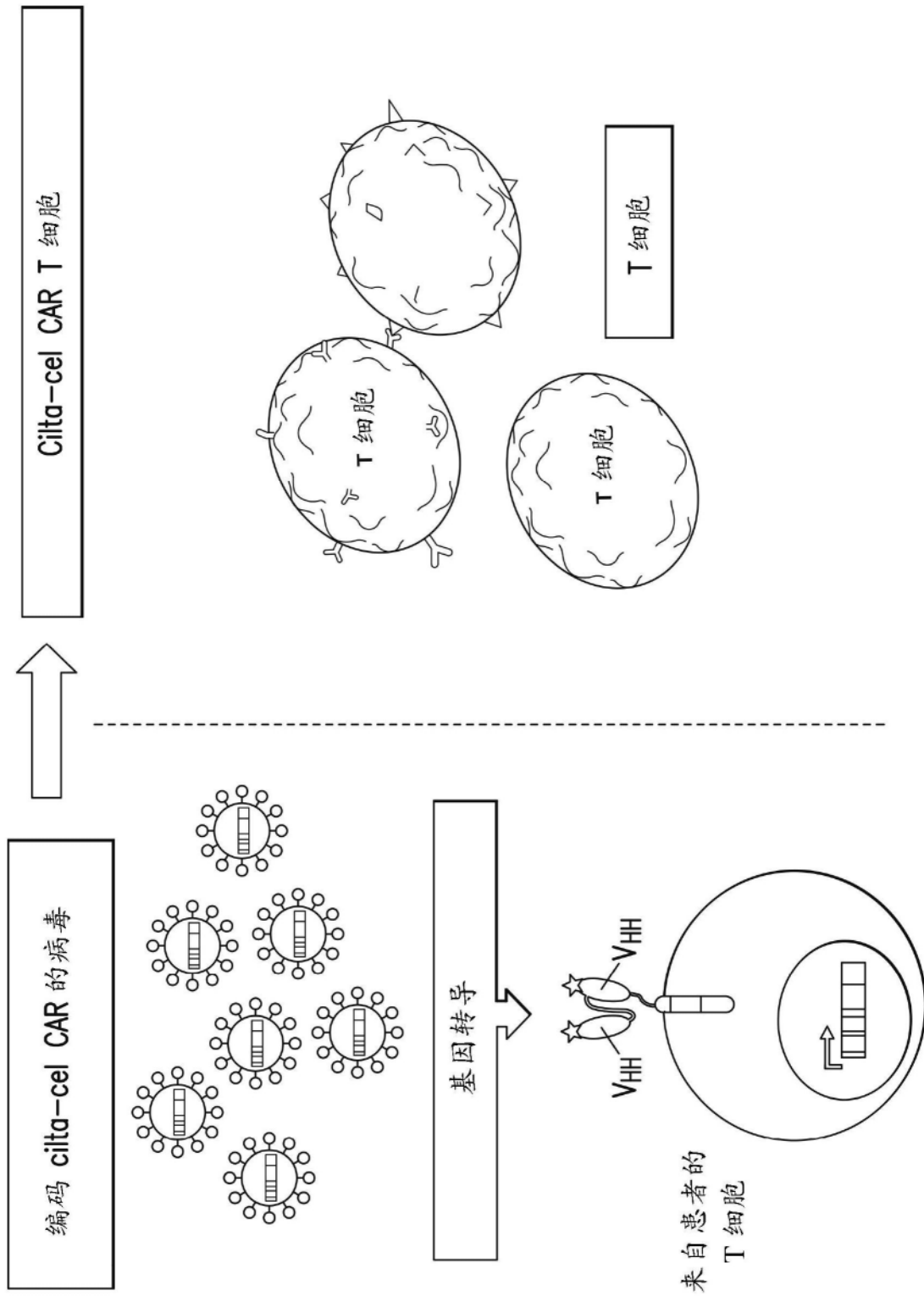


图3

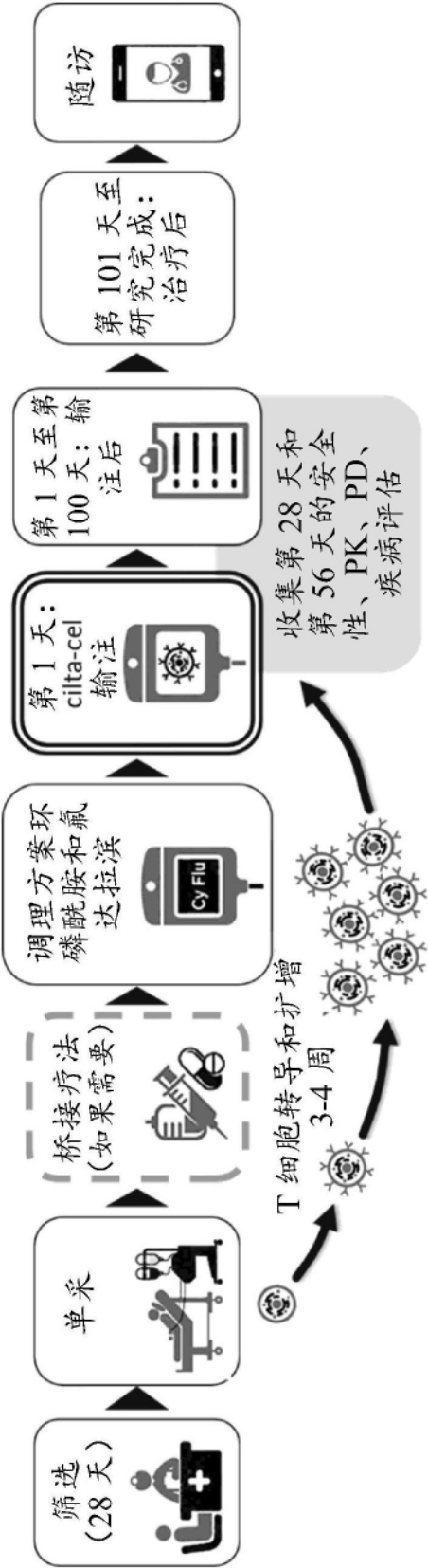


图4

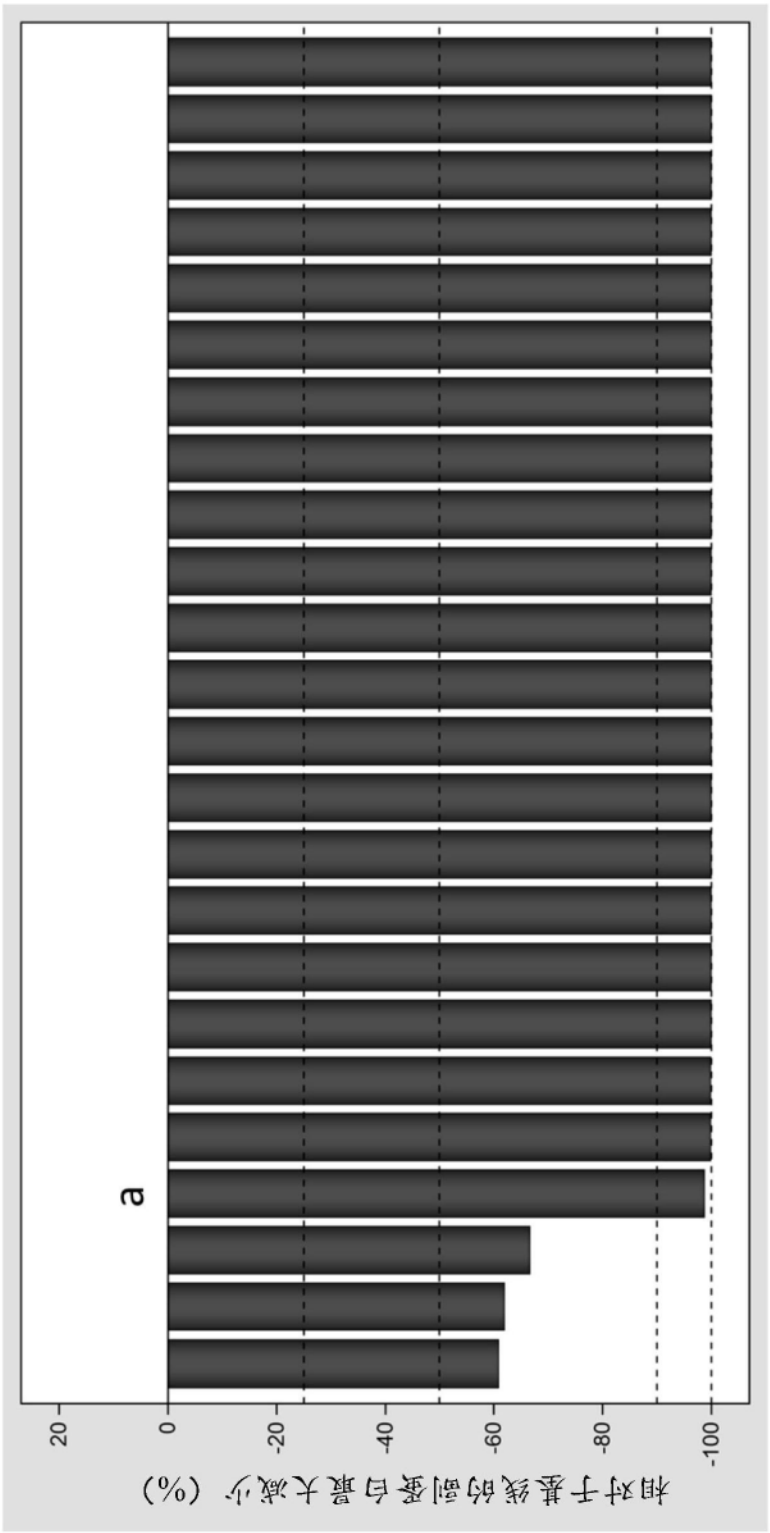


图5



图6

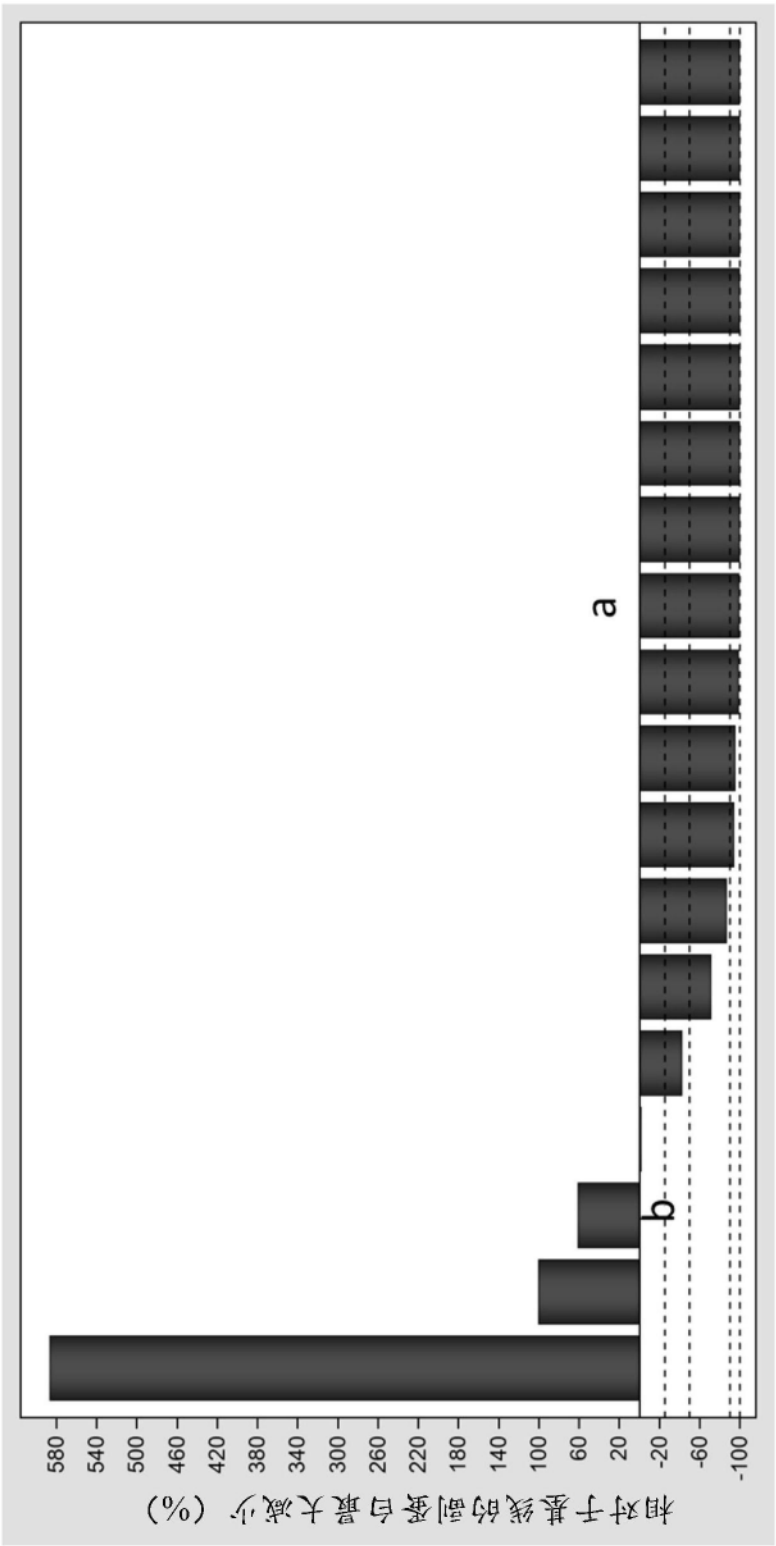


图7

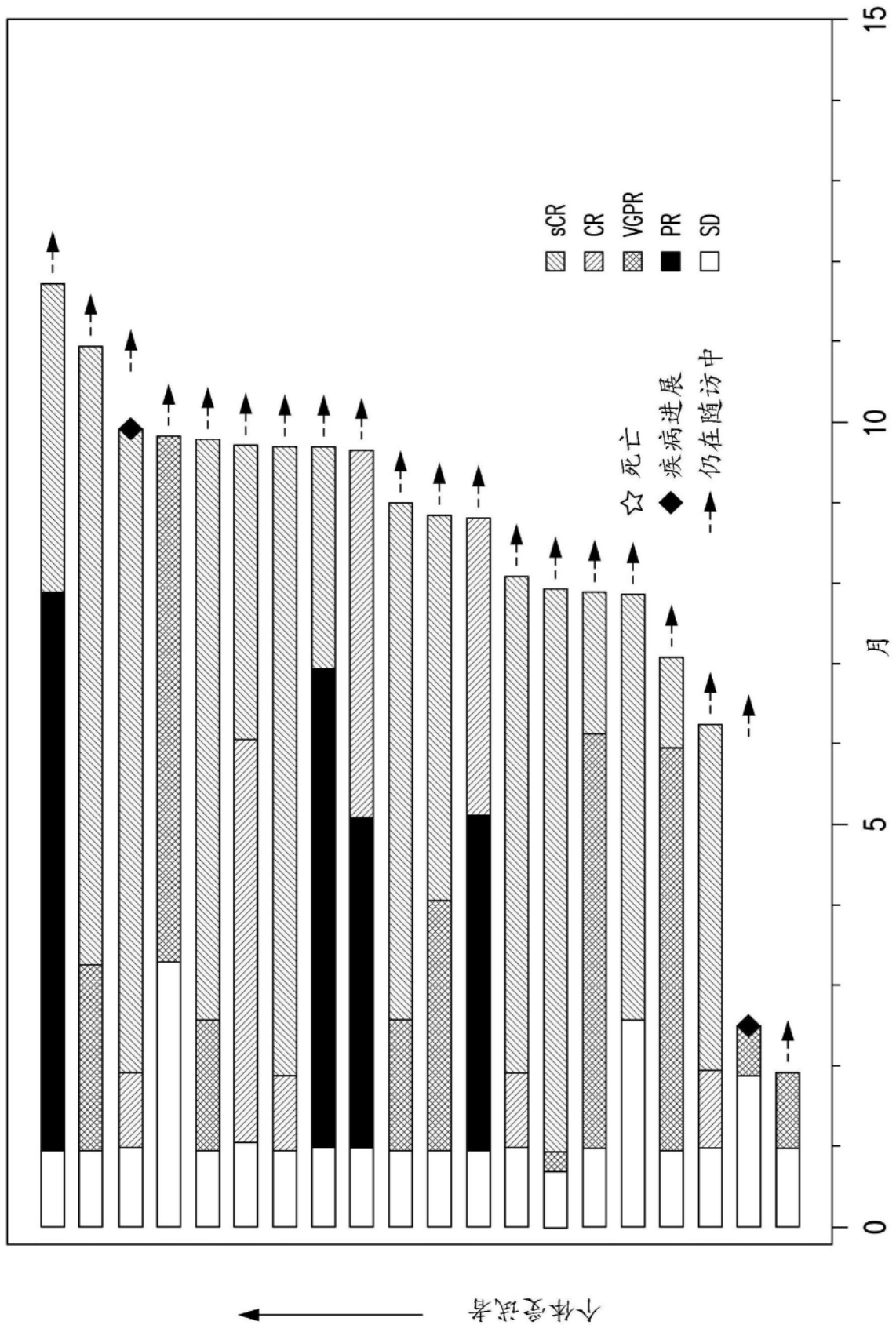


图8

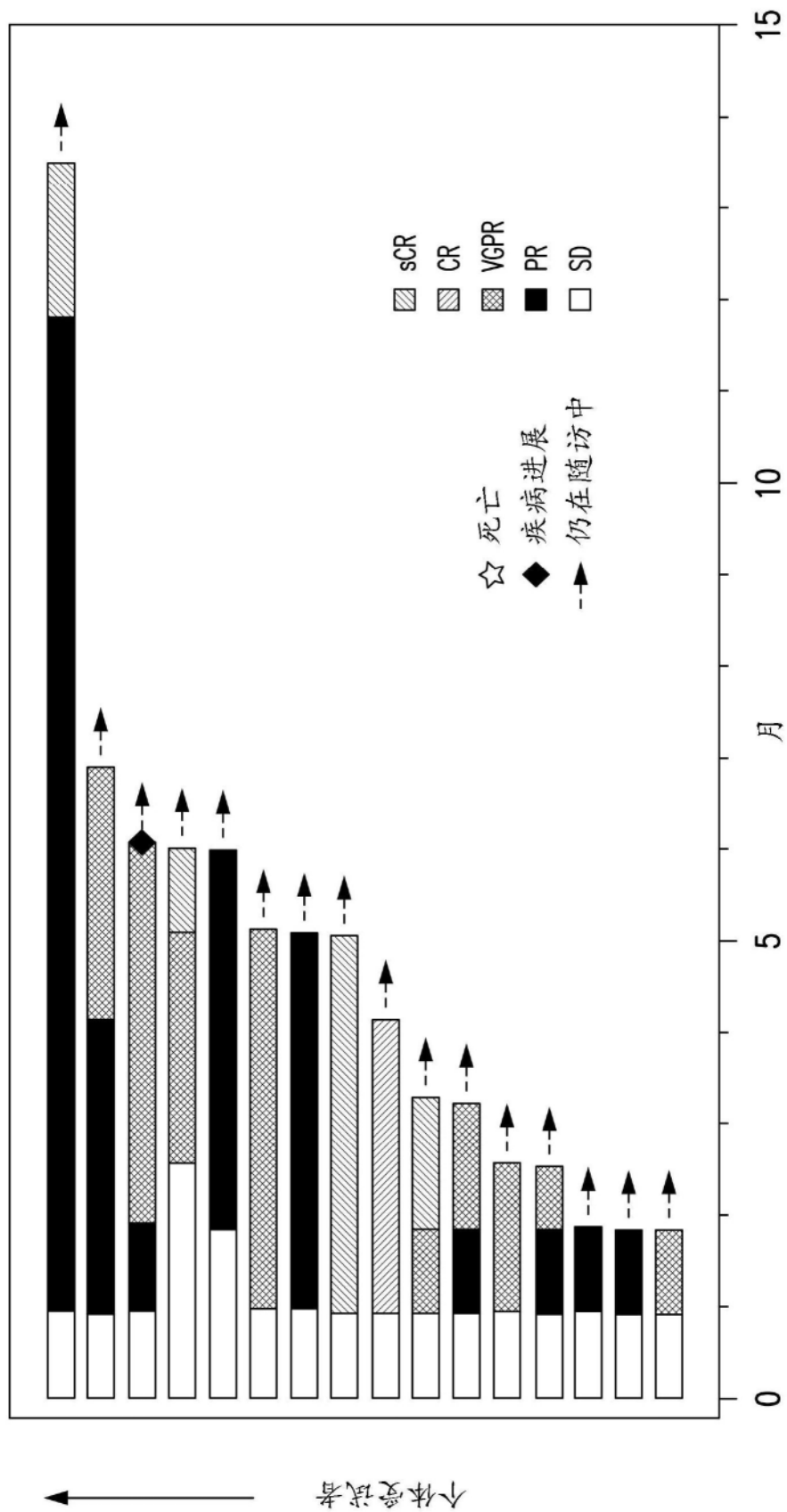


图9

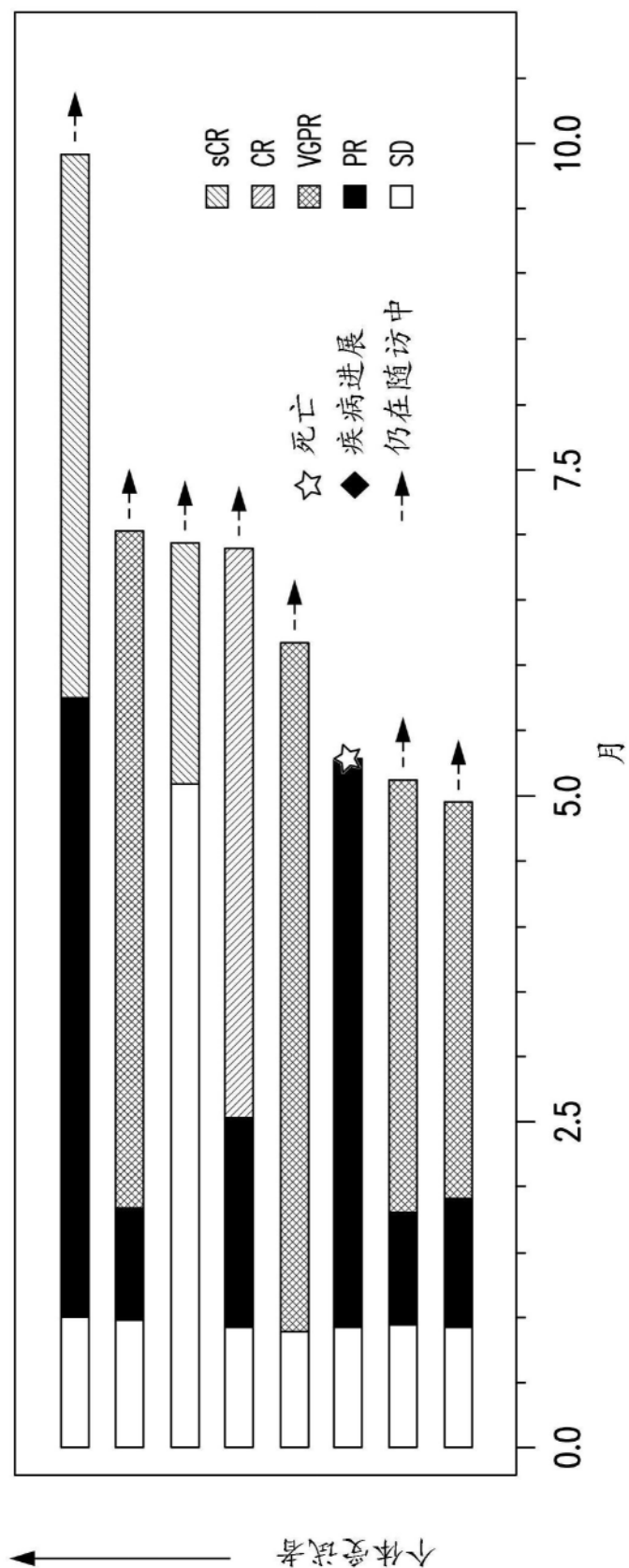


图10

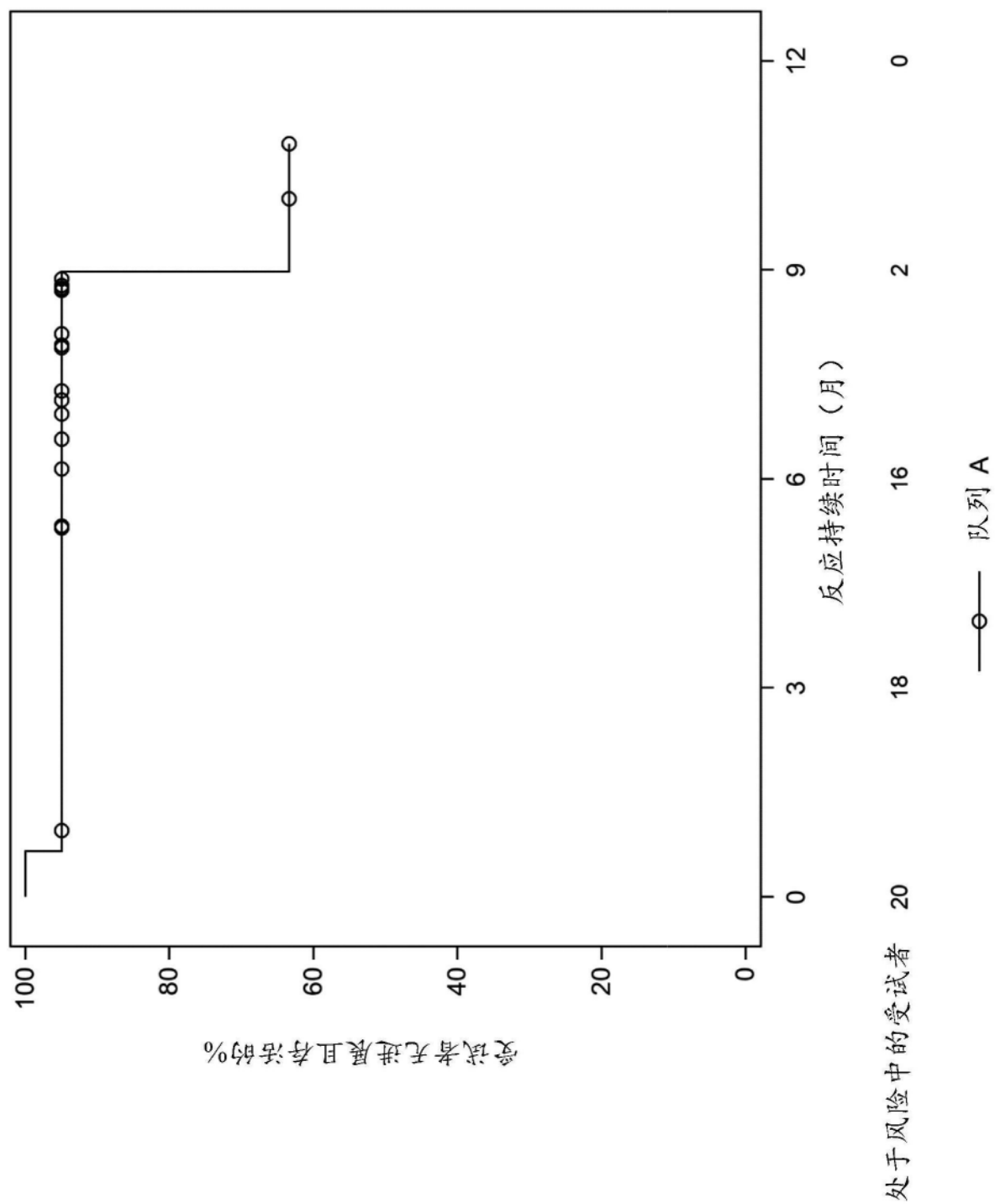


图11

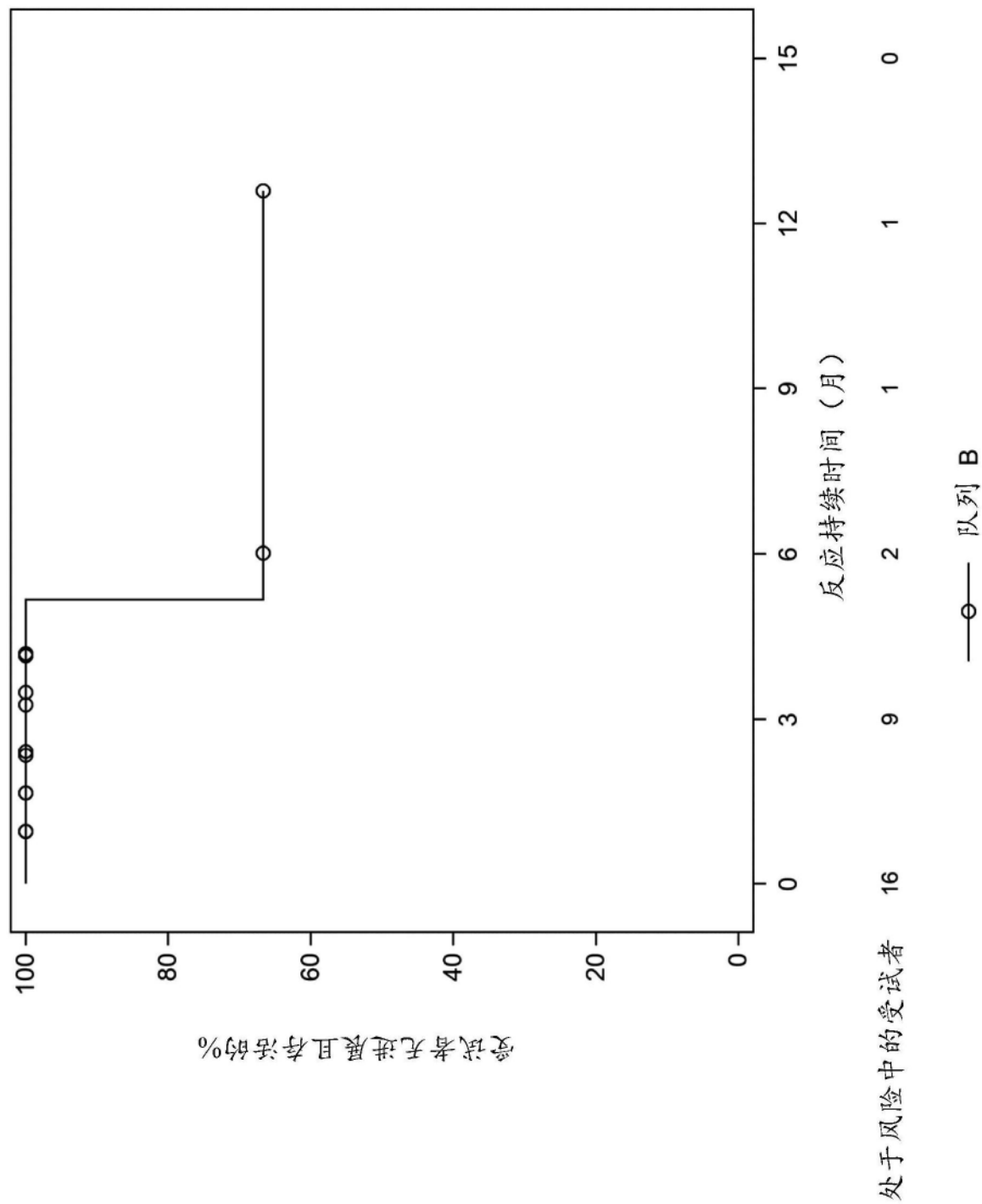


图12

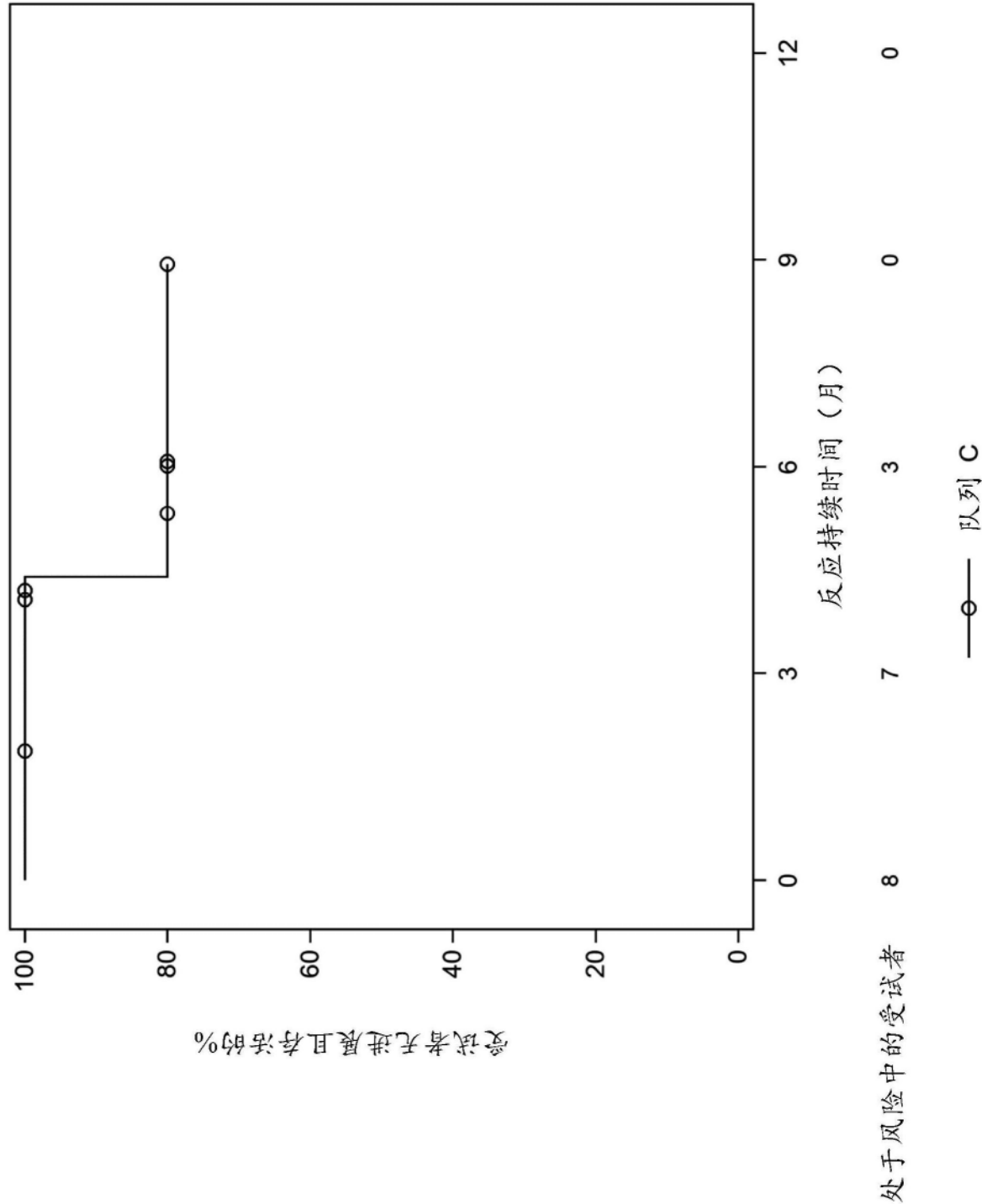


图13

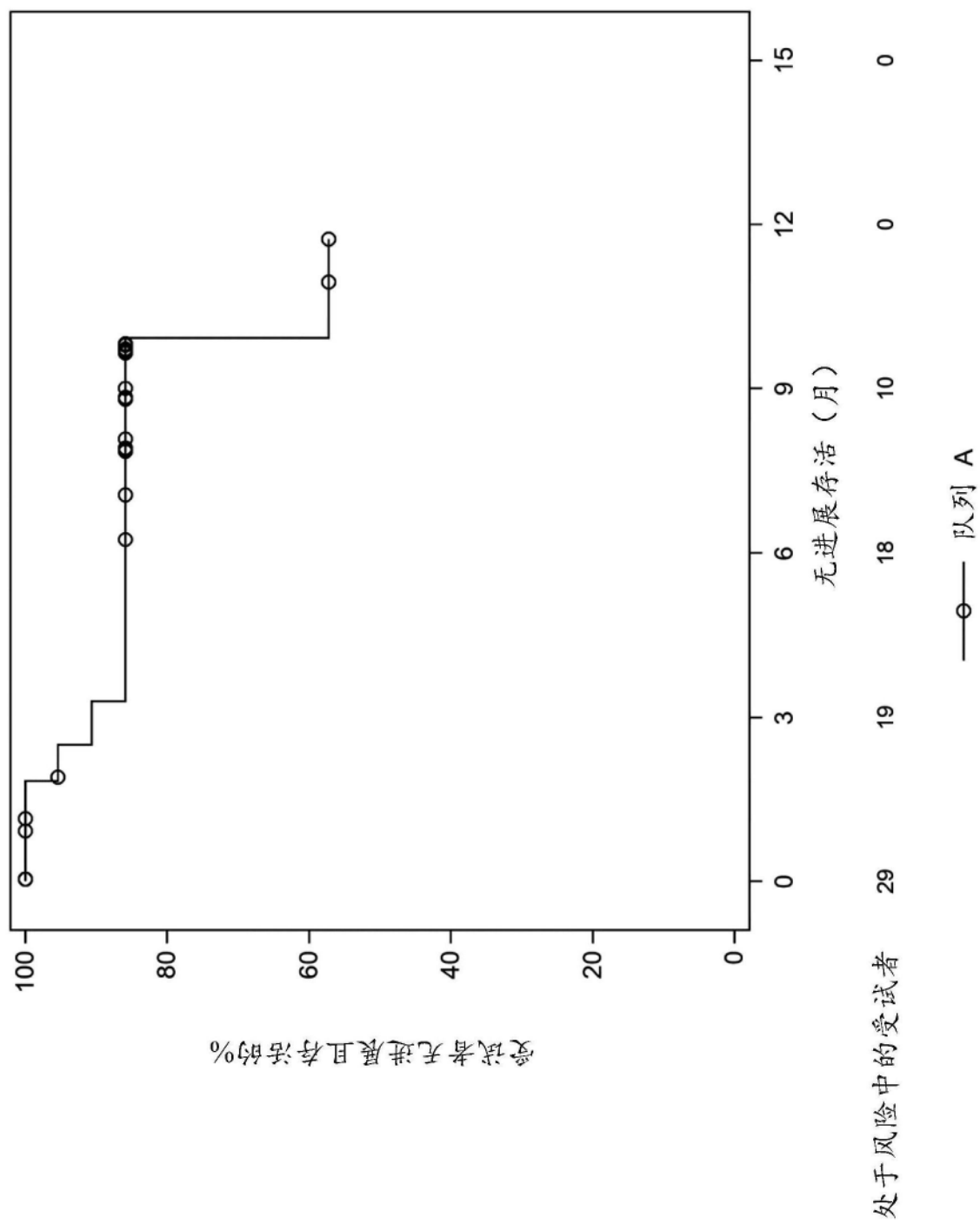


图14

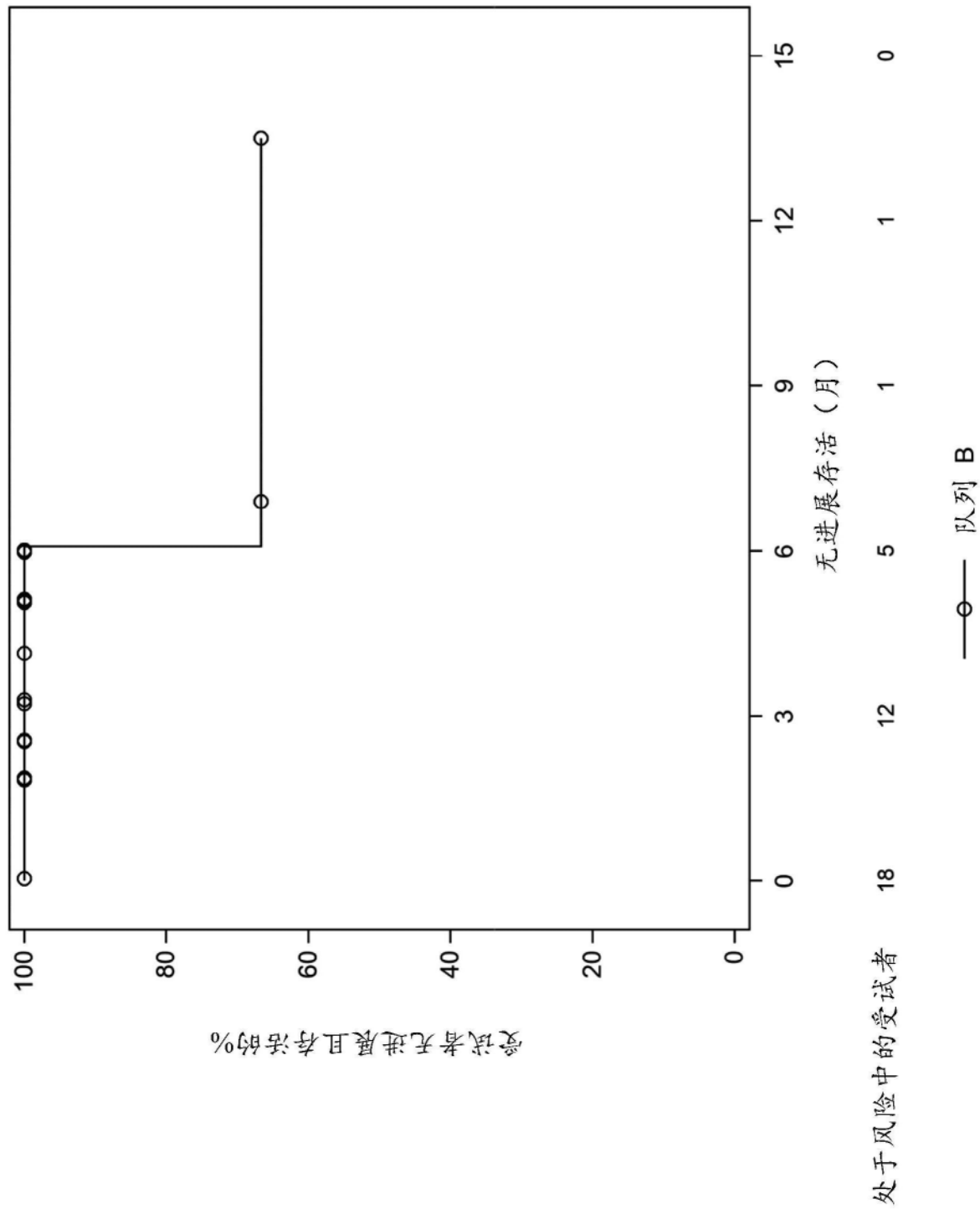


图15

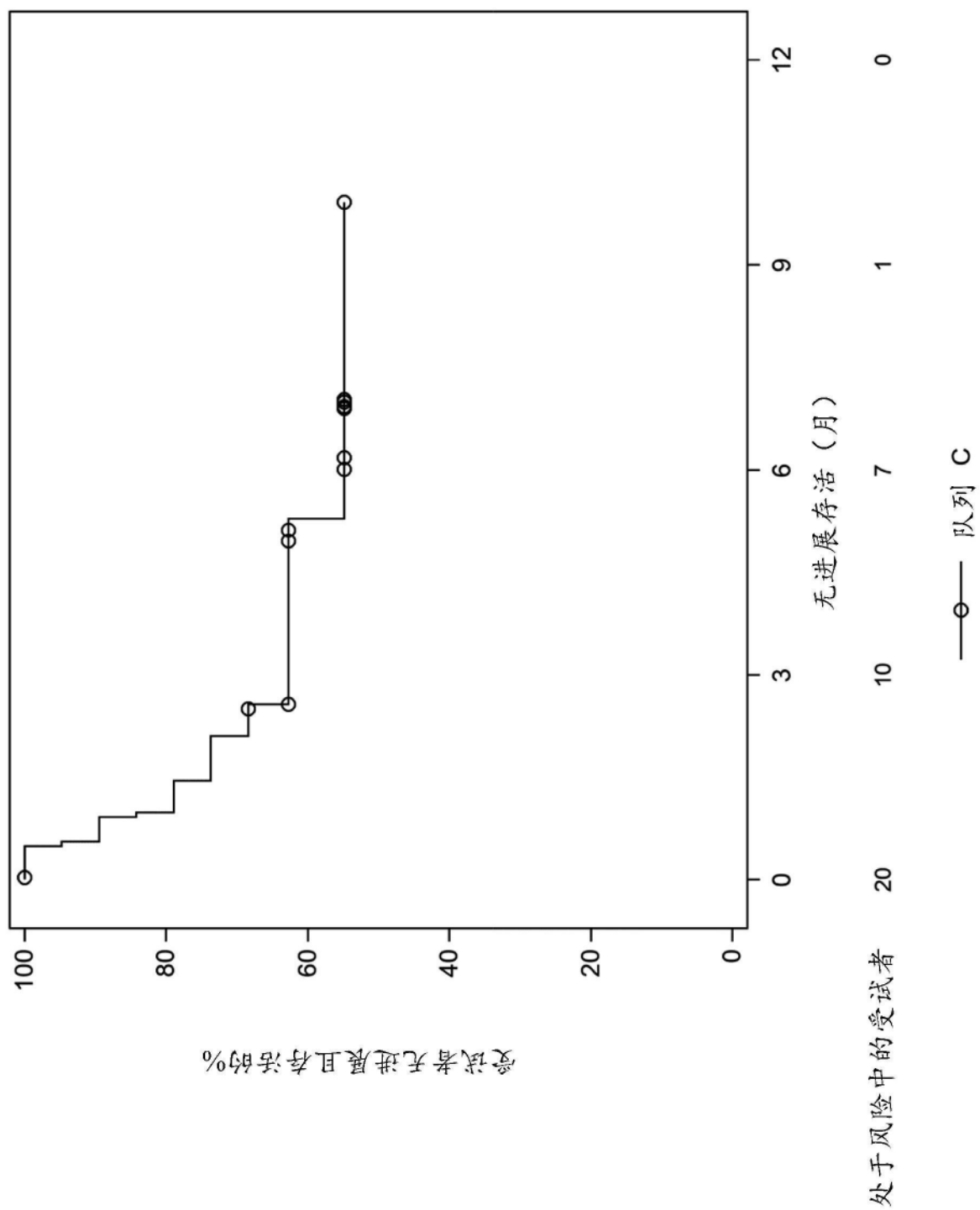


图16