

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2019120398, 01.12.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.12.2016 US 62/429,738;
02.06.2017 US 62/514,765;
05.06.2017 US 62/515,523

(43) Дата публикации заявки: 12.01.2021 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.07.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/064364 (01.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/102787 (07.06.2018)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"(71) Заявитель(и):
ДЖУНО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)(72) Автор(ы):
ЛИ, Хе (US),
АЛЬБЕРТСОН, Тина (US),
ХЕЙПЕЛ, Марк, Д. (US),
САЗЕРЛЕНД, Клэр, Л. (US)

A 2019120398 A

(54) СПОСОБЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗИРОВКИ CART-КЛЕТОК

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения, причем способ включает:

(а) введение индивидууму, имеющему заболевание или состояние, дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена (CAR), для лечения заболевания или состояния;

(б) после введения дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, мониторинг CAR+ Т-клеток в крови индивидуума для оценки того, входит ли количество клеток в терапевтический диапазон, и

(с) если количество модифицированных способами генной инженерии клеток не входит в терапевтический диапазон, введение индивидууму средства, способного модулировать, необязательно увеличивать или уменьшать, экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток, у индивидуума,

где терапевтический диапазон основан на:

(i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и

R U 2 0 1 9 1 2 0 3 9 8 A

оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или

(ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или

(iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.

2. Способ лечения, причем способ включает:

(а) мониторинг в крови индивидуума присутствия модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный receptor антигена (CAR), для оценки того, входит ли количество клеток в терапевтический диапазон, где индивидууму ранее была введена доза модифицированных способами генной инженерии клеток для лечения заболевания или состояния; и

(с) если количество модифицированных способами генной инженерии клеток не входит в терапевтический диапазон, введение индивидууму средства, способного модулировать, необязательно увеличивать или уменьшать, экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток, у индивидуума,

где терапевтический диапазон основан на:

(i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или

(ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или

(iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.

3. Способ по п.1 или 2, где, если максимальное количество CAR+ Т-клеток в крови индивидуума меньше наименьшей величины максимального количества CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне, индивидууму вводят средство, способное повышать экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток.

4. Способ по п.3, где средство способно обеспечивать CAR-специфическую экспансию.

5. Способ по п.4, где средство представляет собой антидиотипическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфичный к CAR, ингибитор иммунной точки контроля, модулятор метаболического пути, антагонист рецептора аденоцина, ингибитор киназы, антитело против TGF β или антитело против TGF β R, или цитокин.

6. Способ по п.1 или 2, где, если максимальное количество CAR+ Т-клеток в крови превышает наибольшую величину максимального количества CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне, индивидууму вводят средство, способное снижать экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток.

7. Способ по п.6, где средство представляет собой стероид.

8. Способ по п.7, где стероид представляет собой кортикостероид.

9. Способ по п.7 или 8, где стероид представляет собой дексаметазон или метилпреднизолон.

10. Способ по любому из пп.7-9, где стероид вводят в количестве, которое составляет от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 40 мг, от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 2,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 5,0 мг до приблизительно 25,0 мг, от или приблизительно от 10 мг до приблизительно 20 мг дексаметазона или его эквивалента, в каждом случае включительно.

11. Способ по любому из пп.1-10, где мониторинг индивидуума в отношении CAR+ Т-клеток в крови проводят в момент времени, который составляет по меньшей мере 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 16 суток, 17 суток, 18 суток, 19 суток, 20 суток или 21 сутки после начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

12. Способ по любому из пп.1-11, где мониторинг индивидуума в отношении CAR+ Т-клеток в крови проводят в момент времени, который составляет от или приблизительно от 11 до 22 суток, от 12 до 18 суток или от 14 до 16 суток, в каждом случае включительно, после начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

13. Способ по любому из пп.1-11, где средство вводят в момент времени, который составляет более чем или более чем приблизительно 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 16 суток, 17 суток, 18 суток, 19 суток, 20 суток или 21 суток после начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

14. Способ по любому из пп.1-13, где средство вводят в момент времени, который составляет от или приблизительно от 11 до 22 суток, от 12 до 18 суток или от 14 до 16 суток, в каждом случае включительно, после начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

15. Способ модулирования активности модифицированных способами инженерии клеток, причем способ включает:

(а) выбор индивидуума, у которого уровень, количество или концентрация для волюметрического параметра опухолевой нагрузки или маркера воспаления в образце от индивидуума, находится на пороговом уровне или выше, где образец не содержит модифицированные способами инженерии Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена (CAR), и/или получен от индивидуума до введения модифицированных способами инженерии Т-клеток, экспрессирующих CAR; и

(б) введение выбранному индивидууму средства, которое способно снижать экспансию или пролиферацию модифицированных способами инженерии Т-клеток, экспрессирующих CAR.

16. Способ модулирования активности модифицированных способами инженерии клеток, причем способ включает введение индивидууму средства, которое способно уменьшать экспансию или пролиферацию модифицированных способами инженерии Т-клеток, экспрессирующих химерный рецептор антигена (CAR) у индивидуума, где индивидуум представляет собой индивидуума, у которого уровень, количество или концентрация волюметрического показателя опухолевой нагрузки или маркера воспаления в образце находится на пороговом уровне или выше.

17. Способ по п.15 или 16, где средство вводят до или одновременно с началом введения дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена.

18. Способ по п.17, где способ дополнительно включает введение дозы модифицированных способами генной инженерии клеток.

19. Способ по любому из пп.15-18, где индивидуум имеет заболевание или состояние, и модифицированные способами генной инженерии клетки предназначены для лечения

заболевания или состояния.

20. Способ по любому из пп.15-19, где перед введением средства выбранный индивидуум имеет риск развития токсичности после введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

21. Способ по любому из пп.14-20, где введение средства является достаточным для достижения максимального содержания CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне индивидуума или у большинства из выбранных индивидуумов, подвергаемых такому лечению с помощью способа, или у более чем 75% из выбранных индивидуумов, подвергаемых лечению с помощью такого способа.

22. Способ по п.21, где терапевтический диапазон основан на:

(i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или

(ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или

(iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.

23. Способ по любому из пп.15-22, где определяют волюметрический показатель опухолевой нагрузки, и волюметрический показатель представляет собой сумму произведений диаметров (SPD), наибольшие диаметры опухоли (LD), сумму наибольших диаметров опухоли (SLD), объем опухоли, объем некроза, соотношение некроз-опухоль (NTR), перитуморальный отек (PTE) и соотношение отек-опухоль (ETR).

24. Способ по любому из пп.15-23, где волюметрический показатель представляет собой сумму произведений диаметров (SPD).

25. Способ по любому из пп.15-24, где волюметрический показатель определяют с использованием компьютерной томографии (CT), позитронно-эмиссионной томографии (PET), и/или магнитно-резонансной томографии (MRI) индивидуума.

26. Способ по любому из пп.15-22, где определяют маркер воспаления в образце от индивидуума и маркер воспаления представляет собой С-реактивный белок (CRP), скорость оседания эритроцитов (ESR), альбумин, ферритин, β2-микроглобулин (β2-M), лактатдегидрогеназу (LDH), цитокин или хемокин.

27. Способ по любому из пп.15-22 и 26, где маркер воспаления представляет собой LDH.

28. Способ по любому из пп.15-22 и 26, где маркер воспаления представляет собой цитокин или хемокин, который представляет собой IL-7, IL15, MIP-1альфа или TNF-альфа.

29. Способ по любому из пп.15-22, 26 и 28, где цитокин или хемокин ассоциирован с активацией макрофагов или моноцитов.

30. Способ по любому из пп.15-22 и 26-29, где образец представляет собой или содержит образец крови, образец плазмы или образец сыворотки.

31. Способ по любому из пп.15-22 и 26-30, где маркер воспаления оценивают с использованием колориметрического анализа или иммуноанализа.

32. Способ по п.31, где маркер воспаления оценивают с использованием иммуноанализа, и иммуноанализ выбирают из твердофазного иммуноферментного

A
R
U
A
2019120398

R
U
2019120398
A

анализа (ELISA), иммуноферментного анализа (EIA), радиоиммунного анализа (RIA), поверхностью-плазмонного резонанса (SPR), вестерн-блоттинга, анализа в латеральном потоке, иммуногистохимии, белковой матрицы или иммуно-ПЦР (иПЦР).

33. Способ по любому из пп.15-32, где пороговая величина представляет собой величину, которая:

i) в пределах 25%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% превышает среднюю величину волюметрического показателя или маркера воспаления и/или находится в пределах стандартного отклонения выше средней величины волюметрического показателя или маркера воспаления у множества контрольных индивидуумов;

ii) превышает наиболее высокую величину волюметрического показателя или маркера воспаления, необязательно в пределах 50%, в пределах 25%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% превышает такое наивысшее кратное изменение при определении по меньшей мере у одного индивидуума из множества контрольных индивидуумов; и/или

iii) превышает наивысшую величину волюметрического показателя или маркера воспаления при определении среди более 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98% индивидуумов из множества контрольных индивидуумов.

34. Способ по п.33, где множество контрольных индивидуумов представляют собой группу индивидуумов до введения дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, где:

каждый из контрольных индивидуумов в группе имел максимальное содержание CAR+ Т-клеток в крови, превышающее наивысшее максимальное содержание CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне;

у каждого из контрольных индивидуумов в группе развивается токсичность, необязательно нейротоксичность или синдром высвобождения цитокинов (CRS), нейротоксичность степени 2, или степени 3 или выше, или CRS степени 3 или выше, после введения дозы модифицированных клеток для лечения того же заболевания или состояния;

у каждого из контрольных индивидуумов в группе не развивается ответ, необязательно полный ответ (CR) или частичный ответ (PR), после введения дозы модифицированных способами генной инженерии клеток; и/или

у каждого из контрольных индивидуумов в группе не развивается длительный ответ, необязательно в течение, или приблизительно в течение или более чем в течение или приблизительно 3 месяцев, или в течение или приблизительно в течение или более чем в течение или приблизительно 6 месяцев, после введения дозы модифицированных способами генной инженерии клеток.

35. Способ по любому из пп.15-34, где волюметрический показатель представляет собой SPD, и пороговая величина составляет или приблизительно составляет 30 на cm^2 , составляет или приблизительно составляет 40 на cm^2 , составляет или приблизительно составляет 50 на cm^2 , составляет или приблизительно составляет 60 на cm^2 , или составляет или приблизительно составляет 70 на cm^2 .

36. Способ по любому из пп.15-35, где маркер воспаления представляет собой LDH, и пороговая величина составляет или приблизительно составляет 300 единиц на литр, составляет или приблизительно составляет 400 единиц на литр, составляет или приблизительно составляет 500 единиц на литр, или составляет или приблизительно составляет 600 единиц на литр.

37. Способ по любому из пп.15-36, где средство представляет собой стероид.

38. Способ по п.37, где стероид представляет собой кортикостероид.

39. Способ по п.37 или 38, где стероид представляет собой дексаметазон или метилпреднизолон.

40. Способ по любому из пп.37-39, где стероид вводят в количестве, которое составляет от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 40 мг, от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 2,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 5,0 мг до приблизительно 25,0 мг, от или приблизительно от 10 мг до приблизительно 20 мг дексаметазона или его эквивалента, в каждом случае включительно.

41. Способ по любому из пп.15-40, где волюметрический показатель или маркер воспаления определяют у индивидуума в пределах 1 суток, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 6 суток, 8 суток, 12 суток, 16 суток, 20 суток, 24 суток, 28 суток или более до начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

42. Способ дозирования индивидууму, причем способ включает введение индивидууму, имеющему заболевание или состояние, дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена (CAR), где доза содержит количество модифицированных способами генной инженерии клеток, которое является достаточным для достижения максимального количества CAR+ клеток в крови в пределах определенного терапевтического диапазона у индивидуума или у большинства индивидуумов, которых лечат таким способом, или более чем у 75% индивидуумов, которых лечат таким способом, где терапевтический диапазон основан на:

(i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или

(ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или

(iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.

43. Способ по любому из пп.1-42, где доза модифицированных способами генной инженерии клеток содержит от или приблизительно от 1×10^5 до 5×10^8 всех CAR-экспрессирующих Т-клеток, от 1×10^6 до $2,5 \times 10^8$ всех CAR-экспрессирующих Т-клеток, от 5×10^6 до 1×10^8 всех CAR-экспрессирующих Т-клеток, от 1×10^7 до $2,5 \times 10^8$ всех CAR-экспрессирующих Т-клеток, от 5×10^7 до 1×10^8 всех CAR-экспрессирующих Т-клеток, в каждом случае включительно.

44. Способ по любому из пп.1-43, где доза модифицированных способами генной инженерии клеток содержит по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 1×10^5 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^5$ CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 5×10^5 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 1×10^6 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^6$ CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере

мере или по меньшей мере приблизительно 5×10^6 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 1×10^7 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^7$ CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 5×10^7 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 1×10^8 CAR-экспрессирующих клеток, по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно $2,5 \times 10^8$ CAR-экспрессирующих клеток, или по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 5×10^8 CAR-экспрессирующих клеток.

45. Способ дозирования индивидууму, причем способ включает:

(а) введение индивидууму, имеющему заболевание или состояние, субоптимальной дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, модифицированные способами инженерии посредством химерного рецептора антигена (CAR), где доза содержит количество модифицированных способами генной инженерии клеток, которое является недостаточным для достижения максимального содержания CAR+ клеток в крови в пределах определенного терапевтического диапазона у индивидуума, или у большинства индивидуумов, которых лечат таким способом, или у более чем 75% индивидуумов, которых лечат таким способом; и

(б) после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, введение средства для усиления экспансии или пролиферации CAR+ клеток у индивидуума для достижения максимального содержания CAR+ Т-клеток в крови в пределах терапевтического диапазона,

где терапевтический диапазон основан на:

(i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или

(ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или

(iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.

46. Способ по п.45, где после введения дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, способ включает мониторинг CAR+ Т-клеток в крови индивидуума.

47. Способ по п.45 или 46, где после введения средства способ достигает:

увеличенной частоты максимального содержания CAR+ клеток в крови в пределах определенного терапевтического диапазона у индивидуумов по сравнению со способом, вовлекающим введение той же дозы модифицированных способами генной инженерии клеток, но без средства; или

максимального содержания CAR+ клеток в крови в пределах определенного терапевтического диапазона у индивидуума, или у большинства индивидуумов, которых лечат таким способом, или у более чем 75% индивидуумов, которых лечат таким способом.

48. Способ по любому из пп.45-47, где доза модифицированных способами генной

инженерии клеток составляет менее чем или менее чем приблизительно 1×10^7 CAR-экспрессирующих клеток, менее чем или менее чем приблизительно 5×10^6 CAR-экспрессирующих клеток, менее чем или приблизительно менее чем $2,5 \times 10^6$ CAR-экспрессирующих клеток, менее чем или приблизительно менее чем 1×10^6 CAR-экспрессирующих клеток, менее чем или приблизительно менее чем 5×10^5 CAR-экспрессирующих клеток, менее чем или приблизительно менее чем $2,5 \times 10^5$ CAR-экспрессирующих клеток, менее чем или приблизительно менее чем 1×10^5 CAR-экспрессирующих клеток.

49. Способ по любому из пп.45-48, где средство способно увеличивать экспансию CAR+ Т-клеток, необязательно CAR-специфическую экспансию.

50. Способ по п.49, где средство представляет собой антиидиотипическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфичные к CAR, ингибитор иммунной точки контроля, модулятор метаболического пути, антагонист рецептора аденозина, ингибитор киназы, антитело против TGF β или антитело против TGF β R, или цитокин.

51. Способ по любому из пп.1-50, где среди множества индивидуумов, подвергаемых лечению, способ обеспечивает увеличение процента индивидуумов, достигших длительного ответа, необязательно полного ответа (CR), или объективного ответа (OR), или частичного ответа (PR), необязательно который является длительным в течение 3 месяцев или более или в течение 6 месяцев или более, по сравнению со способом, который не включает введение средства.

52. Способ по любому из пп.1-51, где увеличение составляет более чем или более чем приблизительно 1,2 раза, 1,5 раза, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 10 раз или более.

53. Способ по любому из пп.1-52, где:

по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50% индивидуумов, которых лечат способом, достигают полного ответа (CR), который длится в течение 3 месяцев или более или в течение 6 месяцев или более; и/или

по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60% или по меньшей мере 70% индивидуумов, которых лечат способом, достигают объективного ответа (OR), который длится в течение 3 месяцев или более, или в течение 6 месяцев или более.

54. Способ по любому из пп.1-53, где:

более чем или приблизительно более чем 50%, более чем или приблизительно более чем 60%, более чем или приблизительно более чем 70%, или более чем или приблизительно более чем 80% индивидуумов, которых лечат способом, не демонстрируют синдром высвобождения цитокинов степени 3 или более (CRS) и/или не демонстрируют нейротоксичности степени 2 или более или степени 3 или более; или

более чем или более чем приблизительно 40%, более чем или более чем приблизительно 50% или более чем или более чем приблизительно 55% индивидуумов, которых лечат способом, не демонстрируют никакой нейротоксичности или CRS.

55. Способ по любому из пп.1-54, где максимальное содержание CAR+ Т-клеток определяют в качестве количества CAR+ Т-клеток на микролитр в крови индивидуума.

56. Способ по любому из пп.1-55, где терапевтический диапазон представляет собой диапазон, в котором оцененная вероятность токсичности составляет менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5%, и оцененная вероятность достижения ответа составляет более 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более.

57. Способ по любому из пп.1-56, где вероятность токсичности основана на токсичности, выбранной из:

любой нейротоксичности или синдрома высвобождения цитокинов (CRS);
тяжелой токсичности или токсичности степени 3 или выше;
тяжелого CRS или CRS степени 3 или выше; или
тяжелой нейротоксичности, нейротоксичности степени 2 или выше или
нейротоксичности степени 3 или выше.

58. Способ по любому из пп.1-57, где вероятность токсичности основана на вероятности тяжелой токсичности или токсичности степени 3 или выше.

59. Способ по п.57 или 58, где тяжелая токсичность представляет собой нейротоксичность степени 3-5.

60. Способ по любому из пп.1-59, где вероятность ответа основана на ответе, который представляет собой полный ответ (CR), объективный ответ (OR) или частичный ответ (PR), необязательно где ответ является длительным, необязательно длящимся в течение или по меньшей мере в течение 3 месяцев или в течение или по меньшей мере в течение 6 месяцев.

61. Способ по любому из пп.1-60, где ответ представляет собой ответ костного мозга при определении на основе оценки присутствия локуса тяжелой цепи злокачественного иммуноглобулина (IGH) и/или индексного клона в костном мозге индивидуума.

62. Способ по п.61, где злокачественный IGH и/или индексный клон оценивают посредством проточной цитометрии или IgH- секвенирования.

63. Способ оценки вероятности длительного ответа, причем способ включает:

(а) обнаружение в биологическом образце от индивидуума максимальных уровней одного или нескольких маркеров воспаления и/или максимальных уровней модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена (CAR), где индивидууму ранее была введена доза модифицированных способами генной инженерии клеток для лечения заболевания или состояния; и

(б) индивидуальное сравнение максимальных уровней с пороговой величиной, тем самым определяя вероятность того, что индивидуум достигнет длительного ответа на введение модифицированных способами генной инженерии клеток.

64. Способ по п.63, где:

индивидуум, вероятно, достигнет длительного ответа, если максимальные уровни одного или нескольких маркеров воспаления находятся ниже пороговой величины и маловероятно, что индивидуум достигнет длительного ответа, если максимальные уровни одного или нескольких маркеров воспаления превышают пороговую величину; или

индивидуум, вероятно, достигнет длительного ответа, если максимальный уровень модифицированных способами генной инженерии клеток находится в терапевтическом диапазоне между нижней пороговой величиной и верхней пороговой величиной, и маловероятно, что индивидуум достигнет длительного ответа, если максимальный уровень модифицированных способами генной инженерии клеток находится ниже нижней пороговой величины или выше верхней пороговой величины.

65. Способ по п.63 или 64, где, если определено, что маловероятно, что индивидуум достигнет длительного ответа, способ дополнительно включает выбор индивидуума для лечения терапевтическим средством или альтернативным терапевтическим способом лечения, отличным от модифицированных способами генной инженерии клеток.

66. Способ по любому из пп.63-65, где, если определено, что маловероятно, что индивидуум достигнет длительного ответа, способ дополнительно включает введение терапевтического средства или проведение альтернативного терапевтического способа лечения, отличного от модифицированных способами генной инженерии клеток.

67. Способ лечения, включающий:

(а) выбор индивидуума, которому проводили введение модифицированных способами генной инженерии клеток, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена (CAR), у которого:

максимальные уровни одного или нескольких маркеров воспаления в образце индивидуума превышают пороговую величину; и/или

максимальные уровни Т-клеток, включающих химерный рецептор антигена (CAR) в образце индивидуума, находятся ниже нижней пороговой величины или выше верхней пороговой величины; и

(б) введение индивидууму терапевтического средства или проведение альтернативного терапевтического лечения, отличного от клеток, модифицированных способами генной инженерии.

68. Способ по любому из пп.63-66, где ответ представляет собой полный ответ (CR), объективный ответ (OR) или частичный ответ (PR).

69. Способ по любому из пп.63-66 и 68, где ответ длится в течение 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев или 6 месяцев, или более.

70. Способ по любому из пп.63-69, где максимальные уровни оценивают и/или образец индивидуума получают в момент времени, который составляет по меньшей мере 8 суток, 9 суток, 10 суток, 11 суток, 12 суток, 13 суток, 14 суток, 15 суток, 16 суток, 17 суток, 18 суток, 19 суток, 20 суток или 21 сутки после начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

71. Способ по любому из пп.63-70, где максимальные уровни оценивают и/или образец индивидуума получают в момент времени, который составляет от или приблизительно от 11 до 22 суток, от 12 до 18 суток или от 14 до 16 суток, в каждом случае включительно, после начала введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

72. Способ по любому из пп.63-71, где максимальный уровень представляет собой максимальный уровень одного или нескольких маркеров воспаления, и маркер воспаления выбран из С-реактивного белка (CRP), IL-2, IL-6, IL-10, IL-15, TNF-альфа, MIP-1альфа, MIP-1бета, MCP-1, CXCL10 или CCL13.

73. Способ по любому из пп.64-72, где максимальный уровень одного или нескольких маркеров воспаления оценивают, и пороговая величина находится в пределах 25%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% и/или находится в пределах стандартного отклонения от медианы или среднего значения максимального уровня маркера воспаления при определении в группе контрольных индивидуумов, которым проводили введение модифицированных способами генной инженерии клеток, где каждый из индивидуумов группы не достигает длительного ответа, необязательно CR и/или PR, необязательно через 3 месяца или 6 месяцев или более после введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

74. Способ по п.73, где контрольные индивидуумы продемонстрировали стабильное заболевание (SD) или прогрессирующее заболевание (PD) после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, необязательно через 3 месяца или 6 месяцев, или более, после введения модифицированных способами генной инженерии клеток.

75. Способ по любому из пп.63-71, где максимальный уровень представляет собой максимальный уровень CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+ Т-клеток.

76. Способ по любому из пп.64-71 и 75, где пороговая величина и нижняя пороговая величина представляют собой нижний и верхний конец, соответственно, терапевтического диапазона максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно

65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%.

77. Способ по любому из пп.64-71, 75 и 76, где терапевтический диапазон представляет собой диапазон, в котором оцененная вероятность токсичности составляет менее 20%, менее 15%, менее 10% или менее 5%, и оцененная вероятность достижения ответа составляет более 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более.

78. Способ по п.76 или 77, где вероятность токсичности основана на токсичности, выбранной из:

любой нейротоксичности или синдрома высвобождения цитокинов (CRS);

тяжелой токсичности или токсичности степени 3 или выше;

тяжелого CRS или CRS степени 3 или выше CRS; или

тяжелой нейротоксичности, нейротоксичности степени 2 или выше, или нейротоксичности степени 3 или выше.

79. Способ по любому из пп.76-78, где вероятность ответа основана на ответе, который представляет собой полный ответ (CR), объективный ответ (OR) или частичный ответ (PR), необязательно где ответ является длительным, необязательно длящимся в течение или по меньшей мере 3 месяца или в течение или по меньшей мере 6 месяцев.

80. Способ по любому из пп.64-71, и 75-79, где максимальный уровень CAR+ Т-клеток определяют в качестве количества CAR+ Т-клеток на микролитр крови индивидуума.

81. Способ по любому из пп.64-71 и 75-80, где:

верхняя пороговая величина составляет от или приблизительно от 300 клеток на микролитр и 1000 клеток на микролитр или 400 клеток на микролитр и 600 клеток на микролитр, или составляет приблизительно 300 клеток на микролитр, 400 клеток на микролитр, 500 клеток на микролитр, 600 клеток на микролитр, 700 клеток на микролитр, 800 клеток на микролитр, 900 клеток на микролитр или 1000 клеток на микролитр; или

нижняя пороговая величина составляет менее чем или менее чем приблизительно 10 клеток на микролитр, 9 клеток на микролитр, 8 клеток на микролитр, 7 клеток на микролитр, 6 клеток на микролитр, 5 клеток на микролитр, 4 клетки на микролитр, 3 клетки на микролитр, 2 клетки на микролитр или 1 клетка на микролитр.

82. Способ по любому из пп.63-81, где образец представляет собой образец крови или образец плазмы.

83. Способ по любому из пп.63-82, где способ проводят *ex vivo*.

84. Способ по любому из пп.65-83, где максимальный уровень CAR+ Т-клеток является меньшим, чем нижняя пороговая величина, и терапевтическое средство представляет собой средство, способное снижать экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток.

85. Способ по п.84, где средство представляет собой стероид.

86. Способ по п.85, где стероид представляет собой кортикостероид.

87. Способ по п.85 или 86, где стероид представляет собой дексаметазон или метилпреднизолон.

88. Способ по любому из пп.85-87, где стероид вводят в количестве, которое составляет от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 40 мг, от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 2,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 5,0 мг до приблизительно 25,0 мг, от или приблизительно от 10 мг до приблизительно 20 мг дексаметазона или его эквивалента, в каждом случае включительно.

89. Способ по любому из пп.85-88, где максимальный уровень CAR+ Т-клеток выше верхней пороговой величины и терапевтическое средство представляет собой средство, способное увеличивать экспансию CAR+ Т-клеток, необязательно CAR-специфическую экспансию.

90. Способ по п.89, где средство представляет собой антидиотипическое антитело

или его антигенсвязывающий фрагмент, специфичные к CAR, ингибитор иммунной точки контроля, модулятор метаболического пути, антагонист рецептора аденоозина, ингибитор киназы, антитело против TGF β или антитело против TGF β R, или цитокин.

91. Способ по любому из пп.1-90, где заболевание или состояние представляет собой злокачественную опухоль.

92. Способ по п.91, где злокачественная опухоль представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль.

93. Способ по п.92, где злокачественная опухоль выбрана из группы, состоящей из сарком, карцином, лимфом, неходжкинских лимфом (NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лейкоза, CLL, ALL, AML и миеломы.

94. Способ по п.93, где злокачественная опухоль представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак ободочной и прямой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, печеночноклеточный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, рак тела матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринные злокачественные опухоли, злокачественные опухоли ЦНС, опухоли головного мозга, рак кости или саркому мягких тканей.

95. Способ по любому из пп.1-94, где индивидуумом является человек.

96. Способ по любому из пп.1-95, где CAR специфически связывается с антигеном, ассоциированным с заболеванием или состоянием, и/или экспрессируется в клетках, ассоциированных с заболеванием или состоянием.

97. Способ по п.96, где антиген выбран из 5T4, 8H9, интегрина avb6, B7-H6, антигена созревания В-клеток (BCMA), CA9, антигена злокачественной опухоли-яичка, карбоангидразы 9 (CAIX), CCL-1, CD19, CD20, CD22, CEA, поверхностного антигена гепатита В, CD23, CD24, CD30, CD33, CD38, CD44, CD44v6, CD44v7/8, CD123, CD138, CD171, карциноэмбрионального антигена (CEA), CE7, циклина, циклина A2, с-Met, двойного антигена, EGFR, эпителиального гликопротеина 2 (EPG-2), эпителиального гликопротеина 40 (EPG-40), EPHa2, эфрина B2, erb-B2, erb-B3, erb-B4, димеров erbB, EGFR vIII, рецептора эстрогена, фетального AchR, рецептора фолатов альфа, связывающего фолаты белка (FBP), FCRL5, FCRH5, фетального рецептора ацетилхолина, G250/CAIX, GD2, GD3, gp100, Her2/neu (рецепторная тирозинкиназа erbB2), HMW-MAA, IL-22R-альфа, рецептора IL-13 альфа 2 (IL-13Ra2), рецептора домена вставки киназы (kdr), легкой цепи каппа, Y Льюиса, молекулы клеточной адгезии L1 (L1-CAM), ассоциированного с меланомой антигена (MAGE)-A1, MAGE-A3, MAGE-A6, MART-1, мезотелина, CMV мыши, муцина 1 (MUC1), MUC16, NCAM, NKG2D, лигандов NKG2D, NY-ESO-1, О-ацетилированного GD2 (OGD2), онкофетального антигена, предпочтительно экспрессируемого антигена меланомы (PRAME), PSCA, рецептора прогестерона, сурвивина, ROR1, TAG72, tEGFR, рецепторов VEGF, VEGF-R2, антигена опухоли Вильмса 1 (WT-1), патоген-специфического антигена.

98. Способ по любому из пп.1-97, где химерный рецептор антигена (CAR) содержит внеклеточный антигенраспознающий домен, который специфически связывается с антигеном, и внеклеточный сигнальный домен, содержащий ITAM.

99. Способ по п.98, где внутриклеточный сигнальный домен содержит внутриклеточный домен цепи CD3-зета (CD3 ζ).

100. Способ по п.98 или 99, где химерный рецептор антигена (CAR) дополнительно содержит костимулирующую сигнальную область.

101. Способ по п.100, где костимулирующая сигнальная область содержит сигнальный домен CD28 или 4-1BB.

102. Способ по п.15 или 16, где костимулирующий домен представляет собой домен 4-1BB.

103. Способ по любому из пп.1-102, где клетки представляют собой Т-клетки.
104. Способ по п.103, где Т-клетки являются CD4+ или CD8+.
105. Способ по любому из пп.1-104, где Т-клетки представляют собой первичные Т-клетки, полученные от индивидуума.
106. Способ по любому из пп.1-105, где модифицированные способы генной инженерии клетки являются аутологичными для индивидуума.
107. Способ по любому из пп.1-106, где клетки являются аллогенными для индивидуума.
108. Набор, содержащий композицию, содержащую модифицированные способы генной инженерии клетки, включая Т-клетки, экспрессирующие химерный receptor антигена (CAR), и инструкции по введению дозы клеток индивидууму после или на основе результатов оценки того, находится ли максимальное содержание CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне, где терапевтический диапазон основан на:
- (i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или
 - (ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или
 - (iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.
109. Набор по п.108, где в инструкциях указано, что, если количество модифицированных способами генной инженерии клеток не входит в терапевтический диапазон, то следует провести введение индивидууму средства, способного модулировать, необязательно увеличивать или уменьшать, экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток у индивидуума.
110. Набор по п.109, где набор дополнительно содержит средство.
111. Набор, содержащий средство, способное модулировать, необязательно увеличивать или уменьшать, экспансию или пролиферацию модифицированных способами генной инженерии клеток, включая CAR+ Т-клетки, у индивидуума, и инструкции по введению средства индивидууму, причем указанному индивидууму вводят модифицированные способы генной инженерии клетки на основе результатов оценки того, находится ли максимальное содержание CAR+ -клеток в терапевтическом диапазоне, где терапевтический диапазон основан на:
- (i) диапазоне максимального содержания CD3+ CAR+ Т-клеток, или их подгруппы CD8+CAR+ Т-клеток, в крови одного или нескольких индивидуумов, которых ранее лечили модифицированными способами инженерии клетками, который ассоциирован с оцененной вероятностью ответа более чем или более чем приблизительно 65% и оцененной вероятностью токсичности менее чем или приблизительно 30%; или
 - (ii) максимальном содержании CD3+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или приблизительно от 10 клеток на микролитр до или до приблизительно 500 клеток на микролитр; или
 - (iii) максимальном содержании CD8+CAR+ Т-клеток в крови после введения модифицированных способами генной инженерии клеток, которое составляет от или

приблизительно от 2 клеток на микролитр до или до приблизительно 200 клеток на микролитр.

112. Набор по любому из пп.109-111, где в инструкциях указано, что, если максимальное количество CAR+ Т-клеток в крови является меньшим, чем наименьшая величина максимального содержания CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне, то индивидууму вводят средство, которое способно увеличивать экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток.

113. Набор по п.112, где средство обеспечивает CAR-специфическую экспансию.

114. Набор по п.112 или 113, где средство представляет собой антидиотипическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, специфичные к CAR, ингибитор иммунной точки контроля, модулятор метаболического пути, антагонист рецептора аденозина, ингибитор киназы, антитело против TGF β или антитело против TGF β R, или а цитокин.

115. Набор по любому из пп.109-111, где, если максимальное количество CAR+ Т-клеток в крови индивидуума превышает наивысшую величину максимального содержания CAR+ Т-клеток в терапевтическом диапазоне, индивидууму вводят средство, которое способно снижать экспансию или пролиферацию CAR+ Т-клеток.

116. Набор, содержащий средство, способное уменьшать экспансию или пролиферацию модифицированных способами генной инженерии клеток, включая CAR+ Т-клетки, у индивидуума, и инструкции по оценке у индивидуума уровня, количества или концентрации волюметрического показателя опухолевой нагрузки или маркера воспаления в образце от индивидуума и введение индивидууму средства, если уровень, количество или концентрация находятся на пороговом уровне или превышают его, где образец не содержит модифицированные способами инженерии Т-клетки, экспрессирующие химерный рецептор антигена (CAR), и/или получен от индивидуума до введения модифицированных способами инженерии Т-клеток, экспрессирующих CAR.

117. Набор по п.116, где волюметрический показатель представляет собой сумму произведений диаметров (SPD), наибольшие диаметры опухоли (LD), сумму наибольших диаметров опухоли (SLD), объем опухоли, объем некроза, соотношение некроз-опухоль (NTR), перитуморальный отек (PTE) и соотношение отек-опухоль (ETR).

118. Набор по п.116 или 117, где волюметрический показатель представляет собой сумму произведений диаметров (SPD).

119. Набор по п.116, где маркер воспаления представляет собой С-реактивный белок (CRP), скорость оседания эритроцитов (ESR), альбумин, ферритин, β 2-микроглобулин (β 2-M), лактатдегидрогеназу (LDH), цитокин или хемокин.

120. Набор по п.119, где маркер воспаления представляет собой LDН.

121. Набор по любому из пп.115-120, где средство представляет собой стероид.

122. Набор по п.121, где стероид представляет собой кортикостероид.

123. Набор по п.121 или 122, где стероид представляет собой дексаметазон или метилпреднизолон.

124. Набор по любому из пп.121-124, где стероид составлен для введения в количестве, которое составляет от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 40 мг, от или приблизительно от 1,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 2,0 мг до приблизительно 20 мг, от или приблизительно от 5,0 мг до приблизительно 25,0 мг, от или приблизительно от 10 мг до приблизительно 20 мг дексаметазона или его эквивалента, в каждом случае включительно.

125. Набор по любому из пп.108-124, где CAR специфически связывается с антигеном, ассоциированным с заболеванием или состоянием, и/или экспрессируется в клетках, ассоциированных с заболеванием или состоянием.

R U 2 0 1 9 1 2 0 3 9 8 A

126. Набор по любому из пп.108-125, где модифицированные способами генной инженерии клетки включают Т-клетки, необязательно CD4+ или CD8+ Т-клетки.

127. Изделие, содержащее набор по любому из пп.108-126.

R U 2 0 1 9 1 2 0 3 9 8 A