(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0158888
(43) 공개일자 2024년11월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 39/464417 (2023.05)
A61K 39/4611 (2023.05)
(21) 출원번호 10-2024-7028096
(22) 출원일자(국제) 2023년02월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063352
(87) 국제공개번호 WO 2023/164695
국제공개일자 2023년08월31일
(30) 우선권주장
63/314,968 2022년02월28일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
레전드 바이오테크 유에스에이, 인크.
미국 뉴저지주 08873 코튼테일 레인 소머셋 2101
난징 레전드 바이오테크 씨오., 엘티디.
중국 211100 지앙수 난징 지앙닝 디스트릭트 롱미안 애비뉴 넘버 568 빌딩 오브 난징 라이프 사이언스 타운 넘버 6
(72) 발명자
판, 샤오후
캐나다 에이비 티6더블유 0케이3 에드먼턴 아미티지 크레센트 에스더블유 1067
쉑터, 조던
미국 뉴저지 08869 라리탄 202 유에스 루트 920
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

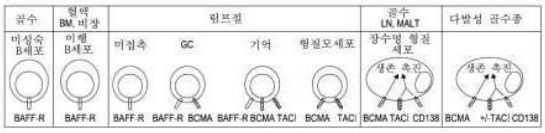
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **다발성 골수종을 위한 BCMA를 표적으로 하는 CAR-T 세포 요법**

(57) 요 약

본 출원은 실타캡타진 오토류셀 현탁액으로 다발성 골수종을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 본 출원은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 함유한 완제 의약품, 실타캡타진 오토류셀 현탁액의 사용 설명서 및 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 함유한 완제 의약품을 판매하기 위한 방법을 더 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 39/4631 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2239/38 (2023.05)
A61K 2239/48 (2023.05)
(72) 발명자
파카우드, 리다
미국 뉴저지 08873 코튼테일 레인 소머셋 2101 레전드 바이오테크 유에스에이 인크. 내
히르슈만, 마이클
미국 뉴저지 08873 코튼테일 레인 소머셋 2101 레전드 바이오테크 유에스에이 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체를 치료하는 방법에 으로서,

상기 방법은 상기 대상체에게 키메라 항원 수용체(CAR)를 함유하는 T 세포를 포함하는 일정 용량의 조성물을 단일 주입하여 투여하는 단계를 포함하되,

상기 CAR은 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 용량은 0.5×10^6 내지 1.0×10^6개의 T 세포/kg 대상체 체중을 포함하며;

상기 방법은 약 20° C 내지 25° C의 온도에서 약 2.5시간 내에 상기 대상체에 대한 상기 용량의 T 세포의 투여를 완료하는 단계를 포함하는, 대상체를 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 대상체는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 앓고 있고, 상기 대상체는 복수의 사전 요법 라인을 제공받았으며, 선택적으로, 상기 대상체는 3가지 이상의 사전 요법 라인을 받은, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 대상체는 4가지 이상의 사전 요법 라인을 받은, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함하, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 T 세포는 자가 T 세포인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은

(1) 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 림프구 고갈 화학 요법(lymphodepleting chemotherapy)을 투여하는 단계로서, 선택적으로,

(a) 상기 림프구 고갈 화학 요법은 상기 대상체에게 시클로포스파미드 및 플루다라빈을 투여하는 것을 포함하고,

(b) 상기 림프구 고갈 화학 요법은 상기 대상체에게 시클로포스파미드 및 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함하며,

(c) 상기 림프구 고갈 화학 요법은 매일 상기 대상체에게 약 300 mg/m^2 용량의 시클로포스파미드 및 30 mg/m^2 용량의 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함하고,

(d) 상기 림프구 고갈 화학 요법은 약 3일간 이루어지며,

(e) 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 상기 림프구 고갈 화학 요법을 적어도 약 2-4일간 투여하는 단계를 포함하는, 단계; 또는

(2) 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 최대 60분간 사전 투약을 실시하는 단계로서, 상기 사전 투약은 해열제 및 항히스타민제를 포함하되, 선택적으로,

(a) 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 약 30-60분간 상기 사전 투약을 실시하는 단계를 포함하고,

(b) 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함하며,

(c) 상기 해열제는 약 650 mg-1000 mg 용량의 아세트아미노펜을 포함하고,

(d) 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함하며,

(e) 상기 디펜히드라민의 용량은 약 25 mg-50 mg 또는 등가량이고,

(f) 상기 사전 투약은 경구 또는 정맥 투여되거나, 또는

(g) 상기 사전 투약은 전신 코르티코스테로이드를 포함하지 않는, 단계;를 더 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 투여 전에 상기 용량의 T 세포를 해동하는 단계를 포함하되, 상기 해동은 약 15분 이내에 완료되고, 선택적으로, 약 37° C ± 2° C의 온도에서 상기 용량의 T 세포를 해동하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 용량의 T 세포를 투여한 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료하는 단계를 더 포함하되, 선택적으로, 상기 대상체의 CRS를 치료하는 단계는 상기 대상체에게 항 사이토카인 제제 또는 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하고, 선택적으로,

(1) 상기 항 사이토카인 제제는 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체를 포함하고, 선택적으로 상기 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체는 IL-6R 억제제이며, 선택적으로 상기 IL-6R 억제제는 토실리주맙이고, 선택적으로 상기 방법은 약 1시간 내에 약 8 mg/kg의 용량으로 토실리주맙을 정맥 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로 상기 토실리주맙의 용량은 약 800 mg을 초과하지 않고, 선택적으로 상기 토실리주맙의 용량은 24시간 내에 3회 용량을 초과하지 않거나 또는 총 4회 용량을 초과하지 않으며, 보다 선택적으로 상기 항 사이토카인 제제는 토실리주맙 이외의 항 사이토카인 제제를 더 포함하고, 보다 선택적으로 상기 항 사이토카인 제제는 토실리주맙 이외의 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체를 더 포함하며;

(2) 상기 코르티코스테로이드는 덱사메타손 또는 메틸프레드니솔론을 포함하되, 선택적으로 상기 코르티코스테로이드는 덱사메타손이고, 보다 선택적으로 상기 방법은 약 12-24시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하며, 보다 선택적으로 상기 방법은 약 12시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하고, 보다 선택적으로 상기 방법은 약 6-12시간 마다 상기 대상체에게 약 20 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하며, 보다 선택적으로 상기 방법은 약 6시간 마다 상기 대상체에게 약 20 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하고, 선택적으로 상기 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이며, 보다 선택적으로 상기 방법은 약 12시간 마다 상기 대상체에게 약 2 mg/kg 용량의 메틸프레드니솔론을 정맥 투여하는 단계를 포함하고, 보다 선택적으로 상기 방법은 약 24시간 마다 상기 대상체에게 약 1-2 g 용량의 메틸프레드니솔론을 정맥 투여하는 단계를 포함하며; 또는

(3) 상기 방법은 상기 대상체에게 면역 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

CRS는 발열(fever), 발열(pyrexia), 저혈압, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 오한, 알라닌 아미노전이효

소 증가, 동빈맥, 고빌리루빈혈증, 저산소증, 호흡부전, 급성 신장 손상, 파종성 혈관내 응고 및 출혈(예를 들어 후복막, 뇌내 또는 위장관 출혈), 혈구탐식성 림프조직구증(HLH), 대식세포 활성화 증후군(MAS), 협심증, 상심실 및 심실 빈맥, 권태감, 근육통, C-반응성 단백질 증가, 페리틴, 혈중 알칼리성 포스파타제, 감마-글루타밀 트랜스퍼라제, 장기 독성 또는 그 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

CRS는 혈구탐식성 림프조직구증(HLH) 또는 대식세포 활성화 증후군(MAS)을 포함하되, HLH 또는 MAS의 증상은 저혈압, 미만성 폐포 손상을 수반한 저산소증, 응고병증, 혈구감소증, 신장 기능 장애를 포함하는 다발성 장기 기능 장애 또는 그 임의의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 HLH 또는 MAS를 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 용량의 상기 T 세포를 투여한 후 상기 대상체의 신경 독성을 치료하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 신경 독성은 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS), 파킨슨병, 길랭-바레 증후군, 면역 매개 척수염, 말초신경병증, 뇌신경 마비 또는 그 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 신경 독성은 ICANS를 포함하되, 상기 ICANS는 뇌병증, 실어증, 두통, 의식 상태 저하, 발작, 운동 소견, 두개내압 상승(ICP), 뇌부종 또는 그 임의의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 ICANS는 초점성 또는 전신성 발작, 뇌파(EEG) 상의 비경련성 발작, 생명을 위협하는 장기 발작, 반복적인 임상 또는 전기 발작, 깊은 초점 운동 약화, 편마비, 부분적 마비, 신경 영상 상의 국소 또는 부분 부종, 혼미, 혼수, 신경 영상 상의 미만성 뇌부종, 대뇌제거 또는 제피질 자세, 뇌신경 VI마비, 시각신경유두부종, 쿠싱 트라이애드 또는 그 임의의 조합을 포함하고, 선택적으로,

(1) 상기 방법은 약 2-3일간 지속하여 약 12-24시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하고,

(2) 상기 방법은 약 2-3일간 또는 그 이상 지속하여 약 12시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하며,

(3) 상기 방법은 약 6시간 마다 상기 대상체에게 약 10-20 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함하거나, 또는

(4) 상기 방법은 약 24시간 마다 상기 대상체에게 약 1-2 g/일 용량의 메틸프레드니솔론을 투여하는 단계를 포함하되,

보다 선택적으로 상기 ICANS는 뇌부종을 포함하고, 보다 선택적으로 상기 방법은 상기 대상체에게 과호흡 및 과삼투압 치료를 실시하는 단계를 포함하며, 보다 선택적으로 상기 방법은 상기 대상체에게 비진정성 항간질제를 투여하는 단계를 포함하고, 보다 선택적으로 상기 비진정성 항간질제는 레비티라세탐인, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 신경 독성은 파킨슨병을 포함하되, 선택적으로 상기 파킨슨병은 파킨슨병 증상 또는 비파킨슨병 증상을 포함하고, 선택적으로 상기 파킨슨병 증상 또는 상기 비파킨슨병 증상은 떨림, 운동완서, 불수의 운동, 상동증,

자발적 움직임 상실, 마스크 얼굴, 무관심, 무감각, 피로, 강직, 정신운동 지연, 소자증, 난서증, 실행증, 무기력증, 혼동, 경면, 의식 상실, 지연 반사, 과잉 반사, 기억 상실, 연하곤란, 변실금, 낙상, 고릴라 자세, 셔플 보행, 근육 약화 및 소모, 운동 기능 장애, 운동 및 감각 상실, 무운동함구증, 전두엽 방출 징후 또는 그 임의의 조합을 포함하며, 선택적으로 상기 방법은 파킨슨병을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 신경 독성은 길랭-바레 증후군을 포함하되, 선택적으로 길랭-바레 증후군은 길랭-바레 증후군의 밀러-피셔 변이체와 일치한 증상, 뇌병증, 운동 장애, 언어 장애, 다발신경근신경염 또는 그 임의의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 길랭-바레 증후군을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제12항에 있어서,

상기 신경 독성은 면역 매개 골수염을 포함하되, 선택적으로 면역 매개 척수염의 증상은 괄약근 조절 장애를 수반한 하지 또는 하복부의 감각저하를 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 면역 매개 척수염을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하며, 선택적으로 상기 치료는 코르티코스테로이드 또는 면역 글로불린을 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 상기 면역 글로불린을 정맥 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

제12항에 있어서,

상기 신경 독성은 말초신경병증을 포함하되, 선택적으로 상기 말초신경병증은 감각신경병증, 운동신경병증, 감각 운동신경병증 또는 그 임의의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 말초신경병증을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제12항에 있어서,

상기 신경 독성은 뇌신경 마비를 포함하되, 선택적으로 뇌신경 마비는 제3 뇌신경 마비, 제6 뇌신경 마비, 제7 뇌신경 마비 또는 양측 제7 뇌신경 마비를 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 뇌신경 마비를 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에게 CAR을 포함한 T 세포를 투여하기 전 상기 대상체에게 림프구 고갈 화학 요법을 실시한 후 또는 CAR을 포함한 상기 용량의 T 세포를 투여한 후, 상기 대상체의 장기적 또는 재발성 혈구 감소증을 치료하는 단계를 더 포함하되, 선택적으로 상기 장기적 재발성 혈구 감소증은 장기적 호중구 감소증, 장기적 혈소판 감소증, 재발성 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증, 빈혈 또는 그 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체의 감염을 치료하는 단계를 더 포함하되, 선택적으로 상기 감염은 바이러스성, 세균성, 진균성 또는 불특정 병원체에 의한 감염이고, 선택적으로 상기 감염은 폐농양, 패혈증, 폐렴, 기관지폐성 아스페르길루스증, 폐포차충 폐렴, CMV 대장염(HSV-1간염 수반), 진균성 동맥류, 뇌 아스페르길루스증 또는 COVID-19 감염을 포함하며, 선택적으로 상기 감염은 열성 호중구감소증 또는 지주막하 출혈을 유발하고, 선택적으로 상기 방법은 상기 대상체에게 항미생물제를 투여하는 단계를 포함하되, 선택적으로 상기 항미생물제는 항생제이고, 보다 선택적으로 상기 항생제는 광범위항생제이며, 선택적으로 상기 감염은 바이러스성이고, 보다 선택적으

로 상기 방법은 상기 대상체에게 항바이러스 요법 또는 백신을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체의 저감마글로불린혈증을 치료하는 단계를 더 포함하되, 선택적으로 CAR을 포함한 상기 용량의 T 세포를 투여한 후, 저감마글로불린혈증은 약 500 ㎎/dL 미만의 실험실 IgG 수준을 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 CAR을 포함한 상기 용량의 T 세포를 투여한 후, 상기 대상체에게 일정 용량의 정맥 면역 글로불린(IVIG)을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체의 과민반응을 치료하는 단계를 더 포함하되, 선택적으로 상기 과민반응은 홍조, 흉부 불편감, 빈맥, 천명음, 떨림, 작열감, 아나필락시스 또는 그 임의의 조합을 포함하고, 선택적으로 상기 방법은 상기 과민반응을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체의 2차 악성 종양을 치료하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 디메틸설폭사이드 또는 덱스트란-40으로부터 선택된 부형제를 더 포함하되, 선택적으로 상기 부형제는 디메틸설폭사이드이고, 선택적으로 상기 부형제는 약 1-10%의 디메틸설폭사이드이며, 보다 선택적으로 상기 부형제는 약 5%의 디메틸설폭사이드인, 방법.

청구항 25

정맥 주입용 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품으로서,

상기 완제 의약품은 포장되고, 상기 포장은 라벨을 포함하며, 상기 라벨은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 승인된 완제 의약품으로 식별하고, 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하는 데 사용되며, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함하는, 완제 의약품.

청구항 26

필요한 성인 환자의 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료하는 방법에 있어서,

상기 방법은 승인된 완제 의약품의 완제 의약품 라벨 중 상기 량 및 방식으로 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 27

실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품의 판매 방법에 있어서,

상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매하는 것을 포함하되, 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함하는, 방법.

청구항 28

실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품의 판매 청약 방법에 있어서,

상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매 청약하는 단계를 포함하되, 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함하는, 방법.

발명의 설명

배 경 기 술

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 28일자로 제출된 미국 임시 특허 출원 번호 63/314,968의 우선권을 주장하고, 그 공개 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0003] 서열목록

[0004] 본 출원은 본 출원과 함께 XML 파일 형식으로 제출된 컴퓨터 판독 가능한 서열목록을 포함하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 상기 출원과 함께 제출된 서열목록 XML 파일의 표제는 "14651-054-228_SEQ_LISTING.xml"이고, 2023년 2월 23일자에 작성되었으며, 크기는 21,916 바이트이다.

[0005] 배경기술

[0006] 다발성 골수종은 침습성 형질 세포 종양이다. 다발성 골수종은 골수에서 통제할 수 없이 증식되는 B 세포 종양으로 간주된다. 증상에는 고칼슘혈증, 신기능 부전, 빈혈, 골 병변, 세균 감염, 과다점성증후군 및 아밀로이드증 중 하나 이상이 포함된다. 프로테아좀 억제제, 면역 조절 약물 및 단일클론 항체를 비롯한 사용 가능한 신규 요법은 환자의 결과를 크게 개선하지만, 다발성 골수종은 여전히 치유될 수 없는 질환으로 간주된다. 대부분의 환자가 재발하거나 불응성이기 때문에 다발성 골수종을 위한 신규 요법이 지속적으로 필요하다.

발명의 내용

[0007] 일 양태에 있어서, 다발성 골수종을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은

[0008] a) 제1 항-BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인;

[0009] b) 막관통 도메인; 및

[0010] c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 T 세포를 포함하는 조성물을 단일 정맥내 주입을 통해 상기 대상체에게 투여하여,

[0011] 상기 대상체에게 일정 용량의 CAR-발현 T 세포(CAR-T 세포)를 전달하는 단계를 포함하되,

[0012] 여기서 제1 BCMA 결합 부분은 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하고, 제2 BCMA 결합 부분은 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 포함한다.

[0013] 일부 실시예에서, 상기 용량은 1.0×10^5 내지 5.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 5.0×10^5 내지 1.0×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 약 0.75×10^6개의 상기 CAR-T 세포/kg 상기 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 대상체당 1.0×10^8개 미만의 상기 CAR-T 세포를 포함한다.

[0014] 일부 실시예에서, 상기 단일 정맥 주입은 단일 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여한다. 일부 실시예에서, 상기 단일 백의 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 이내에 완료된다.

[0015] 일부 실시예에서, 상기 단일 정맥 주입은 두 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여한다. 일부 실시예에서, 상기 두 백의 상기 CAR-T 세포 중 각 백의 상기 투여는 상기 두 백의 CAR-T 세포 중 상기 각 백이 해동된 후 3시간 이내에 완료된다.

[0016] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 MRD 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주

입 후 약 28일 내지 약 179일 사이의 1차 추적조사 시간에 획득된다.

[0017] 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포의 주입 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 시클로포스파미드의 투여 또는 플루다라빈의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 주입 5일 내지 7일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 정맥 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 시클로포스파미드는 300 mg/m^2로 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 플루다라빈은 30 mg/m^2로 정맥 투여된다.

[0018] 일부 실시예에서, 상기 방법은 주입 후 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, 상기 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, 상기 IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다.

[0019] 일부 실시예에서, CAR-T 세포를 포함하는 주입 최대 1시간 전에 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 주입 전 약물로 대상체를 치료한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다.

[0020] 일부 실시예에서, CAR-T 세포를 포함하는 주입은 디메틸설폭사이드 또는 덱스트란-40으로부터 선택된 부형제를 더 포함한다.

[0021] 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3가지의 사전 요법 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다. 일부 실시예에서, 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 적어도 하나의 약물로 치료하는 것을 포함하고, 상기 적어도 하나의 약물은 프로테아좀 억제제(PI), 면역조절제(IMiD) 또는 항-CD38 항체 중의 적어나 하나를 포함한다.

[0022] 일부 실시예에서, 대상체는 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 재발된다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 2가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 불응성 대상체의 상기 적어도 2가지의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 4가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 5가지의 약물로 치유되기 어렵다.

[0023] 일부 실시예에서, 상기 방법은 91% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 93% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 95% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 97% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 99% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 12개월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다.

[0024] 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.15개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.10개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.05개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 1.00개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 0.95개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0025] 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.96개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.86개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.76개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.66개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 2.56개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0026] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에

서 평가된 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0027] 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분 및/또는 제2 BCMA 결합 부분은 항-BCMA VHH이다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분은 제1 항-BCMA VHH이고, 제2 BCMA 결합 부분은 제2 항-BCMA VHH이다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분은 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 제2 BCMA 결합 부분은 SEQ ID NO: 12의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분과 제2 BCMA 결합 부분은 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다.

[0028] 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 SEQ ID NO: 11의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0029] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 N 말단에 위치한 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 CD8α에서 유래된다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 SEQ ID NO: 9의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0030] 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 14의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0031] 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 하나 이상의 공동자극 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 16의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 15의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0032] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 SEQ ID NO: 13의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0033] 일부 실시예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 동종이계 T 세포이다.

[0034] 일부 실시예에서, 대상체는 인간이다.

[0035] 일 양태에 있어서, 다발성 골수종을 앓고 있고 적어도 3가지의 사전 요법 라인을 받은 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 단일 정맥 주입으로 대상체에게 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하여(상기 T 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) 를 포함하고, 상기 키메라 항원 수용체는 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함함), 대상체에게 대상체 질량의 kg당 약 0.75×10^6개의 CAR을 발현하는 T 세포(CAR-T 세포)의 용량을 전달하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 방법 상기 대상체에서 최소 잔류 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득하고, 상기 최소 잔류 질환 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 28일 이상의 추적조사 시간에 골수에서 평가된다.

[0036] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 44% 내지 약 65% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 47% 내지 약 68% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값 수준에서 약 29% 내지 약 50% 사이의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0037] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 55%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-4}의 감도 임계값 수준에서 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준에서 약 58%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-6}의 감도 임계값

수준에서 약 39%의 비율로 상기 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0038] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 내지 약 98% 사이의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 내지 약 97% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0039] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0040] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 대상체에서 적어도 하나의 방응을 효과적으로 획득하고, 여기서 상기 적어도 하나의 반응은 양호한 것에서 열등한 것의 순서로 엄격한 완전 반응, 완전 반응, 매우 우수한 부분 반응, 부분 반응 또는 최소 반응을 포함한다.

[0041] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 321일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 89일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 42일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 29일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0042] 일부 실시예에서, 상기 방법은 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98%의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0043] 일부 실시예에서, 상기 방법은 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중의 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0044] 일부 실시예에서, 상기 방법은 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 내지 약 97% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 내지 약 98% 사이의 비율로 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95%의 비율로 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0045] 일부 실시예에서, 상기 방법은 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의

상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0046] 일부 실시예에서, 상기 방법은 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0047] 일부 실시예에서, 상기 방법은 대상체의 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 209일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 386일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 632일 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 684일 사이의 시간에 대상체의 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0048] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 내지 약 93% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 내지 약 84% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 내지 약 70% 사이의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0049] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61%의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0050] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 1일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 사이토카인 방출 증후군이 최초로 관찰된 후 약 1, 3, 4, 6, 16 또는 97일의 시간에 상기 사이토카인 방출 증후군의 약 1% 내지 약 99% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0051] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성이 최초로 관찰된 후 약 1, 4, 5, 8, 12 또는 16일의 시간에 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성의 약 1% 내지 약 17% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0052] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 534일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 293일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 153일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 78일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0053] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 357일, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 606일 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 654일 사이의 추적조사 시간에 대상체의 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 내지 약 91% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 내지 약 81% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 내지 약 72% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 내지 약 70% 사이의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63%의 비율, 또는 상기 CAR-T

세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60%의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다.

[0054] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 사이에, 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 내지 약 44% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 내지 약 54% 사이의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43%의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다.

[0055] 본 발명은 또한 정맥 주입용 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품에 관한 것으로, 여기서 상기 완제 의약품은 포장되고, 여기서 상기 포장은 라벨을 포함하며, 상기 라벨은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 승인된 완제 의약품으로 식별하고, 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하는 데 사용되며, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0056] 본 발명은 필요한 성인 환자의 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 승인된 완제 의약품의 완제 의약품 라벨 및/또는 본 명세서에 따른 치료 방안에 기재된 양 및 방식으로 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품을 투여하는 단계를 포함한다.

[0057] 본 발명은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품의 판매 방법을 더 제공하고, 상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매하는 단계를 포함하며, 여기서 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0058] 본 발명은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품의 판매 청약 방법을 더 제공하고, 상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매 청약하는 단계를 포함하며, 여기서 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0059] **도 1**은 림프절 중 GC, 기억 및 형질 모세포의 표면, 골수 LN 및 MALT 중 장수명 형질 세포 및 다발성 골수종 세포에서의 BCMA 항원의 발현을 보여준다. BAFF-R 항원은 형질 모세포, 장수명 형질 세포 또는 다발성 골수종 세포에서 발현되지 않는다. TACI는 기억 및 형질모세포, 장수명 형질 세포 및 다발성 골수종 세포에서 발현된다. CD138은 장수명 형질 세포와 다발성 골수종 세포에서만 발현된다.

도 2는 실타캡타진 오토류셀 CAR의 설계를 보여준다. 실타캡타진 오토류셀은 다양한 기타 CAR에서 발견된 단일 VL 도메인 및 단일 VH 도메인과 상이한 2개의 VHH 도메인을 포함한다. 실타캡타진 오토류셀은 세포내 CD137 및 인간 CD3ζ 도메인을 포함한다.

도 3은 실타캡타진 오토류셀 CAR을 코딩하는 바이러스를 제조하고, 바이러스를 환자의 T 세포에 형질도입한 후, 실타캡타진 오토류셀을 발현하는 CAR T 세포를 제조하는 모식도를 보여준다.

도 4는 실타캡타진 오토류셀 CAR T 세포의 연구 설계 모식도를 보여준다. 환자 집단에는 3가지의 사전 라인을 거치거나 또는 PI/IMiD 이중 불응성이며, PI, IMiD 및 항-CD38에 사전 노출된 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 앓고 있고 환자를 포함된다. 이상반응의 발생률 및 중증도(1b상) 연구와 같은 안전성 및 RP2D의 구축을 주요 목표로 한다. IMWG에서 정의된 바와 같이(2상) ORR-PR 또는 그 이상의 효능을 다른 주요 목표로 한다. 이상반응의 발생률 및 중증도(2상) 및 임의의 추가적인 효능 특성화를 2차 목표로 한다.

도 5a는 중앙 추적조사 시간이 12.4개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 추적 횟수가 가장 많은 50명의 반응자의 반응 및 반응 지속 시간(DOR)을 반응자의 추적 지속 시간의 순으로 세로축을 따라 배열한 그래프이다. **도 5b**는 중앙 추적조사 시간이 12.4개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 추적 횟수가 가장 적은 44명의 반응자의 반응 및 반응 지속 시간(DOR)을 반응자의 추적 지속 시간의 순으로 세로축을 따라 배열한 그래프이다.

도 6은 중앙 추적조사 시간이 12.4개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가 기반를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트 중의 반응자의 반응 지속 시간(DOR)의 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, 반응자가 9개월 및 12개월에 반응을 유지하는 확률이 각각 약 80.2% 및 68.2%임을 보여준다.

도 7은 중앙 추적조사 시간이 12.4개월인 모든 치료 분석 세트중 모든 대상체의 전체 생존기간(OS)의 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, 9개월 및 12개월 생존율 각각 약 90.7% 및 88.5%임을 보여준다.

도 8, 도 9, 도 10, 도 11, 도 12, 도 13, 도 14 및 **도 15**는 중앙 추적조사 시간이 12.4개월인 본 명세서에 따른 1b-2상 임상 시험에서 획득한 방안 및 데이터의 설명을 보여주고, 여기서 재발성, 불응성 다발성 골수종을 앓고 있는 환자는 실타캡타진 오토류셀로 치료한다.

도 16, 도 17, 도 18 및 **도 19**는 본 명세서에 따른 1b-2상 임상 시험에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 평가 및 평가의 설명을 보여주고, 여기서 재발성, 불응성 다발성 골수종을 앓고 있는 환자는 실타캡타진 오토류셀로 치료한다.

도 20은 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 반응자의 반응 및 반응 지속 시간(DOR)을 보여주는 그래프이다.

도 21은 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 반응자의 반응 지속 시간(DOR)의 Kaplan-Meier 플롯을 보여준다.

도 22는 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 반응자의 무진행 생존기간(PFS)의 Kaplan-Meier 플롯을 보여준다.

도 23은 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 모든 치료 분석 세트에서 모든 대상체의 전체 생존기간(OS)의 Kaplan-Meier 플롯을 보여준다.

도 24a, 도 24b 및 도 24c는 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 전체 반응률(ORR)의 하위집단 분석의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 25a, 도 25b 및 도 25c는 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 독립평가위원회(IRC)의 평가를 기반으로 한 모든 치료 분석 세트에서 반응 지속 시간(DOR)의 하위집단 분석의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 26a, 도 26b 및 도 26c는 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 모든 치료 분석 세트에서 골수에서 10^{-5}의 전체 MRD 음성률의 하위집단 분석의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 27a, 도 27b 및 도 27c 중앙 추적조사 시간이 18개월인 경우, 모든 치료 분석 세트에서 평가 가능 샘플을 갖는 대상체의 골수에서 10^{-5}의 전체 MRD 음성률의 하위집단 분석의 포레스트 플롯을 보여준다.

도 28은 간접 치료 비교(ITC) 분석을 위한 비교군의 선택을 요약한 것이다.

도 29a 및 **도 29b** 는 모든 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료한 환자와 의사의 치료 선택으로 치료한 환자의 전체 생존기간에 대한 메타 분석 비교를 보여준다.

도 30은 모든 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료한 환자와 의사의 치료 선택으로 치료한 환자의 무진행 생존기간에 대한 메타 분석 비교를 보여준다.

도 31은 제1 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료한 환자와 의사의 치료 선택으로 치료한 환자의 전체 생존기간에 대한 메타 분석 비교를 보여준다.

도 32는 제1 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀로 치료한 환자와 의사의 치료 선택으로 치료한 환자의 무진행 생존기간에 대한 메타 분석 비교를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 본 발명은 또한 관련된 핵산, 재조합 발현 벡터, 숙주 세포, 세포 집단, 항체 또는 이의 항원 결합 부분 및 본 발명의 면역 세포와 CAR을 발현하는 T 세포의 약학적 조성물을 제공한다. 또한 CAR-T 세포 치료를 사용하는 투여 방안과 제형 및 방법을 제공한다.

[0061] 이하 설명의 목적으로 구현예를 참조하여, 본 발명의 여러 양태를 설명하도록 한다. 본 발명에 대한 전면적인 이해를 제공하기 위해, 많은 특정 세부사항, 관계 및 방법을 제시한 것을 이해해야 한다. 그러나, 관련 분야의

통상의 지식을 가진 자는 본 발명은 하나 또는 복수의 특정 세부사항 없이 실시할 수 있고, 다른 방법, 방안, 시약, 세포주 및 동물로 실시할 수 있는 것을 쉽게 인식할 것이다. 일부 행위는 상이한 순서로 및/또는 다른 활동이나 이벤트와 동시에 발생할 수 있기 때문에 본 발명은 설명되는 활동이나 이벤트의 순서에 의해 제한되지 않는다. 그 외, 본 발명에 따른 방법을 구현하기 위해 보여준 모든 동작, 단계 또는 이벤트가 필요한 것은 아니다.

[0062] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용하는 모든 기술적 용어, 부호 및 기타 과학적 용어 또는 전문 용어는 본 발명의 기술 분야의 당업가 일반적으로 이해하는 의미를 갖는다. 일부 경우에, 명료성 및/또는 참조 용이성을 위해 본 명세서에서는 통상적으로 이해되는 의미를 갖는 용어를 정의하고, 본 명세서에 이러한 정의가 포함되는 것이 반드시 본 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미와 현저한 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 아니 된다. 추가로 이해할 것은, 용어(예를 들어 흔히 사용되는 사전에 정의된 용어)는 관련 분야의 컨텍스트 중의 의미와 일치한 의미 및/또는 본 명세서에 달리 정의된 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다.

[0063] 용어 “약”(“about” 또는 “approximately”)은 통계학적으로 유의미한 값 범위 내에 포함된다. 이러한 범위는 주어진 값 또는 범위의 자릿수 내, 바람직하게는 50% 내, 보다 바람직하게는 20% 내, 보다 더 바람직하게는 10% 내, 가장 바람직하게는 5% 내일 수 있다. 용어 “약”(“about” 또는 “approximately”)에 포함된 허용 가능한 변화는 연구된 특정 시스템에 따라 다르고, 당업자에 의해 쉽게 이해될 수 있다.

[0064] 용어 “항체”는 단일클론 항체(면역글로불린 Fc 영역을 갖는 전장 4-사슬 항체 또는 단독 전장 중쇄 항체 포함), 폴리에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다중 특이성 항체(예를 들어 이중 특이성 항체, 디아바디 및 단일 사슬 분자), 및 항체 단편(예를 들어 Fab, F(ab')2 및 Fv)을 포함한다. 용어 “면역글로불린”(Ig)과 “항체”는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다. 본 명세서에서 고려되는 항체는 단일 도메인 항체, 예를 들어 단독 중쇄 항체를 포함한다.

[0065] 용어 “단독 중쇄 항체” 또는 “HCAb”는 중쇄를 포함하지만 4-사슬 항체에서 통상적으로 발견되는 경쇄가 결핍한 기능성 항체를 의미한다. 낙타과 동물(예를 들어 낙타, 라마 또는 알파카)은 HCAb를 생성하는 것으로 알려져 있다.

[0066] 용어 “단일 도메인 항체” 또는 “sdAb”는 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 갖는 단일 항원 결합 폴리펩티드를 의미한다. sdAb 단독은 상응하는 CDR 함유 폴리펩티드와 페어링 없이 항원과 결합할 수 있다. 일부 경우에, 단일 도메인 항체는 낙타과 HCAb로부터 조작되고, 중쇄 가변 도메인은 본 명세서에서 “VHH”로 지칭된다. 일부 VHH는 “나노바디”로 지칭될 수도 있다. 낙타과 sdAb는 알려진 가장 작은 항원 결합 항체 단편 중 하나이다(예를 들어, Hamers-Casterman 등, Nature 363:446-8 (1993); Greenberg 등, Nature 374:168-73 (1995); Hassanzadeh-Ghassabeh 등, Nanomedicine (Lond), 8:1013-26 (2013) 참조). 기본적인 VHH는 N 말단에서 C 말단까지 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4의 구조를 가지며, 여기서 FR1 내지 FR4는 각각 프레임워크 영역 1 내지 4를 의미하고, 여기서 CDR1 내지 CDR3은 상보성 결정 영역 1 내지 3을 의미한다.

[0067] 항체의 “가변 영역” 또는 “가변 도메인”은 상기 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노 말단 도메인을 의미한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 “VH” 및 “VL”로 지칭될 수 있다. 이러한 도메인은 통상적으로 항체의 가장 가변적인 부분(동일한 부류의 다른 항체에 비해)이고, 항원 결합 부위를 포함한다. 낙타과 동물 종으로부터 유래된 단독 중쇄 항체는 단일 중쇄 가변 영역을 갖고, “VHH” 도메인으로 칭한다. 따라서, VHH는 특수한 유형의 가변 영역이다.

[0068] 용어 “가변”은 항체 사이에서 가변 도메인의 일부 세그먼트의 서열 차이가 크다는 사실을 의미한다. V 도메인(즉, 가변 도메인)은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나, 가변성은 가변 도메인의 전체 스팬에 걸쳐 균일하게 분포되지 않는다. 반대로, 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인에서 초가변 영역(HVR)이라고 하는 3개의 세그먼트에 집중된다. 가변 도메인의 보다 보존된 부분은 프레임워크 영역(FR)으로 지칭된다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 주로 β 시트 배열을 사용한 4개의 FR 영역을 포함하고, 이는 3개의 HVR에 의해 연결되며, 이 3개의 HVR에 의한 연결은 β 시트 구조를 연결하는 루프를 형성하고, 일부 경우에 β 시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬의 HVR은 FR영역에 의해 밀접하게 결합되고, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다(만약 항체가 sdAb 또는 HCAb가 아니면, 다른 사슬의 HVR와 함께)(Kabat 등, Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991) 참조). 불변 도메인은 항체와 항원의 결합에 직접 관여하지 않지만, 항체 의존성 세포 독성에서의 항체의 관여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0069] 용어 “항체의 단편”, “항체 단편”, “항체의 기능 단편” 및 “항원 결합 부분”은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편 또는 부분을 의미하기 위해 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다(일반적으로 Holliger 등, Nat. Biotech., 23(9): 1 126-1129 (2005) 참조). 본 명세서에 개시된 핵산 서열에 의해 코딩된 CAR의 항원 인식 부분은 임의의 BCMA 결합 항체 단편을 포함할 수 있다. 항체 단편은 바람직하게는 예를 들어 하나 이상의 CDR, 가변 영역(또는 이의 일부), 불변 영역(또는 이의 일부) 또는 이들의 조합을 포함한다. 항체 단편의 구현예는 (i) VL, VH, CL 및 CHI 도메인으로 구성된 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역의 이황화 결합에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 구성된 Fv 단편; (iv) 2개의 도메인이 단일 폴리펩트드 사슬로 합성될 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 연결된 Fv 단편의 2개의 도메인(즉, VL 및 VH)으로 구성된 1가 분자인 단일 사슬 Fv(scFv)(예를 들어 Bird 등, Science, 242: 423-426 (1988); Huston 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 5879-5883 (1988); 및 Osbourn 등, Nat. Biotechnol, 16: 778 (1998) 참조) 및 (v) 폴리펩티드 사슬의 이량체인 디아바디로서, 각각의 폴리펩티드 사슬은 펩티드 링커에 의해 VL에 연결되는 VH를 포함하고, 상기 펩티드 링커는 너무 짧아 동일한 펩티드 사슬 상의 VH와 VL 사이의 페어링을 허용하지 않으므로, 상이한 VH-VL 폴리펩티드 사슬 상의 상보적 도메인 사이의 페어링을 구동하여 2개의 기능성 항원 결합 부위를 갖는 이량체 분자를 생성하는 디아바디를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 항체 단편은 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 출원 공개 제2009/0093024 A1호에 보다 상세하게 설명되어 있다.

[0070] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “특이적으로 결합”, “특이적으로 인식” 또는 “……에 대해 특이적인”은 생물학적 분자를 포함하는 이종분자 집단의 존재 하에서 표적의 존재를 결정하는 표적과 항원 결합 단백질(에컨대 CAR 또는 VHH) 사이의 결합과 같은 측정 가능하고 재현 가능한 상호 작용을 의미한다.

[0071] 용어 “특이성”은 항원 특정 에피토프에 대한 항원 결합 단백질(예를 들어 CAR 또는 VHH)의 선택적인 인식을 의미한다. 예를 들어, 천연 항체는 단일 특이적이다.

[0072] “키메라 항원 수용체” 또는 “CAR”는 T 세포 신호 전달 도메인에 연결된 항체(또는 항체 단편)의 항원 결합 도메인을 포함하는 인공적으로 구축된 하이브리드 단백질 또는 폴리펩티드이다. CAR의 특징에는 비 MHC 제한 방식으로 T 세포 특이성 및 반응성을 선택된 표적으로 재지정하는 능력이 포함될 수 있다(단일클론 항체의 항원 결합 특성을 이용함). 비 MHC 제한 항원 인식은 CAR-발현 T 세포에 항원 인식 능력(항원 가공에 의존하지 않음)을 부여하여 종양 탈출의 주요 메커니즘을 우회한다. 이 밖에, T 세포에서 발현될 때, CAR은 유리하게는 내인성 T 세포 수용체(TCR) α 및 β 사슬과 이량체화되지 않는다. CAR-발현 T 세포는 본 명세서에서 CAR T 세포, CAR-T 세포 또는 CAR에 의해 변형된 T 세포로 지칭되고, 이러한 용어는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다. 상기 세포는 유전적으로 변형되어 표면에서 항체 결합 도메인을 안정적으로 발현하여 MHC에 의존하지 않는 신규 항원 특이성을 부여할 수 있다. “BCMA CAR”은 BCMA에 특이적이 세포외 결합 도메인을 갖는 CAR을 의미한다. “이중 에피토프 CAR”은 BCMA의 2개의 상이한 에피토프에 특이적인 세포외 결합 도메인을 갖는 CAR을 의미한다.

[0073] “실타캡타진 오토류셀”(“cilta-cel”)은 키메라 항원 수용체 T세포(CAR-T) 요법이고, 이는 B 세포 성숙 항원(BCMA)에 대한 친화력을 부여하도록 설계된 2개의 BCMA 표적화 VHH 도메인을 포함한다. 실타캡타진 오토류셀은 실타캡타진 오토류셀 CAR(렌티바이러스 벡터에 의해 코딩된 CAR)에 의해 형질도입된 T 림프구를 포함할 수 있다. CAR은 인간 B세포 성숙 항원(BCMA CAR)을 표적화 한다. 실타캡타진 오토류셀 CAR을 코딩하는 렌티바이러스 벡터의 모식도는 **도 2**에 도시된 바와 같다. 실타캡타진 오토류셀 CAR의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열이다.

[0074] 용어 “발현(express 및 expression)”은 유전자 또는 DNA 서열 중의 정보 생성을 허용하거나 유발함을 의미한다. 예를 들어, 발현은 상응한 유전자 또는 DNA 서열의 전사 및 번역에 관여하는 세포 기능을 활성화하여 단백질을 생성하는 형태를 채택할 수 있다. DNA 서열은 단백질과 같은 “발현 생성물”을 형성하기 위해 세포에서 또는 세포에 의해 발현된다. 발현 생성물 자체, 예를 들어 획득된 단백질은 또한 세포에 의해 “발현된” 것이라 할 수 있다. 발현 생성물은 세포내, 세포외 또는 막관통으로 특성화될 수 있다.

[0075] 용어 “치료(treat 또는 treatment)”는 원하지 않는 생리적 변화 또는 질환을 둔화하거나 경감하고, 또는 치료 기간에 유익하거나 원하는 임상 결과를 제공하는 것을 목적으로 하는 치료적 치료를 의미한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출 가능하든 검출 가능하지 않든 관계없이 증상의 경감, 질환 정도의 감소, 질환 상태의 안정화(즉, 악화되지 않음), 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및/또는 완화(부분적 완화든 완전 완화든 관계없이)를 포함한다. “치료”는 또한 치료를 받지 않은 대상체의 예상 생존에 비해 생존이

연장됨을 의미한다. 치료가 필요한 대상체는 원하지 않는 생리적 변화 또는 질환을 앓고 있는 대상체 및 생리적 변화 또는 질환에 걸리기 쉬운 대상체를 포함한다. 치료는 치료제에 관련될 수 있고, 본 명세서에서 "약물(medicament 또는 medication)"로 지칭될 수도 있으며, 이는 작용에 의해 관심 있는 유익하거나 원하는 임상 결과를 구현하는 데 도움이 되도록 의도될 수 있다. 치료제 또는 약물은 적어도 정맥 및 경구 경로를 포함한 다양한 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있다. 치료제 또는 약물의 투여와 관련된 용어 "정맥"은 하나 이상의 정맥에 상기 치료제 또는 약물이 투여됨을 의미한다. 치료제 또는 약물의 투여와 관련된 용어 "경구"는 입과 같은 구강 채널을 통해 상기 치료제 또는 약물이 투여됨을 의미한다.

[0076] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 동물을 의미한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 대상체가 언급될 때 호환 가능하게 사용된다. 따라서, "대상체"는 환자로서 질환을 치료하고 있거나 질환을 예방하는 인간을 포함한다. 본 명세서에 따른 방법은 임의의 분류에 속하는 동물 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 동물의 구현예는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 마우스 및 햄스터와 같은 설치목(order Rodentia) 포유동물, 및 토끼와 같은 토끼목(order Logomorpha) 포유동물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 포유동물은 고양이과 동물(고양이) 및 개과 동물(개)을 포함하는 식육목일 수 있다. 포유동물은 소과 동물(소) 및 돼지과 동물(돼지)을 포함한 우제목, 또는 말과 동물(말)을 포함하는 기제목일 수 있다. 포유동물은 영장목(order Primate), 세보이드목(order Ceboid) 또는 시모이드목(order Simoid)(원숭이) 또는 유인원목(order Anthropoid)(인간 및 유인원)일 수 있다. 일부 실시예에서, 포유동물은 인간이다.

[0077] 용량 또는 양에 적용되는 용어 "유효"는 필요한 대상체에게 투여한 후 원하는 활성을 생성하기에 충분한 화합물 또는 약학적 조성물의 양을 의미한다. 유의해야 할 점은, 활성 성분의 조합이 투여되는 경우, 상기 조합의 유효량은 단독으로 투여될 경우 각 성분의 유효량을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 요구되는 정확한 양은 대상체에 따라 다르고, 대상체의 종, 연령 및 일반 상황, 치료되는 병증의 중증도, 사용되는 하나 이상의 특정 약물, 투여 모드 등에 의해 결정된다.

[0078] 본 명세서에 따른 조성물과 결합하여 사용되는 문구 "약학적으로 허용 가능한"은 이러한 조성물의 분자 실체 및 기타 성분을 의미하고, 이들은 생리학적으로 허용 가능하고 포유동물(예를 들어 인간)에 투여될 때 전형적으로 부작용을 일으키지 않는다. 바람직하게는, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 포유동물, 특히 인간에 사용되기 위해 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 나열된 것을 의미한다.

[0079] 본 명세서의 치료 방법과 결합하여 사용되는 용어 "요법 라인"은 계획된 치료 절차의 하나 이상의 주기를 의미하고, 이는 단일 약제 요법 또는 조합 요법의 하나 이상의 계획 주기 및 계획된 방식으로 투여되는 치료 순서로 구성될 수 있다. 예를 들어, 유도 요법에 이어 자가 줄기 세포 이식에 이어 유지 관리의 계획 치료 방법은 1개의 요법 라인이다. 질환 진행, 재발 또는 독성으로 인해 계획된 치료 과정이 다른 치료제 또는 약물(단독 또는 조합)을 포함하도록 수정되는 경우, 새로운 요법 라인이 시작된 것으로 간주된다. 계획된 요법 후 질환에 대한 추가 치료의 필요성으로 인해 관찰 기간이 중단되는 경우, 새로운 요법 라인이 시작된 것으로 간주된다.

[0080] 본 명세서에서 특정 치료제 또는 약물 치료와 결합하여 사용되는 용어 "불응성"은 상기 치료제 또는 약물에 반응이 없는 질환 또는 질환 대상체를 의미한다. 문구 "불응성 골수종"은 주요 또는 구제 요법 시 반응이 없거나 마지막 요법의 60일 이내에 진행되는 질환을 의미한다.

[0081] 문구 "무반응성 질환"은 요법에서 최소 반응을 달성하지 못하거나 진행성 질환으로 발달함을 의미한다.

[0082] 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 실시예를 설명하기 위한 것으로 한정하려는 의도가 아니다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 부정관사 "1개/1가지(a/an)" 및 "당해/상기"는 컨텍스트에서 달리 명시되지 않는 한 복수 인용을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0083] 전체 개시에서, 본 개시의 각 양태는 범위 형태로 제시될 수 있다. 이해해야 할 것은, 범위 형태의 설명은 단지 편의와 간결함을 위한 것이고, 본 개시 범위에 대한 원활하지 않은 한정으로 해석되어서는 아니 된다. 따라서, 범위의 설명은 정확하게 개시된 모든 가능한 하위 범위 및 상기 범위 내의 단독 수치를 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 정확하게 개시된 하위 범위, 예를 들어 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 및 상기 범위 내의 단독 숫자, 예를 들어 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 다른 구현예로서, 95%-99% 동일성과 같은 범위는 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 갖는 것을 포함하고, 또한 96%-99%, 96%-98%, 96%-97%, 97%-99%, 97%-98% 및 98%-99% 동일성과 같은 하위 범위를 포함한다. 범위의 폭과 관계없이 모두 적용된다.

[0084] 벡터

[0085] 표준 재조합 기술을 사용하여 본 출원에 기술된 CAR을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 획득할 수 있다. 하이브리도마 세포와 같은 항체 생성 세포에서 원하는 폴리뉴클레오티드 서열을 분리하고 시퀀싱할 수 있다. 대안적으로, 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기술을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 합성할 수 있다.

[0086] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 제공한다. 벡터는 예를 들어 플라스미드, 코스미드, 바이러스 벡터(예를 들어 레트로바이러스 또는 아데노바이러스) 또는 파지일 수 있다. 적합한 벡터 및 벡터의 제조 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, Sambrook 등 및 Ausubel 등 참조).

[0087] 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 핵산 서열 외에, 벡터는 바람직하게는 프로모터, 인핸서, 폴리아데닐화 신호, 전사 터미네이터, 내부 리보솜 진입 부위(IRES) 등과 같은 발현 제어 서열을 포함하고, 숙주 세포에서 핵산 서열의 발현을 제공한다. 예시적인 발현 제어 서열은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)에 기재되어 있다.

[0088] 일부 실시예에서, 벡터는 프로모터를 포함한다. 다양한 잠재적 숙주 세포에 의해 인식된 대량의 프로모터는 잘 알려져 있다. 선택된 프로모터는 제한 효소 소화를 통해 소스 DNA로부터 프로모터를 제거하고 단리된 프로모터 서열을 본 출원의 벡터에 삽입함으로써 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 시스트론 DNA에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 구성적, 유도성 및 억제성 프로모터를 비롯한 다양한 공급원으로부터의 대량의 프로모터는 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 프로모터의 대표적인 공급원은 예를 들어 바이러스, 포유동물, 곤충, 식물, 효모 및 박테리아를 포함하고, 이러한 공급원으로부터의 적합한 프로모터는 용이하게 획득될 수 있거나, 또는 예를 들어 ATCC와 같은 보존 센터 및 기타 상업적 또는 단독적 공급원으로부터의 공개적으로 획득 가능한 서열에 기반하여 합성적으로 제조될 수 있다. 프로모터는 단방향(즉, 한 방향으로 전사 개시) 또는 양방향(즉, 3' 또는 5' 방향으로 전사 개시)일 수 있다. 프로모터의 비제한적인 구현예는 예를 들어 T7 박테리아 발현 시스템, pBAD(araA) 박테리아 발현 시스템, 거대세포 바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터 및 RSV 프로모터를 포함한다. 유도성 프로모터는 예를 들어, Tet 시스템(미국 특허 5,464,758 및 5,814,618), 엑디손 유도 시스템(No 등, Proc. Natl. Acad. Sci., 93: 3346-3351 (1996)), T-REX™시스템(Invitrogen, Carlsbad, CA), LACSWITCH™시스템(Stratagene, San Diego, CA) 및 Cre-ERT 타목시펜 유도성 재조합효소 시스템(Indra 등, Nuc. Acid. Res., 27: 4324- 4327 (1999); Nuc. Acid. Res., 28: e99 (2000); 미국 특허 7,112,715; 및 Kramer & Fussenegger, Methods Mol. Biol, 308: 123-144 (2005))을 포함한다.

[0089] 일부 실시예에서, 벡터는 “인핸서”를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “인핸서”는 예를 들어 이에 작동 가능하게 연결된 핵산 서열의 전사를 증가시키는 DNA 서열을 의미한다. 인핸서는 핵산 서열의 코딩 영역에서 수 킬로베이스 떨어져 위치할 수 있고, 조절 인자의 결합, DNA 메틸화 패턴 또는 DNA 구조의 변화를 매개할 수 있다. 각 종 다양한 공급원으로부터의 대량의 인핸서는 당업자에게 잘 알려져 있고, 클로닝된 폴리뉴클레오티드로서 또는 클로닝된 폴리뉴클레오티드 내에서 획득할 수 있다(예를 들어, ATCC와 같은 보존 센터 및 기타 상업용 또는 개인 공급원에서 획득). 프로모터(예를 들어 일반적으로 사용되는 CMV 프로모터)를 포함하는 많은 폴리뉴클레오티드는 또한 인핸서 서열을 포함한다. 인핸서는 코딩 서열의 업스트림, 내부 또는 다운스트림에 위치할 수 있다. 용어 “Ig 인핸서”는 인핸서 영역에서 유래된 인핸서 요소를 의미하고, 상기 인핸서 영역은 면역글로불린(Ig) 유전자좌 내에 맵핑된다. 이러한 Ig인핸서는 예를 들어, 중쇄(μ) 5'인핸서, 경쇄(κ) 5' 인핸서, κ 및 μ 인트론 인핸서, 및 3'인핸서(일반적으로 Paul W.E.(ed), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), 제353-363 페이지; 및 미국 특허 5,885,827 참조)를 포함한다.

[0090] 일부 실시예에서, 벡터는 “선택적 마커 유전자”를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “선택적 마커 유전자”는 핵산 서열을 발현하는 세포가 상응한 선택제의 존재 하에 특이적으로 선택되거나 표적화되도록 하는 핵산 서열을 의미한다. 적합한 선택적 마커 유전자는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 국제특허출원공개 WO 1992/08796 및 WO 1994/28143; Wigler 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 3567 (1980); O'Hare 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 1527 (1981); Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 2072 (1981); Colberre-Garapin 등, J. Mol. Biol., 150: 1 (1981); Santerre 등, Gene, 30: 147 (1984); Kent 등, Science, 237: 901-903 (1987); Wigler 등, Cell, IP. 223 (1977); Szybalska & Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48: 2026 (1962); Lowy 등, Cell, 22: 817 (1980); 및 미국 특허 5,122,464 및 5,770,359에 기재되어 있다.

[0091] 일부 실시예에서, 벡터는 “에피소말 발현 벡터” 또는 “에피솜”이며, 이는 숙주 세포에서 복제할 수 있고, 적절한 선택압의 존재 하에 숙주 세포 내의 DNA의 염색체 외 세그먼트로서 지속적으로 존재한다(예를 들어 Conese 등, Gene Therapy, 11: 1735-1742 (2004) 참조). 상업적으로 획득 가능한 대표적인 에피소말 발현 벡터는 엡스타인-바 핵 항원 1(EBNA1) 및 엡스타인-바 바이러스(EBV) 복제 기점(oriP)을 이용한 에피소말 플라스미드를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. Invitrogen(캘리포니아주 칼즈배드)으로부터의 벡터pREP4, pCEP4, pREP7 및 pcDNA3.1 및 Stratagene(캘리포니아주 라호야)으로부터의 pB-CMV는 EBNA1 및 oriP를 대신하는 T 항원 및 SV40 복제 기점을 사용하는 에피소말 벡터의 비한정적인 구현예를 나타낸다.

[0092] 일부 실시예에서, 벡터는 숙주 세포의 DNA에 무작위로 통합될 수 있거나 발현 벡터와 숙주 세포의 염색체 DNA 중의 특정 부위 사이의 재조합을 가능하게 하는 재조합 부위를 포함할 수 있는 “통합 발현 벡터”이다. 이러한 통합 발현 벡터는 숙주 세포 염색체의 내인성 발현 제어 서열을 이용하여 원하는 단백질의 발현을 구현할 수 있다. 부위 특이적 방식으로 통합된 벡터의 구현예는 예를 들어 Invitrogen(Carlsbad, CA)의 플립-인(flp-in) 시스템의 구성요소(예를 들어, pcDNA™5/FRT), 또는 Stratagene(La Jolla, CA) pExchange-6 코어 벡터에서 찾을 수 있는 것과 같은 cre-lox 시스템을 포함한다. 숙주 세포 염색체에 무작위로 통합되는 벡터의 구현예는 예를 들어 Invitrogen(Carlsbad, CA)의 pcDNA3.1(T 항원 없이 도입된 경우), 및 Promega(Madison, WI)의 pCI 또는 pFNI OA(ACT) FLEXI™를 포함한다.

[0093] 일부 실시예에서, 벡터는 바이러스 벡터이다. 대표적인 바이러스 발현 벡터는 아데노바이러스 기반 벡터(예를 들어, Crucell, Inc.(Leiden, The Netherlands)에서 획득될 수 있는 아데노바이러스 기반 Per.C6 시스템), 렌티바이러스 기반 벡터(예를 들어, Life Technologies(Carlsbad, CA) 유래 렌티바이러스 기반 pLP1) 및 레트로바이러스 벡터(예를 들어, Stratagene(La Jolla, CA)의 pFB-ERV + pCFB-EGSH)를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 실시예에서, 바이러스 벡터는 렌티바이러스 벡터이다.

[0094] CAR을 코딩하는 본 발명의 핵산을 포함하는 벡터는, 이에 의해 코딩되어 CAR을 발현할 수 있는 임의의 적합한 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함하는 숙주 세포에 도입될 수 있다. 바람직한 숙주 세포는 용이하고 신뢰성있게 성장할 수 있고, 합리적으로 빠른 성장 속도를 가지며, 잘 특성화된 발현 시스템을 갖고, 용이하고 효율적으로 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 숙주 세포이다.

[0095] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “숙주 세포”는 발현 벡터를 포함할 수 있는 임의의 유형의 세포를 의미한다. 숙주 세포는 식물, 동물, 진균 또는 조류와 같은 진핵 세포, 박테리아 또는 원생 동물과 같은 원핵 세포일 수 있다. 숙주 세포는 배양된 세포 또는 1차 세포, 즉 유기체, 예를 들어 인간으로부터 직접 단리된 것일 수 있다. 숙주 세포는 부착 세포 또는 현탁 세포, 즉 현탁액에서 성장한 세포일 수 있다. 적합한 숙주 세포는 본 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 DH5α 대장균 세포, 중국 햄스터 난소 세포, 원숭이 VERO 세포, COS 세포, HEK 293 세포 등을 포함한다. 바람직한 실시예에서, 숙주 세포는 HEK 293세포이다. 일부 실시예에서, HEK 293 세포는 ATCC SD-3515 세포주에서 유래된다. 일부 실시예에서, HEK 293 세포는 IU-VPF MCB 세포주에서 유래된다. 일부 실시예에서, HEK 293 세포는 IU-VPF MWCB 세포주에서 유래된다. 일부 실시예에서, 숙주 세포는 말초 혈액 림프구(PBL), 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 또는 자연 살해 세포(NK)일 수 있다. 바람직하게는, 숙주 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. 보다 바람직하게는, 숙주 세포는 T 세포이다.

[0096] 재조합 발현 벡터의 증폭 또는 복제를 위해, 숙주 세포는 원핵 세포, 예를 들어 DH5α 세포일 수 있다. 바이러스 발현 벡터로부터 바이러스를 생성하기 위해, 숙주 세포는 진핵 세포, 예를 들어 HEK 293 세포일 수 있다. 재조합 CAR을 생성하기 위해, 숙주 세포는 포유동물 세포일 수 있다. 숙주 세포는 바람직하게는 인간 세포이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 임의의 유형의 조직에서 유래될 수 있으며, 임의의 발달 단계에 있을 수 있다. 적합한 포유동물 숙주 세포의 선택을 위한 방법 및 세포의 형질전환, 배양, 증폭, 스크리닝 및 정제를 위한 방법은 본 기술분야에 공지되어 있다.

[0097] 일부 실시예에서, 본 개시는 본 명세서에 따른 CAR을 코딩하는 핵산 서열을 발현하는 단리된 숙주 세포를 제공한다.

[0098] 일부 실시예에서, 숙주 세포는 T 세포이다. 본 개시의 T 세포는 임의의 T 세포, 예를 들어 배양된 T 세포, 예를 들어 1차 T 세포, 또는 배양된 T 세포주로부터의 T 세포, 또는 포유동물에서 획득된 T 세포일 수 있다. 포유동물에서 획득되는 경우, T 세포는 혈액, 골수, 림프절, 흉선 또는 기타 조직 또는 유체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 공급원에서 획득될 수 있다. T 세포는 또한 풍부화되거나 정제될 수 있다. T 세포는 바람직하게는 인간 T 세포(예를 들어 인간으로부터 단리)이다. T 세포는 CD4+/CD8+이중 양성 T 세포, CD4+보조 T 세포, 예를 들어 Th 및 Th2 세포, CD8+T 세포(예를 들어 세포 독성 T 세포), 종양 침윤 세포, 기억 T 세포, 미접촉 T

세포 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 발달 단계의 것일 수 있다. 일 실시예에서, T 세포는 CD8+T 세포 또는 CD4+T 세포이다. T 세포주는 예를 들어 미국 전형 배양물 보존 센터(ATCC, Manassas, VA) 및 독일 미생물 및 세포배양물 보존 센터(DSMZ)에서 획득될 수 있고, 예를 들어 Jurkat 세포(ATCC TIB-152), Sup-T1 세포(ATCC CRL-1942), RPMI 8402 세포(DSMZ ACC-290), Karpas 45 세포(DSMZ ACC-545) 및 이들의 유도체 를 포함한다.

[0099] 일부 실시예에서, 숙주 세포는 자연 살해(NK) 세포이다. NK 세포는 선천성 면역 시스템에서 작용하는 세포 독성 림프구이다. NK 세포는 대과립 림프구로 정의되고 림프구성 공통전구세포로부터 분화된 제3 부류의 세포를 구성하며, 상기 림프구성 공통전구세포는 또한 B 림프구 및 T 림프구를 생성한다(예를 들어, Immunobiology, 제5판, Janeway 등, 편집, Garland Publishing, New York, NY (2001) 참조). NK 세포는 골수, 림프절, 비장, 편도선 및 흉선에서 분화되고 성숙된다. 성숙 후, NK 세포는 독특한 세포 독성 과립을 갖는 큰 림프구로서 순환 내로 들어간다. NK 세포는 일부 종양 세포 및 바이러스에 감염된 세포와 같은 일부 비정상 세포를 인식하고 살상할 수 있으며, 세포내 병원체에 대한 선천 면역 방어에 중요한 것으로 간주된다. T 세포에 대해 위에서 기재된 바와 같이, NK 세포는 임의의 NK 세포, 예를 들어 배양된 NK 세포, 예를 들어 1차 NK 세포, 또는 배양된 NK 세포주로부터의 NK 세포, 또는 포유동물에서 획득된 NK 세포일 수 있다. 포유동물에서 획득되는 경우, NK 세포는 혈액, 골수, 림프절, 흉선 또는 기타 조직 또는 유체를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 공급원에서 획득될 수 있다. NK 세포는 또한 풍부화되거나 정제될 수 있다. NK 세포는 바람직하게는 인간 NK 세포(예를 들어 인간으로부터 단리)이다. NK 세포주는 예를 들어 미국 전형 배양물 보존 (ATCC, Manassas, VA)에서 획득될 수 있고, 예를 들어 NK-92 세포(ATCC CRL-2407), NK92MI 세포(ATCC CRL-2408) 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0100] 일부 실시예에서, CAR을 코딩하는 핵산 서열은 “형질감염”, “형질전환” 또는 “형질도입”을 통해 세포에 도입될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, “형질감염”, “형질전환” 또는 “형질도입”은 물리적 또는 화학적 방법을 사용하여 하나 이상의 외인성 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 도입하는 것을 의미한다.

[0101] 많은 형질감염 기술은 본 기술 분야에 알려져 있고, 예를 들어, 인산칼슘 DNA 공침전(예를 들어, Murray E.J. (ed), Methods in Molecular Biology[분자생물학 방법], 제7권, Gene Transfer and Expression Protocols[유전자 전이 및 발현 방안], Humana Press (1991) 참조); DEAE-덱스트란; 전기천공; 양이온성 리포좀-매개 형질감염; 텅스텐 입자가 촉진하는 미립자 충격(Johnston, Nature[자연], 346: 776-777 (1990)); 및 스트론튬 포스페이트 DNA 공침전(Brash 등, Mol. Cell Biol.[세포 분자 생물학], 7: 2031-2034 (1987))을 포함한다. 파지 또는 바이러스 벡터는 적합한 패키징 세포에서 감염성 입자의 성장 후 숙주 세포에 도입될 수 있고, 여기서 많은 패키징 세포는 상업적으로 획득될 수 있다.

[0102] 키메라 항원 수용체

[0103] 국제 특허 공개번호 WO 2018/028647는 전체적으로 참조로서 본 명세서에 포함된다. 미국 특허 공개번호 2018/0230225는 전체적으로 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0104] 본 개시는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 세포로 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. CAR은 하나 이상의 단일 도메인 항체를 함유하는 세포외 항원 결합 도메인을 포함한다. 다양한 실시예에서, BCMA를 표적화하는 CAR(본 명세서에서 “BCMA CAR”라고도 함)을 제공하고, 이는 폴리펩티드를 포함하며, 상기 폴리펩티드는 (a) 항-BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 항-BCMA 결합 부분은 낙타과, 키메라, 인간 또는 인간화이다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포(예를 들어 T 세포)의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 1차 세포내 신호 전달 도메인은 CD4에서 유래된다. 일부 실시예에서, 1차 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 공동 자극 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 공동 자극 신호 전달 도메인은 CD27, CD28, CD137, OX40, CD30, CD40, CD3, LFA-1, ICOS, CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, CD83의 리간드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공동 자극 분자에서 유래된다. 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 CD137에서 유래된다.

[0105] 일부 실시예에서, BCMA CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인(예를 들어 CD8α 힌지 도메인)을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, BCMA CAR은 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 신호 펩티드(예를 들어 CD8α 신호 펩티드)를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 폴리펩티드는 N 말단에서 C 말단까지 CD8α 신호 펩티드, 세포외 항원 결합 도메인, CD8α 힌지 도메인, CD28 막관통 도메인, CD28에서 유래된 제1 공동 자극 신호 전달 도메인, CD137에서 유래된 제2 공동 자극 신호 전달 도메인 및 CD4에서 유래된 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 폴리펩티드는 N 말단에서 C 말단까지 CD8α

신호 펩티드, 세포외 항원 결합 도메인, CD8α 힌지 도메인, CD8α 막관통 도메인, CD137에서 유래된 제2 공동 자극 신호 전달 도메인 및 CD3ζ에서 유래된 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, BCMA CAR은 단일 특이적이다. 일부 실시예에서, BCMA CAR은 1가이다.

[0106] 본 출원은 또한 BCMA와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 2개 이상(2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상 중 어느 하나를 포함하지만 이에 한정되지 않음)의 결합 부분을 갖는 CAR을 제공한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 결합 부분은 항원 결합 단편이다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 결합 부분은 단일 도메인 항체를 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 결합 부분은 VHH를 포함한다.

[0107] 일부 실시예에서, CAR은 폴리펩티드를 포함하는 다가(예를 들어 2가, 3가 또는 더 높은 원자가) CAR이고, 상기 폴리펩티드는 (a) 항원(예를 들어 종양 항원)에 특이적으로 결합하는 다수(예를 들어 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상 중 어느 하나)의 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다.

[0108] 일부 실시예에서, VHH(다수의 VHH, 또는 제1 VHH 및/또는 제2 VHH 포함)와 같은 결합 부분은 낙타과, 키메라, 인간 또는 인간화이다. 일부 실시예에서, 결합 부분 또는 VHH는 펩티드 결합 또는 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다. 일부 실시예에서, 각각의 펩티드 링커 길이는 약 50(예를 들어 약 35, 25, 20, 15, 10 또는 5 중 어느 하나를 초과하지 않음)개의 아미노산을 초과하지 않는다.

[0109] 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분 및/또는 제2 BCMA 결합 부분은 항-BCMA VHH이다. 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분은 제1 항-BCMA VHH이고, 제2 BCMA 결합 부분은 제2 항-BCMA VHH이다.

[0110] 일부 실시예에서, 제1 BCMA 결합 부분과 제2 BCMA 결합 부분은 펩티드 링커를 통해 서로 연결된다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 SEQ ID NO: 3의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커는 SEQ ID NO: 11의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0111] 일부 실시예에서, CAR은 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인(예를 들어 CD8α 힌지 도메인)을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, CAR은 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 신호 펩티드(예를 들어 CD8α 신호 펩티드)를 추가로 포함한다.

[0112] 이론적으로 구속됨이 없이, 다가의 CAR 또는 제1 BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 함유하는 세포외 항원 결합 도메인을 포함하는 CAR은 특히 상이한 항원 결합 부위의 상승적 결합을 통해 다량체 항원을 표적화하는 데 적합하거나, 항원에 대한 결합 친화력 또는 친화력을 향상시키는 데 적합하다. 향상된 친화력은 치료 효과의 실현에 필요한 CAR-T 세포의 용량을 현저하게 줄이는 것을 허용할 수 있고, 예를 들어 용량 범위는 4.0 × 104 내지 1.0 × 106개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량, 또는 3.0 × 106 내지 1.0 × 108개의 총 CAR-T발현 세포이다. bb2121과 같은 1가 CAR은 상당한 효과를 구현하기 위해 이러한 양의 5배 내지 10배를 투여해야 할 수 있다. 다양한 실시예에서, 감소된 용량 범위는 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 CAR-T 요법의 다른 잠재적으로 위험한 부작용의 현저한 감소를 제공할 수 있다.

[0113] 본 명세서에 따른 CAR 중 다양한 결합 부분(예를 들어, 제1 BCMA 결합 부분 및 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인)은 펩티드 링커를 통해 서로 연결될 수 있다. 상이한 결합 부분(예를 들어 VHH)을 연결하는 펩티드 링커는 동일하거나 상이할 수 있다. CAR의 상이한 도메인은 또한 펩티드 링커를 통해 서로 연결될 수 있다. 일부 실시예에서, 결합 부분(예를 들어 VHH)은 임의의 펩티드 링커 없이 서로 직접 연결된다.

[0114] 본 명세서에 따른 CAR 중 펩티드 링커는 임의의 적합한 길이를 가질 수 있다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커의 길이는 적어도 약 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, 100개 또는 그 이상의 아미노산 중 어느 하나이다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커의 길이는 약 100, 75, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5개 또는 그 이하의 아미노산 중 어느 하나를 초과하지 않는다. 일부 실시예에서, 펩티드 링커의 길이는 약 1개의 아미노산 내지 약 10개의 아미노산, 약 1개의 아미노산 내지 약 20개의 아미노산, 약 1개의 아미노산 내지 약 30개의 아미노산, 약 5개의 아미노산 내지 약 15개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 25개의 아미노산, 약 5개의 아미노산 내지 약 30개의 아미노산, 약 10개의 아미노산 내지 약 30개의 아미노산, 약 30개의 아미노산 내지 약 50개의 아미노산, 약 50개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산 또는 약 1개의 아미노산 내지 약 100개의 아미노산 중 어느 하나이다.

[0115] 본 출원의 CAR은 세포외 항원 결합 도메인에 직접 또는 간접적으로 연결될 수 있는 막관통 도메인을 포함한다.

[0116] CAR은 T 세포 활성 부분을 포함할 수 있다. T 세포 활성 부분은 임의의 적합한 분자의 임의의 적합한 부분에서 유래되거나 획득될 수 있다. 일 실시예에서, 예를 들어, T 세포 활성 부분은 막관통 도메인을 포함한다. 막관통 도메인은 본 기술분야에 공지된 임의의 분자의 임의의 막관통 도메인에서 유래되거나 획득될 수 있다. 예를 들어, 막관통 도메인은 CD8a 분자 또는 CD28 분자에서 획득되거나 유래될 수 있다. 이론적으로 구속됨이 없이, CD8은 T 세포 수용체(TCR)의 공동 수용체로서 세포 독성 T 세포의 표면에서 발현되는 막관통 당단백질이다. CD8의 가장 흔한 형태는 CD8α 및 CD8β 사슬로 구성된 이량체로 존재한다. CD28은 T 세포에서 발현되어 T 세포 활성화에 필요한 공동 자극 신호를 제공한다. CD28은 CD80(B7.1) 및 CD86(B7.2)의 수용체이다. 바람직한 실시예에서, CD8α 및 CD28은 인간 유래이다.

[0117] 막관통 도메인 외에도, T 세포 활성 부분은 세포내(intracellular, 즉 cytoplasmic) T 세포 신호 전달 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 세포간 T 세포 신호 전달 도메인은 CD28 분자, CD3ζ 분자 또는 이들의 변형된 형태, 인간 Fc 수용체 γ(FcRγ) 사슬, CD27 분자, OX40 분자, 4-1BB 분자 또는 본 기술분야에 공지된 다른 세포내 신호 전달 분자에서 획득되거나 유래될 수 있다. 이론적으로 구속됨이 없이, (1) CD28은 T 세포 공동 자극에 중요한 T 세포 마커이고; (2) CD3ζ는 TCR과 결합하여 신호를 생성하고, 면역 수용체 티로신 기반의 활성화 모티프(ITAM)를 포함하며; 및 (3) CD137로도 알려진 4-1BB는 강력한 공동 자극 신호를 T 세포에 전달하여, T 림프구의 분화를 촉진하고 T 림프구의 장기적인 생존을 향상시킨다. 바람직한 실시예에서, CD28, CD3ζ, 4-1BB, OX40 및 CD27은 인간 유래이다.

[0118] 본 명세서에 개시된 핵산 서열에 의해 코딩된 CAR의 T 세포 활성화 도메인은 임의의 조합으로 어느 하나의 전술한 막관통 도메인 및 어느 하나 이상의 전술한 세포간 T 세포 신호 전달 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 핵산 서열은 CD28 막관통 도메인과 CD28 및 CD3ζ의 세포내 T 세포 신호 전달 도메인을 포함하는 CAR을 코딩할 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 핵산 서열은 CD8α 막관통 도메인 및 CD28, CD3ζ, Fc 수용체 γ(FcRγ) 사슬 및/또는 4-1BB의 세포내 T 세포 신호 전달 도메인을 포함하는 CAR을 코딩할 수 있다.

[0119] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 N 말단에 위치한 신호 펩티드를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 CD8α에서 유래된다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 신호 펩티드는 SEQ ID NO: 9의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0120] 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 6의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 막관통 도메인은 SEQ ID NO: 14의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0121] 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 면역 이펙터 세포의 1차 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 CD3ζ에서 유래된다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 적어도 하나의 공동 자극 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 8의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 16의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 세포내 신호 전달 도메인은 SEQ ID NO: 15의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0122] 일부 실시예에서, CAR 폴리펩티드는 세포외 항원 결합 도메인의 C 말단과 막관통 도메인의 N 말단 사이에 위치한 힌지 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 SEQ ID NO: 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시예에서, 힌지 도메인은 SEQ ID NO: 13의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0123] 일부 실시예에서, CAR은 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 및 SEQ ID NO: 8 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다. 일 실시예에서, CAR은 SEQ ID NO: 17을 포함한다. 일부 실시예에서, CAR은 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 및 SEQ ID NO: 16 중 하나 이상 또는 전부의 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드를 포함한다.

[0124] 면역 이펙터 세포 조성물

[0125] “면역 이펙터 세포”는 면역 이펙터 기능을 발휘할 수 있는 면역 세포를 의미한다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 적어도 FcγRIII를 발현하고, ADCC 이펙터 기능을 발휘한다. ADCC를 매개하는 면역 이펙터 세포의 구현예는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC), 자연 살해(NK) 세포, 단핵구, 세포 독성 T 세포, 호중구, 및 호산구를 포

함한다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 자가 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 동종이계 T 세포이다. 일부 실시예에서, T 세포는 CD4+/CD8-, CD4-/CD8+, CD4+/CD8+, CD4-/CD8-, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시예에서, T 세포는 CAR을 발현하고 표적 세포(예를 들어 CD20+ 또는 CD19+ 종양 세포)와 결합한 후 IL-2, TFN 및/또는 TNF를 생성한다. 일부 실시예에서, CD8+ T 세포는 CAR을 발현하고 표적 세포와 결합한 후 항원 특이성 표적 세포를 용해한다.

[0126] 벡터를 면역 이펙터 세포에 도입하는 생물학적 방법에는 DNA 및 RNA 벡터의 사용이 포함된다. 바이러스 벡터는 유전자를 인간 세포와 같은 포유동물에 삽입하기 위한 가장 널리 사용되는 방법이 되었다. 벡터를 면역 이펙터 세포에 도입하기 위한 화학적 방법은 거대분자 복합체, 나노캡슐, 마이크로스피어, 비드 및 수중유 에멀젼, 미셀, 혼합 미셀 및 리포좀을 포함하는 지질 기반 시스템과 같은 콜로이드 분산 시스템을 포함한다. 시험관내 전달 비히클로서 사용하기 위한 예시적인 콜로이드 시스템은 리포좀(예를 들어, 인공 막 소포)이다.

[0127] 본 명세서에서 제공한 제형은 3.0 × 107 내지 1.0 × 108개의 CAR-T 세포를 포함하고, 상기 CAR-T 세포는 폴리펩티드 함유는 CAR을 포함하며, 상기 폴리펩티드는 (a) BCMA의 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 BCMA 결합 부분 및 BCMA의 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 BCMA 결합 부분을 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 제1 에피토프와 제2 에피토프가 상이한 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.0 × 107 내지 4.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.5 × 107 내지 4.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.0 × 107 내지 5.0 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.5 × 107 내지 5.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.0 × 107 내지 6.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.5 × 107 내지 6.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.0 × 107 내지 7.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.5 × 107 내지 7.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.0 × 107 내지 8.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.5 × 107 내지 8.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.0 × 107 내지 9.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.5 × 107 내지 9.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 9.0 × 107 내지 1.0 × 108개의 CAR-T세포를 포함한다.

[0128] 일부 실시예에서, 제공된 제형은 3.0 × 107 내지 1.0 × 108개의 조작된 면역 이펙터 세포(예컨대 T 세포)를 포함하고, 상기 조작된 면역 이펙터 세포는 폴리펩티드 함유 CAR을 포함하며, 상기 폴리펩티드는 (a) BCMA의 제1 에피토프에 특이적으로 결합하는 제1 항BCMA VHH 및 BCMA의 제2 에피토프에 특이적으로 결합하는 제2 항BCMA VHH를 포함하는 세포외 항원 결합 도메인; (b) 막관통 도메인; 및 (c) 제1 에피토프와 제2 에피토프가 상이한 세포내 신호 전달 도메인을 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.0 × 107 내지 4.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 3.5 × 107 내지 4.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.0 × 107 내지 5.0 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 4.5 × 107 내지 5.5 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.0 × 107 내지 6.0 × 107개의 CAR-T 세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 5.5 × 107 내지 6.5 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.0 × 107 내지 7.0 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 6.5 × 107 내지 7.5 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.0 × 107 내지 8.0 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 7.5 × 107 내지 8.5 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.0 × 107 내지 9.0 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 8.5 × 107 내지 9.5 × 107개의 CAR-T세포를 포함한다. 일부 실시예에서, 제형은 9.0 × 107 내지 1.0 × 108개의 CAR-T세포를 포함한다.

[0129] 일부 실시예에서, 본 명세서에 따른 CAR-T 제형의 세포군은 상이한 분화 단계에서 T 세포 또는 T 세포군을 포함한다. T 세포 분화의 단계는 가장 낮은 분화 정도에서 가장 높은 분화 정도 순으로 미접촉 T 세포, 줄기 중앙 기억 T 세포, 중앙 기억 T 세포, 이펙터 기억 T 세포 및 최종 이펙터 T 세포를 포함한다. 항원에 노출된 후, 미접촉 T 세포는 증식하여 기억 T 세포, 예를 들어 줄기 중앙 기억 T 세포 및 중앙 기억 T 세포로 분화한 다음, 이펙터 기억 T 세포로 분화한다. 적절한 T 세포 수용체, 공동 자극 신호 및 염증 신호를 수신한 후, 기억 T 세포는 최종 이펙터 T 세포로 추가로 분화한다. 예를 들어, Restifo. Blood. 124.4(2014):476-77; 및 Joshi 등 J. Immunol. 180.3(2008):1309-15를 참조한다.

[0130] 미접촉 T 세포는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95-를 가질 수 있다. 줄기 중앙 기억 T 세포(Tscm)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7+, CD62L+, CD45RO-, CD95+를 가질 수 있다. 중앙 기억 T 세포(Tcm)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7+, CD62L+, CD45RO+, CD95+를 가질 수 있다. 이펙터 기억 T 세

포(Tem)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7-, CD62L-, CD45RO+, CD95+를 가질 수 있다. 최종 이펙터 T 세포(Teff)는 세포 표면 마커의 발현 패턴: CCR7-, CD62L-, CD45RO-, CD95+를 가질 수 있다. 예를 들어, Gattinoni 등 Nat. Med. 17(2011):1290-7; 및 Flynn 등 Clin. Translat. Immunol. 3(2014):e20을 참조한다.

[0131] 약학적 조성물 및 제제

[0132] 본 출원은 추가로 본 개시의 어느 하나의 항-BCMA 항체, 본 명세서에 따른 어느 하나의 CAR(예를 들어 BCMA CAR)을 포함하는 어느 하나의 조작된 면역 이펙터 세포, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 본 명세서에 따른 원하는 순도를 갖는 임의의 면역 이펙터 세포를 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정제(Remington's Pharmaceutical Sciences 제16판, Osol, A. ed (1980))와 혼합하여 동결 건조 제제 또는 수용액의 형태로 제조할 수 있다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포의 약학적 조성물은 디메틸설폭사이드 또는 덱스트란-40으로부터 선택된 부형제를 더 포함한다.

[0133] 본 명세서에 따른 조성물은 하나 이상의 담체를 포함하는 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 담체의 선택은 본 명세서에 개시된 CAR을 발현하는 특정 핵산 서열, 벡터 또는 숙주 세포, 및 본 명세서에 개시된 CAR을 발현하는 핵산 서열, 벡터 또는 숙주 세포를 투여하기 위한 특정 방법에 의해 결정된다. 따라서, 본 출원의 약학 조성물의 다양한 적합한 제제가 존재한다.

[0134] 예를 들어, 약학적 조성물은 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제는 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤, 벤조산나트륨 및 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 2개 이상의 방부제의 혼합물을 선택적으로 사용할 수 있다. 방부제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 0.0001% 내지 약 2%의 양으로 존재한다.

[0135] 또한, 조성물에 완충제를 사용할 수 있다. 적합한 완충제는 예를 들어 시트르산, 시트르산나트륨, 인산, 인산칼륨 및 다양한 기타 산 및 염을 포함한다. 2개 이상의 완충제의 혼합물을 선택적으로 사용할 수 있다. 완충제 또는 이의 혼합물은 전형적으로 전체 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001% 내지 약 4%의 양으로 존재한다.

[0136] 본 명세서에 개시된 CAR을 코딩하는 핵산 서열 또는 본 명세서에 개시된 CAR을 발현하는 숙주 세포를 포함하는 조성물은 시클로덱스트린 포접 복합체와 같은 포접 복합체 또는 리포좀으로 조제될 수 있다. 리포좀은 숙주 세포(예를 들어 T 세포 또는 NK 세포) 또는 본 명세서에 개시된 핵산 서열을 특정 조직에 표적화하기 위해 사용될 수 있다. 리포좀은 또한 본 명세서에 개시된 핵산 서열의 반감기를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, Szoka 등, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980), 및 미국 특허 4,235,871; 4,501,728; 4,837,028; 및 5,019,369에 기술된 방법들과 같은 많은 방법이 리포솜 제조에 사용될 수 있다. 조성물은 본 명세서에 개시된 조성물의 전달이 치료할 부위의 감작화를 유발하기에 충분한 시간 전에 발생하도록 정시 방출 전달 시스템, 지연 방출 전달 시스템 및 지속 방출 전달 시스템을 사용할 수 있다. 많은 유형의 방출 전달 시스템은 사용 가능하고 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 시스템은 조성물의 반복 투여를 피할 수 있고, 이에 따라 대상체 및 의사의 편의성을 증가시킬 수 있으며, 특히 본 출원의 특정 조성물 실시예에 적용될 수 있다.

[0137] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 1.0 × 105 내지 2.0 × 105개의 세포/kg, 1.5 × 105 내지 2.5 × 105개의 세포/kg, 2.0 × 105 내지 3.0 × 105개의 세포/kg, 2.5 × 105 내지 3.5 × 105개의 세포/kg, 3.0 × 105 내지 4.0 × 105개의 세포/kg, 3.5 × 105 내지 4.5 × 105개의 세포/kg, 4.0 × 105 내지 5.0 × 105개의 세포/kg, 4.5 × 105 내지 5.5 × 10^5개의 세포/kg, 5.0 × 10^5 내지 6.0 × 10^5개의 세포/kg, 5.5 × 10^5 내지 6.5 × 10^5개의 세포/kg, 6.0 × 10^5 내지 7.0 × 10^5개의 세포/kg, 6.5 × 10^5 내지 7.5 × 10^5개의 세포/kg, 7.0 × 10^5 내지 8.0 × 10^5개의 세포/kg, 7.5 × 10^5 내지 8.5 × 10^5개의 세포/kg, 8.0 × 10^5 내지 9.0 × 10^5개의 세포/kg, 8.5 × 10^5 내지 9.5 × 10^5개의 세포/kg, 9.0 × 10^5 내지 1.0 × 10^6개의 세포/kg의 용량으로 조제된다. 바람직한 실시예에서, 용량은 약 0.75 × 10^6개의 세포/kg으로 조제된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 1.0 × 10^8개의 세포/대상체 미만의 용량으로 조제된다.

[0138] 치료 방법

[0139] 본 출원은 추가로 세포 면역 요법에 사용하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 일부 실시예에서, 세포 면역 요법은 혈액 악성 종양 및 고형 종양을 포함하지만 이에 한정되지 않는 대상체의 암을 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시예에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시예에서, 방법은 모든 연령의 서브그룹을 포함하는 성인 및 소아 집단의 치료에 적용되고, 1차 라인 또는 후속 라인을 포함하는 임의의 치료 라인으로 사용될 수 있다.

[0140] 본 명세서에 따른 임의의 항-BCMA VHH, CAR 및 조작된 면역 이펙터 세포(예를 들어 CAR-T 세포)는 암의 치료 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 자가이다. 일부 실시예에서, 면역 이펙터 세포는 동종이계이다.

[0141] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 1.0 × 105 내지 2.0 × 105개의 세포/kg, 1.5 × 105 내지 2.5 × 105개의 세포/kg, 2.0 × 105 내지 3.0 × 105개의 세포/kg, 2.5 × 105 내지 3.5 × 105개의 세포/kg, 3.0 × 105 내지 4.0 × 105개의 세포/kg, 3.5 × 105 내지 4.5 × 105개의 세포/kg, 4.0 × 105 내지 5.0 × 105개의 세포/kg, 4.5 × 105 내지 5.5 × 105개의 세포/kg, 5.0 × 105 내지 6.0 × 105개의 세포/kg, 5.5 × 105 내지 6.5 × 105개의 세포/kg, 6.0 × 105 내지 7.0 × 105개의 세포/kg, 6.5 × 105 내지 7.5 × 105개의 세포/kg, 7.0 × 105 내지 8.0 × 105개의 세포/kg, 7.5 × 105 내지 8.5 × 105개의 세포/kg, 8.0 × 105 내지 9.0 × 105개의 세포/kg, 8.5 × 105 내지 9.5 × 105개의 세포/kg, 9.0 × 105 내지 1.0 × 106개의 세포/kg, 1.0 × 106 내지 2.0 × 106개의 세포/kg, 1.5 × 106 내지 2.5 × 106개의 세포/kg, 2.0 × 106 내지 3.0 × 106개의 세포/kg, 2.5 × 106 내지 3.5 × 106개의 세포/kg, 3.0 × 106 내지 4.0 × 106개의 세포/kg, 3.5 × 106 내지 4.5 × 106개의 세포/kg, 4.0 × 106 내지 5.0 × 106개의 세포/kg, 4.5 × 106 내지 5.5 × 106개의 세포/kg 또는 5.0 × 106 내지 6.0 × 106개의 세포/kg의 용량으로 투여된다. 바람직한 실시예에서, 용량은 약 0.75 × 106개의 세포/kg을 포함한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 대상체당 약 1.0 × 108개 세포의 용량으로 투여된다.

[0142] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 대상체당 1.0 × 108개의 세포 미만의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 3.0 내지 4.0 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 3.5 내지4.5 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 4.0 내지5.0 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 4.5 내지 5.5 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 5.0 내지6.0 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 5.5 내지6.5 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 6.0 내지7.0 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 6.5 내지7.5 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 7.0 내지8.0 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 7.5 내지8.5 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 8.0 내지9.0 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 8.5 내지9.5 × 107개의 세포의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 9.0 × 107 내지 1.0 × 108개의 세포의 용량으로 투여된다.

[0143] 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.693 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.52 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.94 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.709 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.51 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 약 0.95 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg의 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포는 외래 진료 환경에서 투여된다.

[0144] 일부 실시예에서, 대상체에게 투여되는 CAR-T 세포를 포함하는 조성물은 디메틸설폭사이드 또는 덱스트란-40으로부터 선택된 부형제를 더 포함한다.

[0145] 일부 실시예에서, 단일 또는 여러회의 정맥 주입에서 CAR-T 세포를(예를 들어, 임의의 상술한 용량으로) 투여한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 단일 정맥 주입으로 투여된다. 일부 실시예에서, 단일 정맥 주입은 단일 백의 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 단일 백의 상기 CAR-T 세포의 상기 투여는 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 시간과 상기 단일 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 사이에 완료된다. 일부 실시예에서, 단일 정맥 투여는 두 백의 상기 CAR-T 세포를 사용하여 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 두 백의 상기 CAR-T 세포 중 각 백의 상기 투여는 상기 두 백의 CAR-T 세포 중 첫 번째 백이 해동된 시간과 상기 첫 번째 백의 CAR-T 세포가 해동된 후 3시간 사이에 완료된다.

[0146] 일부 실시예에서, 초기 성분채집술에서 CAR-T 세포 투여까지의 시간은 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 또는 167일 미만이다. 일부 실시예에서, 초기 성분채집술에서 CAR-T 세포 투여까지의 시간은 41, 47, 54, 61, 68, 75, 82, 89, 96, 103, 110, 117, 124, 131, 138, 145, 152, 159, 166 또는 167일을 초과한다.

[0147] 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포의 투여 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 시클로포스파미드의 투여 및/또는 플루다라빈의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포 투여 5일 내지 7일 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포 투여 2일 내지 4일 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포 투여 5일 내지 7일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포 투여 2일 내지 4일 전에 시클로포스파미드 및 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 300 mg/m2로 시클로포스파미드를 정맥 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 30 mg/m2로 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 3일간 지속하여 매일 실시된다. CAR-T 세포 투여가 14일 이상 지연되는 경우, 림프구 고갈 방안을 반복할 수 있다.

[0148] 일부 실시예에서, CAR-T 세포로 치료하는 방법은 CAR-T 세포의 체내 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 CAR-T 세포를 투여하는 3일 내에 치료하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, IL-6 억제제는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다. CRS는 임상 표현을 기반으로 동정할 수 있다[본 명세서에 제공된 승인 라벨 참조]. 일부 실시예에서, 발열, 저산소증 및 저혈압의 기타 원인을 평가 및 치료한다. 실험실 테스트를 사용하여 파종성 혈관내 응고, 혈액학적 매개변수 및 폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링할 수 있다. CRS는 본 명세서에 개시된 승인 라벨의 표 1에서의 제안에 따라 관리할 수 있다. 이러한 방법은 CRS를 경험한 환자에게 레비티라세탐을 투여하여 항간질 예방을 실시하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 방법은 연속 심장 원격 측정 및 맥박 혈중 산소 측정법으로 2등급 또는 그 이상의 CRS(예를 들어, 액체에 반응하지 않는 저혈압, 또는 산소 보충이 필요한 저산소증)를 경험한 환자를 모니터링하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 중환자실 수준의 모니터링 및 지원 요법은 중증 또는 생명을 위협하는 CRS에 사용될 수 있다. 1차 개입(예컨대 토실리주맙 또는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드)으로 치유되기 어려운 CRS의 경우, 이러한 방법은 대체 치료 방안(즉, 더 높은 코르티코스테로이드 용량으로, 항-IL1 및/또는 항-TNFα, 항-T 세포 요법과 같은 항-사이토카인 제제 대체)이 포함된다. 불응성 CRS의 특징으로는 발열, 최종 장기 독성(예를 들어 저산소증, 저혈압)이 1차 개입 후 12시간 내에 개선되지 않거나 또는 HLH/MAS가 발생하는 것이다.

[0149] 일부 실시예에서, CAR-T 세포로 치료하는 방법은 CAR-T 세포 투여 최대 1시간 전에 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 주입 전 약물로 대상체를 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 해열제는 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다. 일부 실시예에서, 항히스타민제는 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다. 표준 투여 기술을 사용하여 포유동물에게 조성물을 투여할 수 있고, 상기 조성물은 본 명세서에서 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 발현하는 숙주 세포 또는 본 명세서에서 개시한 CAR 코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하며, 상기 표준 투여 기술은 경구, 정맥, 복막내, 피하, 폐, 경피, 근육내, 비강내, 협측, 설하 또는 좌약 투여를 포함한다. 조성물은 바람직하게는 비경구 투여에 적합하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “비경구”는 정맥 ,근육내, 피하, 직장, 질 및 복막내 투여를 포함한다. 보다 바람직하게는, 조성물은 정맥, 복막내 또는 피하 주사를 통해 말초 전신 전달을 사용하여, 포유동물에게 조성물을 투여된다. 가장 바람직하게는, 조성물은 정맥 주입을 통해 투여된다.

[0150] 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 발현하는 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하는 조성물은 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있고, 상기 치료제는 포유동물에게 공동 투여될 수 있다. “공동 투여”는 하나 이상의 다른 치료제 및 본 명세서에 개시된 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 벡터를 포함하는 조성물을 본 명세서에 개시된 CAR이 하나 이상의 다른 치료제의 효과를 향상시킬 수 있도록 충분히 가까운 시간에 투여하는 것을 의미하거나, 그 반대로 마찬가지이다. 이러한 측면에서, 본 명세서에 개시된 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 벡터를 포함하는 조성물을 먼저 투여할 수 있고, 하나 이상의 다른 치료제를 다음으로 투여할 수 있거나, 그 반대로 마찬가지이다.

[0151] 본 명세서에 따른 CAR-발현 세포 및 적어도 하나의 다른 치료제를 동시(동일하거나 분리된 조성물)에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 순차적 투여의 경우, 본 명세서에 따른 CAR-발현 세포를 먼저 투여할 수 있고 다른 약

제를 다음으로 투여할 수 있거나, 또는 투여 순서를 바꿀 수 있다.

[0152] 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 CAR-T 세포의 투여 전에 수행된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 투여 전 약 2 내지 약 7일에 실시된다. 일부 실시예에서, 림프구 고갈 방안은 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 림프구 고갈 방안은 시클로포스파미드의 투여 또는 플루다라빈의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 시클로포스파미드는 300 mg/m2로 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 플루다라빈은 30 mg/m2로 정맥 투여된다.

[0153] 일부 실시예에서, 300 mg/m2로 시클로포스파미드를 정맥 투여 및 30 mg/m2로 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함하는 림프구 고갈 방안은 상기 CAR-T 세포 투여 약 2 내지 약 7일 전에 실시된다.

[0154] 일부 실시예에서, 대상체는 가교 요법을 더 받고, 여기서 상기 가교 요법은 성분채집술과 상기 림프구 고갈 방안 사이에 적어도 하나의 가교 약물로 단기 치료를 실시하는 것을 포함하고, 여기서 상기 적어도 하나의 가교 약물은 대상체의 질병 안정, 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 결과를 사전에 획득하였다. 일부 실시예에서, 상기 가교 요법을 수행하였으나 대상체의 종양 부하는 증가하였다. 일부 실시예에서, 상기 가교 요법을 수행하였으나 대상체의 종양 부하는 약 25% 또는 그 이상 증가하였다. 적합한 가교 요법은 예를 들어 덱사메타손, 보르테조밉, 시클로포스파미드 및 포말리도마이드를 포함한다. 일부 실시예에서, 가교 요법은 덱사메타손을 포함한다. 일부 실시예에서, 가교 요법은 보르테조밉을 포함한다. 일부 실시예에서, 가교 요법은 시클로포스파미드를 포함한다. 일부 실시예에서, 가교 요법은 포말리도마이드를 포함한다.

[0155] 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 최대 약 1시간 전에, 해열제 및 항히스타민제를 포함하는 투여 전 약물로 대상체를 치료한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 650 mg 내지 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 항히스타민제는 25 mg 내지 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함하고, 상기 해열제는 650 mg과 1000 mg 사이의 용량으로 대상체에게 경구 또는 정맥 투여되며, 여기서 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함하고, 상기 항히스타민제는 25 mg과 50 mg 사이의 용량 또는 이의 등가 용량으로 대상체에게 경구 또는 정맥 투여된다.

[0156] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 전에, 3일간 지속하여 매일 시클로포스파미드 300 mg/m2 정맥(IV) 및 플루다라빈 30 mg/m2 IV를 포함하는 림프구 고갈 화학 요법을 실시하고, 해열제(예컨대 아세트아미노펜을 650 내지 1000 mg으로 경구 또는 정맥) 및 항히스타민제(예컨대 디펜히드라민을 25 내지 50 mg 또는 등가물로 경구 또는 정맥)를 포함하는 주입 전 약물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서,

[0157] CAR-T 세포는 림프구 고갈 화학 요법 완료 2-4일 후에 투여하고,

[0158] CAR-T 세포는 주입 전 약물 투여 30-60분 후에 투여한다.

[0159] 일부 실시예에서, 환자는 임상적으로 중요한 활동성 감염 또는 염증성 장애; 또는 3등급 메스꺼움, 구토, 설사 또는 변비를 제외한 시클로포스파미드 및 플루다라빈으로 치료한 3등급 이상의 비혈액학적 독성과 같은 어느 하나의 경우에 CAR-T 세포를 투여하지 않거나, CAR-T 세포의 투여를 지연한다. CAR-T 세포의 투여는 이러한 이벤트가 1등급 이하로 감퇴될 때까지 지연되어야 한다. 일부 실시예에서, 예방적 전신성 코르티코스테로이드를 투여하지 않는다.

[0160] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직한 실시예에서, 이전에 미국 혈액 및 골수 이식 학회(ASBMT) 합의 등급이었던 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT)에 따라 진단된다. 표 13은 CRS 진단의 ASTCT 합의 등급화의 비제한적 요약을 제공한다. 일부 실시예에서, IL-6, IL-10, IFN-□, C-반응성 단백질(CRP) 및 페리틴 중의 하나 이상 또는 전부의 수준을 평가하는 것을 통해 CRS를 평가한다.

[0161] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 해열제로 CRS를 치료한다. 일부 구현예에서, 항사이토카인 요법으로 CRS를 치료한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 주입 후 약 3일 초과하여 발생한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 체내 CAR-T 세포의 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 실시된다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포 투여 후 체내 상기 CAR-T 세포의 증폭을 유의하게 감소시키지 않으면서 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군

을 약 3일 초과 치료하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다. 일부 실시예에서, 항사이토카인 요법은 토실리주맙의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, 항사이토카인 요법은 스테로이드의 투여를 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 토실리주맙 이외의 단일클론 항체를 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 토실리주맙 이외의 항체는 사이토카인을 표적화한다. 일부 실시예에서, 토실리주맙 이외의 항체에 의해 표적화된 사이토카인은 IL-1이다. 일부 실시예에서, IL-1을 표적화하는 항체는 아나킨라이다. 일부 실시예에서, 토실리주맙 이외의 항체에 의해 표적화된 사이토카인은 TNFα이다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 혈관수축제를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 삽관 또는 기계적 환기를 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 시클로포스파미드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 에타너셉트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 대상체에게 레베티라세탐을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, CRS의 치료는 지지 요법을 포함한다.

[0162] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 면역 세포 이펙터 관련 신경 독성(ICANS)을 진단하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 미국 국립암연구소 이상반응표준용어기준(NCI CTCAE)에 따라 진단하였다. 일부 실시예에서, NCI CTCAE 기준 버전 5.0에 따라 진단하였다. 일부 실시예에서, 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT) 합의 등급 시스템에 따라 진단하였다. 일부 실시예에서, 실시예는 ICAN과 일치한 신경 독성을 갖는다. 표 14에서 ICANS 진단을 위한 ASTCT 합의 등급 시스템의 비제한적 요약을 제공한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 IL-6R 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 항체이다. 일부 실시예에서, 항체는 IL-6R의 세포외 도메인과 결합하여 IL-6R을 억제한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 IL-6과 IL-6R의 결합을 저지한다. 일부 실시예에서, IL-6R 억제제는 토실리주맙이다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 IL-1 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, IL-1 억제제는 항체이다. 바람직한 실시예에서, IL-1 억제 항체는 아나킨라이다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 레베티라세탐을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 덱사메타손을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 메틸프레드니손 나트륨 숙시네이트를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 페티딘을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, ICANS의 치료는 대상체에게 토실리주맙, 아나킨라, 코르티코스테로이드, 레베티라세탐, 덱사메타손, 메틸프레드니손 나트륨 숙시네이트 또는 페티딘 중 하나 이상 또는 전부를 투여하는 것을 포함한다.

[0163] CRS 기간에 신경 독성의 동시 발생이 의심되는 경우, 또는 그 반대의 경우, 상기 방법은 이하의 투여를 포함할 수 있다.

[0164] ● 본 명세서에 개시된 승인 라벨의 표 1 및 2 중 CRS 및 신경 독성 등급에서 보다 침습적인 개입에 따른 코르티코스테로이드

[0165] ● 본 명세서에 개시된 승인 라벨의 표 1의 CRS 등급에 따른 토실리주맙

[0166] ● 본 명세서에 개시된 승인 라벨의 표 2의 신경 독성에 따른 항간질 약물

[0167] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 혈구감소증을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 혈구감소증은 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다. 이론에 구속되지 않고, 3등급 또는 4등급이지만 2등급 이하가 아닌 림프구 감소증의 특징은 림프구 계수가 0.5 × 109개 세포/L 대상체 혈액 샘플 미만이고, 3등급 또는 4등급이나 2등급 이하가 아닌 호중구 감소증의 특징은 호중구 계수가 1000개 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만이며, 3등급 또는 4등급이나 2등급 이하가 아닌 혈소판 감소증의 특징은 혈소판 계수가 50,000개 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만이다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 림프구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 80%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구 감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 85%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구 감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 90%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 림프구 감소증으로 회복되었다. 일부

실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 70%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 80%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 85%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 30%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 34%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 38%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 42%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다.

[0168] 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 발현하는 숙주 세포 또는 본 명세서에 개시된 CAR 코딩 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하는 조성물을 포유동물(예를 들어 인간)에게 투여하면, 본 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 통해 CAR의 생물학적 활성을 측정할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, CAR은 다발성 골수종 세포 상의 BCMA와 결합하고, 이러한 다발성 골수종 세포는 파괴된다. CAR와 다발성 골수종 세포 표면 상의 BCMA의 결합은 예를 들어 ELISA 및 유세포 분석법을 비롯한 본 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 다발성 골수종 세포를 파괴하는 CAR의 능력은 예를 들어 Kochenderfer 등, J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009), 및 Herman 등 J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)에 기재된 세포 독성 측정법과 같은 본 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 측정할 수 있다. CAR의 생물학적 활성은 또한 CD 107a, IFNγ, IL-2 및 TNF와 같은 일부 사이토카인의 발현을 통해 측정할 수 있다.

[0169] 본 명세서에 따른 방법은 고형암 및 액상암을 비롯한 다양한 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 이러한 방법은 다발성 골수종의 치료에 사용된다. 본 명세서에 따른 방법은 보조 치료 또는 선행 보조 치료에서 1차 요법, 2차 요법, 3차 요법 또는 본 기술분야에 공지된 다른 유형의 암 요법(예를 들어, 화학 요법, 수술, 방사선, 유전자 요법, 면역 요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 표적화 요법, 냉동 요법, 초음파 요법, 광역학 요법, 고주파 소작술 등)과의 조합 요법으로서 사용될 수 있다.

[0170] 일부 실시예에서, 암은 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 듀리-새먼(Durie-Salmon) 병기 분류 시스템 기반의 I기, II기 또는 III기, 및/또는 A기 또는 B기 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 암은 국제골수종작업그룹(IMWG)에서 발표한 국제 병기 분류 시스템 기반의 I기, II기 또는 III기 다발성 골수종이다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 진행성이다.

[0171] 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3가지의 사전 요법 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다. 일부 실시예에서, 사전 요법 라인의 중앙수는 6이다. 일부 실시예에서, 사전 요법 라인은 수술, 방사선 요법, 또는 자가 이식 또는 동종이계 이식, 또는 이러한 치료의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제(PI)인 약물을 사용한 치료를 포함한다. PI의 비제한적인 구현예는 보르테조밉, 카르필조밉 및 익사조밉을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 면역 조절 약물(IMiD)인 약물을 사용한 치료를 포함한다. IMiD의 비제한적인 구현예는 레날리도마이드, 포말리도마이드 및 탈리도마이드를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 코르티코스테로이드인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 코르티코스테로이드의 비제한적인 구현예는 덱사메타손 및 프레드니손을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 알킬화제인 약물을 사용한 치료을 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 안트라사이클린인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 항-CD38 항체인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 항-CD38 항체의 비제한적인 구현예는 다라투무맙, 이사툭시맙 및 연구 항체 TAK-079를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 엘로투주맙인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 파노비노스타트인 약물을 사용한 치료를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD 및 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 적어도 1개의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 1개의 약물은 PI, IMiD 및 알킬화제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 재발된다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 보르테조밉, 카르필조밉, 익사조밉, 레날리도마이

드, 포말리도마이드, 탈리도마이드, 덱사메타손, 프레드니손, 알킬화제, 다라투무맙, 이사툭시맙, TAK-079, 엘로투주맙 및 파노비노스타트 중 하나 이상 또는 전부로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 2가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종이 불응성 다발성 골수종의 적어도 2가지의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 3가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 4가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 적어도 4가지의 사전 요법 라인은 적어도 하나의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 하나의 약물은 PI, IMiD, 항-CD38 항체 및 알킬화제 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3개가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 5가지의 약물로 치유되기 어렵다.

[0172] 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 10% 내지 약 30% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다.

[0173] 일부 실시예에서, 임상 평가를 위해 골수 흡인 또는 생검을 수행할 수 있거나, 바이오마커 평가를 위해 골수 흡인을 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 임상 병기 분류(형태학, 세포유전학 및 면역조직화학 또는 면역 형광 또는 유세포 분석법)를 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 골수 흡인물의 일부에 대해 면역 표현형 분석을 수행하고 BCMA, CD138 양성 다발성 골수종 세포 중의 체크포인트 리간드 발현 및 T 세포 상의 체크포인트 발현을 모니터링할 수 있다. 일부 실시예에서, 골수 흡인물 DNA의 차세대 시퀀싱(NGS)을 사용하여 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD)을 모니터링할 수 있다. 골수 흡인물 DNA의 NGS는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, NGS는 clonoSeq를 통해 수행된다. 일부 실시예에서, 기준선 골수 흡인물을 사용하여 골수종 클론을 정의할 수 있고, 치료 후 샘플을 사용하여 MRD 음성을 평가할 수 있다. 일부 실시예에서, MRD 음성 상태는 평가 가능한 샘플을 기반으로 할 수 있다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 샘플은 보정, 품질 관리 및 특정 감도 수준에서 평가 가능한 세포 충분성 중 하나 이상 또는 전부를 통과한 샘플이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10-6이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10-6이고, 감도 수준은 10-5이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10-4이다. 일부 실시예에서, 감도 수준은 10-3이다.

[0174] 일부 실시예에서, 국제골수종연구그룹(IMWG) 기반의 반응 기준을 사용하여 치료 방법에 대한 대상체의 반응을 평가하고, 이러한 기준은 표 6에 요약되었다. 일부 실시예에서, 반응을 엄격한 완전 반응(sCR)으로 분류할 수 있다. 일부 실시예에서, 반응을 완전 반응(CR)으로 분류할 수 있고, 이는 엄격한 완전 반응(sCR)보다 더 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 매우 우수한 부분 반응(VGPR)으로 분류할 수 있고, 이는 완전 반응(CR)보다 더 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 부분 반응(PR)으로 분류할 수 있고, 이는 매우 우수한 부분 반응(VGPR)보다 더 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 최소 반응(MR)으로 분류할 수 있고, 이는 부분 반응(PR)보다 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 안정성 질환(SD)으로 분류할 수 있고, 이는 최소 반응(MR)보다 나쁘다. 일부 실시예에서, 반응을 진행성 질환(PD)으로 분류할 수 있고, 이는 안정성 질환보다 더 나쁘다.

[0175] 일부 실시예에서, 국제골수종연구그룹(IMWG) 기반의 반응 기준을 평가하기 위한 테스트는 혈청 및 뇨액 중의 골수종 단백질(M-단백질) 측정, 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘, 골수 검사, 골격 조사 및 골수외 형질세포종의 문서화이다.

[0176] 혈액 및 뇨액의 M-단백질 측정을 위한 테스트의 비제한적인 구현예는 당업자에게 공지되어 있고, 혈청 정량 Ig, 혈청 단백질 전기영동(SPEP), 혈청 면역고정 전기영동, 혈청 FLC 측정, 전기영동에 의한 24시간 뇨액 M-단백질 정량(UPEP), 뇨액 면역고정 전기영동 및 혈청 β2-마이크로글로불린을 포함한다.

[0177] 고칼슘혈증의 검출을 위해 혈액 샘플에서 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘을 계산하는 것은 당업자에게 공지되어 있다. 이론적으로 구속됨이 없이, 칼슘은 알부민과 결합하고 결합되지 않은(유리) 칼슘만이 생물학적 활성을 갖는다. 따라서, 비정상적인 알부민 수준에 맞게 혈청 칼슘 수준을 조절("보정된 혈청 칼슘")해야 한다.

[0178] 일부 실시예에서, 두개골, 전체 척추, 골반, 흉부, 상완골, 대퇴골 및 임의의 다른 골격 중 어느 하나 또는 전부에 대한 골격 조사를 수행할 수 있고, IV 조영을 사용하지 않고 X선 촬영(“X선”) 또는 저선량 컴퓨터 단층 촬영(CT) 진단 품질 스캔을 통해 평가할 수 있으며, 이 양자는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, T 세포 투여 후 및 질환 진행 확인 전에 증상 기반의 임상적 지시의 유무와 관계없이 X선 또는 CT 스캔을 부분적으로 수행하여 반응 또는 진행을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, 자기 공명 영상(MRI)은 뼈 질환을 평가하기 위해 사용될 수 있지만 골격 조사를 대체하지는 않는다. MRI는 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, 완전한 골격 조사 외에도 스크리닝 시 방사선 핵종 뼈 스캔을 사용하는 경우 두 가지 방법을 사용하여 질환 상태를 기록할 수 있다. 방사성 핵종 뼈 스캔은 당업자에게 공지되어 있다. 일부 실시예에서, 방사성 핵종 뼈 스캔

및 완전한 골격 조사는 동시에 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 방사성 핵종 뼈 스캔은 완전한 골격 조사를 대체하지 못할 수 있다. 일부 실시예에서, 대상체가 뼈 변화로 인한 통증 증상으로 나타나는 질환 진행을 보이는 경우, 대상체가 경험하는 증상에 따라 골격 조사 또는 기타 방사선 사진을 통해 질환 진행을 기록할 수 있다.

[0179] 일부 실시예에서, 임상 검사 또는 MRI를 통해 골수외 형질세포종을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, IV 조영 사용에 대한 금기사항이 없는 경우 CT 스캔을 통해 골수외 형질세포종을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, CT 부분이 충분한 진단 품질을 가지면, 양전자 방출 단층 촬영(PET) 스캔 및 CT 스캔의 융합을 통해 골수외 형질세포종을 기록할 수 있다. 일부 실시예에서, 확진된 CR 또는 확진된 질환 진행이 발생할 때까지 대상체에 대해 4주마다 척수외 질환의 측정 가능한 부위의 부분적 평가, 측정 또는 감정을 수행할 수 있다. 일부 실시예에서, 12주마다 골수외 형질세포종의 평가를 수행할 수 있다.

[0180] 일부 실시예에서, VGPR 또는 PR 또는 MR에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 각각 90% 이상 또는 최소 50% 감소할 수 있다. 일부 실시예에서, 질환 진행에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 단축 > 1 cm의 이전 병변의 최장 직경은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 반드시 새로운 형질세포종이 발생해야 한다. 일부 실시예에서, 존재하는 모든 골수외 형질세포종이 보고되지 않은 경우, 질환 진행에 부합되기 위해 보고된 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 적어도 50% 증가하였다. 일부 실시예에서, 연구 치료가 면역고정 측정을 간섭하는 경우, CR은 면역고정 시 다발성 골수종과 관련된 원시 M-단백질의 소실로 정의될 수 있다.

[0181] 일부 실시예에서, 질환 부하 또는 종양 부하의 변화에 따라 치료 방법에 대한 대상체의 반응을 평가한다. 질환 부하 또는 종양 부하는 대상체의 측정 가능한 질환의 유형을 나타낸다. 일부 실시예에서, 치료 후 파라단백질 수준의 변화에 따라 종양 부하의 변화를 평가할 수 있다. 일부 실시예에서, 파라단백질은 혈청 중의 M-단백질이다. 일부 실시예에서, 파라단백질은 혈청 중의 M-단백질이다. 일부 실시예에서, 관련된 유리 경쇄와 관련되지 않은 유리 경쇄(dFLC) 간의 차이에 따라 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 전 기준선에 대한 최대 파라단백질의 감소에 기반하여 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 3개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 종양 부하의 변화를 평가한다.

[0182] 일부 실시예에서, 제2 용량의 CAR-T 세포의 제2 정맥 주입의 투여를 통해 대상체를 재치료한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 1.0 × 105 내지 5.0 × 106개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 약 0.75 × 105개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 CAR-T 세포의 최초 주입 후 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응 후 진행성 질환을 보일 때 재치료한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포의 최초 주입과 진행성 질환의 검출 사이의 시간은 적어도 6개월을 포함한다.

[0183] 일 양태에 있어서, 다발성 골수종을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 단일 정맥 주입으로 상기 대상체에게 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함하는 치료 유효량의 T 세포를 포함하는 조성물을 투여하여, 상기 대상체에게 일정 용량의 CAR을 발현하는 T 세포(CAR-T 세포)를 전달하는 단계를 포함한다.

[0184] 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 3가지의 사전 요법 라인을 포함하는 사전 치료를 받는다. 일부 실시예에서, 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인은 적어도 하나의 약물을 사용한 치료를 포함하고, 상기 적어도 하나의 약물은 PI, IMiD 및 항-CD38 항체 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 재발된다.

[0185] 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지개의 사전 요법 라인 후에 적어도 2가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 불응성 대상체의 상기 적어도 2가지의 약물은 PI 및 IMiD를 포함한다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 3가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 4가지의 약물로 치유되기 어렵다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종은 상기 적어도 3가지의 사전 요법 라인 후에 적어도 5가지의 약물로 치유되기 어렵다.

[0186] 일부 실시예에서, 대상체의 연령은 65세보다 많다. 일부 실시예에서, 대상체는 흑인 또는 아프리카계 미국인이다. 일부 실시예에서, 대상체는 3가지의 사전 요법 라인을 받는다. 일부 실시예에서, 대상체는 적어도 4가지의 사전 요법 라인을 받는다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종 또는 대상체는 삼중 클래스 약물에 대해 치유되기 어렵고, 즉 다발성 골수종 또는 대상체는 삼중 불응성이다. 일부 실시예에서, 다발성 골수종 또는 대상체는 오중 약물(medicaments 또는 drug)에 대해 불응성이고, 즉 다발성 골수종 또는 대상체는 오중 약물 불응성이다. 일부 실시예에서, 대상체는 표준 위험 세포유전학을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 대상체는 고위험 세포유전학을 가지고 있다. 일부 실시예에서, 대상체 또는 다발성 골수종은 국제 병기 분류 시스템에 따른 III기로 특성화되었다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 10% 내지 약 30% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 31% 내지 약 59% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 전에 약 60% 내지 약 100% 사이의 골수 형질 세포를 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 다발성 골수종 환자 집단 또는 무작위로 선택된 임의의 집단에서의 중앙값보다 낮은 종양에서의 BCMA 발현을 갖는다. 일부 실시예에서, 대상체는 다발성 골수종 환자 집단 또는 무작위로 선택된 임의의 집단에서의 중앙값보다 크거나 같은 종양에서의 BCMA 발현을 갖는다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 대상체에 존재한다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 뼈 기반이다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 골수외이다. 일부 실시예에서, 형질세포종은 뼈 및 골수외 기반이다.

[0187] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 100% 사이, 약 60% 내지 약 100% 사이, 약 65% 내지 약 100% 사이, 약 70% 내지 약 100% 사이, 약 75% 내지 약 100% 사이, 약 80% 내지 약 100% 사이, 약 85% 내지 약 100% 사이, 약 90% 내지 약 100% 사이, 약 92% 내지 약 100% 사이, 약 95% 내지 약 100% 사이, 약 96% 내지 약 100% 사이, 약 97% 내지 약 100% 사이, 약 98% 내지 약 100% 사이, 또는 약 99% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 100% 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 100% 사이의 비율에서 약 1% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 100% 사이의 비율에서 약 60% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 92% 사이의 비율에서 약 65% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 70% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 90% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 95% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 88% 사이의 비율에서 약 99% 내지 약 100% 사이로 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 약 1% 내지 약 83% 사이의 비율에서 약 100% 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다.

[0188] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 획득하거나 상기 미세 잔존 질환(MRD) 상태를 유지하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-6의 감도 수준으로 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10-5의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10-4의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-3의 감도 수준으로 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 골수에서 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 28일 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 2개월 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 3개월 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 6개월 또는 더 긴 시간, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 9개월 또는 더 긴 시간, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월 또는 더 긴 시간의 추적조사 시간에 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 28일 내지 약 179일 사이의 1차 추적조사 시간에 획득된다.

[0189] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 최초로 획득된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-5의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에

서, 치료 방법은 10-6의 감도 수준으로 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-4의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-3의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 359일 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 9개월 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 6개월 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 3개월 사이, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 29일 내지 약 2개월 사이의 제2 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일 내지 약 359일 사이의 제2 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 360일 내지 약 539일 사이의 제2 추적조사 시간에 골수에서 평가된 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다.

[0190] 일부 실시예에서, MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-6의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-5의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-4의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-3의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 359일 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 9개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 6개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 3개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 2개월 사이, 또는 CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 29일 사이의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 44% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 55%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 65% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-4의 감도 임계값 수준으로 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-4의 감도 임계값 수준으로 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-4의 감도 임계값 수준으로 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 47% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 58%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 68% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-6의 감도 임계값 수준으로 약 29% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-6의 감도 임계값 수준으로 약 39%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-6의 감도 임계값 수준으로 약 50% 또는 더 낮은 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 44% 내지 약 65% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-4의 감도 임계값 수준으로 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 47% 내지 약 68% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-6의 감도 임계값 수준으로 약 29% 내지 약 50% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 55%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-4의 감도 임계값 수준으로 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 약 58%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-6의 감도 임계값 수준으로 약 39%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0191] 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-6의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을

평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-5의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-4의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-3의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 359일 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 9개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 6개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 3개월 사이, CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 2개월 사이, 또는 CAR-T 세포 투여와 CAR-T 세포 투여 후 약 29일 사이의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능 샘플을 갖는 대상체에서 약 98%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능 샘플을 갖는 대상체에서 약 97% 또는 더 낮은 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 83% 내지 약 98% 사이의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 82% 내지 약 97% 사이의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 93%의 비율로, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 10-5의 감도 임계값 수준으로 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체에서 약 92%의 비율로 상기 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0192] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 대상체에서 적어도 하나의 방응을 효과적으로 획득하고, 여기서 상기 적어도 하나의 반응은 양호한 것에서 열등한 것의 순서로 엄격한 완전 반응, 완전 반응, 매우 우수한 부분 반응, 부분 반응 또는 최소 반응을 포함한다.

[0193] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 또는 더 긴 시간, 약 29일 또는 더 긴 시간, 약 42일 또는 더 긴 시간, 약 89일 또는 더 긴 시간, 또는 약 321일 또는 더 긴 시간 이내에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 321일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 89일 사이의 시간 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 42일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 29일 전에 최초 반응을 효과적으로 획득한다.

[0194] 일부 실시예에서, 엄격한 완전 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 완전 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 최소 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다.

[0195] 일부 실시예에서, 상기 방법은 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응, 즉 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법이 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 획득하는 데 효과적인 비율을 임상적 이득률이라고 한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 99% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18

개월의 추적조사 시간에 약 100% 또는 더 낮은 비율로 최소 반응 또는 더 나은 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98%의 비율로 최소 반응, 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0196] 일부 실시예에서, 상기 방법은 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응, 즉 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법이 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 획득하는 데 효과적인 비율을 총 생존율 또는 전체 반응률이라고 한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 99% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 100% 또는 더 낮은 비율로 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 91% 내지 약 99% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 93% 내지 약 100% 사이의 비율로 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 97%의 비율로 부분 반응, 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중의 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0197] 일부 실시예에서, 상기 방법은 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 최상의 반응, 즉 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 97% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 98% 또는 더 낮은 비율로 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 86% 내지 약 97% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 88% 내지 약 98% 사이의 비율로 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 93%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 95%의 비율로 매우 우수한 부분 반응, 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응 중 어느 하나의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0198] 일부 실시예에서, 상기 방법은 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 최상의 반응, 즉 완전 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 89% 또는 더 낮은 비율로 완전 반응 또는 더 나은 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에

약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 완전 반응 또는 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0199] 일부 실시예에서, 상기 방법은 엄격한 완전 반응의 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 89% 또는 더 낮은 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 76% 사이의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 73% 내지 약 89% 사이의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 83%의 비율로 엄격한 완전 반응의 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0200] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 또는 더 긴 시간, 78일 또는 더 긴 시간, 153일 또는 더 긴 시간, 293일 또는 더 긴 시간, 또는 약 534일 또는 더 긴 시간 이내에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 534일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 27일 내지 약 293일 사이의 시간 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 153일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 78일 전에 상기 최상의 반응을 효과적으로 획득한다.

[0201] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 180일 사이, 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 357일 사이, 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 606일 사이, 또는 상기 최초 반응의 시간과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 654일 사이의 추적조사 시간에 대상체의 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 91% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 81% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 75% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 72% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 70% 또는 더 낮은 비율로 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 77% 내지 약 91% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 63% 내지 약 81% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 56% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 52% 내지 약 72% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 48% 내지 약 70% 사이의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 85%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 74%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율로, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 63%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 60%의 비율로 반응을 효과적으로 유지한다.

[0202] 일부 실시예에서, 여기서 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 CAR-T 세포의 상기 투여 시간과 상기 CAR-T 세포의

상기 투여 후 약 3개월 사이에 10^{-5}의 감도 임계값 수준으로 골수에서 평가된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 44% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 54% 또는 더 낮은 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 25% 내지 약 44% 사이의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 33% 내지 약 54% 사이의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 34%의 비율 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 43%의 비율로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 완전 반응 또는 미세 잔존 질환(MRD) 음성 엄격한 완전 반응을 효과적으로 획득한다.

[0203] 일부 실시예에서, 상기 방법은 대상체의 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 209일 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 386일 사이, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 632일 사이 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입과 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 684일 사이의 시간에 대상체의 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 93% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 84% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 75% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 75% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 또는 더 낮은 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61% 또는 더 낮은 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 70% 또는 더 낮은 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 79% 내지 약 93% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 67% 내지 약 84% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 57% 내지 약 75% 사이의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 49% 내지 약 70% 사이의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 6개월의 추적조사 시간에 약 88%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 12개월의 추적조사 시간에 약 76%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 18개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 21개월의 추적조사 시간에 약 67%의 비율, 또는 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 약 24개월의 추적조사 시간에 약 61%의 비율로 상기 무진행 생존을 효과적으로 획득한다.

[0204] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군을 약 1일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 사이토카인 방출 증후군이 최초로 관찰된 후 약 1, 3, 4, 6, 16 또는 97일의 시간에 상기 사이토카인 방출 증후군의 약 1% 내지 약 99% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0205] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 상기 대상체의 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성을 약 3일 초과 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성이 최초로 관찰된 후 약 1, 4, 5, 8, 12 또는 16일의 시간에 상기 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성의 약 1% 내지 약 17% 사이의 회복률을 효과적으로 획득한다.

[0206] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 91% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 93% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 94% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 95% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 96% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 97% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 98% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 99% 초과의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 100%의 대상체에서 감소된 종양 부하를 효과적으로 획득한다.

[0207] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 획득하거나 상기 미세 잔존 질환(MRD) 상태를 유지하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10-6의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10-5의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 10-4의 감도 수준으로 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-3의 감도 수준으로 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 골수에서 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 획득한다.

[0208] 일부 실시예에서, 치료 방법은 대상체에서 최초로 획득된 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-5의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-6의 감도 수준으로 대상체에서 미세 잔존 질환(MRD) 음성 상태를 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-4의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 10-3의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 샘플을 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, 골수 DNA를 사용하여 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 추적조사 시간에 평가할 때, 치료 방법은 MRD 음성 상태를 효과적으로 유지한다.

[0209] 일부 실시예에서, MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-6의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-5의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-4의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-3의 감도 수준으로 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1

개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다.

[0210] 일부 실시예에서, 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-6의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-5의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-4의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 10-3의 감도 수준으로 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 28일 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 이상의 중앙 추적조사 시간에 평가 가능한 골수 및 MRD 음성 상태를 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다.

[0211] 일부 실시예에서, 엄격한 완전 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 완전 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율을 평가하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 전체 반응률을 사용하여 치료 방법의 효능을 평가한다. 일부 실시예에서, 전체 반응률은 부분 반응 또는 더 나은 반응을 갖는 대상체의 비율이다.

[0212] 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 39%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 44%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로49%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 54%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 59%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 64%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 69%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 74%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 10-5의 감도 임계값 수준으로 70%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능 골수에서 10-5의 감도 임계값 수준으로 75%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능 골수에서 10-5의 감도 임계값 수준으로 80%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능 골수에서 10-5의 감도 임계값 수준으로 85%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능 골수에서 10-5의 감도 임계값 수준으로 90%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능 골수에서 10-5의 감도 임계값 수준으로 95%를 초과하는 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 평가 가능 골수에서 10-5의 감도 임계값 수준으로 100%의 미세 잔존 질환(MRD) 음성률을 효과적으로 획득한다.

[0213] 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은

91% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 93% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 95% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 97% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 99% 초과의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 100%의 전체 반응률을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 6개월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다. 일부 실시예에서, 상기 CAR-T 세포의 상기 주입 후 적어도 12개월의 중앙 추적조사 시간에 전체 반응률을 평가한다.

[0214] 일부 실시예에서, 70%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 72%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 74%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 76%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 78%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 80%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 82%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 84%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 86%를 초과하는 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 치료 방법에 반응한다.

[0215] 일부 실시예에서, 54%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 58%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 62%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 66%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 70%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 74%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다. 일부 실시예에서, 78%를 초과하는 반응 대상체는 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 치료 방법에 반응한다.

[0216] 일부 실시예에서, 치료 방법은 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월 또는 15개월 초과의 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 12.4개월 초과의 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 15.9개월 초과의 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다.

[0217] 일부 실시예에서, 치료 방법은 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 13개월, 14개월 또는 15개월 초과의 중앙 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 12.4개월 초과의 중앙 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 15.9개월 초과의 중앙 반응 지속 시간을 효과적으로 획득한다.

[0218] 일부 실시예에서, 치료 방법은 60% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 61% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 62% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 63% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 64% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 65% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 66% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 67% 초과의 대상체에서 완전 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 내에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 후에 완전 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다.

[0219] 일부 실시예에서, 치료 방법은 85%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 86%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 87%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 88%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 89%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 90%를

초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 91%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92%를 초과하는 대상체에서 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 1개월 미만에 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 3개월 미만에 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 6개월 미만에 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 9개월 미만에 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 12개월 미만에 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월 미만에 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 15개월을 초과하여 매우 우수한 부분 반응 또는 더 나은 반응이 평가된다.

[0220] 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.15개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.10개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.05개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 1.00개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 0.95개월 미만의 최초 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0221] 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.96개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.86개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.76개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.66개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 2.56개월 미만의 최상의 반응의 중앙 시간을 효과적으로 획득한다.

[0222] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 80%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 82%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 85%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 87%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 90%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 92%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 95%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다.

[0223] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 80%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 83%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 86%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 89%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 92%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 93%를 초과하는 전체 생존율을 효과적으로 획득한다.

[0224] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 70% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 72% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 75% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 77% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 80% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 82% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 85% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 9개월에 87% 이상의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.

[0225] 일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 66% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 69% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 72% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 76% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.
일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 80% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.

일부 실시예에서, 상기 방법은 CAR-T 세포 투여 후 12개월에 84% 초과의 무진행 생존율을 효과적으로 획득한다.

[0226] 일부 실시예에서, 치료 방법은 86% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 88% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 94% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 96% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 98% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 99% 초과의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 100%의 대상체가 사이토카인 방출 증후군으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다.

[0227] 일부 실시예에서, 치료 방법은 90% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 92% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 94% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 96% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 98% 초과의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다. 일부 실시예에서, 치료 방법은 100%의 대상체가 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(있는 경우)으로부터 회복되도록 하는 데 효과적이다.

[0228] 일부 실시예에서, 상기 방법은 상기 대상체의 혈구감소증을 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시예에서, 혈구감소증은 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증 중 하나 이상 또는 전부를 포함한다. 이론에 구속되지 않고, 3등급 또는 4등급이지만 2등급 이하가 아닌 림프구 감소증의 특징은 림프구 계수가 0.5 × 109개 세포/L 대상체 혈액 샘플 미만이고, 3등급 또는 4등급이나 2등급 이하가 아닌 호중구 감소증의 특징은 호중구 계수가 1000개 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만이며, 3등급 또는 4등급이나 2등급 이하가 아닌 혈소판 감소증의 특징은 혈소판 계수가 50,000개 세포/μL 대상체 혈액 샘플 미만이다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 림프구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 80%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구 감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 85%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구 감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 90%를 초과하는 3등급 또는 4등급 림프구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 림프구 감소증으로 회복된다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 70%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 75%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 80%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 85%를 초과하는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 호중구 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포 투여 후 30%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T 세포 투여 60일 후에 2등급 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 34%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 38%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 후 60일에 2등급 또는 그 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다. 일부 실시예에서, CAR-T세포 투여 후 42%를 초과하는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증 대상체는 CAR-T세포 투여 60일 후에 2등급 또는 그 이하의 혈소판 감소증으로 회복되었다.

[0229] 일부 실시예에서, 제2 용량의 CAR-T 세포의 제2 정맥 주입의 투여를 통해 대상체를 재치료한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 1.0 × 105 내지 5.0 × 106개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 재치료 용량은 약 0.75 × 105개의 CAR-T 세포/kg 대상체 질량을 포함한다. 일부 실시예에서, 대상체는 CAR-T 세포의 최초 주입 후 최소 반응 또는 더 나은 반응의 최상의 반응 후 진행성 질환을 보일 때 재치료한다. 일부 실시예에서, CAR-T 세포의 최초 주입과 진행성 질환의 검출 사이의 시간은 적어도 6개월을 포함한다.

[0230] 키트 및 제품

[0231] 본 명세서에 따른 임의의 조성물은 키트에 포함될 수 있다. 일부 실시예에서, 키트에 조작된 불멸화 CAR-T 세포가 제공되고, 상기 키트는 또한 배지와 같은 세포 증폭에 적합한 시약을 포함할 수 있다.

[0232] 비제한적인 구현예에서, 키메라 수용체 발현 구축물, 키메라 수용체 발현 구축물의 생성을 위한 하나 이상의 시약, 발현 구축물의 형질감염을 위한 세포, 및/또는 발현 구축물의 형질감염을 위한 불멸화 T 세포를 획득하기 위한 하나 이상의 기기(이러한 기기는 주사기, 피펫, 포셉 및/또는 임의의 이러한 의학적으로 승인된 장치일 수 있음).

[0233] 일부 양태에서, 키트는 세포의 전기천공을 위한 시약 또는 장치를 포함한다.

[0234] 일부 실시예에서, 키트는 인공 항원 제시 세포를 포함한다.

[0235] 키트는 하나 이상의 적절하게 분취된 본 발명의 조성물 또는 본 발명의 조성물을 생성하기 위한 시약을 포함할 수 있다. 키트의 성분은 수성 매체 또는 동결건조 형태로 패키징될 수 있다. 키트의 용기 장치는 적어도 하나의 바이알, 시험관, 플라스크, 보틀, 주사기 또는 다른 용기 장치(성분이 배치될 수 있고 바람직하게는 그 중에 적절하게 분취될 수 있음)를 포함할 수 있다. 키트에 하나 이상의 성분이 있는 경우, 키트는 통상적으로 제2, 제3 또는 기타 다른 용기를 더 포함하고, 다른 성분은 단독적으로 그 중에 배치될 수 있다. 그러나, 성분의 다양한 조합은 바이알에 포함될 수 있다. 본 발명의 키트는 일반적으로 키메라 수용체 구축물 및 상업적 판매를 위해 임의의 다른 시약 용기가 밀폐 제한(close confinement)에 수용하기 위한 장치를 더 포함할 것이다. 이러한 용기는 예를 들어 그 중에 원하는 바이알이 유지되는 주사 또는 블로우 성형 플라스틱 용기를 포함할 수 있다.

[0236] 승인된 완제 의약품

[0237] 본 발명은 또한 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하고, 승인된 완제 의약품의 완제 의약품 라벨 및/또는 본 명세서에 기재된 투여 및/또는 치료 방안에 기재된 양 및 방식으로 상기 환자에게 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품을 투여하는 단계를 포함한다.

[0238] 본 발명은 또한 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품에 관한 것으로, 상기 완제 의약품은 포장되고, 상기 포장은 라벨을 포함하며, 상기 라벨은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 승인된 완제 의약품으로 식별하고, 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하는 데 사용되며, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0239] 본 발명은 또한 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품을 판매하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 승인된 완제 의약품을 판매하는 방법을 포함하며, 여기서 승인된 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0240] 일부 실시예에서, 판매 방법은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품의 바이오시밀러를 판매하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 바이오시밀러를 판매하는 단계를 포함하며, 여기서 바이오시밀러의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0241] 본 발명은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품의 판매 청약 방법을 더 제공하고, 상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매 청약하는 단계를 포함하며, 여기서 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0242] 일부 실시예에서, 판매 청약 방법은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 약물의 바이오시밀러를 판매 청약하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 바이오시밀러를 판매 청약하는 단계를 포함하며, 여기서 바이오시밀러의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0243] 본 명세서에서 사용되는 용어 “팔다” 또는 “판매”는 완제 의약품, 예를 들어 약학적 조성물 또는 제형을 판매자로부터 구매자에게 이전하는 것을 의미한다.

[0244] 본 명세서에서 사용되는 용어 “판매 청약”은 약학적 조성물 또는 제형과 같은 완제 의약품에 대해 판매자가 구매자에게 판매를 제안하는 것을 의미한다. 이러한 방법은 완제 의약품 판매 청약을 포함한다.

[0245] 용어 “완제 의약품”은 미국식품의약국 또는 기타 국가의 유사 당국과 같은 정부 당국에서 시판 허가를 받은 활성 약물 성분을 함유하는 제품을 의미한다.

[0246] “라벨” 또는 “완제 의약품 라벨”은 완제 의약품에 관한 관련 정보를 제공하는 환자에게 제공되는 정보를 의미한다. 이러한 정보는 완제 의약품에 대한 설명, 임상 약리학, 적용증(완제 의약품에 대한 용도), 금기(완제 의약품을 복용해서는 안 되는 사람), 경고, 예방 조치, 이상 반응(이상반응), 약물 남용 및 의존성, 용량 및 투여, 임신 중 사용, 수유모의 사용, 유아 및 노인 환자 사용, 완제 의약품의 공급 방법, 환자에 대한 안전 정보 또는 이들의 임의의 조합 중 하나 이상을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시예에서, 라벨 또는 완제 의약품 라벨은 BCMA CAR T 세포를 필요로 하는 환자에 대한 설명서를 제공한다. 추가적인 실시예에서, 라벨 또는 완제 의약품 라벨은 실타캡타진 오토류셀 현탁액으로 식별하고, BCMA CAR T 세포가 필요한 환자에 대한 설명서를 제공한다.

[0247] 용어 “기준 제품”은 제안된 바이오시밀러 제품과 비교하는 FDA 승인된 생물학적 제품(승인된 완제 의약품)을 의미한다. 기준 제품은 안전성 및 유효성 데이터의 완전한 보완을 기반으로 승인된다. 제안된 바이오시밀러 제품과 기준 제품에 대해 비교 및 평가하여, 상기 제품의 유사성이 높고 임상적으로 중요한 차이가 있는지를 확보한다.

[0248] “바이오시밀러”는 기존 FDA 승인된 기준 제품(승인된 완제 의약품)과 고도로 유사하고 임상적으로 중요한 차이가 없는 생물학적 제품이다. 기준 제품과 제출된 바이오시밀러의 구조 및 기능을 광범위하게 분석(즉, 특징화)하고 순도, 화학적 특성 및 생물학적 활성과 같은 제품의 특성을 비교함으로써 바이오시밀러와 기준 제품이 고도로 유사함을 증명할 수 있다. 임상적으로 비활성 성분 면에서 기준 제품과 제출된 바이오시밀러 제품의 미세한 차이(예를 들어 기준 제품에 사용된 안정제 또는 완충제에 비해, 미세한 차이가 존재)는 허용될 수 있다. 바이오시밀러가 FDA의 높은 승인 기준에 부합되도록 확보하기 위해, FDA는 제출된 바이오시밀러 제품과 기준 제품 간의 모든 차이를 신중하게 평가한다. 제품이 바이오시밀러인지 또는 기준 제품인지에 관계없이 생물학적 제품의 제조 과정에서 약간의 차이(즉, 허용 가능한 제품 내 변화)가 예상된다. 또한 제조업체는 제출된 바이오시밀러 제품이 안전성, 순도 및 효능(안전성 및 유효성) 측면에서 기준 제품과 임상적으로 중요한 차이가 없음을 입증해야 하고, 이는 일반적으로 인체 약동학(노출) 및 약력학(반응) 연구, 임상 면역원성 평가 및 (필요한 경우)별도의 임상 연구를 통해 입증된다.

[0249] 제출된 바이오시밀러 제품의 제조업체는 생물학정 유사성을 입증하기 위해 제출된 제품과 FDA 승인을 받은 기준 제품을 비교하여 데이터를 생성한다. 바이오시밀러 제품 신청은 기준 제품과의 생물학적 유사성을 갖는 것을 입증하는 데이터를 포함하고, 여기서, 다음의 측면의 데이터를 포함한다.

[0250] - 임상적으로 비활성화 성분의 미세한 차이에도 불구하고 생물학적 제품이 기준 제품과 고도로 유사하다는 것을 나타내는 분석 연구에 따른 데이터;

[0251] - 독성 평가를 포함한 동물 연구에 따른 데이터; 및

[0252] - 일반적으로 면역원성, 약동학(PK) 및 경우에 따라 약력학(PD)을 평가하는 것을 포함하고, 비교 임상 연구도 포함할 수 있는, 기준 제품이 허가를 받은 하나 이상의 적응증에서 제출된 바이오시밀러 제품의 안전성, 순도 및 효능을 입증하기에 충분한 하나 이상의 임상 연구 또는 연구에 따른 데이터를 포함한다.

[0253] 비임상 및 임상 데이터의 완전 데이터를 기준 제품과 동일하게 생성하는 것이 아니라, 제출된 바이오시밀러 제품이 FDA 승인된 기준 제품과 고도로 유사하고 임상적으로 중요한 차이가 없음을 입증하는 제조업체는 승인을 위해 기준 제품에 대한 FDA가 이전에 승인한 기준 제품의 안전성 및 유효성의 결정에 부분적으로 의존할 수 있다. 따라서, 바이오시밀러 제조업체는 그만큼 많은 임상 시험을 수행할 필요가 없을 수 있다.

[0254] 본 명세서는 또한 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품의 공급, 저장 및 처리 방법을 개시한다. 링거 백 및 금속 카세트 중 70 mL 현탁액(NDC 57894-111-01) 또는 주입 백 및 금속 카세트 중 30 mL 현탁액(NDC 57894-111-02)으로서 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품은 5% DMSO에서의 냉동 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 하나의 주입 백에 제공된다. 각각의 링거 백은 모두 개별적으로 알루미늄 냉동 카세트에 포장된다. 링거 백은 액체 질소 기상에서 저온 저장되는 용기와 같은 -120℃ 이하에서 저장 및 운반되고, 승인된 완제 의약품은 링거 백을 보호하는 카세트를 포함하는 원래의 패키징에 저장된다. 일부 실

시예에서, 백혈구 성분채집술로부터 제품 가용성까지의 시간은 27 내지 66일일 수 있다. 일부 실시예에서, 백혈구 성분채집술로부터 제품 가용성까지의 시간은 32일일 수 있다.

[0255] 이하 예시적인 실시예는 단순히 본 발명의 구현예로서, 어떠한 방식으로 본 발명을 한정하고자 하는 것으로 간주해서는 아니된다.

[0256] **예시적인 실시예**

[0257] 1. 대상체를 치료하는 방법에 으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 키메라 항원 수용체(CAR)를 함유하는 T 세포를 포함하는 일정 용량의 조성물을 단일 주입하여 투여하는 단계를 포함하되,

[0258] 상기 CAR은 SEQ ID NO: 17의 아미노산 서열을 포함하고;

[0259] 상기 용량은 0.5×10^6 내지 1.0×10^6개의 T 세포/kg 대상체 체중을 포함하며;

[0260] 상기 방법은 약 20° C 내지 25° C의 온도에서 약 2.5시간 내에 상기 대상체에 대한 상기 용량의 T 세포의 투여를 완료하는 단계를 포함한다.

[0261] 2. 실시예 1에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 앓고 있고, 복수의 사전 요법 라인을 받았으며, 여기서 선택적으로, 상기 대상체는 3가지 이상의 사전 요법 라인을 받았다.

[0262] 3. 실시예 1 또는 2에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체는 4가지 이상의 사전 요법 라인을 받았다.

[0263] 4. 실시예 2 또는 3항에 따른 방법에 있어서, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0264] 5. 실시예 1 내지 4 중 어느 한 실시예에 따른 방법에 있어서, 상기 T 세포는 자가 T 세포이다.

[0265] 6. 실시예 1 내지 5 중 어느 한 실시예에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 림프구 고갈 화학 요법을 실시하는 단계를 더 포함한다.

[0266] 7. 실시예 6에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 화학 요법은 상기 대상체에게 시클로포스파미드 및 플루다라빈을 투여하는 것을 포함한다.

[0267] 8. 실시예 7에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 화학 요법은 상기 대상체에게 시클로포스파미드 및 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함한다.

[0268] 9. 실시예 8에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 화학 요법은 매일 상기 대상체에게 약 300 mg/m^2용량의 시클로포스파미드 및 30 mg/m^2용량의 플루다라빈을 정맥 투여하는 것을 포함한다.

[0269] 10. 실시예 6 내지 9 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 림프구 고갈 화학 요법은 약 3일이다.

[0270] 11. 실시예 6 내지 10 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 상기 림프구 고갈 화학 요법을 적어도 약 2-4일간 실시하는 단계를 포함한다.

[0271] 12. 실시예 1 내지 11 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 최대 60분간 사전 투약을 실시하는 단계를 더 포함하고, 여기서 상기 사전 투약은 해열제 및 항히스타민제를 포함한다.

[0272] 13. 실시예 12에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 상기 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 약 30-60분간 상기 사전 투약을 실시하는 단계를 포함한다.

[0273] 14. 실시예 12 또는 13에 따른 방법에 있어서, 상기 해열제는 파라세타몰 또는 아세트아미노펜을 포함한다.

[0274] 15. 실시예 14에 따른 방법에 있어서, 상기 해열제는 약 650 mg-1000 mg 용량의 아세트아미노펜을 포함한다.

[0275] 16. 실시예 12-15 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 항히스타민제는 디펜히드라민을 포함한다.

[0276] 17. 실시예 16에 따른 방법에 있어서, 상기 디펜히드라민의 용량은 약 25 mg-50 mg 또는 등가량이다.

[0277] 18. 실시예 12 내지 17 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 사전 투약은 경구 또는 정맥 투여된다.

[0278] 19. 실시예 12 내지 18 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 사전 투약은 전신 코르티코스테로이드를

포함하지 않는다.

[0279] 20. 실시예 1 내지 19 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 투여 전에 상기 용량의 T 세포를 해동하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 해동은 약 15분 이내에 완료된다.

[0280] 21. 실시예 20에 따른 방법에 있어서, 약 37° C ± 2° C의 온도에서 상기 용량의 T 세포를 해동한다.

[0281] 22. 실시예 1-21 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 용량의 T 세포를 투여한 후 상기 대상체의 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0282] 23. 실시예 22에 따른 방법에 있어서, CRS는 발열(fever), 발열(pyrexia), 저혈압, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 오한, 알라닌 아미노전이효소 증가, 동빈맥, 고빌리루빈혈증, 저산소증, 호흡부전, 급성 신장 손상, 파종성 혈관내 응고 및 출혈(예를 들어 후복막, 뇌내 또는 위장관 출혈), 혈구탐식성 림프조직구증(HLH), 대식세포 활성화 증후군(MAS), 협심증, 상심실 및 심실 빈맥, 권태감, 근육통, C-반응성 단백질 증가, 페리틴, 혈중 알칼리성 포스파타제, 감마-글루타밀트랜스퍼라제, 장기 독성 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0283] 24. 실시예 22 또는 23에 따른 방법에 있어서, 상기 대상체의 CRS를 치료하는 것은 상기 대상체에게 항 사이토카인 제제또는 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함한다.

[0284] 25. 실시예 24에 따른 방법에 있어서, 상기 항 사이토카인 제제는 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체를 포함한다.

[0285] 26. 실시예 25에 따른 방법에 있어서, 상기 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체는 IL-6R 억제제이다.

[0286] 27. 실시예 26에 따른 방법에 있어서, 상기 IL-6R 억제제는 토실리주맙이다.

[0287] 28. 실시예 27에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 1시간 내에 약 8 mg/kg의 용량의 토실리주맙을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0288] 29. 실시예 28에 따른 방법에 있어서, 상기 토실리주맙의 용량은 약 800 mg을 초과하지 않는다.

[0289] 30. 실시예 28 또는 29에 따른 방법에 있어서, 상기 토실리주맙의 용량은 24시간 내에 3회 용량을 초과하지 않는다.

[0290] 31. 실시예 28 내지 30 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 토실리주맙의 용량은 총 4회 용량을 초과하지 않는다.

[0291] 32. 실시예 24에 따른 방법에 있어서, 상기 항 사이토카인 제제는 토실리주맙 이외의 항 사이토카인 제제를 더 포함한다.

[0292] 33. 실시예 24에 따른 방법에 있어서, 상기 항 사이토카인 제제는 토실리주맙 이외의 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체를 더 포함한다.

[0293] 34. 실시예 24 내지 33 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 덱사메타손 또는 메틸프레드니솔론을 포함한다.

[0294] 35. 실시예 34에 따른 방법에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 덱사메타손이다.

[0295] 36. 실시예 35에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 12-24시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0296] 37. 실시예 36에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 12시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0297] 38. 실시예 35에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 6-12시간 마다 상기 대상체에게 약 20 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0298] 39. 실시예 38에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 6시간 마다 상기 대상체에게 약 20 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0299] 40. 실시예 34에 따른 방법에 있어서, 상기 코르티코스테로이드는 메틸프레드니솔론이다.

[0300] 41. 실시예 40에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 12시간 마다 상기 대상체에게 약 2 mg/kg 용량의 메

틸프레드니솔론을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0301] 42. 실시예 40에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 24시간 마다 상기 대상체에게 약 1-2 g 용량의 메틸프레드니솔론를 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0302] 43. 실시예 22 또는 23에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 면역 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0303] 44. 실시예 1 내지 43 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 용량의 상기 T 세포를 투여한 후 상기 대상체의 신경 독성을 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0304] 45. 실시예 44에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS), 파킨슨병, 길랭-바레(Guillain-Barré) 증후군, 면역 매개 척수염, 말초신경병증, 뇌신경 마비 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0305] 46. 실시예 45에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 ICANS를 포함하고, 여기서 상기 ICANS는 뇌병증, 실어증, 두통, 의식 상태 저하, 발작, 운동 소견(motor finding), 두개내압 상승(ICP), 뇌부종 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0306] 47. 실시예 46에 따른 방법에 있어서, 상기 ICANS는 초점성 또는 전신성 발작, 뇌파(EEG)의 비경련성 발작, 생명을 위협하는 장기 발작, 반복적인 임상 또는 전기 발작, 깊은 초점 운동 약화, 편마비, 부분적 마비, 신경영상 상의 국소 또는 부분 부종, 혼미, 혼수, 신경 영상 상의 미만성 뇌부종, 대뇌제거 또는 제피질 자세, 뇌신경 VI마비, 시각신경유두부종, 쿠싱 트라이애드 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0307] 48. 실시예 46 또는 47에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 2-3일간 지속하여 약 12-24시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0308] 49. 실시예 48에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 2-3일 또는그 이상 지속하여 약 12시간 마다 상기 대상체에게 약 10 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0309] 50. 실시예 46 또는 47에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 6시간 마다 상기 대상체에게 약 10-20 mg 용량의 덱사메타손을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0310] 51. 실시예 46 내지 50 중 어느 한 실시예에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 약 24시간 마다 상기 대상체에게 약 1-2 g/일 용량의 메틸프레드니솔론을 투여하는 단계를 포함한다.

[0311] 52. 실시예 46 내지 50 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 ICANS는 뇌부종을 포함한다.

[0312] 53. 실시예 52에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 과호흡 및 과삼투압 치료를 사용하는 단계를 포함한다.

[0313] 54. 실시예 46 내지 53 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 비진정성 항간질제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0314] 55. 실시예 54에 따른 방법에 있어서, 상기 비진정성 항간질제는 레비티라세탐이다.

[0315] 56. 실시예 45에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 파킨슨병을 포함한다.

[0316] 57. 실시예 56에 따른 방법에 있어서, 상기 파킨슨병은 파킨슨병 증상 또는 비파킨슨병 증상을 포함한다.

[0317] 58. 실시예 57에 따른 방법에 있어서, 상기 파킨슨병 증상 또는 상기 비파킨슨병 증상은 떨림, 운동완서, 불수의운동, 상동증, 자발적 움직임 상실, 마스크 얼굴, 무관심, 무감각, 피로, 강직, 정신운동 지연, 소자증, 난서증, 실행증, 무기력증, 혼동, 경면, 의식 상실, 지연 반사, 과잉 반사, 기억 상실, 연하 장애, 변실금, 낙상, 고릴라 자세, 셔플 보행, 근육 약화 및 소모, 운동 기능 장애, 운동 및 감각 상실, 무운동함구증, 전두엽 방출 징후 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0318] 59. 실시예 56 내지 58 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 파킨슨병을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함한다.

[0319] 60. 실시예 45에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 길랭-바레 증후군을 포함한다.

[0320] 61. 실시예 60에 따른 방법에 있어서, 길랭-바레 증후군은 길랭-바레 증후군의 밀러-피셔(Miller-Fisher)

변이체와 일치한 증상, 뇌병증, 운동 장애, 언어 장애, 다발신경근신경염 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0321] 62. 실시예 61에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 길랭-바레 증후군을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함한다.

[0322] 63. 실시예 45에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 면역 매개 척수염을 포함한다.

[0323] 64. 실시예 63에 따른 방법에 있어서, 면역 매개 척수염의 증상은 괄약근 조절 장애를 수반한 하지 또는 하복부의 감각저하를 포함한다.

[0324] 65. 실시예 63 또는 64에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 면역 매개 척수염을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함하고, 여기서 선택적으로, 상기 치료는 코르티코스테로이드 또는 면역 글로불린을 포함하며, 또한 여기서 선택적으로, 상기 방법은 상기 면역 글로불린을 정맥 투여하는 단계를 포함한다.

[0325] 66. 실시예 45에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 말초신경병증을 포함한다.

[0326] 67. 실시예 66에 따른 방법에 있어서, 상기 말초신경병증은 감각신경병증, 운동신경병증, 감각 운동신경병증 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0327] 68. 실시예 66 또는 67에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 말초신경병증을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함한다.

[0328] 69. 실시예 45에 따른 방법에 있어서, 상기 신경 독성은 뇌신경 마비를 포함한다.

[0329] 70. 실시예 69에 따른 방법에 있어서, 뇌신경 마비는 제3 뇌신경 마비, 제6 뇌신경 마비, 제7 뇌신경 마비 또는 양측 제7 뇌신경 마비를 포함한다.

[0330] 71. 실시예 69 또는 70에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 뇌신경 마비를 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함한다.

[0331] 72. 실시예 23에 따른 방법에 있어서, CRS는 혈구탐식성 림프조직구증(HLH) 또는 대식세포 활성화 증후군(MAS)을 포함하고, 여기서 HLH 또는 MAS의 증상은 저혈압, 미만성 폐포 손상을 수반한 저산소증, 응고병증, 혈구감소증, 신장 기능 장애를 포함하는 다발성 장기 기능 장애 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0332] 73. 실시예 72에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 HLH 또는 MAS를 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함한다.

[0333] 74. 실시예 1 내지 73 중 어느 한 실시예에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 CAR을 포함한 T 세포를 투여하기 전에 상기 대상체에게 림프구 고갈 화학 요법을 실시한 후 또는 CAR을 포함한 상기 용량의 T 세포를 투여한 후, 상기 대상체의 장기적 또는 재발성 혈구 감소증을 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0334] 75. 실시예 74에 따른 방법에 있어서, 상기 장기적 재발성 혈구 감소증은 장기적 호중구 감소증, 장기적 혈소판 감소증, 재발성 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증, 빈혈 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0335] 76. 실시예 1 내지 75에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 감염을 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0336] 77. 실시예 76에 따른 방법에 있어서, 상기 감염은 바이러스성, 세균성, 진균성 또는 불특정 병원체에 의한 감염이고, 여기서 선택적으로, 상기 감염은 폐농양, 패혈증, 폐렴, 기관지폐성 아스페르길루스증, 폐포차충 폐렴, CMV 대장염(HSV-1간염 수반), 진균성 동맥류, 뇌 아스페르길루스증 또는 COVID-19 감염을 포함한다.

[0337] 78. 실시예 76에 따른 방법에 있어서, 상기 감염은 열성 호중구 감소증 또는 지주막하 출혈을 유발한다.

[0338] 79. 실시예 76 내지 78 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 항미생물제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0339] 80. 실시예 79에 따른 방법에 있어서, 상기 항미생물제는 항생제이다.

[0340] 81. 실시예 80에 따른 방법에 있어서, 상기 항생제는 광범위항생제이다.

[0341] 82. 실시예 77에 따른 방법에 있어서, 상기 감염은 바이러스성이다.

[0342] 83. 실시예 82에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체에게 항바이러스 요법 또는 백신을 투여하는

단계를 포함한다.

[0343] 84. 실시예 1 내지 83에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 저감마글로불린혈증을 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0344] 85. 실시예 84에 따른 방법에 있어서, CAR을 포함한 상기 용량의 T 세포를 투여한 후, 저감마글로불린혈증은 약 500 mg/dL 미만의 실험실 IgG 수준을 포함한다.

[0345] 86. 실시예 84 또는 85에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 CAR을 포함한 상기 용량의 T 세포를 투여한 후, 상기 대상체에게 일정 용량의 정맥 면역 글로불린(IVIG)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0346] 87. 실시예 1 내지 86 중 어느 한 실시예에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 과민반응을 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0347] 88. 실시예 87에 따른 방법에 있어서, 상기 과민반응은 홍조, 흉부 불편감, 빈맥, 천명음, 떨림, 작열감, 아나필락시스 또는 그 임의의 조합을 포함한다.

[0348] 89. 실시예 87 또는 88에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 과민반응을 경감하기 위해 상기 대상체에게 투여 치료하는 단계를 포함한다.

[0349] 90. 실시예 1-89 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 방법은 상기 대상체의 2차 악성 종양를 치료하는 단계를 더 포함한다.

[0350] 91. 실시예 1-90 중 어느 하나에 따른 방법에 있어서, 상기 조성물은 디메틸설폭사이드 또는 덱스트란-40으로부터 선택된 부형제를 더 포함한다.

[0351] 92. 실시예 91에 따른 방법에 있어서, 상기 부형제는 디메틸설폭사이드이다.

[0352] 93. 실시예 92에 따른 방법에 있어서, 상기 부형제는 약 1%-10%의 디메틸설폭사이드이다.

[0353] 94. 실시예 93에 따른 방법에 있어서, 상기 부형제는 약 5%의 디메틸설폭사이드이다.

[0354] 95. 정맥 주입용 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품있어서, 상기 완제 의약품은 포장되고, 상기 포장은 라벨을 포함하며, 상기 라벨은 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 승인된 완제 의약품으로 식별하고, 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하는 데 사용되며, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0355] 96. 필요한 성인 환자의 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 치료하는 방법에 있어서, 상기 방법은 승인된 완제 의약품의 완제 의약품 라벨 중 상기 량 및 방식으로 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품을 투여하는 단계를 포함한다.

[0356] 97. 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함한 승인된 완제 의약품의 판매 방법에 있어서, 상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매하는 것을 포함하되, 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0357] 98. 실타캡타진 오토류셀 현탁액을 포함하는 완제 의약품의 판매 청약 방법에 있어서, 상기 방법은 이러한 완제 의약품을 판매 청약하는 단계를 포함하되, 이러한 완제 의약품의 기준 제품의 완제 의약품 라벨은 4가지 이상의 사전 요법 라인 후 재발되거나 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자를 치료하기 위한 설명서를 포함하고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0358] **구현예**

[0359] 본 명세서에 개시된 일부 실시예를 추가로 설명하기 위해 하기 구현예를 제공한다. 구현예는 개시된 실시예를 설명하기 위한 것일 뿐 한정하기 위한 것이 아니다.

[0360] **구현예 1: 실타캡타진 오토류셀**

[0361] B 세포 성숙 항원(BCMA, CD269 및 TNFRSF17이라고도 함)은 20킬로달톤의 III형 막 단백질로 종양 괴사 수용체 슈퍼패밀리의 일부이다. BCMA는 주로 B 계통 세포에서 높은 수준으로 발현되는 세포 표면 항원이다. 도 1은 다양한 면역 유래 세포에서의 BCMA의 발현을 보여준다. 비교 연구에 따르면, 대부분의 정상 조직에는 BCMA가 결핍되고 CD34 양성 조혈 줄기 세포에서 발현되지 않는다. BCMA는 B 세포 증식을 유도하는 2가지 리간드에

결합하고, B 세포 성숙 및 추후 형질 세포로의 분화에 핵심 작용을 한다. 선택적 발현 및 골수종 세포의 증식 및 생존에 대한 생물학적 중요성은 BCMA가 CAR-T 기반 면역 요법(실타캡타진 오토류셀)의 유망한 표적으로 되도록 한다.

[0362] 실타캡타진 오토류셀은 BCMA를 표적화하는 자가 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 요법이다. 실타캡타진 오토류셀 키메라 항원 수용체(CAR)는 친화력을 부여하도록 설계된 B 세포 성숙 항원(BCMA)을 표적화하는 2개의 VHH 도메인을 포함한다. 구축물은 **도 2**에 도시된다. 실타캡타진 오토류셀은 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 갖는 VHH도메인 및 SEQ ID NO: 4의 아미노산 서열을 갖는 VHH도메인을 포함한다.

[0363] **구현예 2: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법**

[0364] 여기서 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 대상체에서의 실타캡타진 오토류셀의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 하나의 1b-2상, 개방형 라벨, 멀티 센터 연구를 설명한다. 연구의 1b상 부분에서, 실타캡타진 오토류셀의 권장 2상 용량(RP2D)이 확인되었다. 2상에서, 1b상에서 구축된 RP2D로 대상체를 치료하였다. 연구의 2상 부분의 목적은 실타캡타진 오토류셀의 안전성 및 요능을 추가로 구축하는 것이다. 도 3은 실타캡타진 오토류셀 주입 전의 림프구 고갈 방안을 포함하는 연구 흐름도의 개략적인 설명을 보여준다.

[0365] 1차 분석은 마지막 대상체가 초기 용량의 실타캡타진 오토류셀을 받은 6개월 후에 수행되었다. 본 보고는 방안에서 지정된 1차 분석에 의해 생성되었다. 표 1에서 연구에 참여하는 대상체의 요약을 나열하였고, 여기서 백분율은 분석 세트에 참여한 모든 대상체 수를 분모로 하여 계산된다. 미국에서 총 113명의 대상체(1b상: 35명; 2상: 78명)가 등록(성분채집술)되었으며, 여기서 101명의 대상체(1b상: 30명; 2상: 71명)가 조건화 요법을 받았고, 97명의 대상체(1b상: 29명; 2상: 68명)가 실타캡타진 오토류셀 주입을 받았으며, 타깃화된 RP2D에서 상기 주입을 받았다. 이 97명의 대상체는 아래에서 제시된 모든 효능 및 안전성 분석의 기초가 되는 모든 치료 분석 세트를 구성하였다. 임상 종료 시, Kaplan-Meier 승법극한추정량에 기반하여, 모든 치료 분석 세트의 중앙 추적 지속 시간은 12.4개월이다. 표 2에서 상기 연구의 추적조사 시간 요약을 나열하였고, 최초 실타캡타진 오토류셀 주입 날짜(1일차)에 대한 추적조사 시간을 나열하였다.

[0366] 환자 집단은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자를 포함하도록 스크리닝되었고, 이러한 환자는 3개의 사전 라인 또는 이중 PI/IMiD로 치유되기 어렵고 PI, IMiD, 항-CD38에 사전에 노출되었으며, 여기서 PI는 프로테아좀 억제제이고, IMiD는 면역 조절 약물이다. 다른 가능한 약물은 알킬화제(ALKY)이다. 조건에 부합되는 환자 연령은 18세 이상이고, 국제골수종연구그룹(IMWG) 진단 기준에 따라 MM으로 진단되며, 기준선에서 질병을 측정할 수 있으며, 동부협력종양학회(ECOG)의 수행 능력 점수는 0, 1 또는 2이다. 연구한 1b상 부분에서 환자 집단의 인구통계학 및 질환 특성은 도 8에 도시된 바와 같다.

[0367] 조건에 부합되는 대상체는 성분채집술을 통해 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 수집하였다. 연구 등록은 성분채집술 당일로 정의되었다. 실타캡타진 오토류셀 약물 제품(DP)은 성분채집술에서 선택된 T 세포에 의해 생성되었다. 성분채집술 또는 생성에 실패한 대상체는 성분채집술을 다시 시도하도록 허용되었다.

[0368] 임상적으로 지시되는 경우(즉, 실타캡타진 오토류셀의 제조를 기다리는 동안 질환 안정성을 유지하기 위해), 가교 요법(성분채집술과 제1 용량 조건화 요법 사이의 항-형질 세포 유도 치료)이 허용되었다. 대상체의 임상 상태 및 CAR-T 제품의 사용 가능한 시간에 기반하여 추가 주기의 가교 요법을 고려하였다. 가교 요법은 사전에 대상체에 대해 적어도 안정적인 질환 반응을 생성한 단기 치료로 정의되었다.

[0369] 치료를 위한 안전 기준을 충족한 후, 대상체의 림프구 고갈을 구현하고 CAR-T 세포 증폭을 촉진하는 데 도움이 되기 위해 대상체에게 조건화 요법을 투여하였다. 림프구 고갈 방안은 3일간 지속하여 매일 시클로포스파미드 300 mg/m2 및 플루다라빈 30 mg/m2를 정맥 (IV) 투여하는 것을 포함한다. 실타캡타진 오토류셀 주입 전에 시클로포스파미드 300 mg/m2 및 플루다라빈 30 mg/m2는 시판 CAR-T 제품 Kymriah 및 Yescarta에서 사용되는 림프구 고갈 방안과 일치하다.

[0370] 조건화 요법 시작 5 내지 7일 후에, 도 4에 도시된 바와 같이, 1일차로 정의된 날부터 바이러스 형질도입을 통해 성분채집술 재료로부터 제조된 실타캡타진 오토류셀을 투여하였다. 실타캡타진 오토류셀 주입 약 1시간 전에, 대상체는 사전 투약을 받았다. 주입 전 코르티코스테로이드를 사용하지 않는다. 표 5에 주입 전 약물이 나열되었다. 주입 전 약물로 치료 후, 0.75 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg(범위: 0.5-1.0 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg)의 총목표 용량으로 단일 주입에서 실타캡타진 오토류셀 투여를 실시하고, 최대 총용량은 1.0 × 108개의 CAR 양성 생존 T 세포이다.

[0371] 1개 또는 2개의 냉동 보존된 환자 지정 주입 백에 일정 용량의 실타캡타진 오토류셀이 포함된다. 실타캡타진 오

토류셀의 해동 시간은 주입 시간과 조정되었다. 주입 시간을 사전에 확인하고 해동 시작 시간을 조정하여 환자가 준비되었을 때 주입을 위한 실타캡타진 오토류셀을 획득할 수 있다. 치료 주입을 위해 하나 이상의 백을 받는 경우, 한 번에 하나의 백을 해동하였다. 다음 백의 해동/주입은 이전 백이 안전하게 투여된 것으로 결정될 때까지 기다렸다.

[0372] 주입 후 기간은 1일차에 실타캡타진 오토류셀 주입 완료 후 시작하여 100일차까지 지속되었다. 101일차에 치료 후 기간을 시작하여 연구가 완료될 때까지 지속되었다(마지막 대상체가 초기 용량의 실타캡타진 오토류셀을 투여받은 후 2년으로 정의됨). **도 14**는 혈중 농도 측정을 통한 실타캡타진 오토류셀의 증폭 및 지속성을 요약한 것이다.

[0373] **구현예 3: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 효능 평가**

[0374] **표 6**에 요약된 IMWG에 따른 반응 기준을 사용하여, 상기 연구는 반응을 우열의 순서에 따라 엄격한 완전 반응(sCR), 완전 반응(CR), 매우 우수한 부분 반응(VGPR), 부분 반응(PR), 최소 반응(MR), 질병 안정 또는 질병 진행으로 분류하였다. 임상 연구 사이트 전체에서 질환 진행을 일관되게 기록하였다. IMWG 기반 반응 기준을 평가하기 위해 수행된 테스트는 하기와 같다.

[0375] ● 혈청 및 뇨액 중의 골수종 단백질 측정: 혈액 및 24시간 뇨액 샘플에서 다음 테스트를 사용한 골수종 단백질(M-단백질)의 측정: 혈청 정량 Ig, 혈청 단백질 전기영동(SPEP), 혈청 면역고정 전기영동, 혈청 FLC 측정(CR/sCR가 의심되는 대상체 및 혈청 FLC 질환만 앓고 있는 대상체에 대한 각각의 질환 평가), 전기영동에 의한 24시간 뇨액 M-단백질 정량(UPEP), 뇨액 면역고정 전기영동, 혈청 β2-마이크로글로불린. 적어도 한 번의 반복 연구를 통해 실험실 테스트 중 하나에 기반한 질환 진행을 입증하였다. 질환 진행이 확인될 때까지 CR로부터 재발을 넘어 질환 평가를 계속하였다. 스크리닝 시 그리고 그 후 CR가 의심될 때(혈청 또는 24시간 뇨액 M-단백질 전기영동[SPEP 또는 UPEP를 통해]이 0이거나 또는 정량화할 수 없는 경우) 혈청 및 뇨액 면역고정과 혈청 유리 경쇄(FLC) 측정이 수행되었다. 경쇄 다발성 골수종 대상체의 경우, 혈청 및 뇨액 면역고정 시험을 일상적으로 수행하였다.

[0376] *?* 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘: 입증된 질환 진행이 발생할 때까지 알부민에 대해 보정된 혈청 칼슘의 계산을 위한 혈액 샘플을 수집하고 분석하며; 고칼슘혈증(보정된 혈청 칼슘 > 11.5 mg/dL [> 2.9 mmol/L])의 발전은 다른 원인으로 인한 것이 아닌 경우 질병 진행 또는 재발을 나타낼 수 있다. 칼슘은 알부민에 결합하고, 결합되지 않은(유리) 칼슘만이 생물학적 활성을 가지며; 따라서, 비정상적인 알부민 수준에 맞게 혈청 칼슘 수준을 조절("보정된 혈청 칼슘")해야 한다.

[0377] ● 골수 검사: 임상 평가를 위해 골수 흡인 또는 생검을 수행하였다. 바이오마커 평가를 위해 골수 흡인을 수행하였다. 임상 병기 분류(형태학, 세포유전학 및 면역조직화학 또는 면역 형광 또는 유세포 분석법)를 수행하였다. 골수 흡인물의 일부에 대해 면역 표현형 분석을 수행하고 BCMA, CD138 양성 다발성 골수종 세포 중의 체크포인트 리간드 발현 및 T 세포 상의 체크포인트 발현을 모니터링하였다. 가능한 경우, CR 및 sCR와 질환 진행을 확인하기 위해 골수 흡인도 수행하였다. 이 밖에, 미세 잔존 질환(MRD) 음성이 다발성 골수종 치료에서 PFS 및 OS의 잠재적 대체물로 평가되기 때문에, 골수 흡인물 DNA에 대해 차세대 시퀀싱(NGS)을 사용하여 대상체의 MRD를 모니터링하였다. 기준선 골수 흡인물을 사용하여 골수종 클론을 정의하고, 치료 후 샘플을 사용하여 MRD 음성을 평가하였다. 제1 용량의 조건화 요법 전(≤ 7일)에 신선한 골수 흡인물을 수집하였다.

[0378] ● 골격 조사: 스크리닝 단계 중에 골격 조사(두개골, 전체 척추, 골반, 흉부, 상완골, 대퇴골 및 연구자에 의해 질환과 관련된 것으로 의심되는 임의의 다른 골격 포함)를 수행하고, IV 조영을 사용하지 않고 X선 활영(“X선”) 또는 저선량 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캔을 통해 평가하였다. CT 스캔을 사용하는 경우, 진단 품질을 갖는다. 실타캡타진 오토류셀 주입 후 및 질환 진행이 확인되기 전에, 증상 기반의 임상적 지시의 유무와 관계없이 X선 또는 CT 스캔을 부분적으로 수행하여 반응 또는 진행을 기록하였다. 자기 공명 영상(MRI)은 뼈 질환 평가에 허용 가능한 방법이고, 적절한 경우 포함되며; 그러나, 골격 조사를 대체하지 않았다. 완전한 골격 조사 외에도 스크리닝 시 방사선 핵종 뼈 스캔을 사용하는 경우 두 가지 방법을 사용하여 질환 상태를 기록하였다. 이러한 테스트는 동시에 수행되었다. 방사성 핵종 뼈 스캔은 완전한 골격 조사를 대체하지 못할 수 있다. 대상체가 뼈 변화로 인한 통증 증상으로 나타나는 질환 진행을 보이는 경우, 대상체가 경험하는 증상에 따라 골격 조사 또는 기타 방사선 사진을 통해 질환 진행을 기록하였다. 방사선학적 조사에서 질환 진행에 대한 명확한 진단이 나온 경우, 반복적인 확증 X 선을 반드시 수행할 필요가 없는 것으로 간주된다. 변화가 명확하지 않은 경우, 1주 내지 3주 이내에 반복적인 X선을 수행하였다.

[0379] ● 골수외 형질세포종의 문서화: 제1 용량의 조건화 요법 전에 ≤ 14일에 공지된 골수외 형질세포종의 부위를 기록하였다. 임상 검사 또는 MRI를 사용하여 질환의 골수외 부위를 기록하였다. IV 조영 사용에 대한 금기사항이 없는 경우 CT 스캔 평가는 허용 가능한 대체 방안으로 간주된다. 골수외 형질세포종의 크기를 기록하기 위한 양전자 방출 단층 촬영 스캔 또는 초음파 테스트는 허용되지 않았다. 그러나, PET/CT 융합 스캔의 CT 부분이 충분한 진단 품질을 갖는 경우, PET/CT 융합 스캔은 골수외 형질세포종의 기록에 선택적으로 사용되었다. 형질세포종 병력이 있는 모든 대상체의 경우, 또는 제1 용량의 조건화 요법 전 ≤ 14일에 임상적으로 지시된 경우, 임상 검사 또는 방사선학적 영상을 통해 골수외 형질세포종을 평가하였다. 형질세포종 병력이 있는 대상체 또는 치료 기간에 임상적으로 지시된 다른 대상체에 대해, 확진된 CR 또는 확진된 질환 진행이 발생할 때까지 4주마다(신체 검사를 위한) 골수외 질환의 측정 가능한 부위의 부분적 평가, 측정 또는 감정을 수행하였다. 방사선학적 평가만 수행하는 경우, 12주마다 골수외 형질세포종의 평가를 수행하였다. 조사되거나 절제된 병변은 측정할 수 없는 것으로 간주되고 질환 진행에 대해서만 모니터링하였다. VGPR 또는 PR/최소 반응(MR)에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 반드시 각각 90% 이상 또는 적어도 50% 감소해야 하고, 반드시 새로운 형질세포종이 발생하지 말아야 한다. 질환 진행에 부합되기 위해, 기존 골수외 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 단축 > 1 cm의 이전 병변의 최장 직경은 반드시 적어도 50% 증가해야 하거나, 반드시 새로운 형질세포종이 발생해야 한다. 존재하는 모든 골수외 형질세포종이 보고되지 않았지만 보고된 형질세포종의 수직 직경의 곱의 합이 적어도 50% 증가한 경우, 질환 진행 기준에 부합된다.

[0380] 연구 치료가 면역고정 측정을 간섭하는 것으로 결정되는 경우, CR은 면역고정 시 다발성 골수종과 관련된 원시 M-단백질의 소실로 정의되고, CR의 측정은 연구 치료에 부차적인 관련 없는 M-단백질의 영향을 받지 않는다.

[0381] 연구 종점(예를 들어 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가)은 하기와 같다.

[0382] ● 차세대 시퀀싱(clonoSEQ 버전 2.0)(Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA, USA)을 사용하여, 기준선, 28일차, 6개월, 12개월, 18개월 및 24개월 추적조사에서 완전 반응이 의심되는 환자에서 MRD를 평가한 다음, 연구에 남아 있는 환자의 질환 진행까지 12개월마다 평가하였다. 하기 샘플에서 MRD 음성을 평가하고, 이러한 샘플은 보정 또는 품질 관리를 통과하며, 10^{-5}의 테스트 임계값으로 평가하기에 충분한 세포를 포함한다. 6개월 12개월 추적조사 시 MRD 음성률을 추정하여 MRD 음성 상태의 지속성을 평가하였다.

[0383] ● 임상적 이득률(CBR)은 IMWG 기준에 따라 MR 또는 더 나은 반응(sCR + CR + VGPR + PR + MR)을 달성한 대상체 비율로 정의된다.

[0384] ● 전체 반응률(ORR)은 IMWG 기준에 따라 PR 또는 더 나은 반응(sCR + CR + VGPR + PR) 달성한 대상체 비율로 정의된다.

[0385] ● VGPR 또는 더 나은 반응의 반응율은 IMWG 기준에 따라 VGPR 또는 더 나은 반응(sCR + CR + VGPR)을 달성한 대상체 비율로 정의된다.

[0386] ● 반응 지속 시간(DOR)은 반응자(PR 또는 더 나은 반응을 가짐)에서 반응(PR 또는 더 나은 반응)의 초기 기록 날짜부터 진행성 질환(예를 들어 IMWG 기준에서 정의된)에 대한 첫 번째 기록 증거가 있는 날짜까지 계산되었다. 양성 면역고정 또는 미량 M-단백질에 의한 CR로부터의 재발은 질환 진행으로 간주되지 않는다. 질환 진행이 확인될 때까지 CR로부터 재발을 넘어 질환 평가를 계속하였다.

[0387] ● 반응 시간(TTR)은 실타캡타진 오토류셀의 초기 주입 날짜와 대상체가 PR 또는 더 나은 반응의 모든 기준을 충족한 최초 효능 평가 사이의 시간으로 정의된다.

[0388] ● 무진행 생존(PFS)은 실타캡타진 오토류셀의 초기 주입 날짜부터 질환 진행(예를 들어 IMWG 기준에서 정의된)의 최초 기록 날짜, 또는 임의의 원인으로 인한 사망 날짜(먼저 발생한 날짜를 기준으로)까지의 시간으로 정의된다.

[0389] ● 전체 생존기간(OS)은 실타캡타진 오토류셀의 초기 주입 날짜부터 대상체의 사망 날짜까지 측정한 것이다.

[0390] ORR의 경우, 반응률 및 이의 95% 정확한 신뢰 구간(CI)은 이항분포에 기반하여 계산되었고, 신뢰 구간의 하한이 30%를 초과하면 귀무 가설을 기각하였다. VGPR 또는 더 나은 반응의 반응률, DOR, PFS 및 OS의 분석은 ORR와 동일한 컷오프에서 수행되었다. Kaplan-Meier 방법을 사용하여 이벤트 발생 시간의 효능 종점(DOR, PFS 및 OS)을 추정하였다. DOR의 분포(중앙값 및 Kaplan-Meier 곡선)는 Kaplan-Meier 추정치를 사용하여 제공되었다. OS,

PFS 및 TTR에 대해 유사한 분석을 수행하였다.

[0391] **구현예 4: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 안전성 평가**

[0392] CRS 및 CAR-T 세포 관련 신경 독성(예를 들어 ICANS)을 제외하고 미국 국립암연구소 이상반응표준용어기준(NCI-CTCAE 버전 5.0)에 따라 이상반응을 추적조사, 보고 및 등급화하였다. CRS는 표 7에 요약된 ASTCT 합의 등급화에 따라 평가된다. 첫 번째 CRS 징후(예를 들어 발열)가 나타났을 때, 대상체는 평가를 위해 즉시 입원하였다. 다른 발열 원인이 제거되었을 때, 토실리주맙 개입은 발열 증상이 나타난 대상체를 치료하는 데 적절하게 사용되었다. 토실리주맙은 중증 CRS 고위험의 대상체의 조기 치료(예를 들어, 높은 기준선 종양 부하, 조기 발열 시작 또는 대증 치료 24시간 후 지속 발열)에 적절하게 사용되었다. 사이토카인을 표적화하는 다른 단일클론 항체(예를 들어, 항-IL1 및/또는 항-TNFα)는 특히 토실리주맙에 반응하지 않는 CRS의 경우에 선택적으로 사용되었다.

[0393] CAR-T 세포 관련 신경 독성(예를 들어 ICANS)은 ASTCT 합의 등급화를 사용하여 등급화하며, 표 8에 요약되었다. 또한이상반응, CRS(예를 들어 발열, 저혈압) 및 ICANS(예를 들어 의식 수준 저하, 간질)의 모든 개체 증상은 개체으로 획득되고, CTCAE 기준에 따라 등급화하였다. CRS와 일시적으로 연관되지 않은 신경 독성, 또는 ICANS에 부합되지 않은 임의의 다른 신경계 이상반응은 CTCAE 기준에 따라 등급화하였다. NCI CTCAE 버전 5.0에 나열되지 않은 임의의 이상반응 또는 심각한 이상반응은 연구자의 임상 판단에 따라 하기와 같은 기준 등급을 사용하여 등급화하였다.

[0394] ● 1등급: 경증; 무증상 또는 경미한 증상; 임상적 또는 진단적 관찰만; 개입이 지시되지 않는다.

[0395] ● 2등급: 중등도; 최소, 국소 또는 비침습적 개입이 지시되고; 연령에 적합한 일상 생활의 도구 활동을 제한한다.

[0396] ● 3등급: 중증 또는 의학적으로 유의하지만 즉시 생명을 위협하지 않고; 입원 또는 입원 시간 연장이 지시되며; 장애이고; 자가 관리의 일상 생활 활동을 제한한다.

[0397] ● 4등급: 생명을 위협하는 결과; 긴급 개입이 지시된다.

[0398] ● 5등급: 이상반응과 관련된 사망.

[0399] 독립평가위원회(IRC)의 평가에 기반하여, 중앙 추적조사 시간이 12.4개월인 경우, 모든 치료 분석 세트에서 반응자의 반응 및 반응 지속 시간은 **도 5**에 도시된 바와 같다. **표 9**에는 모든 치료 분석 세트 중 대상체의 전체 최상의 반응이 요약되었다. 모든 치료 분석 세트에서, IRC 평가에 기반하여, 94명의 대상체(96.9%)가 PR 또는 더 나은 반응의 반응을 달성하고, 65명의 대상체(67.0%)가 완전 반응(CR) 또는 더 나은 반응을 달성하며, CBR은 96.9%였다. 다음 실타캡타진 오토류셀에 의해 유도된 심층적이고 지속적인 반응을 보여준다: VGPR 또는 더 나은 반응의 비율은 92.8%이고 CR 또는 더 나은 반응의 비율은 67.0%이며, 임상 컷오프 시간의 중앙 추적조사 시간 12.4개월에 중앙 DOR에 도달하지 못하였다. 하기 요약은 실타캡타진 오토류셀 효능의 지표를 평가하기 위해 사용된다.

[0400] ● 종양 부하 감소: 100%의 대상체는 종양 부하가 감소되었다. **도 10**은 1b-2상 연구 중 환자 종양 부하 경감 그래프를 보여준다.

[0401] ● 전체 반응률(ORR): 96.9%의 대상체는 전체 반응을 갖고, 95% 정확한 CI(91.2%, 99.4%)를 갖는다. **도 11**은 1b-2상 연구 중 환자 ORR의 요약을 보여준다.

[0402] ● VGPR 또는 더 나은 반응: 90명 대상체(92.8%의 대상체)는 VGPR(매우 우수한 부분 반응) 또는 더 나은 반응에 도달하였다.

[0403] ● 반응 지속 시간(DOR): 95% CI(15.9, NE) 월수로 중앙 DOR에 도달하지 못하고; 9개월 및 12개월에 반응자가 반응을 유지할 확률은 각각 80.2%(95% CI: 70.4%, 87.0%) 및 68.2%(95% CI: 54.4%, 78.6%)였다. **도 6**은 모든 치료 분석 세트 중 모든 반응자의 DOR의 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, **표 10**에는 모든 치료 분석 세트 중 모든 반응자의 DOR이 요약되었다. **도 13**은 1b-2상 연구 중 환자 DOR의 그래프를 보여준다.

[0404] ● 반응 시간(TTR): 최초 반응(PR 또는 더 나은 반응)의 중앙 시간 및 최상의 반응의 중앙 시간은 각각 0.95 및 2.56개월이었다.

[0405] ● 무진행 생존(PFS): 95% CI(16.79, NE) 월수로 중앙 PFS에 도달하지 못하고; 9개월 및 12개월 PFS율

(95% CI)은 각각 80.3%(70.9%, 87.0%) 및 76.6%(66.0%, 84.3%)였다. **표 11**에는 모든 치료 분석 세트 중의 PFS 요약이 나타내어 있다.

[0406] ● 전체 생존기간(OS): 임상 종료 시간에, 14명의 대상체(14.4%)가 사망하였다. 9개월 및 12개월 총 생존율(95% CI)은 각각 90.7%(82.8%, 95.0%) 및 88.5%(80.2%, 93.5%)였다. **도 7**은 모든 치료 분석 세트에 기반한 OS의 Kaplan-Meier 플롯을 보여주고, **표 12**에는 모든 치료 분석 세트에 기반한 OS가 요약되었다.

[0407] ● 평균 잔존 질환(MRD) 음성률(10^{-5}의 감도 수준에서): MRD 음성률은 54.6%(95% CI: 44.2%, 64.8%)이고, 33명(34.0%)의 대상체는 MRD 음성 CR/sCR을 달성하였다. **표 13**은 모든 치료 분석 세트의 모든 대상체의 골수에서 10^{-5}에서의 전체 MDR 음성률 요약을 나타내고, **표 14**는 모든 치료 분석 세트에서 10^{-5}에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체의 전체 MDR 음성률 요약을 나타낸다. 평가 가능한 샘플은 보정 및 품질 관리를 통과한 샘플이고, 각 테스트 임계값에서 평가하기 위한 충분한 세포를 포함한다. **도 12** 및 **도 15**는 1b-2상 연구 중 환자 MRD의 요약을 보여준다.

[0408] 실타캡타진 오토류셀은 CAR-T 요법의 작용 메커니즘과 일치한 안전성 특징을 갖는 것으로 결정된다. **도 9**는 1b-2상 시험에서 이상반응의 요약을 보여준다.

[0409] ● CRS: CRS의 CAR-T 세포 관련 이상반응은 흔하지만(94.8%), 대부분은 낮은 등급이다. ASTCT 합의 등급 시스템을 통해 평가되고, 모든 등급의 CRS는 92명의 대상체(94.8%)에 대해 보고되었다. CRS 지속 시간 97일의 대상체로부터 발생한 1건(1.1%)의 치명적인 이벤트를 제외하고 모든 CRS 이벤트는 회복되었다. **표 15** 및 **도 16**은 모든 치료 분석 세트 중 치료 긴급 CRS 이벤트의 요약을 보여준다. **도 17-19**는 모든 환자에서 관찰된 다양한 CRS 단백질 마커의 그래프 및 요약을 보여준다.

[0410] ● 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS): ASTCT 합의 등급 시스템을 통해 평가되고, 모든 등급의 ICANS는16명(16.5%)의 대상체에 대해 보고되었다. 모든 이벤트는 회복되었다. **표 16**은 모든 치료 분석 세트에서 실타캡타진 오토류셀 주입 후 발병한 ICANS의 요약을 나타낸다.

[0411] ● 혈구감소증: 림프구감소증, 호중구감소증, 혈소판감소증을 포함한 3등급 또는 4등급 혈구감소증은 주입 후 기간에 흔하지만, 이러한 이벤트의 대부분은 60일차에 회복되었다. 실타캡타진 오토류셀 주입 후 첫 100일 동안 96명(99.0%), 95명(97.9%) 및 60명(61.9%)의 대상체는 각각 3등급 또는 4등급 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증을 앓았다. 60일차에, 88명(90.7%), 85명(87.6%) 및 41명(42.3%)의 대상체는 각각 림프구감소증, 호중구감소증 및 혈소판감소증에 대한 초기 3등급 또는 4등급 이벤트에서 2등급 또는 그 이하로 회복되었다. **표 17**은 모든 치료 분석 세트에서 실타캡타진 오토류셀로 치료한 후의 혈구감소증의 요약을 나타낸다.

[0412] 결론적으로, 실타캡타진 오토류셀의 단일 약제 및 1회 주입은 96.9%의 ORR 및 1개월 미만의 빠른 개시 반응을 포함하여 사전 치료된 대량의 환자 집단에서 전례 없는 임상 활성을 입증하였다.

[0413] **구현예 5: 중앙 추적조사 시간 18개월의 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 평가 결과**

[0414] 상기 분석까지, 97명의 환자가 실타캡타진 오토류셀 주입을 받았다(중앙 투여 용량은 0.71 × 106이고; 범위는 0.51 × 106-0.95 × 106개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg임). 기준선 세포유전학적 데이터를 갖는 91명의 환자 집단에서, 23명의 환자(23.7%)는 del17p(19.6%), t(4;14)(3.1%) 및/또는 t(14;16)(2.1%)을 포함하여 적어도 하나의 염색체 이상이 존재하는 고위험 세포유전학적 특징을 갖는다. 평가 가능한 골수 생검 및/또는 흡인 샘플을 갖는 96명의 환자에서, 절반을 초과하는 환자(60.4%)는 낮은 질환 부하(≤ 30개의 형질 세포)를 갖고, 21.9% 환자는 높은 질환 부하(≥ 60개의 형질 세포)를 가지며, 17.7% 환자는 중간 질환 부하(> 30 내지 < 60개의 형질 세포)를 갖는다. 19.6% 환자는 스크리닝 시 형질세포종이 검출되었다.

[0415] 표 18-26 및 **도 20-23**은 중앙 추적조사 시간이 18개월인 각 종 안전성/효능 매개변수를 상세하게 설명하였고, 이하에 이러한 매개변수가 요약되었다.

[0416] **효능**

[0417] ● 18개월의 중앙 추적조사 시, ORR은 97.9%(95% CI, 92.7-99.7)이고, sCR률은 80.4%이며, VGPR률은 14.4%이고, PR률은 3.1%였다(표 1).

[0418] ● 최초 반응의 중앙 시간은 1개월(범위, 0.9-10.7)이고, 최상의 반응의 중앙 시간은 2.6개월(범위, 0.9-

15.2)이며, CR 또는 더 나은 반응의 중앙 시간은 2.6개월(범위, 0.9-15.2)이었다.

[0419] ● 전체 집단의 중앙 DOR은 21.8개월(95% CI, 21.8-추정 불가능)이고, sCR 환자에서 도달하지 못하였다.

[0420] ● 모든 환자의 중앙 PFS는 22.8개월(95% CI, 22.8-추정 불가능)이고, sCR 환자에서 도달하지 못하였다(도 20). 모든 환자 및 sCR환자의 18개월 PFS율은 각각 66.0%(95% CI, 54.9-75.0) 및 75.9%(95% CI, 63.6-84.5)였다.

[0421] ● 모든 환자에서의 18개월 OS율은 80.9%(95% CI, 71.4-87.6)였다(도 20).

[0422] ● MRD를 평가할 수 있는 61명의 환자에서, 91.8%는 10^{-5} 임계값에서 MRD 음성 상태를 달성하였다. 44.3%(27/61) 환자의 MRD 음성은 ≥ 6개월 지속되고, 18%(11/61) 환자는 ≥ 12개월 지속되었다.

[0423] o MRD ≥ 6개월 및 ≥ 12개월 지속된 환자의 18개월 PFS율은 각각 96.3%(95% CI, 76.5-99.5) 및 100%였다.

[0424] ● 모든 서브그룹에 걸쳐 ORR은 일관되게 높고(범위, 95.1%-100%), 3가지의 사전 요법 라인으로 치료한 환자(100%[95% CI, 80.5-100]), 고위험 세포 유전학적 특성을 갖는 환자(100%[95% CI, 85.2-100]), 높은 질환 부하의 환자(≥60%골수 형질 세포; 95.2%[95% CI, 76.2-99.9]) 및 형질세포종 환자(100.0%[95% CI, 82.4-100])를 포함한다(표 2). MRD를 평가할 수 있는 모든 환자 서브그룹의 MRD 음성률(임계값, 10^{-5})은 80%-100%였다.

[0425] ● ORR 및 MRD 음성의 일관된 이점에도 불구하고, 특정 서브그룹에 다른 효능 결과가 유지되지 않았다.

[0426] ● ISS III기 환자는 낮은 중앙 DOR(13.8개월[95% CI, 5.1-추정 불가능]), 18개월 PFS율(34.3%[95% CI, 9.4-61.6]) 및 18개월 OS율(48.2%[95% CI, 20.8-71.2])을 갖고, 기준선에서 형질세포종을 갖는 환자는 낮은 중앙 DOR(6.8개월[4.0-추정 불가능]), 18개월 PFS율(46.8%[95% CI, 23.7-67.0]) 및 18개월 OS율(64.5%[95% CI, 35.6-83.0])을 갖는다.

[0427] ● 높은 종양 부하(≥ 60% 골수 형질 세포)의 환자는 낮은 18개월 PFS율(50.6%[95% CI, 27.5-69.9]) 및 18개월 OS율(71.4%[95% CI, 47.2-86.0])을 갖는다.

[0428] ***안전성***

[0429] ● 실타캡타진 오토류셀로 치료된 환자에서 긴 추적조사 지속 시간에서 새로운 안전성 신호가 관찰되지 않았다.

[0430] ● 가장 흔한(≥ 25%) 3/4등급 치료-긴급 AE(TEAE)는 호중구감소증(94.8%), 빈혈(68.0%), 백혈구감소증(60.8%), 혈소판감소증(59.8%) 및 림프구감소증(49.5%)이다(표 3).

[0431] ● 가장 흔한 3/4등급 비혈액학적 TEAE는 저인산혈증(7.2%), 피로(5.2%) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 증가(5.2%)이다(표 3).

[0432] ● 94.8%(n = 92)의 환자(94.6%는 1/2등급)에서 CRS가 보고되고, 중앙 발병 시간은 7일(범위: 1-12이며), 중앙 지속 시간은 4일(범위: 1-97)이었다. 92명의 환자 중 91명이 CRS가 14일 이내에 완화되고; 5등급 CRS 및 혈구탐식성 림프조직구증가증이 있는 한 환자는 연장된 4등급 CRS의 후유증 후 99일차에 사망하였다.

[0433] ● 1차 분석과 비교하여, 연장된 추적조사에서 새로운 신경 독성 이벤트가 보고되지 않았고, 새로운 신경인지 TEAE 사례도 확인되지 않았다.

[0434] ● 1명의 진행성 질환 환자는 실타캡타진 오토류셀로 재치료하고; 환자는 재치료 후 질환이 안정적(컴퓨터 알고리즘에 따라)이며, 치료와 관련된 신경 독성이 발생하지 않았다.

[0435] 본 명세서에 설명된 실타캡타진 오토류셀 시험의 이러한 연장된 추적조사은 실타캡타진 오토류셀이 RRMM 환자에서 6개의 사전 요법의 중앙값으로 18개월 동안 임상적 이점을 유지하고, 이러한 환자는 새로운 안전성 신호 없이 관리 가능한 부작용 특징을 경험했음을 나타낸다. 추가적인 6개월의 추적조사 기간에 높은 ORR(97.9%)를 유지하였다. 심층적이고 지속적인 반응이 관찰되었고, 여기서 80.4% 환자는 sCR을 보였다. 91.8%의 평가 가능한 환자에서도 MRD 음성이 유지되었고, 6-12개월 동안 지속되었다. 여러 사전 요법 라인에 노출된 환자를 포함하여 MRD 음성이 다양한 질환 배경에 걸쳐 장기적 생존 결과를 개선하는 데 예후 가치가 있다는 증거를 감안할 때 MRD 음성 상태의 지속성 평가는 특히 중요하다.

[0436] 실타캡타진 오토류셀을 18개월 동안 추적조사한 결과 새로운 안전성 신호가 발견되지 않았다. 가장 자주 보고된 TEAE는 1차 분석에서 보고된 실타캡타진 오토류셀의 부작용 특징과 일치하였다. 새로운 신경 독성 이벤트가 보고되지 않았고, 새로운 운동 및 신경 인지 TEAE 사례가 관찰되지 않았다.

[0437] 결론적으로, 본 명세서에 기재된 추적조사 시간이 더 긴 실타캡타진 오토류셀 시험 데이터는 삼중 클래스의 노출된 RRMM 환자에서 실타캡타진 오토류셀의 현저한 임상적 이점을 입증하였다.

[0438] **구현예 6: 환자 서브그룹 중 실타캡타진 오토류셀 치료 방법의 평가 결과**

[0439] 다음으로, 1b-2상 실타캡타진 오토류셀 임상 시험에서 상이한 환자 서브그룹에서 실타캡타진 오토류셀의 효능 및 안전성을 평가하였다. 조건에 부합되는 환자는 다발성 골수종(MM)이 있고 적어도 3개의 사전 방안을 받았거나 프로테아좀 억제제(PI) 및 면역 조절 약물(IMiD) 이중으로 치유되기 어려우며, PI, IMiD 및 항-CD38 항체를 받았다. 성분채집술 후, 가교 요법이 허용되었다. 환자는 림프구 고갈(300 mg/m2 시클로포스파미드, 30 mg/m2 플루다라빈, 매일, 총 3일) 5-7일 후 단일 실타캡타진 오토류셀 주입(타깃 용량: 0.75 × 106개의 CAR+생존 T 세포/kg; 범위 0.5-1.0 × 106)을 받았다. 주요 목적은 실타캡타진 오토류셀의 안전성을 특성화하여 권장된 2상 용량(1b상)을 확인하고 효능(2상)을 평가하는 것이다. Lee 등(Blood 2014)은 사이토카인 방출 증후군(CRS)을 등급화하고, 이상반응표준용어기준(CTCAE) v5.0(1b상)에 따라 신경 독성을 등급화하였다. CRS 및 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS)은 미국 이식 및 세포 요법 학회(ASTCT) 기준에 따라 등급화(2상)되었다. 본 명세서에서, Lee 등 및 CTCAE v5.0은 CRS 및 ICANS의 ASTCT에 각각 매핑되었다. 기준선(BL) 특징에 따라 연령이 65세 이상, 흑인/아프리카계 미국인, 3가지의 사전 요법 라인(LOT), 4가지 이상의 사전 LOT, 삼중 불응성이고, 오중 약물 불응성이며, 기준 및 고 위험 세포 유전학, 국제 병기 분류 시스템 III기, 골수 형질 세포(≤ 30%, > 30 내지 < 60%, 및 ≥ 60%), BCMA 종양 발현(<중앙 , ≥중앙) 및 형질세포종의 존재(뼈 기반 및 골수외)의 서브그룹에서 효능 및 안정성을 평가하였다.

[0440] 표 28-32 및 도 24-27은 중앙 추적조사 시간이 18개월에서 분석한 다양한 서브그룹의 각 종 안전성/효능 매개변수를 상세하게 설명하였다. 이러한 파라미터도 아래에 요약되어 있다.

[0441] 상기 서브그룹 분석에서, 18개월의 중앙 추적조사 시간에, 전체 집단 중의 97명의 환자(58.8% 남성; 중앙 연령, 61세[범위 43-78]; 진단부터 등록까지의 중앙 시간은 5.9년[1.6-18.2])는 실타캡타진 오토류셀을 받았다. 효능 결과는 전체 집단과 상당하고, 모든 평가된 서브그룹에서 ORR은 일관되게 높으며(범위 95.1%-100%; 표), 고위험 세포 유전학, ISS III기 MM, BL골수 세포 ≥60% 및 BL형질세포종을 갖는 서브그룹을 포함한다. 중앙 DOR 및 중앙 PFS는 전체 집단과 일치하거나 대부분의 서브그룹이 도달하지 못하였고, ISS III기 및 BL 형질세포종 등 고위험 질환 환자 집단에서 더 낮았다(표). 모든 서브그룹에서, 10-5 임계값에서 MRD를 평가할 수 있는 대부분의 환자(80%-100%)는 MRD 음성을 구현하였다. 18개월 PFS 및 OS율은 대부분의 서브그룹 중의 전체 집단과 일치하였다. 이러한 개선은 발생률이 낮음에도 불구하고 고위험 질환 환자에서 구현되었다(표). 다양한 서브그룹에서 CRS, ICANS 및 기타 CAR T 세포신경 독성(ICANS으로 보고되지 않은 이벤트[즉, CRS 및 ICANS에서 회복된 후 일정 시간 후 발병])의 발생율은 전체 집단과 일치하고, 새로운 안전 신호가 없었다.

[0442] 18개월의 중앙 추적조사에서, 실타캡타진 오토류셀의 단일 주입은 본 명세서에 따른 모든 평가된 예후가 좋지 않은 고위험 환자 서브그룹에서 심층적이고 지속적인 반응을 생성하였다. 다양한 서브그룹에 걸쳐, 고위험 세포 유전학, ISS III기 MM, BL골수 세포 ≥60% 및 BL 형질세포종 환자를 포함한 90%-100%의 환자가 ORR을 구현하였다. 서브그룹에 걸친 실타캡타진 오토류셀의 안전성 특징은 전체 집단과 일치하고, 새로운 안전성 신호가 없었다.

[0443] **구현예 7: 실타캡타진 오토류셀 치료 방법과 의사의 선택 치료의 비교**

[0444] 구현예 2-4(위와 같음)에 설명된 바와 같이, 실타캡타진 오토류셀은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종(“RRMM”) 환자에서 유효하고 안전하며, 이러한 환자는 삼중 클래스에 노출되었다(면역 조절 약물, 프로테아좀 억제제 및 항-CD38단일클론 항체에 노출됨). 상기 적용증은 명확한 케어 기준이 없고, 실타캡타진 오토류셀 및 기타 관련 치료를 평가하는 직접적인 직접 대면 시험이 부족하기에, 실타캡타진 오토류셀과 현재 임상 관행에서 사용되는 치료(즉 의사의 치료 선택(“PCT”)) 간의 간접 치료 비교(ITC)를 실시하였다. 간단히 말해서, ITC를 병합하여 삼중 클래스 노출 RRMM 환자에서 실타캡타진 오토류셀과 PCT를 평가하여 전체 생존기간(“OS”) 및 무진행 생존(“PFS”)의 단일 요약 효과 추정치를 획득하는 메타 분석을 수행하였다.

[0445] OS 및 PFS에 대한 실타캡타진 오토류셀과 PCT의 비교 유효성을 검사하는 ITC가 포함되었다. 도 28은 ITC분석을 위한 비교군의 선택을 요약한 것이다. PCT에 관한 데이터는 (i) Flatiron 데이터베이스, 주로 미국 커뮤니티 기

반 다발성 골수종 레지스트리, (ii) 3개 글로벌 RRMM 다라투무맙 무작위 임상 시험(POLLUX [NCT02076009], CASTOR [NCT02136134] 및 EQUULEUS [NCT01998971])의 장기간 추적조사 결과, (iii) 미국 기반 회고적 MAMMOTH 연구, (iv) OncologyInformationService(OIs)에 의해 유지되는 대표적인 독일 환자 레지스트리, 및 (v) LocoMMotion 연구 [NCT04035226], 적어도 3개의 사전 요법 라인(적어도 하나의 PI, IMiD 및 항-CD38 항체 포함)을 받은 RRMM환자 집단의 실제 생활 관리 표준의 효능 및 안전성에 대한 전향적, 비개입적, 다국적 연구에서 유래된다. 각각의 ITC에서, PCT 그룹은 구현예 2-4에 설명된 실타캡타진 오토류셀의 1b-2상 임상 시험("실타캡타진 오토류셀 시험")의 핵심 적격 기준을 충족하는 환자로 구성되고, 역확률 치료 가중치를 사용하여 실타캡타진 오토류셀 시험과 상당하도록 하였다. 따라서, ITC는 메타 분석에 적합한 것으로 간주된다. 메타 분석은 강력한 분산 추정기를 사용하여 각 쌍의 ITC에서 실타캡타진 오토류셀 시험의 사용을 설명하였다.

[0446] 2개의 집단을 사용한 메타 분석: (1) 실타캡타진 오토류셀 연구의 모든 등록(성분채집술) 참여자 및 PCT 그룹의 조건에 부합되는 모든 환자를 포함하는 "ITT"(치료 의향) 집단; 및 (2) 실타캡타진 오토류셀 연구에서 실타캡타진 오토류셀을 주입한 모든 참여자, 및 PCT 그룹에서 치료 시작 후 47일 이내(OIs 및 LocoMMotion은 52일임)에 진행되지 않거나 사망된 조건에 부합되는 모든 환자를 포함하는 "mITT"(수정된 치료 의향) 집단; 실타캡타진 오토류셀 연구에서 성분채집술과 주입 사이의 중앙(평균) 시간. 메타 분석은 두 가지 형태로 수행된다:

[0447] 1. 주요 메타 분석은 수정된 치료 의향("mITT") 및 치료 의향("ITT") 집단의 모든 색인 날짜를 사용하여 PCT와 비교하여 실타캡타진 오토류셀 시험에서 실타캡타진 오토류셀 치료를 사용한 모든 참여자를 고려하였다. 이러한 메타 분석의 경우, 각 적격 LOT의 시작은 색인 날짜로 사용되었다. 각 LOT 시작 시 여전히 조건에 부합되는 경우, 여러 후속 요법을 받은 PCT 그룹에서 조건에 부합되는 환자는 분석에 다수의 LOT(독립적 관찰 결과로서)를 기여하였다. 모든 색인 날짜가 있는 ITC는 MAMMOTH 및 LocoMMotion에 사용될 수 없다.

[0448] 2. mITT 및 ITT 집단의 최초 색인 날짜를 사용하여 ITC에 대해 추가 분석을 수행하였다. 이러한 메타 분석의 경우, 조건에 부합되는 첫 번째 LOT의 시작은 색인 날짜로 사용되고, PCT 그룹 중의 각 환자는 조건에 부합되는 첫 번째 LOT만 분석에 기여하였다.

[0449] 감도 분석은 실타캡타진 오토류셀 시험 중 모든 등록 참여자에 기반한 ITC 이펙터 추정치를 고려하였다. 통합된 요약 이펙터 추정치는 위험률(HR)과 상응한 95%신뢰 구간(CI)으로 나타낸다.

[0450] 데이터 가용성에 기반하여, 주요 메타 분석은 OS를 위한 4개의 ITC 및 PFS를 위한 3개의 ITC를 포함한다. 모든 등록 참여자를 포함한 감도 분석은 주요 메타 분석의 결과를 입증하였다. 도 29-32는 모든 색인 날짜 또는 첫 번째 색인 날짜를 사용하여 실타캡타진 오토류셀 시험에 등록/치료된 환자 및 의사의 치료 선택을 받은 환자의 전체 생존기간(OS) 또는 무진행 생존(PFS)에 대해 실시한 메타 분석 비교를 보여준다.

[0451] OS, PFS, TTNT 및 ORR 측면에서, 실타캡타진 오토류셀은 PCT보다 양호한 이점을 보였고, 삼중 클래스 노출 RRMM 환자에게 효과적인 요법으로서의 잠재력을 강조하였다. 결론은 집단(mITT와 ITT)과 사용 가능한 색인 날짜에 걸쳐 일치하였다.

[0452] 결론적으로, 메타 분석은 실타캡타진 오토류셀이 OS 및 PFS 측면에서 PCT와 비교하여 유의한 이점을 가지고, 삼중 클래스 노출 RRMM 환자에게 효과적인 요법으로서의 잠재력을 강조함을 나타낸다. 실타캡타진 오토류셀과 실제 임상 관행에서 사용되는 치료에 대한 대면 비교가 없는 경우, ITC에 대한 메타 분석은 삼중 클래스 노출 RRMM 환자의 경우 실타캡타진 오토류셀에 의해 제공된 임상적 이점이 PCT보다 훨씬 큼을 나타낸다.

표 1: 대상체 치료 개요 요약; 등록된 모든 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 등록됨	35	78	113
성분채집술을 받은 대상체	35(100.0%)	78(100.0%)	113(100.0%)
조건화 요법을 받은 대상체	30(85.7%)	71(91.0%)	101(89.4%)
실타캡타진 오토류셀 주입을 받은 대상체	29(82.9%)	68(87.2%)	97(85.8%)
조건화 요법을 받았지만, 실타캡타진 오토류셀 주입을 받지 않은 대상체	1(2.9%)	3(3.8%)	4(3.5%)
원인			
이상반응	1(2.9%)	0	1(0.9%)
추가 연구 치료를 거부한 대상체	0	2(2.6%)	2(1.8%)
사망	0	1(1.3%)	1(0.9%)

[0453]

표 2: 추적조사 지속 시간 연구 요약; 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97

[0454]

추적조사 지속 시간(월수)			
N	29	68	97
평균값(SD)	16.67(3.815)	10.79(2.597)	12.55(4.033)
중앙값	16.94	11.27	12.42
범위	(3.3+; 24.9)	(1.5+; 14.8)	(1.5+; 24.9)

|는 사망한 대상체를 나타낸다.

[0455]

표 3: 다발성 골수종에 대한 사전 요법의 요약; 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
다발성 골수종에 대한 사전 요법 라인 수			
N	29	68	97
카테고리, n(%)			
3	7(24.1%)	10(14.7%)	17(17.5%)
4	3(10.3%)	13(19.1%)	16(16.5%)
5	6(20.7%)	9(13.2%)	15(15.5%)
>5	13(44.8%)	36(52.9%)	49(50.5%)
평균값(SD)	6.1(3.37)	6.4(3.19)	6.3(3.23)
중앙값	5.0	6.0	6.0
범위	(3; 18)	(3; 18)	(3; 18)
사전 이식	26(89.7%)	61(89.7%)	87(89.7%)
자가	26(89.7%)	61(89.7%)	87(89.7%)
1	19(65.5%)	51(75.0%)	70(72.2%)
2	7(24.1%)	10(14.7%)	17(17.5%)
동종이계	0	8(11.8%)	8(8.2%)
사전 방사선 요법	7(24.1%)	40(58.8%)	47(48.5%)
사전 암 관련 수술/절차	2(6.9%)	22(32.4%)	24(24.7%)
사전 PI	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
보르테조밉	25(86.2%)	67(98.5%)	92(94.8%)
카르필조밉	26(89.7%)	57(83.8%)	83(85.6%)
익사조밉	9(31.0%)	20(29.4%)	29(29.9%)
사전 IMiD	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
레날리도마이드	29(100.0%)	67(98.5%)	96(99.0%)
포말리도마이드	26(89.7%)	63(92.6%)	89(91.8%)
탈리도마이드	6(20.7%)	15(22.1%)	21(21.6%)
사전 PI 및 사전 IMiD	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
사전 코르티코스테로이드	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
덱사메타손	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
프레드니손	3(10.3%)	6(8.8%)	9(9.3%)
사전 알킬화제	28(96.6%)	66(97.1%)	94(96.9%)
사전 안트라사이클린	9(31.0%)	18(26.5%)	27(27.8%)
사전 항-CD38 항체	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
다라투무맙	27(93.1%)	67(98.5%)	94(96.9%)

[0456]

이사툭시맙	2(6.9%)	6(8.8%)	8(8.2%)
TAK-079	1(3.4%)	0	1(1.0%)
사전 엘로투주맙	4(13.8%)	19(27.9%)	23(23.7%)
사전 파노비노스타트	5(17.2%)	6(8.8%)	11(11.3%)
사전 PI+IMiD+ALKY	28(96.6%)	66(97.1%)	94(96.9%)
사전 PI+IMiD+항-CD38 항체	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
사전 PI+IMiD+항-CD38 항체+ALKY	28(96.6%)	66(97.1%)	94(96.9%)
사전 오줌 노출(적어도 2가지의 PI + 적어도 2가지의 IMiD+ 하나의 항-CD38 항체)	22(75.9%)	59(86.8%)	81(83.5%)

표 4: 사전 다발성 골수종 요법에 대한 불응성 상태 요약; 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
임의의 시점에서 사전 요법으로 치유되기 어려움	29(100.0%)	68(100.0%)	97(100.0%)
불응성 상태			
PI+IMiD+항-CD38 항체	25(86.2%)	60(88.2%)	85(87.6%)
임의의 PI	25(86.2%)	62(91.2%)	87(89.7%)
임의의 IMiD	28(96.6%)	67(98.5%)	95(97.9%)
임의의 항-CD38 항체	29(100.0%)	67(98.5%)	96(99.0%)
적어도 2 개의 PI+적어도 2 개의 IMiD+1 개의 항-CD38 항체	9(31.0%)	32(47.1%)	41(42.3%)
마지막 사전 요법 라인으로 치유되기 어려움	28(96.6%)	68(100.0%)	96(99.0%)
이하로 치유되기 어려움			
보르테조밉	15(51.7%)	51(75.0%)	66(68.0%)
카르필조밉	21(72.4%)	42(61.8%)	63(64.9%)
익사조밉	7(24.1%)	20(29.4%)	27(27.8%)
레날리도마이드	22(75.9%)	57(83.8%)	79(81.4%)
포말리도마이드	22(75.9%)	59(86.8%)	81(83.5%)
탈리도마이드	1(3.4%)	7(10.3%)	8(8.2%)
다리투무맙	27(93.1%)	67(98.5%)	94(96.9%)[a]
이사툭시맙	2(6.9%)	5(7.4%)	7(7.2%)
TAK-079	1(3.4%)	0	1(1.0%)
엘로투주맙	1(3.4%)	18(26.5%)	19(19.6%)
파노비노스타트	3(10.3%)	5(7.4%)	8(8.2%)

[a] 다른 2 명의 대상체는 기타 항-CD38 항체로 치유되기 어려움

[0457]

표 5: 사전 주입 약물

약물	용량	투여
항히스타민제	디펜히드라민(50 mg) 또는 등가물	경구-실타캡타진 오토류셀 주입 1 시간 (±15 분간) 전에 투여 또는 IV-실타캡타진 오토류셀 주입 30 분(±15 분간) 전에 주입 시작
해열제	아세트아미노펜(650 mg 내지 1,000 mg) 또는 등가물	경구 또는 IV-실타캡타진 오토류셀 주입 30 분(±15 분간) 전에 투여

표 6: 다발성 골수종 치료에 대한 반응 기준

반응	반응 기준
엄격한 완전 반응 (sCR)	• 하기에서 정의된 CR, *플러스* • 정상 FLC 비율, *및* • 클론 형질 세포(PC)(면역조직화학 또는 2 내지 4 색 유세포 분석법에 의한)의 부재
완전 반응 (CR)[a]	• 혈청 및 뇨액의 음성 면역고정, *및* • 임의의 연조직 형질세포종의 소실, *및* • 골수 내 < 5% PC • 혈청 및 뇨액 면역고정은 하나 이상의 초기 단클론 단백질 이소형의 증거가 없음. [b]
매우 우수한 부분 반응 (VGPR)[a]	• 면역고정에 의해 검출될 수 있지만 전기영동에 의해 검출될 수 없는 혈청 및 뇨액 M 성분, *또는* • 혈청 M 성분 ≥ 90% 감소에 더하여 뇨액 M 성분< 100 mg/24 시간
부분 반응 (PR)	• 혈청 M-단백질 ≥ 50% 감소 및 24 시간 뇨액 M-단백질 ≥ 90% 감소 또는 < 200 mg/24 시간 감소 • 혈청 및 뇨액 M-단백질을 측정할 수 없는 경우, 관련된 FLC 수준과 관련되지 않은 FLC 수준의 차이가 ≥ 50% 감소해야 만이 M-단백질 기준을 대체할 수 있음 • 혈청 및 뇨액 M-단백질을 측정할 수 없고, 혈청 FLC 측정도 측정할 수 없는 경우, 골수 PC가 ≥ 50% 감소해야 만이 M-단백질을 대체할 수 있으며, 조건은 기준선 백분율 ≥ 30%여야 함. • 상기 기준 외에도, 기준선에서 존재하는 경우 연조직 형질세포종의 크기는 또한 ≥ 50% 감소해야 함.

[0458]

최소 반응 (MR)	• 혈청 M-단백질 ≥ 25% 그러나 ≤ 49% 감소, 24 시간 뇨액 M-단백질 50% 내지 89% 감소 • 상기 기준 외에도, 기준선에서 존재하는 경우 연조직 형질세포종의 크기는 또한 ≥ 50% 감소해야 함.
안정성 질환	• sCR, CR, VGPR, PR, MR 또는 진행성 질환의 기준을 충족하지 않음
진행성 질환[c]	하기 기준 중 하나 이상: • 최저 반응값에 비해 하기 중 어느 하나는 25% 증가함: – 혈청 M 성분(절대 증가는 ≥ 0.5 g/dL 이어야 함), *및/또는* – 뇨액 M 성분(절대 증가는 ≥ 200 mg/24 시간이어야 함), *및/또는* – 측정 가능한 혈청 및 뇨액 M-단백질 수준이 없는 대상체에 한해: 관련된 FLC 수준과 관련되지 않은 FLC 수준의 차이(절대 증가는 > 10 mg/dL 이어야 함) – 측정 가능한 혈청 및 뇨액 M-단백질 수준이 없고 FLC 수준으로 측정 가능한 질환이 없는 대상체에 한해, 골수 PC 백분율(절대 증가는 ≥ 10%이어야 함). • 하나 이상의 새로운 병변의 외관, > 1 개의 병변의 측정된 병변의 최대 수직 직경의 곱의 합이 최저값에 비해 ≥ 50% 증가하거나, 또는 단축 > 1 cm 의 사전 병변의 최장 직경이 ≥ 50% 증가함 • 새로운 뼈 병변의 유의한 발달 또는 기존 뼈 병변 크기의 유의한 증가 • ≥ 50% 증가된 순한 형질 세포(최저 200 개의 세포/μL), 이것이 유일한 질병의 척도인 경우

[0459]

[a] 질환이 혈청 FLC 수준으로만 측정 가능한 대상체에 대한 CR 및 VGPR 해석 표준은 다음과 같다: 위에 나열된 CR 표준 외에, 이러한 대상체 중의 CR 은 0.26 내지 1.65 의 정상 FLC 비율을 나타낸다. 이러한 대상체의 VGPR 에서 관련된 및 관련되지 않은 FLC 수준 사이의 차이는 반드시 90% 이상이 저하되어야 한다. 다른 기준으로 매우 우수한 부분 반응을 획득한 환자의 경우, 연조직 형질세포종의 최대수직직경

[0460]

합(SPD)은 기준선에 비해 반드시 90% 이상 저하되어야 한다.

[b] 일부 경우에, 가능하게는, 면역고정은 여전히 원시 M-단백질 경쇄 이소형을 검출하였지만, 수반되는 중쇄 성분은 소실되고; 중쇄 성분이 검출되지 않더라도 이는 CR 로 간주되지 않고, 그 이유는 클론이 경쇄만 분비하는 클론으로 진화했을 수 있기 때문이다. 따라서, 환자가 IgA λ 골수종을 갖는 경우, CR 의 조건에 부합되려면 혈청 또는 뇨액 면역고정에서 IgA 가 검출되지 않아야 하고; IgA 가 없는 상태에서 유리 λ가 검출되면, 상이한 중쇄 이소형(IgG, IgM 등)이 수반되어야 한다.

[c] 진행성 질환 코딩 기준에 대한 설명: 진행성 질환의 골수 기준은 질환이 M-단백질 및 FLC 수준에 의해 측정될 수 없는 대상체에게만 사용되고; "25% 증가"는 뼈 병변 또는 연조직 형질세포종이 아닌 M-단백질 및 FLC 를 의미하고, "최저 반응값"은 확정값일 필요가 없다.

유의: 임의의 새로운 요법을 구축하기 전의 임의의 시간에, 모든 반응 카테고리(CR, sCR, VGPR, PR, MR 및 진행성 질환)는 2 회 연속 평가를 수행해야 하고; 방사선학적 연구를 수행하는 경우, CR, sCR, VGPR, PR, MR 및 안정성 질환 카테고리는 또한 진행성 또는 새로운 뼈 병변의 공지된 증거가 없어야 한다. 기준선에서 질환이 혈청, 뇨액, 양자에 의해 측정 가능한지 여부에 관계없이 VGPR 및

[0461]

CR 카테고리는 혈청 및 뇨액 연구가 필요하다.

이러한 반응 요구사항을 충족하기 위해 방사선학적 연구가 필요하지 않다. 골수 평가는 확인할 필요가 없다. 진행성 질환의 경우, 최저 M 성분≥ 5 g/dL 이면, ≥ 1 g/dL 의 혈청 M 성분의 증가는 재발을 정의하기에 충분하다.

표 7: 사이토카인 방출 증후군 ASTCT 합의 등급 시스템

등급	독성
1 등급	발열[a](온도 ≥ 38°)
2 등급	발열[a](온도 ≥ 38°) 및 다음 중 어느 하나: • 저혈압, 혈관수축제를 필요로 하지 않음 • 및/또는 [c]저산소증, 저유량 비강 캐뉼라[b] 또는 블로우바이가 필요함.
3 등급	발열[a](온도 ≥ 38°) 및 다음 중 어느 하나: • 저혈압, 바소프레신을 포함하거나 포함하지 않은 혈관수축제를 필요로 함. • 및/또는 [c]저산소증, 고유량 비강 캐뉼라[b], 안면 마스크, 비재호흡성 마스크 또는 벤츄리 마스크를 필요로 함.
4 등급	발열[a](온도 ≥ 38°) 및 다음 중 어느 하나: • 저혈압, 다양한 혈관수축제(바소프레신 불포함)를 필요로 함. • 및/또는 [c]저산소증, 양압(예를 들어, CPAP, BiPAP, 삽관 및 기계적 환기)을 필요로 함.
5 등급	사망

[a] 임의의 다른 원인에 기인할 수 없는 발열, CRS를 앓고 있고 해열제 또는 항사이토카인 요법, 예를 들어 토실리주맙 또는 스테로이드를 받은 환자에서, 더 이상 발열로 추후 CRS 중증도를 등급화할 필요가 없다. 이 경우에, CRS 등급화는 저혈압 및/또는 저산소증에 의해 결정된다.

[b] 저유량 비강 캐뉼라는 ≤ 6 L/분으로 전달되는 산소 또는 블로우바이 산소 전달로 정의된다. 고유량 비강 캐뉼라는 > 6 L/분으로 전달되는 산소로 정의된다.

[c] CRS 등급은 보다 심각한 이벤트에 의해 결정됨: 임의의 다른 원인에 기인할 수 없는 저혈압 또는 저산소증.
유의: CRS 에 관련된 장기 독성은 CTCAE v5.0 에 따라 등급화될 수 있지만, CRS 등급화에 영향을 미치지 않는다.

[0462] 표 8: 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)ASTCT 합의 등급 시스템 [a,b]

신경 독성 영역	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
ICE 점수	7-9	3-6	0-2	0(환자를 깨울 수 없고, ICE를 수행할 수 없음).
의식 수준 감소	자발적으로 깨어남.	소리에 깨어남.	촉각 자극에만 깨어남.	환자를 깨울 수 없거나 또는 강력하거나 반복적인 촉각 자극으로 깨울 수 있음. 혼미 또는 혼수.
간질	N/A	N/A	임의의 임상 간질, 국소적이든 전신적이든, 빠르게 완화됨; 또는 EEG 상의 비경련성 간질, 간섭을 통해 완화됨.	생명을 위협하는 장시간 간질(>5 분간); 또는 반복적인 임상 또는 전기 간질, 중간에 기준선으로 회복되지 않음.
운동 소견	N/A	N/A	N/A	심부 초점 운동 약화, 예를 들어 편마비 또는 부분적 마비.
두개내압 상승/뇌부종	N/A	N/A	신경 영상 상의 국소/부분 부종.	신경 영상 상의 미만성 뇌부종; 또는 제뇌 또는 제피질 자세 제어; 또는 VI 번 뇌신경 마비; 또는 시각신경유두부종; 또는 쿠싱 트라이애드.

[0463] a: Lee 등 2019 에 따른 독성 등급화

b: ICANS 등급은 임의의 다른 원인에 기인할 수 없는 가장 심각한 이벤트(ICE 점수, 의식 수준, 간질, 운동 소견, ICP 상승/뇌부종)에 의해 결정된다.

유의: 2 상 연구 동안 모든 다른 신경계 이상반응(ICANS 와 무관함)은 CTCAE 버전 5.0 을 사용하여 계속 등급화해야 한다.

표 9: 국제골수종연구그룹(IMWG) 합의 기준 기반의 전체 최상의 반응(예를 들어 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가됨): 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상		2 상		1b 상+2 상	
	n(%)	%에 대한 95% 정확한 CI	n(%)	%에 대한 95% 정확한 CI	n(%)	%에 대한 95% 정확한 CI
분석 세트: 모두 치료됨	29		68		97	
최상의 반응						
엄격한 완전 반응(sCR)	25(86.2%)	(68.3%, 96.1%)	40(58.8%)	(46.2%, 70.6%)	65(67.0%)	(56.7%, 76.2%)
완전 반응(CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
MRD 음성 CR/sCR *	14(48.3%)	(29.4%, 67.5%)	19(27.9%)	(17.7%, 40.1%)	33(34.0%)	(24.7%, 44.3%)
매우 우수한 부분 반응(VGPR)	3(10.3%)	(2.2%, 27.4%)	22(32.4%)	(21.5%, 44.8%)	25(25.8%)	(17.4%, 35.7%)
부분 반응(PR)	1(3.4%)	(0.1%, 17.8%)	3(4.4%)	(0.9%, 12.4%)	4(4.1%)	(1.1%, 10.2%)
최소 반응(MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
안정성 질환(SD)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
진행성 질환(PD)	0	(NE, NE)	1(1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1(1.0%)	(0.0%, 5.6%)
평가 불가능(NE)	0	(NE, NE)	2(2.9%)	(0.4%, 10.2%)	2(2.1%)	(0.3%, 7.3%)
전체 반응(sCR + CR + VGPR + PR)	29(100.0%)	(88.1%, 100.0%)	65(95.6%)	(87.6%, 99.1%)	94(96.9%)	(91.2%, 99.4%)
P 값(전체 반응률≤30% 의 귀무 가설에 대한 단측 정확한 이항 검정)					<0.0001	
임상적 이점(전체 반응+MR)	29(100.0%)	(88.1%, 100.0%)	65(95.6%)	(87.6%, 99.1%)	94(96.9%)	(91.2%, 99.4%)
VGPR 또는 더 나은 반응(sCR — CR + VGPR)	28(96.6%)	(82.2%, 99.9%)	62(91.2%)	(81.8%, 96.7%)	90(92.8%)	(85.7%, 97.0%)
CR 또는 더 나은 반응(sCR + CR)	25(86.2%)	(68.3%, 96.1%)	40(58.8%)	(46.2%, 70.6%)	65(67.0%)	(56.7%, 76.2%)

키워드: CI = 신뢰 구간.
*MRD 음성 CR/sCR, 사망/진행/후속 요법(전용)까지 CR/sCR 에 도달한 3 개월 이내에 MRD 평가(10^{-5} 테스트 임계값)를 수행하는 것만 고려한다.

[0464]

표 10: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 반응 지속 시간; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트 중의 반응자

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상
분석 세트: 모든 치료의 반응자	29	65	94
반응 지속 시간			
이벤트 수(%)	9(31.0%)	15(23.1%)	24(25.5%)
검열 수(%)	20(69.0%)	50(76.9%)	70(74.5%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	12.0(6.0, NE)	10.3(4.5, NE)	11.1(6.0, NE)
중앙값(95% CI)	NE(15.9, NE)	NE(NE, NE)	NE(15.9, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무이벤트율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	80.7(68.5, 88.5)	84.6(75.4, 90.6)
9 개월 무이벤트율 %(95% CI)	86.2(67.3, 94.6)	77.4(64.8, 85.9)	80.2(70.4, 87.0)
12 개월 무이벤트율 %(95% CI)	72.1(51.8, 85.0)	71.9(54.8, 83.4)	68.2(54.4, 78.6)

키워드: CI = 신뢰 구간, NE = 추정 불가능.

표 11: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 무진행 생존; 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
무진행 생존			
이벤트 수(%)	9(31.0%)	16(23.5%)	25(25.8%)
검열 수(%)	20(69.0%)	52(76.5%)	72(74.2%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			

[0465]

25% 분위수(95% CI)	13.73(6.93, NE)	11.17(5.42, NE)	12.02(6.97, NE)
중앙값(95% CI)	NE(16.79, NE)	NE(NE, NE)	NE(16.79, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	85.3(74.4, 91.8)	87.6(79.2, 92.8)
9 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	86.2(67.3, 94.6)	77.8(65.9, 86.0)	80.3(70.9, 87.0)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	82.8(63.4, 92.4)	72.6(56.5, 83.6)	76.6(66.0, 84.3)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	57.7(25.9, 79.9)	NE(NE, NE)	54.2(26.4, 75.4)

키워드: CI =신뢰 구간.

표 12: 전체 생존기간: 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
전체 생존기간			
이벤트 수(%)	5(17.2%)	9(13.2%)	14(14.4%)
검열 수(%)	24(82.8%)	59(86.8%)	83(85.6%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	19.12(13.73, NE)	NE(NE, NE)	19.12(19.12, NE)
중앙값(95% CI)	22.80(19.12, NE)	NE(NE, NE)	22.80(19.12, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(22.80, NE)	NE(NE, NE)	NE(22.80, NE)
6 개월 총 생존율%(95% CI)	96.6(77.9, 99.5)	92.6(83.2, 96.9)	93.8(86.7, 97.2)
9 개월 총 생존율%(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	89.7(79.5, 94.9)	90.7(82.8, 95.0)
12 개월 총 생존율%(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	86.5(75.7, 92.7)	88.5(80.2, 93.5)
18 개월 총 생존율%(95% CI)	89.7(71.3, 96.5)	NE(NE, NE)	85.8(75.4, 92.1)

키워드: CI =신뢰 구간.

표 13: 차세대 시퀀싱(NGS) 기반의 골수에서 10^{-5}에서의 전체 미세 잔존 질환(MRD) 음성률의 요약: 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
MRD 음성률(10^{-5})	18(62.1%)	35(51.5%)	53(54.6%)
MRD 음성률의 95% 정확한 CI	(42.3%, 79.3%)	(39.0%, 63.8%)	(44.2%, 64.8%)

키워드: CI =신뢰 구간.

표 14: 차세대 시퀀싱 기반의 골수에서 10^{-5}에서의 전체 미세 잔존 질환(MRD) 음성률의 요약: 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트에서 10^{-5}에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체

[0466]

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모든 치료에서 10^{-5}에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체	18	39	57
MRD 음성률(10^{-5})	18(100.0%)	35(89.7%)	53(93.0%)
MRD 음성률의 95% 정확한 CI	(81.5%, 100.0%)	(75.8%, 97.1%)	(83.0%, 98.1%)

키워드: CI =신뢰 구간.

표 15: 치료-긴급 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트의 요약: 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상 + 2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
CRS 대상체 수	27(93.1%)	65(95.6%)	92(94.8%)
최대 독성 등급			
1 등급	14(48.3%)	35(51.5%)	49(50.5%)
2 등급	10(34.5%)	28(41.2%)	38(39.2%)
3 등급	1(3.4%)	2(2.9%)	3(3.1%)
4 등급	1(3.4%)	0	1(1.0%)
5 등급	1(3.4%)	0	1(1.0%)
CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간(일수)			
N	27	65	92
평균값(SD)	7.0(2.01)	6.4(2.28)	6.6(2.21)
중앙값	7.0	7.0	7.0
범위	(2; 12)	(1; 10)	(1; 12)
CRS 지속 시간(일수)			
N	27	65	92
평균값(SD)	7.0(16.04)	5.2(2.68)	5.7(9.94)
중앙값	3.0	4.0	4.0
범위	(2; 97)	(1; 14)	(1; 97)
사분위수 범위	(2.0; 4.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
CRS 치료를 위해 지지 조치를 사용한 대상체 수*	26(89.7%)	62(91.2%)	88(90.7%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	23(79.3%)	44(64.7%)	67(69.1%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	6(20.7%)	12(17.6%)	18(18.6%)
코르티코스테로이드	6(20.7%)	15(22.1%)	21(21.6%)
혈관수축제 사용	2(6.9%)	2(2.9%)	4(4.1%)
산소 사용	1(3.4%)	5(7.4%)	6(6.2%)
블로우바이	0	0	0

[0467]

비강 캐뉼라	1(3.4%)	5(7.4%)	6(6.2%)
저유량(≤6 L/min)			
비강 캐뉼라	0	1(1.5%)	1(1.0%)
고유량(>6 L/min)			
안면 마스크	0	0	0
비재호흡성 마스크	0	0	0
벤츄리 마스크	0	0	0
기타	0	0	0
양압	1(3.4%)	0	1(1.0%)
이중형 양압기	1(3.4%)	0	1(1.0%)
삽관/기계적	1(3.4%)	0	1(1.0%)
환기			
기타	24(82.8%)	57(83.8%)	81(83.5%)
CRS 결과			
N	27	65	92
회복 또는 완화	26(96.3%)	65(100.0%)	91(98.9%)
미회복 또는 미완화	0	0	0
후유증과 함께 회복 또는 완화	0	0	0
회복 또는 완화 중	0	0	0
치명적	1(3.7%)	0	1(1.1%)
미지	0	0	0

표 16: 실타캡타진 오토류셀 주입 후 발병한 면역 이펙터 세포 관련 신경독성(ICANS)의 요약: 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
ICANS 대상체 수	3(10.3%)*	13(19.1%)	16(16.5%)
최대 독성 등급			
1 등급	2(6.9%)	8(11.8%)	10(10.3%)
2 등급	0	4(5.9%)	4(4.1%)
3 등급	1(3.4%)	0	1(1.0%)
4 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
5 등급	0	0	0
실타캡타진 오토류셀의 초기 주입부터 ICANS 최초 발병까지의 시간			
N	3	13	16
평균값(SD)	6.3(2.89%)	7.5(2.22%)	7.3(2.29)
중앙값	8.0	8.0	8.0
범위	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
ICANS 지속 시간(일수)			
N	3	13	16
평균값(SD)	3.7(2.08%)	5.2(3.09%)	4.9(2.93)
중앙값	3.0	4.0	4.0
범위	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
ICANS를 치료한 대상체 수	3(10.3%)	13(19.1%)	16(16.5%)

[0468]

IL-1 수용체 길항제 아나킨라	0	3(4.4%)	3(3.1%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	1(3.4%)	2(2.9%)	3(3.1%)
코르티코스테로이드	1(3.4%)	8(11.8%)	9(9.3%)
레베티라세탐	0	1(1.5%)	1(1.0%)
덱사메타손	1(3.4%)	8(11.8%)	9(9.3%)
메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트	0	1(1.5%)	1(1.0%)
페티딘	0	1(1.5%)	1(1.0%)
ICANS 결과			
N	3	13	16
회복 또는 완화	3(100.0%)	13(100.0%)	16(100.0%)

표 17: 실타캡타진 오토류셀로 치료한 후 혈구감소증의 요약: 중앙 추적조사 시간이 12.4 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상 + 2 상(N=97)		
	1 일차 투여 후 3/4 등급(%)	초기 3/4 등급(%) 30 일차까지 <=2 등급으로 회복	초기 3/4 등급(%) 60 일차까지 <=2 로 회복
혈소판감소증	60(61.9%)	23(23.7%)	41(42.3%)
호중구감소증	95(97.9%)	67(69.1%)	85(87.6%)
림프구감소증	96(99.0%)	84(86.6%)	88(90.7%)

표 18: 국제골수종연구그룹(IMWG) 합의 기준 기반의 전체 최상의 반응(예를 들어 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가됨): 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상		2 상		1b 상+2 상	
	n(%)	%에 대한 95% CI	n(%)	%에 대한 95% CI	n(%)	%에 대한 95% CI
분석 세트: 모두 치료됨	29		68		97	
최상의 반응						
완전 완화 반응(sCR)	28(96.6%)	(82.2%, 99.9%)	52(76.5%)	(64.6%, 85.9%)	80(82.5%)	(73.4%, 89.4%)
완전 반응(CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
MRD 음성 CR/sCR *	16(55.2%)	(35.7%, 73.6%)	26(38.2%)	(26.7%, 50.8%)	42(43.3%)	(33.3%, 53.7%)
매우 우수한 부분 반응(VGPR)	0	(NE, NE)	12(17.6%)	(9.5%, 28.8%)	12(12.4%)	(6.6%, 20.6%)

[0469]

부분 반응(PR)	1(3.4%)	(0.1%, 17.8%)	2(2.9%)	(0.4%, 10.2%)	3(3.1%)	(0.6%, 8.8%)
최소 반응(MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
안정성 질환(SD)	0(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	
진행성 질환(PD)	0	(NE, NE)	1(1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1(1.0%)	(0.0%, 5.6%)
평가 불가능(NE)	0	(NE, NE)	1(1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1(1.0%)	(0.0%, 5.6%)
전체 반응(sCR + CR + VGPR + PR) P 값	29(100.0%)	(88.1%, 100.0%)	66(97.1%)	(89.8%, 99.6%)	95(97.9%) <0.0001	(92.7%, 99.7%)
임상적 이점(전체 반응+MR)	29(100.0%)	(88.1%,10 0.0%)	66(97.1%)	(89.8%, 99.6%)	95(97.9%)	(92.7%, 99.7%)
VGPR 또는 더 나은 반응(sCR + CR + VGPR)	28(96.6%)	(82.2%, 99.9%)	64(94.1%)	(85.6%, 98.4%)	92(94.8%)	(88.4%, 98.3%)
CR 또는 더 나은 반응(sCR + CR)	28(96.6%)	(82.2%,99 .9%)	52(76.5%)	(64.6%,8 5.9%)	80(82.5%)	(73.4%, 89.4%)

키워드: CI=신뢰 구간; NE=추정 불가능.
* MRD 음성 CR/sCR. 사망/진행/후속 치료(전용)까지 CR/sCR에 도달한 3개월 이내에 MRD 평가(10^{-5} 테스트 임계값)를 수행하는 것만 고려한다.
유의: 국제골수종연구그룹(IMWG) 합의 기준(2016)에 기반하여, 독립평가위원회(IRC)에 의해 반응을 평가한다.
유의: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.
유의: 정확한 95% 신뢰 구간을 제공한다.
유의: 전체 반응률<30%의 귀무 가설의 정확 이항 검사의 단측 P 값을 제공하였다.

표 19: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 반응 지속 시간: 중앙 추적조사 시간이 18개월인 모든 치료 분석 세트 중 반응자

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모든 치료의 반응자	29	66	95
반응 지속 시간			
이벤트 수(%)	12(41.4%)	23(34.8%)	35(36.8%)
검열 수(%)	17(58.6%)	43(65.2%)	60(63.2%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	12.0(6.0, 24.3)	10.3(5.1, 20.2)	11.9(6.0, 20.2)
중앙값(95% CI)	NE(15.9, NE)	NE(20.2, NE)	NE(21.8, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무이벤트율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	81.8(70.2, 89.2)	85.3(76.4, 91.0)
12 개월 무이벤트율 %(95% CI)	72.4(52.3, 85.1)	74.2(61.9, 83.1)	73.5(63.3, 81.2)
18 개월 무이벤트율 %(95% CI)	69.0(48.8, 82.5)	65.8(52.8, 76.0)	66.7(56.1, 75.3)
21 개월 무이벤트율 %(95% CI)	65.5(45.4, 79.7)	61.4(46.3, 73.4)	62.9(51.5, 72.3)
24 개월 무이벤트율 %(95% CI)	61.7(41.5, 76.7)	NE(NE, NE)	60.2(48.0, 70.3)

키워드: CI =신뢰 구간; NE =추정 불가능.

[0470]

표 20: 독립평가위원회(IRC) 평가 기반의 무진행 생존: 중앙 추적조사 시간이 18개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
무진행 생존			
이벤트 수(%)	12(41.4%)	24(35.3%)	36(37.1%)
검열 수(%)	17(58.6%)	44(64.7%)	61(62.9%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			
25% 분위수(95% CI)	13.73(6.93, 25.23)	11.01(5.42, 21.09)	12.85(6.97, 21.09)
중앙값(95% CI)	NE(16.79, NE)	NE(21.09, NE)	NE(22.80, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	85.3(74.4, 91.8)	87.6(79.2, 92.8)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	82.8(63.4, 92.4)	73.5(61.3, 82.4)	76.3(66.5, 83.6)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	69.0(48.8, 82.5)	66.0(53.4, 75.9)	66.9(56.5, 75.3)
21 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	69.0(48.8, 82.5)	66.0(53.4, 75.9)	66.9(56.5, 75.3)
24 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	61.9(41.8, 76.8)	61.9(47.3, 73.5)	60.5(48.5, 70.4)

키워드: CI=신뢰 구간; NE=추정 불가능.

표 21: 전체 생존기간: 중앙 추적조사 시간이 18개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
모든 치료 분석 세트	29	68	97
전체 생존기간			
이벤트 수(%)	7(24.1%)	16(23.5%)	23(23.7%)
검열 수(%)	22(75.9%)	52(76.5%)	74(76.3%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)			

[0471]

25% 분위수(95% CI)	27.24(13.73, NE)	NE(11.01, NE)	23.59(14.62, NE)
중앙값(95% CI)	NE(27.24, NE)	NE(NE, NE)	NE(27.24, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 총 생존율%(95% CI)	96.6(77.9, 99.5)	92.6(83.2, 96.9)	93.8(86.7, 97.2)
12 개월 총 생존율%(95% CI)	93.1(75.1, 98.2)	85.3(74.4, 91.8)	87.6(79.2,92.8)
18 개월 총 생존율%(95% CI)	89.7(71.3, 96.5)	77.9(66.1, 86.0)	81.4(72.2, 87.9)
21 개월 총 생존율%(95% CI)	86.2(67.3, 94.6)	76.2(64.1, 84.7)	79.2(69.6, 86.1)
24 개월 총 생존율%(95% CI)	78.7(58.5, 89.8)	76.2(64.1, 84.7)	74.0(61.9, 82.7)

키워드: CI=신뢰 구간; NE=추정 불가능.

표 22: 골수의 전체 MRD 음성률 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
분석 세트: 모두 치료됨	29	68	97
MRD 음성률(10^{-4})	23(79.3%)	42(61.8%)	65(67.0%)
MRD 음성률의 95% CI*	(60.3%, 92.0%)	(49.2%, 73.3%)	(56.7%, 76.2%)
MRD 음성률(10^{-5})	19(65.5%)	37(54.4%)	56(57.7%)
MRD 음성률의 95% CI*	(45.7%, 82.1%)	(41.9%, 66.5%)	(47.3%, 67.7%)
MRD 음성률(10^{-6})	17(58.6%)	21(30.9%)	38(39.2%)
MRD 음성률의 95% CI*	(38.9%, 76.5%)	(20.2%, 43.3%)	(29.4%, 49.6%)

키워드: CI =신뢰 구간.
*정확한 95% 신뢰 구간.
유의: 차세대 시퀀싱(NGS) 기반의 MRD 상태 결과.

표 23: 골수의 10-5 에서의 전체 MRD 음성률의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트에서 10^{-5}에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 대상체

	1b 상	2 상	1b 상+2 상
모든 치료에서 10^{-5}에서의 평가 가능한 샘플을 갖는 분석 세트 대상체	19	42	61
MRD 음성률(10^{-5})	19(100.0%)	37(88.1%)	56(91.8%)
MRD 음성률의 95% CI*	(82.4%, 100.0%)	(74.4%, 96.0%)	(8 1.9%, 97.3%)

[0472]

키워드: CI=신뢰 구간, MRD=미세 잔존 질환.
*정확한 95% 신뢰 구간.
유의: 평가 가능한 샘플은 보정 및 QC를 통과한 샘플이고, 각 테스트 임계값에서 평가하기 위한 충분한 세포를 포함한다.
유의: 차세대 시퀀싱(NGS) 기반의 MRD 상태 결과.

표 24: 경성적 인터뷰 참여 상태(예/아니오)를 통한 치료-긴급 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트의 요약; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상+2 상		
	예	아니오	합계
분석 세트: 모두 치료됨	30	67	97
CRS 대상체 수	29(96.7%)	63(94.0%)	92(94.8%)
최대 독성 등급			
1 등급	18(60.0%)	31(46.3%)	49(50.5%)
2 등급	9(30.0%)	29(43.3%)	38(39.2%)
3 등급	2(6.7%)	1(1.5%)	3(3.1%)
4 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
5 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간 (일수)			
N	29	63	92
평균값(SD)	6.8(2.22)	6.4(2.20)	6.6(2.21)
중앙값	7.0	7.0	7.0
범위	(2: 10)	(1: 12)	(1: 12)
CRS 지속 시간(일수)			
N	29	63	92
평균값(SD)	4.6(2.76)	6.2(11.86)	5.7(9.94)
중앙값	4.0	4.0	4.0
범위	(1: 12)	(2: 97)	(1: 97)
사분위수 범위	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.0)
<=7 일	24(82.8%)	57(90.5%)	81(88.0%)
CRS 치료를 위해 지지 조치를 사용한 대상체 수*	26(86.7%)	62(92.5%)	88(90.7%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	16(53.3%)	52(77.6%)	68(70.1%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	3(10.0%)	15(22.4%)	18(18.6%)
코르티코스테로이드	5(16.7%)	16(23.9%)	21(21.6%)
정맥 수액	9(30.0%)	20(29.9%)	29(29.9%)
혈관수축제 사용	2(6.7%)	2(3.0%)	4(4.1%)
산소 사용	2(6.7%)	4(6.0%)	6(6.2%)
블로우바이	0	0	0
비강 캐뉼라 저유량(≤6 L/min)	2(6.7%)	4(6.0%)	6(6.2%)
비강 캐뉼라 고유량(>6L min)	1(3.3%)	0	1(1.0%)
안면 마스크	0	0	0
비재호흡성 마스크	0	0	0
벤츄리 마스크	0	0	0

[0473]

기타	0	0	0
양압	0	1(1.5%)	1(1.0%)
이중형 양압기	0	1(1.5%)	1(1.0%)
삽관/기계적 환기	0	1(1.5%)	1(1.0%)
기타	0	0	0
진통제/항염제	21(70.0%)	51(76. 1%)	72(74.2%)
항감염제	15(50.0%)	33(49.3%)	48(49.5%)
항간질제	0	1(1.5%)	1(1.0%)
기타	1(3.3%)	9(13.4%)	10(10.3%)
CRS 결과			
N	29	63	92
회복 또는 완화	29(100.0%)	62(98.4%)	91(98.9%)
차명적	0	1(1.6%)	1(1.1%)

키워드: CRS =사이토카인 방출 증후군.
* CRS 및 CRS 증상을 치료하는 지지 조치를 포함한다.
유의: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 대상체 수를 분모로 하여 계산되고, CRS의 결과 및 CRS의 지속 시간을 제외하고 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 CRS 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.
유의: CRS는 최초로 1b 상에서 Lee 기준(Lee 등 2014)에 의해 등급화되고, 2 상에서 ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019)에 의해 등급화되며, eCRF 중 데이터에 기반하여 1b 상의 등급을 ASTCT로 전환한다. 본 표에서는 1b 상 및 2 상의 ASTCT 독성 등급을 나타낸다.
유의: CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간은 CRS 최초 발병 날짜-CAR-T 세포의 초기 주입 날짜+1 로 계산된다.

표 25: 정성적 인터뷰 참여 상태(예/아니오)를 통한 실타렙타진 오토류셀 주입 후 발병한 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS)의 요약: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상+2 상		
	예	아니오	합계
모든 치료 분석 세트	30	67	97
ICANS 대상체 수	7(23.3%)	9(13.4%)	16(16.5%)
최대 독성 등급			
1 등급	6(20.0%)	4(6.0%)	10(10.3%)
2 등급	1(3.3%)	3(4.5%)	4(4.1%)
3 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
4 등급	0	1(1.5%)	1(1.0%)
5 등급	0	0	0
JNJ-68284528 의 초기 주입부터 ICANS 최초 발병까지의 시간			
N	7	9	16
평균값(SD)	8.0(2.52)	6.7(2.06)	7.3(2.29)
중앙값	8.0	8.0	8.0
범위	(4: 12)	(3: 9)	(3: 12)
ICANS 지속 시간(일수)			
N	7	9	16
평균값(SD)	3.6(2.23)	6.0(3.08)	4.9(2.93)
중앙값	3.0	6.0	4.0

[0474]

범위	(1: 6)	(2: 12)	(1: 12)
ICANS를 치료한 대상체 수	4(13.3%)	6(9.0%)	10(10.3%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	0	3(4.5%)	3(3.1%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	1(3.3%)	3(4.5%)	4(4.1%)
코르티코스테로이드	3(10.0%)	6(9.0%)	9(9.3%)
덱사메타손	3(10.0%)	6(9.0%)	9(9.3%)
메틸프레드니솔론 소듐	0	1(1.5%)	1(1.0%)
속시네이트			
레베티라세탐	1(3.3%)	1(1.5%)	2(2.1%)
페티딘	1(3.3%)	0	1(1.0%)
ICANS 결과			
회복 또는 완화	7(23.3%)	9(13.4%)	16(16.5%)
CRS 동시 발생			
예	6(85.7%)	9(100.0%)	15(93.8%)
아니오	1(14.3%)	0	1(6.3%)
CRS 전에 ICANS	0	0	0
CRS 후에 ICANS	1(3.3%)	0	1(1.0%)

키워드: CRS =사이토카인 방출 증후군, ICANS=면역 이펙터 세포 관련 신경 독성.
* 1b 상의 2 명의 대상체의 경우, 보고된 용어는 CAR-T 세포 관련 뇌병증 증후군(CRES)이다. 이러한 이벤트는 ASTCT 합의 등급 시스템이 공개되기 전에 보고되고, NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 등급화된다. NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따르면, 이 2 명의 대상체의 최대 독성 등급은 각각 1 등급 및 3 등급이다.
유의: ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019) 또는 NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 ICANS를 평가한다.
유의: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 대상체 수를 분모로 하여 계산되고, CRS 동시 발생을 제외하고 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 ICANS 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.
유의: ICANS 치료는 ICANS 및 ICANS 증상에 투여되는 치료를 포함한다.
유의: 이러한 이러한 각각의 이벤트의 지속 시간이 겹치는 경우, ICANS 및 CRS는 동시 발생으로 간주된다.

표 26: 실타렙타진 오토류셀 치료 후 연장된 혈구 감소증의 발생률: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

	1b 상 + 2 상(N=97)			
	1 일차 투여 후 3/4 등급(%)	초기 3/4 등급(%)부터 30 일차까지 *<=2 등급으로 회복되지 않음	초기 3/4 등급(%)부터 60 일차까지 *<=2 등급으로 회복되지 않음	>60 일차에 3/4 등급 발생률(%)(3/4 등급 초기 회복 후 *)
혈소판 감소증	60(61.9%)	40(41.2%)	25(25.8%)	6(6.2%)
호중구 감소증	95(97.9%)	29(29.9%)	10(10.3%)	12(12.4%)
림프구 감소증	96(99.0%)	12(12.4%)	8(8.2%)	30(30.9%)
빈혈	68(70.1%)	1(1.0%)	1(1.0%)	10(10.3%)

[0475]

[0476]

[0477]

[0476]

표 27: 연구 통계학 및 기준선 질환 특징 선택: 중앙 추적조사 시간이 18개월인 모든 치료 분석 세트

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 가지 사전 요법 라인	>=4 가지 사전 요법 라인	삼중 불응성	오중 약물 불응성	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨 연령, 세	35	17	17	80	85	41	23	68
N	35	17	17	80	85	41	23	68
카테고리, n(%)								
<65	0	11(64.7%)	13(76.5%)	40(51.3%)	55(64.7%)	26(63.4%)	16(69.6%)	43(63.2%)
65 - 75	27(77.1%)	4(23.5%)	3(17.6%)	24(30.0%)	23(27.1%)	10(24.4%)	7(30.4%)	18(26.5%)
> 75	8(22.9%)	2(11.8%)	1(5.9%)	7(8.8%)	7(8.2%)	5(12.2%)	0	7(10.3%)
평균값(SD)	71.2(4.74)	60.9(9.56)	60.9(7.59)	62.2(8.56)	61.7(8.33)	61.4(8.92)	61.1(7.67)	62.1(8.46)
중앙값	70.0	61.0	59.0	62.0	60.0	60.0	61.0	60.5
범위	(65: 78)	(46: 78)	(46: 76)	(43: 78)	(43: 78)	(43: 77)	(46: 75)	(43: 78)
최초 MM 이후 시간: 진단에서 등록까지, 년								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
평균값(SD)	7.62(3.512)	6.38(4.196)	4.78(2.003)	7.57(3.732)	6.77(3.709)	7.16(3.849)	7.18(3.873)	6.64(3.592)
중앙값	6.77	5.33	4.57	6.71	5.88	6.64	6.31	5.91
범위	(2.4: 18.2)	(2.0: 18.2)	(1.6: 8.4)	(1.6: 18.2)	(1.6: 18.2)	(1.7: 16.0)	(2.5: 16.3)	(1.6: 18.2)
다발성 골수종에 대한 사전 요법 라인 수								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
평균값(SD)	5.7(3.36)	5.4(2.18)	3.0(0.00)	7.1(3.12)	6.4(3.23)	7.2(2.85)	6.1(3.40)	5.5(3.21)
중앙값	5.0	5.0	3.0	6.0	5.0	7.0	5.0	5.0
범위	(3: 18)	(3: 11)	(3: 3)	(4: 18)	(3: 18)	(3: 14)	(3: 18)	(3: 18)

키워드: BM - 골수; PC - 형질 세포.

표 28: 상이한 환자 서브그룹의 효능 결과; 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트

환자, n(%)	ORR % (95% CI)	중앙 DOR 월수 (95% CI)	MRD 음성 * 10^{-5} n (%)	중앙 PFS 월수(95% CI)	18 개월 PFS % (95% CI)	18 개월 OS % (95% CI)
전체, 97(100%)	97.9%(92.7-99.7)	21.8 (21.8-NE)	56 (91.8)	22.8 (22.8-NE)	66 (54.9-75.0)	80.9 (71.4-87.6)
≥ 65 세, 35(36%)	97.1 (85.1-99.9)	NE	21 (91.3)	NR	72.7 (53.6-85.4)	82.9 (65.9-91.9)
흑인/아프리카계 미국인, 17(18%)	100.0 (80.5-100)	NE (6.9-NE)	10 (83.3)	NR	58.8 (29.3-78.9)	80.9 (51.3-93.5)
3 가지의 사전 LOT, 17(18%)	100.0 (80.5-100)	21.8 (12.9-NE)	9 (90.0)	22.8 (13.8-NE)	75.6 (47.3-90.1)	86.2 (60.8-96.9)
≥4 가지의 사전 LOT, 80(82%)	97.5 (91.9-99.7)	NE (15.9-NE)	48 (94.1)	NR	63.6 (50.9-73.9)	79.4 (69.4-86.9)
삼중 불응성, 85(88%)	97.6 (91.8-99.7)	NE	50 (92.6)	NR	64.6 (52.4-74.4)	79.4 (69.9-86.7)
오중 약물 불응성, 41(42%)	95.1 (83.5-99.4)	NE (14.4-NE)	17 (85.0)	NR	66.7 (49.4-79.9)	74.7 (57.9-85.8)
세포유전학적 위험						
표준 위험, 68(70%)	97.1 (89.8-99.6)	21.8 (21.8-NE)	40 (95.2)	22.8 (22.8-NE)	69.5 (55.7-79.7)	81.9 (70.0-89.3)
고위험, 23(24%)	100.0 (85.2-100)	NE	14 (82.4)	NR	56.5 (34.3-73.6)	78.0 (55.5-90.2)
ISS III 기, 14(14%)	100.0 (78.8-100)	13.8 (5.1-NE)	8 (100.0)	14.8 (6.1-NE)	34.3 (9.4-61.8)	48.2 (20.9-71.2)
골수 형질 세포						
≤ 30%, 58(60%)	98.3 (90.8-100)	21.8 (21.8-NE)	26 (96.6)	22.8 (22.8-NE)	69.6 (55.5-80.0)	82.6 (70.0-90.2)
> 30% 내지 <60%, 17(18%)	100.0 (80.5-100)	NE (15.9-NE)	14 (87.5)	NR	75.6 (37.8-92.3)	91.7 (52.9-98.9)
≥ 60%, 21(22%)	95.2 (76.2-99.	NE (5.5-NE	14 (87.5)	NR	50.6 (27.5-8	71.4 (47.2-86

	9)	)			9.9)	.0)	
기준선 BCMA 중앙 발현							
≥중앙값, 31(32%)	96.8 (93.3–99.0)	21.8 (15.9–NE)	18(94.1)	22.8 (22.8–NE)	71.8 (50.4–95.2)	96.8 (89.6–94.9)	
<중앙값, 31(32%)	100.0 (89.9–100)	NE	22(95.7)	NR	70.9 (51.4–93.6)	79.2 (59.0–90.2)	
기준선 형질세포종[†] 19(20%)	100.0 (92.4–100)	8.8 (4.0–NE)	19(90.9)	13.8(5.3–NE)	46.6 (23.7–67.0)	64.5 (35.6–93.0)	

+MRD 평가 가능한 환자 집단에서; 혈액 또는 뇨액에서 측정된 질환 상태에 관계없이 28 일차 및 6, 12, 18, 24 개월에 차세대 시퀀싱(clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies)를 통해 모든 치료 환자에서 10^{-5} 임계값에서의 평가 가능한 샘플에서 MRD를 평가한다. [†] 혈 기반 및 골수의 형질세포종을 포함한다.
DOR, 반응 지속 시간; LOT, 요법 라인; MRD, 미세 잔존 질환; NE, 추정 불가능; NR, 미도달; ORR, 전체 반응률; OS, 전체 생존기간; PFS, 무진행 생존.

표 29A: 전체 생존기간: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석(A 부분)

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 가지 사전 요법 라인	>=4 가지 사전 요법 라인	삼중 불응성	오중 약물	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	89	41	23	68
전체 생존기간 이벤트 수(%)	9(26.0%)	5(29.4%)	4(23.5%)	19(23.8%)	20(23.5%)	11(26.8%)	6(26.1%)	16(23.5%)
검열 수(%)	27(77.1%)	12(70.6%)	13(76.5%)	61(76.3%)	68(76.5%)	30(73.2%)	17(73.9%)	52(76.5%)
Kaplan–Meier 추정치(월수)								
25% 분위수(95% CI)	22.80(9.26, NE)	23.59(3.25, NE)	27.24(8.11, NE)	23.59(13.73, NE)	23.59(13.73, NE)	23.59(8.11, NE)	19.12(3.25, NE)	23.59(12.45, NE)
중앙값(95% CI)	NE(22.80, NE)	NE(19.91, NE)	27.24(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(23.59, NE)	NE(NE, NE)	NE(27.24, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(NE, NE)	NE(23.59, NE)	27.24(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 총 생존율%(95% CI)	94.3(79.0, 98.5)	88.2(60.6, 96.9)	100.0(100.0, 100.0)	92.5(84.1, 96.5)	94.1(86.4, 97.5)	90.2(75.1, 96.2)	91.3(69.5, 97.5)	95.6(86.0, 98.5)
12 개월 총 생존율%(95% CI)	85.7(69.0, 93.5)	88.2(60.6, 96.9)	88.2(60.6, 96.9)	87.5(78.0, 93.1)	87.1(77.0, 92.6)	87.5(73.2, 94.7)	87.0(65.4, 95.6)	88.2(77.8, 93.9)
18 개월 총	82.9(6	88.4(54.	88.2(60.	80.0(69.	80.0(69	75.5(5	78.3(5	82.3(71

[0478]

생존율%(95% CI)	5.5, 91.9)	7, 93.9)	6, 96.9)	4, 87.2)	.5,87.0)	9.3, 86.0)	5.4, 90.3)	.0, 89.6)
21 개월 총 생존율%(95% CI)	70.9(52.2, 82.5)	76.0(48.0, 90.3)	81.4(52.6, 93.6)	78.7(68.0, 86.2)	78.6(68.3, 86.0)	75.5(59.3, 86.0)	73.7(50.5, 87.2)	80.7(69.0, 88.3)
24 개월 총 생존율%(95% CI)	70.9(48.4, 86.1)	87.0(18.0, 93.2)	81.4(52.6, 93.6)	71.9(57.7, 82.1)	72.7(59.4, 82.2)	68.0(48.9, 82.6)	73.7(50.5, 87.2)	73.6(58.2, 84.0)

키워드: CI – 신뢰 구간; NE – 추정 불가능; BM – 골수; PC – 형질 세포.

표 29B: 전체 생존기간: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석(B 부분)

	ISS III 기	기준선 BM PC <= 30%	기준선 BM PC >30 내지 < 60%	기준선 BM PC >= 60%	기준선 중앙 BCMA 발현 <중앙값	기준선 중앙 BCMA 발현 >=중앙값	기준선 형질세포종의 존재
분석 세트: 모두 치료됨	14	58	17	21	31	31	19
전체 생존기간 이벤트 수(%)	7(50.0%)	13(22.4%)	1(5.9%)	8(38.1%)	9(29.0%)	6(19.4%)	8(42.1%)
검열 수(%)	7(50.0%)	45(77.6%)	16(94.1%)	13(61.9%)	23(74.2%)	25(80.6%)	11(57.9%)
Kaplan–Meier 추정치(월수)							
25% 분위수(95% CI)	9.26(3.06, 14.62)	27.24(13.73, NE)	NE(16.62, NE)	12.45(3.25, NE)	22.80(10.02, NE)	27.24(9.26, NE)	12.25(3.91, 23.59)
중앙값(95% CI)	NE(9.31, NE)	NE(27.24, NE)	NE(NE, NE)	NE(12.45, NE)	NE(22.80, NE)	NE(27.24, NE)	23.59(12.25, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(14.62, NE)	NE(27.24, NE)	NE(NE, NE)	NE(22.80, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(23.59, NE)
6 개월 총 생존율%(95% CI)	92.9(59.1, 99.0)	96.6(85.9, 99.1)	100.0(100.0, 100.0)	85.7(62.0, 95.2)	93.5(76.5, 98.3)	96.8(79.2, 99.5)	89.5(64.1, 97.3)
12 개월 총 생존율%(95% CI)	64.3(34.3, 83.3)	89.7(78.4, 95.2)	100.0(100.0, 100.0)	76.2(51.9, 90.3)	90.3(72.9, 96.8)	90.3(72.9, 96.8)	78.9(53.2, 91.6)
18 개월 총 생존율%(95% CI)	50.0(22.9, 72.2)	82.8(70.3, 90.3)	94.1(65.0, 99.1)	71.4(47.2, 86.0)	80.6(61.9, 0.8)	87.1(69.2, 95.0)	69.0(42.1, 84.2)
21 개월 총 생존율%(95% CI)	50.0(22.9, 72.2)	81.0(68.3, 89.0)	94.1(65.0, 99.1)	66.5(42.0, 82.0)	77.3(58.2, 88.5)	87.1(69.2, 95.0)	61.8(36.0, 79.8)
24 개월 총 생존율%(95% CI)	NE(NE, NE)	75.9(59.1, 86.5)	94.1(65.0, 99.1)	58.4(32.4, 78.5)	67.6(48.0, 84.3)	80.9(58.2, 92.0)	46.4(15.8, 72.6)

키워드: CI – 신뢰 구간; NE – 추정 불가능; BM – 골수; PC – 형질 세포.

표 30A: 무진행 생존: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트; 서브그룹 분석(A 부분)

	>=65 세	흑인/아프리카	3 가지 사전	>=4 가지 사전	삼중 불응성	오중 약물	세포유전학적	세포유전학적

[0479]

		개 미국인	요법 라인	요법 라인		불응성	고위험	표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	30	35	41	23	58
무진행 생존 이벤트 수(%)	10(28.6%)	7(41.2%)	5(29.4%)	31(36.8%)	31(36.5%)	13(31.7%)	11(47.8%)	23(33.8%)
검열 수(%)	25(71.4%)	10(58.8%)	12(70.6%)	49(61.3%)	54(63.5%)	28(68.3%)	12(52.2%)	45(66.2%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)								
25% 분위수(95% CI)	15.29(4.99, NE)	10.35(3.25, NE)	22.90(4.21, NE)	11.01(6.51, 16.79)	12.85(6.97, 16.79)	13.73(3.98, NE)	10.35(3.25, 13.80)	14.62(6.97, 25.23)
중앙값(95% CI)	NE(25.23, NE)	NE(7.69, NE)	NE(13.90, NE)	NE(21.45, NE)	NE(25.23, NE)	NE(NE, NE)	21.09(10.84, NE)	NE(22.90, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(25.23, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	85.7(69.0, 93.8)	88.2(60.5, 96.9)	94.1(69.0, 99.1)	86.3(74.5, 92.1)	88.2(79.2, 93.5)	87.8(73.2, 94.7)	82.6(60.1, 93.1)	91.2(81.4, 96.0)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	82.9(65.8, 91.9)	64.7(37.7, 82.3)	88.2(60.5, 96.9)	73.9(62.6, 82.0)	76.5(64.9, 84.1)	78.6(62.4, 86.1)	69.6(46.6, 84.2)	79.4(67.7, 87.3)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	74.0(55.9, 85.6)	58.8(31.7, 77.6)	78.6(49.8, 90.1)	66.0(53.4, 74.3)	66.7(54.5, 74.7)	68.3(51.7, 80.2)	56.5(34.3, 73.8)	70.4(58.7, 79.9)
21 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	74.0(55.9, 85.6)	58.8(31.7, 77.6)	78.6(49.8, 90.1)	66.0(53.4, 74.3)	66.7(54.5, 74.7)	68.3(51.7, 80.2)	56.5(34.3, 73.8)	70.4(58.7, 79.9)
24 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	74.0(55.9, 85.6)	58.8(31.7, 77.6)	66.2(36.5, 84.8)	60.2(47.7, 70.7)	63.5(51.8, 73.1)	68.3(51.7, 80.2)	48.4(25.1, 68.4)	64.1(49.5, 76.5)

키워드: CI -신뢰 구간; NE -추정 불가능; BM -골수; PC -형질 세포.

표 30B: 무진행 생존; 종양 추적조사 시간이 18 개월인 모든 지표 분석 세트; 서브그룹 분석(B 부분)

	ISS III 기	기준선 BM PC <= 30%	기준선 BM PC >30 내지 < 60%	기준선 BM PC >= 60%	기준선 중앙 BCMA 발현 <중앙값	기준선 중앙 BCMA 발현 >=중앙값	기준선 형질세포 종의 존재
분석 세트: 모두 치료됨 무진행 생존	14	58	17	21	31	31	19
이벤트 수(%)	8(57.1%)	19(32.8%)	6(35.3%)	10(47.6%)	11(35.5%)	9(29.0%)	10(52.6%)
검열 수(%)	6(42.9%)	39(67.2%)	11(64.7%)	11(52.4%)	20(64.5%)	22(71.0%)	9(47.4%)
Kaplan-Meier 추정치(월수)							
25% 분위수(95% CI)	6.51(3.9, 8.38)	13.80(6.93, 21.06)	21.06(6.93, NE)	6.51(0.92, 12.55)	13.80(6.93, NE)	16.72(4.21, 25.23)	6.32(3.85, NE)
중앙값(95% CI)	14.95(6.08, NE)	NE(25.23, NE)	NE(16.79, NE)	NE(6.51, NE)	NE(21.45, NE)	NE(25.23, NE)	13.80(5.32, NE)
75% 분위수(95% CI)	NE(14.62, NE)	NE(NE, NE)	NE(21.45, NE)	NE(NE, NE)	NE(25.23, NE)	NE(NE, NE)	NE(13.80, NE)
6 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	85.7(53.9, 96.2)	87.9(76.3, 94.1)	100.0(100.0, 100.0)	81.0(56.0, 92.4)	90.3(72.9, 96.8)	90.3(72.9, 96.8)	73.7(47.9, 89.1)
12 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	57.1(28.4, 78.0)	77.6(64.6, 86.3)	88.2(60.5, 96.9)	66.7(45.5, 82.5)	80.6(61.9, 90.8)	80.6(61.9, 90.8)	52.6(28.7, 71.9)
18 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	42.9(17.7, 66.0)	70.7(57.2, 80.6)	76.5(48.9, 90.4)	51.6(29.7, 70.4)	71.0(51.6, 83.7)	74.1(54.7, 86.1)	47.4(24.4, 67.3)
21 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	42.9(17.7, 66.0)	70.7(57.2, 80.6)	76.5(48.9, 90.4)	51.6(29.7, 70.4)	71.0(51.6, 83.7)	74.1(54.7, 86.1)	47.4(24.4, 67.3)
24 개월 무진행 생존율 %(95% CI)	NE(NE, NE)	66.5(51.1, 78.1)	64.6(23.0, 78.0)	51.6(29.7, 70.4)	63.9(41.2, 79.7)	67.3(44.9, 82.3)	47.4(24.4, 67.3)

키워드: CI -신뢰 구간; NE -추정 불가능; BM -골수; PC -형질 세포.

[0480]

표 31: 치료-긴급 사이토카인 방출 증후군(CRS) 이벤트의 요약: 종양 추적조사 시간이 18 개월인 모든 지표 분석 세트; 서브그룹 분석

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 가지 사전 요법 라인	>=4 가지 사전 요법 라인	삼중 불응성	오염 위험 불응성	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	60	65	41	23	58
CRS 대상체 수	34(97.1%)	16(94.1%)	17(100.0%)	78(93.8%)	81(95.3%)	40(97.6%)	22(95.7%)	54(94.1%)
최대 중증 등급								
1 등급	16(45.7%)	11(64.7%)	9(52.9%)	40(50.0%)	42(49.4%)	21(51.2%)	12(52.2%)	34(50.0%)
2 등급	16(45.7%)	3(17.6%)	6(35.3%)	32(40.0%)	34(40.0%)	18(43.9%)	8(34.8%)	27(39.7%)
3 등급	0	1(5.9%)	2(11.8%)	1(1.3%)	3(3.5%)	0	1(4.3%)	2(2.9%)
4 등급	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	0(1.5%)
5 등급	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간(일수)								
N	34	16	17	75	81	40	22	54
평균값(SD)	5.4(2.24)	5.0(2.58)	5.9(2.01)	6.5(2.25)	6.5(2.19)	6.5(2.00)	6.0(2.42)	6.5(2.04)
중앙값	5.5	5.5	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

[0481]

범위	(2: 12)	(2: 10)	(2: 10)	(0: 12)	(0: 12)	(2: 10)	(2: 10)	(0: 12)
CRS 지속 시간(일수)								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
평균값(SD)	7.5(16.08)	10.3(23.22)	4.5(2.27)	6.0(10.9 5)	5.9(10.57)	7.2(14.79)	9.0(19.17)	4.6(2.5 5)
중앙값	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
범위	(0: 97)	(2: 97)	(2: 10)	(0: 97)	(0: 97)	(0: 97)	(2: 97)	(0: 14)
사분위수 범위	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.5)	(3.0: 5.0)	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.0)	(3.0: 6.0)	(4.0: 6.0)	(3.0: 5.5)
<=7 일	30(88.2%)	15(93.8%)	15(88.2%)	66(88.0%)	70(86.4%)	35(87.5%)	19(91.8%)	58(90.6%)
CRS 치료를 위해 지지 조치를 사용한 대상체 수	33(94.3%)	15(88.2%)	17(100.0%)	71(88.8%)	77(90.6%)	38(92.7%)	22(95.7%)	62(97.8%)
항-IL6 수용체 토실리주맙	29(82.9%)	7(41.2%)	12(70.6%)	56(70.0%)	58(68.2%)	31(75.6%)	17(73.9%)	48(75.0%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	5(14.3%)	4(23.5%)	1(5.9%)	7(21.3%)	16(18.8%)	6(14.6%)	7(30.4%)	10(14.7%)
코르티코스테로이드	8(22.9/4)	3(17.6%)	1(5.9/4)	20(25.0%)	18(21.2%)	9(22.0%)	10(43.5%)	10(14.7%)
정맥 수액	10(28.6%)	2(11.8%)	3(17.6%)	25(32.5%)	26(30.6%)	14(34.1%)	6(26.1%)	21(30.9%)
혈관수축제 사용	1(2.9/4)	1(5.9/4)	2(11.8%)	2(2.5%)	4(4.7%)	0	1(4.3%)	3(4.4%)
산소 사용	4(11.4%)	2(11.8%)	1(5.9/4)	5(6.3%)	6(7.1%)	3(7.3%)	2(8.7%)	4(5.9%)
블로우바이	0	0	0	0	0	0	0	0
비강 캐뉼라 저유량(≤ 5 L/min)	4(11.4%)	2(11.8%)	1(5.9/4)	5(6.3%)	6(7.1%)	3(7.3%)	2(8.7%)	4(5.9%)
비강 캐뉼라 저유량(> 5 L/min)	0	1(5.9/4)	1(5.9/4)	0	1(1.2%)	0	1(4.3%)	0
안면 마스크	0	0	0	0	0	0	0	0
비재호흡성 마스크	0	0	0	0	0	0	0	0
벤추리 마스크	0	0	0	0	0	0	0	0
기타	0	0	0	0	0	0	0	0
양압	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
이동형 양압기	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
삼관/기계적 환기	1(2.9%)	1(5.9%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1 4.3%)	0
기타	0	0	0	0	0	0	0	0
전통제/항염제	27(77.1%)	13(76.5%)	14(82.4%)	59(78.5%)	68(72.9%)	33(78.0%)	18(78.3%)	50(73.5%)
항감염제	19(51.4%)	8(47.1%)	10(58.8%)	39(47.5%)	41(46.2%)	21(51.2%)	14(60.9%)	30(44.1%)
항간질제	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	1(4.3%)	0
기타	6(17.1%)	3(17.6%)	1(5.9%)	9(11.3%)	9(10.6%)	5(12.2%)	4(17.4%)	4(5.9%)
NRS 결과								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
회복 또는 경화	33(97.1%)	16(93.8%)	17(100.0%)	74(98.7%)	80(98.8%)	39(97.5%)	21(95.5%)	64(100.0%)
치명적	1(2.9%)	1(6.3%)	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.5%)	1(4.5%)	0

[0482]

)

키워드: BM -골수; CRS -사이토카인 방출 증후군; PC -형질 세포
* CRS 및 CRS 증상을 치료하는 지지 조치를 포함한다.
유의: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 대상체 수를 분모로 하여 계산되고, CRS의 결과 및 CRS의 지속 시간을 제외하고 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 CRS 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.
유의: CRS는 최초로 1a 상에서 Lee 기준(Lee 등 2014)에 의해 등급화되고, 2 상에서 ASTCT 합의 등급 시스템(Lee 등 2019)에 의해 등급화되며, aCRP 의 데이터에 기반하여 1a 상의 등급을 ASTCT 로 전환한다. 본 프로세스는 1a 상 및 2 상의 ASTCT 특성 등급을 나타낸다.
유의: CAR-T 세포의 초기 주입부터 CRS 최초 발병까지의 시간은 CRS 최초 발병 날짜-CAR-T 세포의 초기 주입 날짜+1 로 계산된다.

표 32: 실타캠티진 오토류셀 주입 후 발병한 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성(ICANS)의 요약: 중앙 추적조사 시간이 18 개월인 모든 치료 분석 세트: 서브그룹 분석

	>=65 세	흑인/아프리카계 미국인	3 가지 사전 요법 라인	>=4 가지 사전 요법 라인	삼중 불응성	오중 불응성	세포유전학적 고위험	세포유전학적 표준 위험
분석 세트: 모두 치료됨	35	17	17	80	85	41	23	68
ICANS 대상체 수	10(29.6%)	0	2(11.8%)	14(17.5%)	15(17.6%)	8(19.5%)	2(8.7%)	12(17.6%)
최대 독성 등급								
1 등급	6(17.1%)	0	2(11.8%)	8(10.0%)	9(10.6%)	5(12.2%)	1(4.3%)	8(11.8%)
2 등급	2(5.7%)	0	0	4(5.0%)	4(4.7%)	2(4.9%)	1(4.3%)	3(4.4%)
3 등급	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	1(1.5%)
4 등급	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.4%)	0	0
5 등급	0	0	0	0	0	0	0	0
JNJ-8828-8828 의 초기 주입부터 ICANS 최초 발병까지의 시간								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
평균값(SD)	7.3(2.36)	-	6.0(2.83)	7.4(2.28)	7.2(2.37)	7.5(1.85)	6.0(2.83)	7.5(2.17)
중앙값	7.5	-	6.0	8.0	8.0	8.0	6.0	8.0
범위	(4: 12)	-	(4: 8)	(3: 12)	(3: 12)	(5: 10)	(4: 8)	(3: 12)
ICANS 지속 시간(일수)								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
평균값(SD)	4.5(2.80)	-	6.0(2.83)	4.8(3.03)	5.1(2.82)	4.5(2.33)	6.0(2.83)	4.3(2.87)
중앙값	3.5	-	6.0	4.0	4.0	4.0	6.0	4.0
범위	(1: 9)	-	(4: 8)	(1: 12)	(1: 12)	(1: 9)	(3: 7)	(1: 12)
ICANS 를 치료한 대상체 수	6(17.1%)	0	0	10(12.5%)	10(11.8%)	7(17.1%)	2(8.7%)	7(10.3%)
IL-1 수용체 길항제 아나킨라	2(5.7%)	0	0	3(3.8%)	3(3.5%)	2(4.9%)	1(4.3%)	1(1.5%)
항-IL6 수용체	2(5.7%)	0	0	4(5.0%)	4(4.7%)	3(7.3%)	1(4.3%)	2(2.9%)

[0483]

[0484] 

토실리주맙 코르티코스테로이드	6(17.1%)	0	0	9(11.3%)	9(10.6%)	5(14.5%)	2(5.7%)	6(8.8%)
덱사메타손	6(17.1%)	0	0	9(11.3%)	9(10.6%)	5(14.5%)	2(5.7%)	6(8.8%)
메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.9%)	0	0
메에티라세탐	1(2.9%)	0	0	2(2.5%)	2(2.4%)	2(5.9%)	1(4.3%)	0
페타딘	0	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	1(2.9%)	0	1(1.5%)
ICANS 경과 회복 또는 완화	10(28.6%)	0	2(11.8%)	14(17.5%)	15(17.6%)	8(19.5%)	2(5.7%)	12(17.6%)
CRS 동시 발생								
예	9(25.7%)	0	2(11.8%)	13(16.3%)	14(16.5%)	8(19.5%)	2(5.7%)	11(16.2%)
아니오	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	1(1.5%)
CRS 전에 ICANS	0	0	0	0	0	0	0	0
CRS 후에 ICANS	1(2.9%)	0	0	1(1.3%)	1(1.2%)	0	0	1(1.5%)

키워드: BIA-금수: CRS-사이토카인 방출 증후군: ICANS-면역 이펙터 세포 관련 신경 독성: PC-형질 세포, TE-돌연변이 치료
유의: ASTCT 확정 등급 시스템(Lee 등 2019) 또는 NCI-CTCAE 버전 5.0에 따라 ICANS를 평가한다. 1c상의 2명의 대상체의 경우, 보고된 용어 CAR-T 세포 관련 뇌병증 증후군(CRES). 이러한 이벤트는 ASTCT 확정 등급 시스템이 공개되기 전에 보고되고, NCI-CTCAE 버전 5.0에 따라 등급화된다. NCI-CTCAE 버전 5.0에 따르면, 이 2명의 대상체의 최대 독성 등급은 각각 1등급 및 3등급이다.
유의: 백분율은 모든 치료 분석 세트 중 대상체 수를 분모로 하여 계산된다.
유의: ICANS 치료는 ICANS 및 ICANS 증상에 투여되는 치료를 포함한다.
유의: 이러한 이러한 각각의 이벤트의 지속 시간이 겹치는 경우, ICANS 및 CRS는 동시 발생으로 간주된다.

[0485] **구현예 8: 승인된 완제 의약품 라벨**

[0486] 승인된 완제 의약품 라벨:

[0487] **처방 정보의 강조점**

[0488] **이러한 강조점은 CARVYKTI를 안전하고 효율적으로 사용하는 데 필요한 모든 정보를 포함하지 않는다. CARVYKTI의 완전한 처방 정보를 참조한다.**

[0489] **정맥 주입용 CARVYKTI™(실타캡타진 오토류셀) 현탁액**

[0490] **미국 최초 승인: 2022**

[0491] **경고: 사이토카인 방출 증후군, 신경 독성, HLH/MAS 및 장기적 및 재발성 혈구감소증**

[0492] ***완전한 블랙 박스 경고에 대해서는 완전한 처방 정보를 참조하기 바란다.***

[0493] ● **치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 CARVYKTI 치료 후의 환자에서 발생한다. 활동성 감염 또는 염증성 환자에게 CARVYKTI를 투여하지 않는다. 토실리주맙, 또는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드를 사용하여 중증 또는 생명을 위협하는 CRS를 치료한다. (2.2, 2.3, 5.1)**

[0494] ● **면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 치명적이거나 생명을 위협할 수 있고, CRS 발병 전, CRS와 동시, CRS 감퇴 후 또는 CRS가 없는 것을 포함하는 CARVYKTI 치료 후 발생한다. CARVYKTI 치료 후의 신경 이벤트를 모니터링한다. 필요에 따라 지지 요법 및/또는 코르티코스테로이드를 제공한다. (2.2, 2.3, 5.2)**

[0495] ● **파킨슨병 및 길랭-바레 증후군 및 관련 합병증은 치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 일으키고, CARVYKTI 치료 후에 발생한다. (5.2)**

[0496] ● **혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(HLH/MAS)은 치명적이고 생명을 위협하는 반응을 포함하고, CARVYKTI 치료 후의 환자에서 발생한다. HLH/MAS는 CRS 또는 신경 독성과 함께 발생할 수 있다. (5.3)**

[0497] ● **CARVYKTI 치료 후 장기적 및/또는 재발성 혈구 감소증이 발생하고, 출혈 및 감염이 수반되며, 조혈을 회복하기 위해 줄기 세포 의식이 필요하다. (5.5)**

[0498] ● **CARVYKTI는 오직 리스크 평가 및 완화 전략(REMS)(CARVYKTI REMS로 칭함)에 따라 제한된 항목을 통해 획득할 수 있다. (5.4)**

[0499] **----------적용증 및 사용 방법----------**

[0500] CARVYKTI는 4가지 이상의 사전 요법 라인 치료 후 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자에 적용되는 B 세포 성숙 항원(BCMA) 유도된 유전자 변형 자가 T 세포 면역 요법이고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다. (1)

[0501] **----------용량 및 투여----------**

[0502] **자가 사용에만 제공된다. 정맥 사용에만 제공된다.**

[0503] ● CARVYKTI 주입 전에, 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 림프구 고갈 방안을 실시한다. (2.2)

[0504] ● 백혈구 고갈 필터를 사용해서는 아니된다. (2.2)

[0505] ● 주입 전 환자의 신원을 확인한다. (2.2)

[0506] ● 아세트아미노펜 및 H1-항히스타민제으로 사전 투약한다. (2.2)

[0507] ● 전신 코르티코스테로이드의 예방적 사용을 피한다. (2.2)

[0508] ● 주입 전 토실리주맙의 사용 가능성을 확인한다. (2.2, 5.1)

[0509] ● CARVYKTI의 용량은 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포의 수를 기반으로 한다. (2.1)

[0510] ● 권장 용량 범위는 0.5-1.0 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg 체중이고, 단일 용량 주입당 최대 용량은 1 × 10^8개의 CAR 양성 생존 T 세포이다. (2.1)

[0511] ● REMS 인증을 받은 의료 시설에서 CARVYKTI를 투여한다. (2.2)

[0512] **----------제형 및 강도----------**

[0513] ● CARVYKTI는 정맥 주입용 세포 현탁액이다. (3)

[0514] ● 단일 용량의 CARVYKTI는 하나의 주입 백에 0.5-1.0 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg 체중의 세포 현탁액을 포함한다. (3)

[0515] **----------금기----------**

[0516] 무(4)

[0517] **-----경고 및 유의 사항-----**

[0518] ● 장기적 및 재발성 혈구 감소증: CARVYKTI 주입 후, 환자는 3등급 이상의 혈구 감소증을 보일 수 있다. 혈구 감소증이 부분적으로 또는 전부 회복된 후, 3등급 이상의 혈구 감소증이 한 차례 이상 발생할 수 있다. CARVYKTI 주입 전, 후 혈구 계수를 모니터링한다. 장기적 호중구 감소증은 감염 위험 증가에 관계된다. (5.5)

[0519] ● 감염: 환자의 감염 징후 및 증상 모니터링; 적절히 치료한다. (5.6)

[0520] ● 저감마글로불린혈증: 모니터링하고 면역 글로불린 대체 요법을 고려한다. (5.7)

[0521] ● 과민반응: 과민반응이 발생한다. 주입 과정에서 과민반응을 모니터링한다. (5.8)

[0522] ● 2차 악성 종양: CARVYKTI를 사용하여 치료한 후 2차 악성 종양이 발생하는 경우, 1-800-526-7736번으로 Janssen Biotech, Inc.에 연락하시기 바란다. (5.9)

[0523] ● 기계의 운전 및 사용 능력에 미치는 영향: 환자가 CARVYKTI를 받은 후 최소 8주 동안 및 새로운 신경독성 발병 시, 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 조작하는 것과 같은 운전 및 위험한 직업이나 활동을 피하는 것이 좋다. (5.10)

[0524] **---------이상 반응--------**

[0525] 가장 흔한 비실험실 이상 반응(발생율이 20% 초과)은 발열, 사이토카인 방출 증후군, 저감마글로불린혈증, 저혈압, 근골격계 통증, 피로, 감염-병원체 미지정, 기침, 오한, 설사, 메스꺼움, 뇌병증, 식욕 부진, 상기도 감염, 두통, 빈맥, 어지러움, 호흡 곤란, 부종, 바이러스 감염, 응고장애, 변비 및 구토이다. 가장 흔한 실험실 이상반응(발생율이 50% 이상)은 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 빈혈, 트랜스아미니티스(transaminitis) 및 저알부민혈증을 포함한다. (6)

[0526] **의심되는 이상 반응은, 1-800-526-7736번으로 Janssen Biotech, Inc.(1-800-JANSSEN)에 연락하거나 또는 1-800-FDA-1088 또는 *www.fda.gov/medwatch*로 FDA에 연락하시기 바란다.**

[0527] **환자 상담 정보 및 복약 안내는 17을 참조하시기 바란다.**

[0528] **수정 날짜: 02/2022**

[0529] 

[0530] **경고: 사이토카인 방출 증후군, 신경 독성, HLH/MAS 및 장기적 및 재발성 혈구 감소증**

[0531] **1 적용증 및 사용 방법**

[0532] **2 용량 및 투여**

[0533] 2.1 용량

[0534] 2.2 투여

[0535] 2.3 심각한 이상 반응의 관리

[0536] **3 제형 및 강도**

[0537] **4 금기**

[0538] **5 경고 및 유의 사항**

[0539] 5.1 사이토카인 방출 증후군

[0540] 5.2 신경 독성

[0541] 5.3 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)/대식세포 활성화 증후군(MAS)

[0542] 5.4 CARVYKTI REMS

[0543] 5.5 장기적 및 재발성 혈구 감소증

[0544] 5.6 감염

[0545] 5.7 저감마글로불린혈증

[0546] 5.8 과민반응

[0547] 5.9 2차 악성 종양

[0548] 5.10 기계의 운전 및 사용 능력에 미치는 영향

[0549] **6 이상 반응**

[0550] 6.1 임상 시험 경험

[0551] 6.2 면역원성

[0552] **7 약물 상호 작용**

[0553] **8 특정군에 사용**

[0554] 8.1 임신

[0555] 8.2 수유

[0556] 8.3 생식 잠재력을 가진 여성 및 남성

[0557] 8.4 아동 사용

[0558] 8.5 노인 사용

[0559] **11 설명**

[0560] **12 임상 약리학**

[0561] 12.1 작용 메커니즘

[0562] 12.2 약력학

[0563] 12.3 약동학

[0564] **13 비임상 독성학**

[0565] 13.1 발암, 돌연변이 유발, 생식 능력 손상

[0566] **14 임상 연구**

[0567] **15 참고 문헌**

[0568] **16 공급/저장 및 처리 방법**

[0569] **17 환자 상담 정보**

[0570] *완전한 처방 정보에서 생략된 부분 또는 하위 섹션은 나열되지 않는다.----------

[0571] **완전한 처방 정보**

[0572] **경고: 사이토카인 방출 증후군, 신경 독성, HLH/MAS 및 장기적 및 재발성 혈구 감소증**

[0573] **치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 포함한 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 CARVYKTI 치료 후의 환자에서 발생한다. 활동성 감염 또는 염증성 환자에게 CARVYKTI를 투여하지 않는다. 토실리주맙, 또는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드로 중증 또는 생명을 위협하는 CRS를 치료한다*[용량 및 투여(2.2, 2.3), 경고 및 유의 사항(5.1) 참조]*.**

[0574] **면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군(ICANS)은 치명적이거나 생명을 위협할 수 있고, CRS 발병 전, CRS와 동시, CRS 감퇴 후 또는 CRS가 없는 것을 포함하는 CARVYKTI 치료 후 발생한다. CARVYKTI 치료 후의 신경 이벤트를 모니터링한다. 필요에 따라 지지 요법 및/또는 코르티코스테로이드를 제공한다*[용량 및 투여(2.2, 2.3), 경고 및 유의 사항(5.2) 참조]*.**

[0575] **파킨슨병, 길랭-바레 증후군 및 관련 합병증은 치명적이거나 생명을 위협하는 반응을 유발하고, CARVYKTI 치료 후에 발생한다*[경고 및 유의 사항(5.2) 참조]*.**

[0576] **혈구탐식성 림프조직구증/대식세포 활성화 증후군(HLH/MAS)은 치명적이고 생명을 위협하는 반응을 포함하고, CARVYKTI 치료 후의 환자에서 발생한다. HLH/MAS는 CRS 또는 신경 독성과 함께 발생할 수 있다*[경고 및 유의 사항(5.3) 참조]*.**

[0577] **CARVYKTI 치료 후 장기적 및/또는 재발성 혈구 감소증이 발생하고, 출혈 및 감염이 수반하여, 조혈 회복을 위해 줄기세포 이식이 필요하다*[경고 및 유의 사항(5.5) 참조]*.**

[0578] **CARVYKTI는 리스크 평가 및 완화 전략(REMS)(CARVYKTI REMS 프로그램으로 칭함)에 따른 제한된 항목으로만 얻을 수 있다*[경고 및 유의 사항(5.4) 참조]*.**

[0579] **1 적용증 및 사용 방법**

[0580] CARVYKTI는 4가지 이상의 사전 요법 라인 치료 후 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자에 적용되는 B 세포 성숙 항원(BCMA) 유도된 유전자 변형 자가 T 세포 면역 요법이고, 상기 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다.

[0581] **2 용량 및 투여**

[0582] **자가 사용에만 제공된다. 정맥 사용에만 제공된다.**

[0583] **2.1 용량**

[0584] CARVYKTI는 단일 용량 주입으로 제공되고, 하나의 주입 백에 키메라 항원 수용체(CAR) 양성 생존 T 세포의 현탁액을 포함한다.

[0585] 권장 용량 범위는 0.5-1.0 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg 체중이고, 주입당 최대 용량은 1 × 10^8개의 CAR 양성 생존 T 세포이다.

[0586] **2.2 투여**

[0587] CARVYKTI는 자가 사용에만 제공된다. 환자의 신원은 반드시 CARVYKTI 카세트 및 주입 백의 환자 식별자와 매칭되어야 한다. 환자 전용 라벨의 정보가 예상 환자와 매칭되지 않는 경우, CARVYKTI를 주입하지 마십시오.

[0588] 환자를 위한 CARVYKTI 주입 준비

[0589] 림프구 고갈 화학 요법 시작 전에 CARVYKTI의 가용성을 확인한다.

[0590] *전처리*

[0591] 림프구 고갈 화학 요법 투여: 매일 시클로포스파미드 300 mg/m^2정맥 (IV) 및 플루다라빈30 mg/m^2 IV으로 3일간 지속한다.

[0592] 신장 기능 손상 용량 조절에 관한 정보는 시클로포스파미드 및 플루다라빈의 처방 정보를 참조하시기 바란다.

[0593] 환자가 과거 가교 요법(임상적으로 현저한 활동성 감염, 심장 독성 및 폐 독성 포함) 또는 과거 동종이계 줄기세포 이식 환자의 활동성 이식편대숙주 질환에 저항하여 심각한 이상 반응이 발생하는 경우, 반드시 림프구 고갈 요법을 지연시켜야 한다. CARVYKTI 투여가 14일 이상 지연되고, 환자가 1차 림프구 고갈 요법의 독성에서 회복된 경우 림프구 고갈 요법의 반복을 고려한다.

[0594] 림프구 고갈 화학 요법 완료 2 내지 4일 후에 CARVYKTI 주입을 실시한다.

[0595] 환자에게 이하의 어느 하나의 상황이 발생하는 경우 CARVYKTI 주입을 지연해야 한다.

[0596] ● 임상적으로 현저한 활동성 감염 또는 염증성 장애.

[0597] ● 3등급 메스꺼움, 구토, 설사 또는 변비를 제외한 시클로포스파미드 및 플루다라빈 컨디셔닝한 3등급 이상의 비혈액학적 독성. CARVYKTI 주입은 이러한 이벤트가 1등급 이하로 감퇴될 때까지 지연되어야 한다.

[0598] *사전 투약*

[0599] CARVYKTI 주입 30-60분 전에, 모든 환자게에 이하의 주입 전 약물을 투여한다.

[0600] ● 해열제(아세트아미노펜 650 내지 1000 mg을 경구 또는 정맥 투여).

[0601] ● 항히스타민제(디펜히드라민 25 내지 50 mg 또는 등가물을 경구 또는 정맥 투여).

[0602] CARVYKTI의 활성을 간섭할 수 있기에 전신 코르티코스테로이드의 예방적 사용은 피한다.

[0603] CARVYKTI의 접수

[0604] ● 주입을 위해 승인된 모든 장소는 액체 질소 기상에 필요한 저장 조건을 지원할 것이다.

[0605] ● CARVYKTI는 액체 질소 기상의 운송 박스로 주입 센터와 관련된 세포 실험실 또는 임상 약국에 직접 운송된다.

[0606] ● 운송 박스의 환자 식별자를 사용하여 환자 신원을 확인한다.

[0607] ● 환자가 당일 투여를 준비할 수 없을 것으로 예상되는 경우, 운송 박스가 만기되기 전에 CARVYKTI를 현장의 액체 질소 기상 저장소로 옮긴다.

[0608] 주입용 CARVYKTI의 준비

[0609] 사용 준비 전에 제품을 해동하지 않는다. CARVYKTI 해동 및 주입의 시간을 조율한다. 환자가 준비되면 CARVYKTI를 주입할 수 있도록, 주입 시간을 미리 확인하고 해동 시작 시간을 조율한다. 해동 후, CARVYKTI 주입은 반드시 실온/환경 온도(20° C 내지 25° C)에서 2.5시간 이내에 완료되어야 한다.

[0610] 제품 해동 전에, 주입 전과 회복 기간에 토실리주맙 및 응급 장비를 사용할 수 있는지 확인한다.

[0611] 1. 환자 신원 확인: CARVYKTI 준비 전에, 환자 신원과 CARVYKTI 카세트 상의 환자 식별자를 매칭한다. 환자 전용 라벨 상의 정보가 예상 환자와 매칭되지 않는 경우 카세트에서 CARVYKTI 주입 백을 꺼내지 마시오. 라벨과 환자 식별자 간에 차이가 있는 경우, 1-800-526-7736번으로 Janssen Biotech, Inc.에 연락하시기 바란다.

[0612] 2. 환자 신원 확인 후, 카세트에서 CARVYKTI 제품 백을 꺼내 카세트 라벨 상의 환자 정보와 백 라벨 상의 환자 정보가 매칭되는지 확인한다.

[0613] 3. 해동 전에 제품 백에 파열 또는 균열과 같은 용기 무결성을 손상시키는 부분이 있는지 확인한다. 백이 파손된 경우 투여하지 말고, 1-800-526-7736번으로 Janssen Biotech, Inc.에 연락하시기 바란다.

[0614] 4. 해동 전에 주입 백을 밀봉 가능한 비닐 백(바람직하게는 멸균)에 넣는다.

[0615] 5. 수조 또는 건식 해동 방법을 사용하여 주입 백에 얼음이 보이지 않을 때까지 37° C ± 2° C에서 CARVYKTI를 해동한다. 해동 시작부터 해동 완료까지의 총 시간은 15분을 초과해서는 아니된다.

[0616] 6. 밀봉 가능한 비닐 백에서 주입 백을 꺼내 수분을 닦는다. 백의 내용물을 가볍게 혼합하여 세포 물질 덩어리를 분산시킨다. 세포 덩어리가 여전히 보이면 백의 내용물을 계속하여 가볍게 혼합한다. 세포 물질의 작은 덩어리는 부드러운 수동 혼합에 의해 분산시켜야 한다. 주입 전에 CARVYKTI를 다른 용기에 미리 여과하거나 세척, 회전 또는 새로운 배지에 재현탁하지 마십시오.

[0617] 7. 재냉동 또는 냉장 해동된 제품은 사용하지 마십시오.

[0618] 투여

[0619] ● 자가 주입에만 사용된다.

[0620] ● 백혈구가 고갈된 필터를 사용하지 마십시오.

[0621] ● 주입 전과 회복 기간에 최소 2회 용량의 토실리주맙 및 응급 장비를 사용할 수 있도록 확보한다.

[0622] ● 중심 정맥 경로는 CARVYKTI의 주입에 사용될 수 있고, 말초 경로가 불량한 환자에게 사용할는 것을 권장한다.

[0623] 1. 주입 백 상의 환자 식별자를 사용하여 환자 신원을 확인한다. 환자 전용 라벨의 정보가 예상 환자와 매칭되지 않는 경우, CARVYKTI를 주입하지 마십시오.

[0624] 2. 주입 전에 주입 장치의 파이프라인에 생리 식염수를 주입한다.

[0625] 3. 해동 후, 온라인 필터가 장착된 주입 장치를 사용하여 2.5시간 내에 CARVYKTI 백의 전체 내용물을 정맥 주입에 의해 투여한다.

[0626] 4. CARVYKTI 주입 과정에서 백의 내용물을 가볍게 혼합하여 세포 덩어리를 분산시킨다.

[0627] 5. 제품 백의 모든 내용물을 주입한 후, 투여 라인(인라인 필터 포함)을 점적 튜브를 포함한 주요 투여 장치의 총 수용 부피와 같거나 큰 부피의 생리 식염수로 헹구어 모든 제품이 전부 전달되도록 한다.

[0628] CARVYKTI에는 복제 무능력하고 자가 비활성화된 렌티바이러스 벡터로 유전자 변형된 인간 혈액 세포가 포함되어 있다. 잠재적인 전염병 확산을 방지하기 위해, 보편적인 예방 조치 및 현지 생물안전 지침을 준수하여 CARVYKTI를 취급 및 폐기한다.

[0629] 주입 후 모니터링

[0630] REMS 인증을 받은 의료 시설에서 CARVYKTI를 투여한다.

[0631] 인증된 의료 시설에서 CARVYKTI 주입 후 10일 이내에 최소 매일 환자의 사이토카인 방출 증후군(CRS) 및 신경 독성의 징후 및 증상을 모니터링한다. 정기적으로 지연성 신경 독성의 징후 및 증상을 모니터링하며, 4주간 지속한다.

[0632] 환자에게 주입 후 최소 4주 동안 인증된 의료 시설 근처에 머물도록 한다.

[0633] 환자에게 주입 후 최소 8주 동안 운전이나 위험한 활동을 피하도록 한다.

[0634] **2.3 심각한 이상 반응의 관리**

[0635] 사이토카인 방출 증후군

[0636] 임상 증상을 기반으로 CRS를 식별한다*[경고 및 유의 사항(5.1) 참조]*. 발열, 저산소증 및 저혈압의 기타 원인을 평가 및 치료한다. 실험실 테스트로 파종성 혈관내 응고, 혈액학적 매개변수 및폐, 심장, 신장 및 간 기능을 모니터링하는 것을 고려한다. CRS가 의심되는 경우 표 1의 권장 사항에 따라 관리한다.

[0637] CRS를 경험한 환자의 심장 및 기타 장기 기능은 증상이 감퇴될 때까지 면밀히 모니터링해야 한다. 항간질 예방

을 위해 CRS를 경험한 환자에게 레비티라세탐을 사용하는 것을 고려한다.

[0638] 2등급 또는 그 이상의 CRS를 경험한 환자(예를 들어 액체에 반응하지 않는 저혈압 또는 산소 보충이 필요한 저산소증)는 연속 원격 측정 및 맥박 혈중 산소 측정으로 모니터링해야 한다.

[0639] 중증 또는 생명을 위협하는 CRS의 경우, 중환자실 수준 모니터링 및 지원 요법을 고려한다.

[0640] 불응성 CRS의 1차 개입(예컨대 토실리주맙 또는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드)의 경우 대체 치료 방안(항IL1 및/또는 항TNFα, 항T 세포 요법과 같은 더 높은 코르티코스테로이드 용량으로 항-사이토카인 제제를 대체)을 고려한다. 불응성 CRS의 특징으로는 발열, 최종 장기 독성(예를 들어 저산소증, 저혈압)이 1차 개입 후 12시간 내에 개선되지 않거나 또는 HLH/MAS가 발생하는 것이다.

[0641] CRS 중 신경 독성의 동시 발생이 의심되는 경우 이하의 의약품을 투여한다.

[0642] ● 표 1 및 2 중 CRS 및 신경 독성 등급에 따른 더욱 침습성 개입의 코르티코스테로이드

[0643] ● 표 1 중 CRS 등급에 따른 토실리주맙

[0644] ● 표 2 중 신경 독성에 따른 항간질 약물

[0645]

표 1: CRS 등급 및 관리 지침

CRS 등급[a]	토실리주맙[b]	코르티코스테로이드[f]
1 등급		

[0646]

표 1: CRS 등급 및 관리 지침

CRS 등급[a]	토실리주맙[b]	코르티코스테로이드[f]
온도≥ 38°C[c]	이하의 환자 중: • 조기 발열(주입 후 72 시간 이내에 발병하면) 1 시간 내에 토실리주맙 8 mg/kg 정맥 투여(IV)(800 mg 미만)를 고려할 수 있다	N/A
2 등급 증상은 적절한 개입을 필요로 하고, 상기 개입에 반응을 보인다. 온도≥ 38°C[c] 및: 저혈압, 혈관수축제를 필요로 하지 않음. 및/또는 저산소증, 캐뉼라[e] 또는 블로우바이를 통한 산소 흡입 필요. 또는, 2 등급 장기 독성.[d]	1 시간 내에 투여토실리주맙 8 mg/kg IV(800 mg 미만) 투여한다. 최대 1 리터의 정맥 수액 또는 산소 보충 증가에 반응하지 않는 경우, 필요에 따라 8 시간마다 토실리주맙을 반복 투여한다.	12-24 시간 마다 덱사메타손 10 mg IV를 고려한다.
	24 시간 이내에 개선되지 않거나 빠른 진행이 지속되는 경우, 토실리주맙 투여를 반복하고 덱사메타손의 용량 및 빈도를 증가한다(6-12 시간 마다 20 mg IV). 24 시간 이내에 개선되지 않거나 빠른 진행이 지속되는 경우, 12 시간 마다 메틸프레드니솔론 2 mg/kg IV 로 전환한다. 2 회 용량의 토실리주맙 후, 항사이토카인 제제 대체를 고려한다.[g] 24 시간 내에 3 회 용량, 또는 총 4 회 용량의 토실리주맙 투여를 초과하지 마십시오.	
3 등급 증상은 침습성 개입을 필요로 하고, 상기 개입에 반응을 보인다. 온도≥ 38°C[c] 및: 저혈압, 바소프레신을 포함하거나 포함하지 않는 혈관수축제를 필요로 하고, 및/또는 저산소증, 고유량 비강 캐뉼라[e], 안면 마스크, 비재호흡성 마스크 또는 벤츄리 마스크를 통한 산소 흡입을 필요로 함.	2 등급에 따름	12 시간 마다 덱사메타손 10 mg IV 투여한다.
	24 시간 이내에 개선되지 않거나 빠른 진행이 지속되는 경우, 토실리주맙 투여를 반복하고 덱사메타손의 용량 및 빈도를 증가한다(6-12 시간 마다 20 mg IV). 24 시간 이내에 개선되지 않거나 빠른 진행이 지속되는 경우, 12 시간 마다 메틸프레드니솔론 2 mg/kg IV 로 전환한다. 2 회 용량의 토실리주맙 후, 항사이토카인 제제 대체를 고려한다.[g] 24 시간 내에 3 회 용량, 또는 총 4 회 용량의 토실리주맙 투여를 초과하지 마십시오.	

표 1: CRS 등급 및 관리 지침

CRS 등급[a]	토실리주맙[b]	코르티코스테로이드[f]
또는, 3등급 장기 독성 또는 4등급 트랜스아미나티스.		
4 등급 생명을 위협하는 증상. 인공호흡기 지원, 연속 정맥 -정맥 혈액 투석(CVVHD)을 필요로 한다. 온도≥ 38°C[c] 및: 저혈압, 다양한 혈관수축제(바소프레신 불포함)를 필요로 함. 및/또는 저산소증, 양압(예를 들어 CPAP, BIPAP, 인투베이션 및 기계적 인공호흡)을 필요로 함, 또는, 4등급 장기 독성(트랜스아미나티스 불포함).	2 등급에 따름	6 시간 마다 덱사메타손 20 mg IV 투여한다.
	2 회 용량 토실리주맙 후, 항사이토카인 제제[e] 대체를 고려한다. 24 시간 내에 3 회 용량, 또는 총 4 회 용량의 토실리주맙 투여를 초과하지 마십시오. 24 시간 내에 개선이 없으면, 메틸프레드니솔론(1-2 g IV, 필요 시 24 시간 마다 반복: 임상 지표에 따라 점차 감소) 또는 다른 면역 억제제(예를 들어 다른 항-T 세포 요법)를 고려한다.	

[a] ASTCT 2019 등급화 시스템(Lee 등, 2019)에 기반하여, 장기 독성을 포함하는 것으로 수정하였다.
[b] 상세한 내용은 토실리주맙 처방 정보를 참조한다.
[c] CRS에 기인한다. 발열은 해열제 또는 항사이토카인 요법(예를 들어 토실리주맙 또는 스테로이드)과 같은 개입으로 가려질 수 있어, 항상 저혈압 또는 저산소증과 동시에 나타날 수 있는 것은 아니다. 발열이 없는 경우에는 CRS 관리 결정에 영향을 미치지 않는다. 이러한 경우에, CRS 관리는 저혈압 및/또는 저산소증 및 다른 원인에 기인하지 않는 더 심각한 증상에 의한 것이다.
[e] 사이토카인을 표적으로 하는 단일클론 항체는 반응하지 않는 CRS에 대한 시설의 관행에 따라 고려될 수 있다.
[f] 저 유량 비강 캐뉼라≤ 6 L/min; 고 유량 비강 캐뉼라> 6 L/min.
[g] 이벤트가 1 등급 이하가 될 때까지 코르티코스테로이드를 계속 사용하고; 코르티코스테로이드 총 노출량이 3 일을 초과하면 스테로이드를 점차 감소시킨다.
[h] 미국 국립암연구소 이상반응표준용어기준(NCI CTCAE) 5.0 버전에 따라 장기 독성 등급화를 실시한다.

[0647]

[0648] 신경 독성

[0649] 환자의 신경 독성(ICANS 및 기타 신경 독성)의 징후 및 증상을 모니터링한다(표 2). 신경학적 징후나 증상의 다른 원인은 배제한다. 중증 또는 생명을 위협하는 신경 독성에 대해 집중 치료 및 지원 요법을 제공한다. 비 ICANS 신경 독성은 제 5.2절을 참조하기 바란다. ICANS가 의심되는 경우 표 2의 권장 사항에 따라 관리해야 한다.

[0650] 신경독성 이벤트 기간에 CRS 동시 발생이 의심되는 경우 투여한다.

[0651] ● 표 1 및 2 중 CRS 및 신경 독성 등급에 따른 더욱 침습성 개입의 코르티코스테로이드

[0652] ● 표 1 중 CRS 등급에 따른 토실리주맙

[0653] ● 표 2 중 신경 독성에 따른 항간질 약물

표 2: ICANS 관리 지침

ICANS 등급 [a]	코르티코스테로이드
	덱사메타손의 용량 및/또는 빈도를 6 시간 마다 최대 20 mg IV 로 증가시킨다. 간질을 예방하기 위해 비진정 항간질 약물(예를 들어 레비티라세탐)을 고려한다.
3 등급 ICE 점수 =0-2 [b] (ICE 점수가 0 이나, 환자를 깨울 수 있는 경우(예를 들어, 깨어 있을 때 전체 실어증 수반) 평가 가능) 또는 의식 상태 저하: 촉감 자극에만 깨어남, 또는 어느 하나의 발작: • 빠르게 감퇴되는 모든 임상 발작, 초점성 또는 전신성, 또는 • EEG 상의 비경련성 발작, 개입을 통해 감퇴되거나, 또는 두개내압(ICP) 상승: 신경 영상 상의 국소/부분 부종 [c].	6 시간 마다 덱사메타손 10 mg-20 mg IV 투여한다. 24 시간 후 개선되지 않거나 또는 신경 독성이 악화되면, 덱사메타손의 용량을 6 시간 마다 적어도 20 mg IV 로 증가하거나, 또는 고용량 메틸프레드니솔론로 증가시킨다(1-2 g/일, 필요 시 24 시간 마다 반복; 임상 지표에 따라 점차 감소). 간질을 예방하기 위해 비진정 항간질 약물(예를 들어 레비티라세탐)을 고려한다. 뇌부종이 의심되면, 과호흡 및 과삼투압 치료를 고려한다. 고용량 메틸프레드니솔론을 투여한다(1-2 g, 필요 시 24 시간 마다 반복; 임상 지표에 따라 점차 감소).
4 등급 ICE 점수 =0[b](환자를 깨울 수 없고, ICE 평가를 진행할 수 없음) 또는 어느 하나의 의식 상태 저하: • 환자를 깨울 수 없거나 또는 격렬하거나 또는 반복적인 촉감 자극으로 깨울 수 있거나, 또는 • 혼미 또는 혼수, 또는 어느 하나의 발작: • 생명을 위협하는 장기적	6 시간 마다 덱사메타손 [a] 20 mg IV 투여한다. 24 시간 후 개선되지 않거나 또는 신경 독성이 악화되면, 고용량 메틸프레드니솔론으로 증가한다(1-2 g/일, 필요시 24 시간 마다 반복; 임상 지표에 따라 점차 감소). 간질을 예방하기 위해 비진정 항간질 약물(예를 들어 레비티라세탐)을 고려한다. ICP 상승/뇌부종이 의심되면,

[0654]

표 2: ICANS 관리 지침

ICANS 등급 [a]	코르티코스테로이드
발작(> 5 min), 또는 • 반복적인 임상 또는 전기 발작, 그 동안 기준선으로 회복되지 않음, 또는 운동 소견 [b]: • 편마비 또는 부분적 마비와 같은 심한 초점성 운동 장애, 또는 ICP 상승/뇌부종, 이하 징후/증상 수반: • 신경 영상에서의 미만성 뇌부종, 또는 • 대뇌제거 또는 제피질 자세, 또는 • 뇌신경 VI 마비, 또는 • 시각신경유두부종, 또는 • 쿠싱 트라이애드	과호흡 및 과삼투압 치료를 고려한다. 고용량 메틸프레드니솔론을 투여하고(1-2 g/일, 필요 시 24 시간 마다 반복; 임상 지표에 따라 점차 감소), 신경내과 및/또는 신경외과 회진을 고려한다.

유의: ICANS 등급화 및 관리는 가장 심각한 이벤트(ICE 점수, 의식 수준, 발작, 운동 소견, ICP 상승/뇌부종)에 의해 결정되고, 다른 원인에 의해 기인하지 않는다.

[a] ASTCT 2019 신경 독성 등급화 기준(Lee 등, 2019).
[b] 만약 환자를 깨울 수 있고 면역 이펙터 세포 관련 뇌병증(ICE) 평가를 실시할 수 있는 경우, 방향(년, 월, 도시, 병원 지향성= 4 점); 명명(3 개 대상 명명, 예를 들어, 포인트 추 클락, 펜, 버튼= 3 점); 명령 준수(예를 들어, "손가락 2 개를 보여주시오" 또는 "눈을 감고 혀를 내미시오"= 1 점); 쓰기(표준 문구 쓰기 능력= 1 점); 및 주의력(100 부터 10 개 간격으로 거꾸로 세기= 1 점)을 평가한다. 환자를 깨울 수 없고 ICE 평가(4 등급 ICANS)를 진행할 수 없으면= 0 점.
[c] 덱사메타손 투여에 대한 모든 언급은 모두 덱사메타손 또는 등가물이다.
[d] 관련 부종이 수반되거나 수반되지 않는 두개내 출혈은 신경 독성 특징으로 간주하지 않고, ICANS 등급화에서 제외된다. NCI CTCAE v5.0 에 따라 등급화할 수 있다.
[e] 면역 이펙터 세포 요법에 관련된 열림 및 근간대 경련은 NCI CTCAE v5.0 에 따라 등급화할 수 있으나, 이는 ICANS 등급화에 영향을 미치지 않는다.

[0655]

[0656] **3 제형 및 강도**

[0657] CARVYKTI는 정맥 주입용 세포 현탁액이다.

[0658] 단일 용량의 CARVYKTI는 하나의 주입 백에 0.5-1.0 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg 체중의 세포 현탁액, 최대 1 × 10^8개의 CAR 양성 생존 T 세포를 *포함한다[공급/저장 및 처리 방법(16) 참조].*

[0659] **4 금기**

[0660] 무.

[0661] **5 경고 및 유의 사항**

[0662] **5.1 사이토카인 방출 증후군**

[0663] 사이토카인 방출 증후군은 CARVYKTI 치료 후에 발생하는 치명적이거나 또는 생명을 위협하는 반응을 포함한다. 95%(92/97)의 실타캡타진 오토류셀을 받은 환자에서 CRS가 발생하였다. 5%(5/97)의 환자에서 3등급 또는 그 이상의 CRS(2019 ASTCT 등급)[1]가 발생하였고, 1명의 환자에서 5등급 CRS가 보고되었다. CRS가 발병한 중앙 시간은 7일(범위: 1 내지 12일)이였다. 1명의 환자의 CRS 지속 시간이 97일이고 그 후 치명적인 결과가 나타나는 것을 제외하고, 모든 환자의 CRS 중앙 지속 시간은 4일(범위: 1 내지 40일)이였다. CRS를 경험한 환자 중에서, CRS의 가장 흔한 증상에는 발열(100%), 저혈압(43%), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 상승(22%), 오한(15%), 알라닌 아미노전이효소 증가(14%) 및 동빈맥(11%)이 포함된다. CRS에 관련된 3등급 또는 그 이상 이벤트에는 AST 및 ALT 증가, 고빌리루빈혈증, 저혈압, 발열, 저산소증, 호흡부전, 급성 신장 손상, 미만성 혈관내 응고, HLH/MAS, 협심증, 상심실 및 심실 빈맥, 권태감, 근육통, C-반응성 단백질 증가, 페리틴, 혈중 알칼리성 포스파타제 및 감마-글루타밀트랜스퍼라제가 포함된다*[이상 반응(6.1) 참조]*.

[0664] 임상 증상을 바탕으로 CRS를 동정하였다. 발열, 저산소증 및 저혈압의 기타 원인을 평가 및 치료한다. 보도에 따르면, CRS는 HLH/MAS의 발견에 관련되고, 증후군의 생리학이 겹칠 수 있다. HLH/MAS는 잠재적으로 생명을 위협하는 병증이다. 치료 후에 여전히 CRS 진행성 증상 또는 불응성 CRS가 나타나는 환자에 대해, HLH/MAS의 증거를 평가였다. 제 5.3절 참조; 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)/대식세포 활성화 증후군(MAS).

[0665] 97명의 환자 중 69명(71%)은 실타캡타진 오토류셀 주입 후 CRS 치료를 위해 토실리주맙 및/또는 코르티코스테로이드를 투여받았다. 44명(45%)의 환자는 코르티코스테로이드를 투여하지 않는 상황에서 토실리주맙을 투여받고, 여기서 33명(34%)은 단일 용량을 투여받고, 11명(11%)은 1용량 이상을 투여받으며; 24명의 환자(25%)는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드를 투여받고, 1명의 환자(1%)는 코르티코스테로이드만 투여받았다.

[0666] CARVYKTI 주입 전에 적어도 2용량의 토실리주맙을 사용할 수 있도록 확보한다.

[0667] REMS 인증을 받은 의료 시설에서 CARVYKTI 주입 후 10일 내에, 적어도 매일 환자의 CRS의 징후 및 증상을 모니터링한다. 주입 후 적어도 4주 동안 환자의 CRS징후 또는 증상을 모니터링한다. CRS의 첫 번째 징후가 나타날 때, 즉시 지지 요법, 토실리주맙 또는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드 치료를 시작하고, 표 1에 나타낸 바와 같다*[투약 및 투여(2.3) 참조]*.

[0668] CRS의 징후 또는 증상이 언제든지 발생하는 경우, 환자에게 즉시 의사의 진료를 받도록 한다*[환자 상담 정보(17) 참조]*.

[0669] **5.2 신경 독성**

[0670] CARVYKTI 치료 후 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 신경 독성이 발생하였다. 신경 독성에는 ICANS, 파킨슨병 징후 및 증상이 수반된 신경 독성, 길랭-바레 증후군, 말초신경병증 및 뇌신경 마비가 포함된다. 이러한 신경 독성의 징후, 증상 및 그 중 일부 독성의 지연 발병 특성에 대해 환자에게 상담을 제공한다. 이러한 신경 독성의 징후 또는 증상이 발생하는 경우, 환자가 추가적인 평가 및 관리를 위해 즉시 의사의 진료를 받도록 안내한다*[환자 상담 정보(17) 참조]*.

[0671] 전반적으로, 아래에 설명된 하나 이상의 신경학적 독성 아형[2]은 환자의 26%(25/97)에서 실타캡타겐 오토루셀 주입 후에 발생했으며, 여기서 11%(11/97)의 환자는 3등급 또는 그 이상 이벤트를 경험하였다. 2개의 진행 중인 연구에서도 이러한 신경 독성 아형이 관찰되었다*[이상 반응(6.1) 참조]*.

[0672] 면역 이펙터 세포 관련된 신경 독성 증후군(ICANS)

[0673] CARVYKTI를 받은 환자는 CARVYKTI 치료 후 CRS 발병 전, CRS와 동시에, CRS 감퇴 후 또는 CRS가 없는 경우를 포함하는 치명적이거나 또는 생명을 위협하는 ICANS를 경험할 수 있다.

[0674] 실타캡타진 오토류셀을 받은 환자 중에서, 23%(22/97)에서 ICANS가 발생하였고, 3%(3/97)에서 3등급 또는 4등급 이벤트 및 2%(2/97)에서 5등급 (치명) 이벤트가 발생하는 것을 포함한다. 2명의 환자는 마지막으로 알려진 생존 날짜에 지속적인 3등급 및 1등급 ICANS가 발생하였고, 1명의 환자는 파키슨병 특징을 가진 신경 독성으로 인한 사망 시 지속적인 1등급 ICANS가 발생하였다. ICANS가 발병한 중앙 시간은 8일(범위: 1 내지 28일)이였다. 22명

의 환자 중 17명(77%)은 ICANS가 감퇴되고, 중앙 감퇴 시간은 6일(범위: 2 내지 143일)이였다. 치명적인 ICANS를 앓고 있는 환자, 다른 원인으로 인한 사망 시 ICANS가 지속되거나 또는 마지막으로 알려진 생존 일에 ICANS가 지속되는 환자를 포함한 모든 환자의 ICANS 중앙 지속 시간은 7.5일(범위: 2 내지 927일)이였다. 모든 22명의 ICANS 환자는 모두 CRS를 앓고 있었다. ICANS 발병은 16명의 환자의 CRS 기간에 발생하였고, 3명의 환자는 CRS 발병 이전이며, 3명의 환자는 CRS 이벤트 이후였다.

[0675] ICANS의 흔한(≥ 5%) 증상에는 뇌병증(23%), 실어증(8%) 및 두통(6%)이 포함된다.

[0676] REMS 인증을 받은 의료 시설에서 CARVYKTI 주입 후 10일 내에, 적어도 매일 환자의 ICANS의 징후 및 증상을 모니터링한다. ICANS증상의 다른 원인을 제외한다. 주입 후 적어도 4주 동안 환자의 ICANS 징후 또는 증상을 모니터링하고, 즉시 치료한다. 신경 독성은 필요에 따라 지지 요법 및/또는 코르티코스테로이드로 관리해야 한다*[용량 및 투여(2.3) 참조]*.

[0677] 파킨슨병

[0678] CARTITUDE-1 연구에서 임의의 신경 독성을 경험한 25명의 환자 중에서, 5명의 남성 환자는 ICANS와 다른 몇 가지 파킨슨병의 징후 및 증상을 수반하는 신경 독성을 갖고 있었다. 파킨슨병을 수반한 신경 독성은 실타캡타진 오토류셀의 다른 진행 중인 시험에서 이미 보도된 바 있다. 환자에게 떨림, 운동완서, 불수의운동, 상동증, 자발적 움직임 상실, 마스크 얼굴, 무관심, 무감각, 피로, 강직, 정신운동 지연, 소자증, 난서증, 실행증, 무기력증, 혼동, 경면, 의식 상실, 지연 반사, 과잉 반사, 기억 상실, 연하 장애, 변실금, 낙상, 고릴라 자세, 셔플 보행, 근육 약화 및 소모, 운동 기능 장애, 운동 및 감각 상실, 무운동함구증 및 전두엽 방출 징후를 포함한 파킨슨병 및 비파킨슨병 증상이 있었다. 증상은 1명 이상의 환자에게 시도한 전신 화학 요법, 경막 내 화학 요법 및 스테로이드, 도파민성 약물, 전신 코르티코스테로이드, 혈장 분리교환법, 정맥 면역 글로불린 및 다사티닙 중 하나 이상의 치료에 반응하지 않았다. 1명의 환자는 파킨슨병 치료, 면역 억제제 또는 화학 요법을 받지 않은 상황에서 잔여 보행장애를 수반한 일부 감퇴를 경험하였다. CARTITUDE-1 중 5명의 환자의 파킨슨병 중앙 발병 시간은 실타캡타진 오토류셀 주입 후 43일(범위: 15 내지 108일)이였다. 1명의 환자는 실타캡타진 오토류셀 투여 후 247일에 파킨슨병을 수반하는 신경 독성으로 사망하였고; 지속성 파킨슨병을 겪고 있는 2명의 환자는 실타캡타진 오토류셀 투여 후 162 및 119일에 감염성 원인으로 사망하였으며; 나머지 2명의 환자에서, 파킨슨병 증상은 실타캡타진 오토류셀 투여 후 최대 530일 지속되었다. 1, 2, 1 및 1명의 환자 중 최대 독성 등급은 각각 2, 3, 4 및 5였다. 모든 5명의 환자는 모두 과거 CRS 병력(n = 4, 2등급; n = 1, 3등급)이 있었고, 5명의 환자 중 4명은 과거 ICANS(n = 3, 1등급; n = 1, 2등급)가 있었다.

[0679] 환자의 파킨슨병 징후 및 증상을 모니터링하고, 이러한 징후 및 증상은 지지 요법 조치를 통해 발병이 지연되고 관리될 수 있다. CARVYKTI 치료 후 파킨슨병 증상을 개선하거나 감퇴하는 파킨슨병을 치료하기 위한 약물에 대한 효능 정보는 제한적이였다.

[0680] 길랭-바레 증후군

[0681] 정맥 면역 글로불린을 사용하여 치료하였으나, 다른 진행 중인 실타캡타진 오토류셀 연구에서 길랭-바레 증후군(GBS) 후의 치명적인 결과가 발생하였다. 보도된 증상에는 GBS의 밀러-피셔(Miller-Fisher) 변이체와 일치한 증상, 뇌병증, 운동 약화, 언어 장애 및 다발신경근신경염이 포함된다.

[0682] GBS를 모니터링하였다. GBS 말초신경병증이 나타난 환자를 평가하였다. GBS의 중증도에 따라, 지지 요법 조치를 사용하고 면역 글로불린 및 혈장 분리교환법을 결합하여 GBS를 치료할 것을 고려한다.

[0683] 말초신경병증

[0684] CARTITUDE-1 중 6명의 환자에서 말초신경병증이 나타났다. 이러한 신경병증은 감각신경병증, 운동신경병증 또는 감각 운동신경병증으로 나타났다. 지속적 신경병증 환자를 포함한 증상이 발병한 중앙 시간은 62일(범위: 4 내지 136일)이고, 말초신경병증의 중앙 지속 시간은 256일(범위: 2 내지 465일)이였다. 이 6명의 환자 중, 2명의 환자에서 3등급 말초신경병증이 나타났고, 3명에서 신경병증 감퇴가 나타났다. 1명의 환자에서 코르티코스테로이드를 사용한 치료는 말초신경병증의 개선과 무관하였다. 다른 진행 중인 실타캡타진 오토류셀 시험에서, 말초신경병증을 경험한 환자는 또한 뇌신경 마비 또는 GBS를 경험하였다.

[0685] 뇌신경 마비

[0686] CARTITUDE-1 중 3명의 환자(3.1%)는 뇌신경 마비를 경험하였다. 3명의 환자는 모두 제7 뇌신경 마비이고; 1명의 환자는 동시에 제5 뇌신경 마비가 있었다. 중앙 발병 시간은 실타캡타진 오토류셀 주입 후 26일(범위: 21 내지

101일)이였다. 모든 3명의 환자는 모두 전신 코르티코스테로이드를 받았고, 증상이 감퇴되었으며; 1명의 환자는 코르티코스테로이드 외에 또한 발라시클로버를 받았다. 중앙 감퇴 시간은 증상 발병 후 70일(범위: 1 내지 79일)이였다. 진행 중인 실타캡타진 오토류셀 시험에서, 뇌신경 마비 환자에서 제3 및 제6 뇌신경 마비, 양측 제7 뇌신경 마비의 발생, 개선 후의 뇌신경 마비 악화 및 말초신경병증의 발생도 보도되었다.

[0687] 환자의 뇌신경 마비징후 및 증상을 모니터링하였다. 징후 및 증상의 중증도 및 진행에 따라, 전신 코르티코스테로이드를 사용하여 관리하는 것을 고려한다.

[0688] **5.3 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)/대식세포 활성화 증후군(MAS)**

[0689] 1명의 환자(1%)에서 실타캡타진 오토류셀 주입 후 99일에 치명적인 HLH가 발생하였다. HLH 이벤트 전에는 장기적 CRS였고, 97일간 지속되었다.

[0690] HLH/MAS의 증상에는 저혈압, 미만성 폐포 손상을 수반한 저산소증, 응고병증, 혈구감소증 및 신장 기능 장애를 포함한 다발성 장기 기능 장애가 포함된다.

[0691] HLH는 생명을 위협하는 질병이고, 조기에 발견하고 치료하지 않을 경우, 사망률이 매우 높다. HLH/MAS의 치료는 기관 기준에 따라 실시해야 한다.

[0692] **5.4 CARVYKTI REMS**

[0693] CRS 및 신경 독성의 위험으로 인해, CARVYKTI는 오직 리스크 평가 및 완화 전략(REMS)(CARVYKTI REMS로 칭함)에 따라 제한된 항목을 통해 획득할 수 있다*[블랙 박스 경고, 경고 및 유의 사항(5.1, 5.2) 참조]*. CARVYKTI REMS에 필요한 구성 요소는 이하와 같다.

[0694] ● CARVYKTI를 공급하고 투여하는 의료 시설은 반드시 등록해야 하고 REMS 요구 사항을 준수해야 한다.

[0695] ● 인증 받은 의료 시설은 반드시 현장에서 즉시 토실리주맙을 획득할 수 있어야 한다.

[0696] ● CRS 치료가 필요한 경우, 각 환자에게 CARVYKTI를 주입한 후 2시간 내에 적어도 2회 용량의 토실리주맙을 주입할 수 있도록 확보한다.

[0697] ● 인증 받은 의료 시설은 반드시 CARVYKTI를 발급, 공급하거나 투여하는 의료진이 CRS 및 신경 독성 관리에 대한 교육을 받도록확보해야 한다.

[0698] 자세한 정보는 www.carvyktirems.com 또는 1-844-672-0067번으로 확인할 수 있다.

[0699] **5.5 장기적 및 재발성 혈구 감소증**

[0700] 림프구 고갈 화학 요법 및 CARVYKTI 주입 후, 환자는 장기적 및 재발성 혈구 감소증을 보일 수 있다. CARTITUDE-1(N = 97) 연구에서, 30%(29/97)의 환자는 3등급 또는 4등급 호중구 감소증을 장기적으로 경험하였고, 41%(40/97)의 환자는 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증을 장기적으로 경험하였으며, 이러한 증상은 실타캡타진 오토류셀 주입 후 30일째에도 감퇴되지 않았다. 31%(29/95)의 환자는 1개월 후 3등급 또는 4등급 호중구감소증으로부터 회복되었고, 실타캡타진 오토류셀 주입 후의 중앙 회복 시간은 1.8개월(범위: 1.0 내지 3.7개월)이였다. 52%(32/61)의 환자는 1개월 후 3등급 또는 4등급 혈소판 감소증으로부터 회복되었고, 실타캡타진 오토류셀 주입 후의 중앙 회복 시간은 1.9개월(범위: 1.1 내지 8.5개월)이였다.

[0701] 1명의 환자는 장기적 혈소판 감소증으로 인해 자가 줄기세포 치료를 받아 조혈 재건술을 실시하였다.

[0702] 실타캡타진 오토류셀 주입 후 최초의 3등급 또는 4등급 혈구감소증으로부터 회복된 후, 63%(61/97), 18%(17/97), 60%(58/97) 및 37%(36/97)의 환자에서 재발성 3등급 또는 4등급 호중구감소증, 혈소판 감소증, 림프구감소 및 빈혈이 나타났다. 실타캡타진 오토류셀 투여 후 60일째에, 31%, 12% 및 6%의 환자는 3등급 또는 4등급 혈구감소증에서 초기 회복된 후, 각각 3등급 또는 그 이상 등급의 림프구감소, 호중구감소증 및 혈소판 감소증이 재발하였다[이상 반응(6.1) 참조]. 87%(84/97)의 환자는 3등급 또는 4등급 혈구감소증으로부터 최초 회복된 후, 1회, 2회 또는 3회 이상 3등급 또는 4등급 혈구감소증이 재발하였다. 6명 및 11명의 환자는 사망 시 각각 3등급 또는 4등급 호중구감소증 및 혈소판 감소증을 앓고 있었다.

[0703] CARVYKTI 주입 전, 후 혈구 계수를 모니터링한다. 지역 시설 지침에 따라, 성장인자 및 혈액 제품 수혈 지원으로 혈구감소증을 지지 관리한다.

[0704] **5.6 감염**

[0705] CARVYKTI는 활동성 감염 또는 염증성 장애 환자에게 투여해서는 아니된다. CARVYKTI 주입 후, 환자는 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 감염을 보였다*[이상 반응(6.1) 참조]*.

[0706] 57명(59%)의 환자에서 감염(모든 등급)이 발생하였다. 23%(22/97)의 환자에서 3등급 또는 4등급 감염이 발생하였고; 17%에서 3등급 또는 4등급 불특정 병원체 감염이 발생하였으며, 7%에서 바이러스 감염이 발생하였고, 1%에서 세균 감염이 발생하였고, 1%의 환자에서 진균 감염이 발생하였다. 전반적으로, 4명의 환자는 5등급 감염: 폐농양(n = 1), 패혈증(n = 2) 및 폐렴(n = 1)이 있었다.

[0707] CARVYKTI 주입 전후 환자의 감염 징후 및 증상을 모니터링하고, 환자를 적절하게 치료했다. 표준 시설 지침에 따라, 예방적, 선제적 및/또는 치료적 항미생물제를 투여하였다. 10%의 환자는 실타캡타진 오토류셀 주입 후 발열성 호중구감소증이 관찰되었고, CRS와 동시 발생할 수 있다. 발열성 호중구감소증의 경우, 감염 상황을 평가하고, 의료 지침에 따라 광범위항생제, 액체 및 기타 지지 요법을 사용하여 관리한다.

[0708] 바이러스 재활성화

[0709] B형 간염 바이러스(HBV)의 재활성화는, 경우에 따라 전격성 간염, 간부전 및 사망을 초래할 수 있고, 저감마글로불린혈증 환자에서 발생할 수 있다.

[0710] 제조를 위한 세포를 수집하기 전에, 임상 지침에 따라 거대세포 바이러스(CMV), HBV, C형 간염 바이러스(HCV) 및 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 기타 감염 인자(임상적으로 표시된 경우)에 대한 스크리닝을 수행한다.

[0711] 지역 시설 지침/임상 관행에 따라 바이러스 재활성화를 방지하기 위한 항바이러스 치료를 고려한다.

[0712] **5.7 저감마글로불린혈증**

[0713] CARVYKTI 치료를 받은 환자에서 저감마글로불린혈증이 발생할 수 있다. 12%(12/97)의 환자에서, 저감마글로불린혈증은 이상반응으로 보도되었고; 92%(89/97)의 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자에서, 주입 후 실험실 IgG 수준이 500 mg/dL 이하로 떨어졌다. 94%(91/97)의 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자는 주입 후 이상반응으로 저감마글로불린혈증이 발생하거나 실험실 IgG 수준이 500 mg/dL 미만이였다. 38%의 환자는 실타캡타진 오토류셀 주입 후 이상 반응 또는 예방을 위해 면역 글로불린(IVIG)을 정맥 투여받았다.

[0714] CARVYKTI 치료 후 면역 글로불린 수준을 모니터링하고, IgG < 400 mg/dL를 위한 IVIG를 투여하였다. 감염 예방 조치 및 항생제 또는 항바이러스 예방을 포함한 지역 시설 지침에 따라 관리한다.

[0715] 생백신의 사용

[0716] CARVYKTI 치료 중 또는 치료 후 생 바이러스 백신을 사용한 면역의한 안전성은 연구되지 않았다. 림프구 고갈 화학 요법 시작 적어도 6주 전에, CARVYKTI 치료 중 및 CARVYKTI 치료 후 면역 회복 전에는 생 바이러스 백신 접종을 권장하지 않는다.

[0717] **5.8 과민반응**

[0718] 5%(5/97)의 환자는 실타캡타진 오토류셀 주입 후 과민반응이 발생하였다. 모든 반응은 모두 1등급이였고, 증상에는 홍조(n = 4), 흉부 불편감(n = 2), 빈맥(n = 1), 천명음(n = 1), 떨림(n = 1) 및 작열감(n = 1)이 포함된다. 아나필락시스를 포함한 심각한 과민반응은 CARVYKTI 중의 디메틸설폭사이드(DMSO) 때문일 수 있다. 주입 후 2시간 내에 환자의 심각한 반응의 징후 및 증상을 자세히 모니터링해야 한다. 과민반응의 중증도에 따라 적시에 환자를 치료하고 관리한다.

[0719] **5.9 2차 악성 종양**

[0720] CARVYKTI 치료을 받은 환자는 2차 악성 종양이 발생할 수 있다. 2차 악성 종양을 평생 모니터링한다. 2차 악성 종양이 발생한 경우, 1-800-526-7736번으로 Janssen Biotech, Inc.에 연락하여 T세포 유래 2차 악성종양 검출을 위한 환자 검체 채취에 대한 안내를 받으시기 바란다.

[0721] **5.10 기계의 운전 및 사용 능력에 미치는 영향**

[0722] 정신 상태 변화, 발작, 신경 인지 기능 저하 또는 신경병증을 포함한 잠재적인 신경 이벤트로 인해, CARVYKTI를 투여받은 환자는 CARVYKTI를 주입한 후 8주 동안 의식이나 조정력이 변화되거나 저하될 위험이 있다. 환자가 초기 단계 및 새로운 신경 독성 발병 시, 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 조작하는 것과 같은 운전 및 위험한 직업이나 활동을 피하는 것이 좋다.

[0723] **6 이상 반응**

[0724] 임상적으로 중요한 이하와 같은 이상 반응은 라벨의 다른 곳에도 설명되어 있다.

[0725] ● 사이토카인 방출 증후군*[경고 및 유의 사항(5.1) 참조]*.

[0726] ● 신경 독성*[경고 및 유의 사항(5.2) 참조]*.

[0727] ● 혈구탐식성 림프조직구증(HLH)/대식세포 활성화 증후군(MAS)*[경고 및 유의 사항(5.3) 참조]*.

[0728] ● 장기적 및 재발성 혈구감소증*[경고 및 유의 사항(5.5) 참조]*.

[0729] ● 감염*[경고 및 유의 사항(5.6) 참조]*.

[0730] ● 저감마글로불린혈증*[경고 및 유의 사항(5.7) 참조]*.

[0731] ● 과민반응*[경고 및 유의 사항(5.8) 참조]*.

[0732] **6.1 임상 시험 경험**

[0733] 임상 시험은 매우 다양하게 변화되는 조건에서 수행되기에, 약물의 임상 시험에서 관찰된 이상 반응률은 다른 약물의 임상 시험에서 관찰된 이상 반응률과 직접 비교할 수 없고, 실제로 관찰된 이상 반응률을 반영하지 못할 수 있다.

[0734] 본 섹션에서 설명한 안전성 데이터는 CARTITUDE-1 연구(미국 코호트)에서 실타캡타진 오토류셀이 제품 출시 사양에 부합하지 않거나 CARVYKTI의 제품 출시 사양을 확인하기에 충분한 데이터가 없어 생산에 실패한 환자 17명(18%)을 포함한 97명이 재발성 /불응성 다발성 골수종의 성인 환자가 실타캡타진 오토류셀에 노출된 것을 반영하였다. 환자가 실타캡타진 오토류셀을 투여받는 용량 범위는 0.51 내지 0.95 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg 체중이였다*[임상 연구(14) 참조]*. CNS 병력(예컨대 발작 또는 뇌혈관 허혈)이 있거나 또는 지속적인 만성 면역억제 요법이 필요한 환자는 제외되었다. 중앙 추적조사 시간은 18개월이였다. 연구 집단의 중앙 연령은 61세(범위: 43 내지 78세)이고; 36%는 65세 이상이며, 59%는 남성이다. 동부협력종양학회(ECOG) 기준선에서 체능 상태는 40%의 환자가 0이고, 56%의 환자가 1이며, 4%의 환자가 2였다. 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자 중 3명은 기준선에서 크레오타닌 클리어런스 < 45 mL/min이였다. 연구 집단에 대한 자세한 정보는 *임상 연구(14)를 참조한다*.

[0735] *경고 및 유의 사항* 부분의 안전성 데이터는 하나의 비무작위 다중 코호트 연구(CARTITUDE-2)에서 과거 치료하지 않은 재발성/불응성 다발성 골수종의 환자 및 하나의 무작위 대조 연구(CARTITUDE-4)에서 재발성 /불응성 다발성 골수종을 앓고 있는 환자를 포함하여, 2개의 진행 중인 개방형 라벨 연구에서 실타캡타진 오토류셀에 노출된 상황도 반영하였다.

[0736] 가장 흔한(10% 이상) 3등급 또는 4등급 비실험실 이상 반응은 감염-병원체 불특정(17%), 폐렴(11%), 열성 호중구감소증(10%) 및 저혈압(10%)이였다.

[0737] 가장 흔한 비실험실 이상 반응(발생율 20% 이상)에는 발열, 사이토카인 방출 증후군, 저감마글로불린혈증, 저혈압, 근골격계 통증, 피로, 불특정 병원체 감염, 기침, 오한, 설사, 메스꺼움, 뇌병증, 식욕 부진, 상기도 감염, 두통, 빈맥, 어지러움, 호흡 곤란, 부종, 바이러스 감염, 응고장애, 변비 및 구토가 포함된다.

[0738] 55%의 환자에서 심각한 이상 반응이 발생하였다. 가장 흔한 비실험실(5% 이상) 심각한 이상 반응에는 CRS(21%), 패혈증(7%), 뇌병증(10%) 및 폐렴(7%)이 포함된다. 9%의 환자에서 치명적인 이상 반응이 발생하였다.

[0739] 표 3은 적어도 10% 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자에서 발생된 이상 반응을 요약한 것이다.

[0740] 표 4는 가장 흔한 3등급 또는 4등급 실험실 이상을 기재한 것이다.

표 3: CARTITUDE-1 연구(N = 97)에서 적어도 10%의 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자에서 관찰된 이상 반응

기관계 분류(SOC) 바람직한 용어	임의의 등급(%)	3 등급 또는 그 이상(%)
혈액 및 림프계 질병		
중고병증 *	22	2.1
발열성 호중구감소증	10	10
심장병		
빈맥 *	27	1
위장 질병		
설사 *	33	1
메스꺼움	31	1

[0741]

표 3: CARTITUDE-1 연구(N = 97)에서 적어도 10%의 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자에서 관찰된 이상 반응

기관계 분류(SOC) 바람직한 용어	임의의 등급(%)	3등급 또는 그 이상(%)
변비	22	0
구토	20	0
일반 질병 및 투여 부위 병증		
발열	96	5
피로	47	7
오한	33	0
부종[a]	23	0
면역계 질병		
사이토카인 방출 증후군[f]	95	5
저감마글로불린혈증[g]	94	2
감염 및 침입[h]		
감염-병원체 불특정[i]	41	17
상기도 감염[j]	28	3
바이러스 감염[k]	23	7
폐렴[l]	12	11
패혈증[m]	10	7
세균 감염[n]	10	3
대사 및 영양 장애		
식욕 부진	29	1
근육 골격 및 결합조직 장애		
근골격계 통증[o]	48	2
신경계 질병		
뇌병증[p]	30	6
두통	27	0
어지러움[q]	23	1
운동 기능 장애[r]	16	3
정신 질환		
실면	13	0
호흡계, 흉부 및 종격 질병		
기침[s]	39	0
호흡 곤란[t]	23	3
코막힘	15	0
저산소증	12	4
혈관 질병		
저혈압[u]	51	10
고혈압	19	6

[0742]

표 3: CARTITUDE-1 연구(N = 97)에서 적어도 10%의 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자에서 관찰된 이상 반응

기관계 분류(SOC) 바람직한 용어	임의의 등급(%)	3등급 또는 그 이상(%)
출혈[v]	15	4

MedDRA 23.0 버전을 사용하여 이상 반응을 보고하였다.

[a] 응고병증에는 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 연장, 응고병증, 파종성 혈관내 응고, 저피브리노겐혈증, 국제 표준화 비율 증가 및 프로트롬빈 시간 연장이 포함된다. SOC 조사 중에 보고된 용어도 포함된다.
[b] 빈맥에는 동빈맥 및 빈맥이 포함된다.
[c] 설사에는 대장염 및 설사가 포함된다.
[d] 피로에는 악화, 피로 및 권태감이 포함된다.
[e] 부종에는 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 말초부 부종, 안와부 부종, 주변부 부종, 폐 부종 및 음낭 부종이 포함된다.
[f] 사이토카인 방출 증후군에는 사이토카인 방출 증후군 및 전신 염증 반응 증후군이 포함된다.
[g] 저감마글로불린혈증에는 CARVYKTI 주입 후 저감마글로불린혈증 이상반응(12%) 및/또는 실험실 IgG 수준이 500 mg/dL 미만인 대상체(92%)가 포함된다.
[h] 감염 및 침입 기관계 분류 이상반응은 병원체 유형 및 선택된 임상 증후군에 따라 그룹화된다.
[i] 감염-병원체 불특정에는 사지 농양, 비정형 폐렴, 균혈증, 기관지염, 결막염, 감염성 장염, 모낭염, 위장염, 폐농양, 폐혼탁증, 골수염, 중이염, 부비동염, 직장 주위 농양, 폐렴, 발진성 농포, 비염, 패혈증, 패혈증 쇼크, 축농증, 피부감염, 연조직 감염, 치아 감염, 상기도 감염, 요로 감염이 포함된다.
[j] 상기도 감염에는 인간 라이노바이러스 검사 양성, 비염, 라이노바이러스 감염, 부비동염, 상기도 감염 및 바이러스성 상기도 감염이 포함된다. SOC 조사 중에 보고된 용어도 포함된다. 상기도 감염도 병원체 범주로 분류될 수 있다.
[k] 바이러스 감염에는 아데노바이러스 검사 양성, 코로나바이러스 감염, 거대세포바이러스 증후군, 거대세포바이러스 혈증, 엔테로바이러스 감염, 바이러스성 위장염, 대상포진, 파종성 대상포진, 인플루엔자 유사 질병, 구강포진, 파라인플루엔자 바이러스 감염, 라이노바이러스 감염, 바이러스성 요로 감염 및 바이러스성 상기도 감염이 포함된다.
[l] 폐렴에는 비정형 폐렴, 폐 농양, 폐 혼탁, 폐포차충 폐렴, 폐렴 및 흡입성 폐렴이 포함된다.
[m] 패혈증에는 균혈증, 세균성 패혈증, 슈도모나스 균혈증,

[0743]

패혈증, 패혈증 쇼크 및 포도상구균 균혈증이 포함된다.
[a] 세균 감염에는 사지 농양, 담낭염, 급성 담낭염, 클로스트리디움 디피실리균 대장염, 클로스트리디움 디피실리균 감염, 세균성 장염, 골수염, 직장 주위 농양, 연조직 감염, 포도상구균 감염 및 치아 감염이 포함된다.
[b] 근골격계 통증에는 관절통, 요통, 골통, 관절강직, 근육통, 근골격계 흉통, 근골격계 불편감, 근골격계 통증, 근골격계 강직, 근육통, 경부 통증, 비심장성 흉통 및 사지 통증이 포함된다.
[c] 뇌병증에는 건망증, 정신 완서, 혼동 상태, 의식 상태 저하, 주의력 장애, 뇌병증, 면역 이펙터 세포 관련 신경 독성 증후군, 무기력증, 기억 장애, 정신 장애, 정신 상태 변화, 비감염성 뇌염 및 졸음이 포함된다.
[d] 어지러움에는 어지러움, 전실신증 및 실신이 포함된다.
[e] 운동 기능 장애에는 운동 기능 장애, 근육 경련, 근육 긴장, 근육 약화 및 근간대 경련이 포함된다.
[f] 기침에는 기침, 가래성 기침 및 상기도 기침 증후군이 포함된다.
[g] 호흡 곤란에는 급성 호흡 부전, 호흡 곤란, 노동성 호흡 곤란, 호흡 부전 및 빈호흡이 포함된다.
[h] 저혈압에는 저혈압 및 기립성 저혈압이 포함된다.
[i] 출혈에는 결막출혈, 타박상, 반상출혈, 비출혈, 안구타박상, 혈변, 객혈, 수액 부위 혈종, 구강 타박상, 점상 출혈, 수술 후 출혈, 폐 출혈, 망막 출혈 및 경막하 혈종이 포함된다.

[0744]

[0745] 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 10% 미만의 환자에서 발생한 다른 임상적으로 중요한 이상 반응은 이하와 같다.

[0746] ● *심장병*: 부정맥[a](8%), 흉통[b](7%)

[0747] ● *안부 질병*: 복시(1%)

[0748] ● *위장 질병*: 연하장애(1%)

[0749] ● *면역계 질환:* 혈구탐식성 림프조직구증(1%), 과민반응(5%)

[0750] ● *감염 및 침입:* 요로 감염[c](4.1%)

[0751] ● *부상, 중독 및 수술 합병증*: 낙상(3.1%)

[0752] ● *대사 및 영양장애*: 종양 용해 증후군(1%)

[0753] ● *근육 골격 및 결합조직 장애*: 자세 이상(1%)

[0754] ● *신경계 질환*: 실어증[d](8%), 운동실조[e](8%), 떨림(6%), 마비[f](4.1%), 파킨슨병(4.1%), 말초신경병증(6%), 소자증(4.1%), 난서증(3.1%), 얼굴 표정 감소(3.1%), 운동완서(2.1%), 톱니바퀴 강직(1%), 뇌혈관 사고(1%), 발작 1%, 언어 둔화(1%), 안구 떨림(1%)

[0755] ● *정신 질환*: 섬망[g](5%), 우울증[h](4.1%), 정신운동 지연(1%)

[0756] ● *신장 및 비뇨기 질병*: 신부전[i](7%)

[0757] ● *피부 및 피하 조직*: 발진[j](8%)

[0758] ● *혈관 질병*: 혈전 형성[k](5%)

[0759] [a] 부정맥에는 심방세동, 심방조동, 상심실 빈맥, 심실 주기외수축, 심실 빈맥이 포함된다.

[0760] [b] 흉통에는 협심증, 흉부 불편감 및 흉통이 포함된다.

[0761] [c] 요로 감염에는 요로 감염 및 바이러스성 요로 감염이 포함된다.

[0762] [d] 실어증에는 실어증, 구음 장애 및 언어 장애가 포함된다.

[0763] [e] 운동 실조에는 운동 실조, 균형장애 및 보행장애가 포함된다.

[0764] [f] 마비에는 뇌신경 마비, 안면 신경 마비 및 비신경 마비가 포함된다.

[0765] [g] 섬망에는 초조, 환각, 이노성, 성격 변화 및 불안이 포함된다.

[0766] [h] 우울증에는 우울증 및 무감각 정서가 포함된다.

[0767] [i] 신부전에는 급성 신장 손상, 혈중 크레아티닌 증가, 만성 신장 질환 및 신기능 손상이 포함된다.

[0768] [j] 발진에는 홍반, 발진, 발진 구진 및 발진 농포가 포함된다.

[0769] [k] 혈전 형성에는 정맥 혈전 형성 및 기계 관련 혈전 형성이 포함된다.

[0770] 실험실 이상

[0771] 표 4는 적어도 10%의 환자에서 발생하는 실험실 데이터에 기반한 가장 흔한 3등급 또는 4등급 실험실 이상을 보여준다.

[0772]

표 4: CARTITUDE-1(N=97) 중 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 적어도 10%의 환자의 3등급 또는 4등급 실험실 이상 연구

실험실 이상	3등급 또는 4등급(%)
림프구감소증	99
호중구감소증	98
백세포 감소	98
빈혈	72
혈소판감소증	63
아스파르테이트 아미노전이효소 증가	21

[0773]

표 4: CARTITUDE-1(N=97) 중 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 적어도 10%의 환자의 3등급 또는 4등급 실험실 이상 연구

실험실 이상	3등급 또는 4등급(%)

NCI 이상반응표준용어기준 5.0 버전을 사용하여 실험실 이상에 대해 등급화한다. 실험실 이상은 등급 열의 감소 빈도에 따라 정렬된다.

[0774] 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자의 10% 미만에서 발생하는 기타 임상적으로 중요한 3등급 또는 4등급 실험실 이상(실험실 데이터 기반)에는 피브리노겐 감소, 저알부민혈증, 알라닌 아미노전이효소 증가, 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 감마글루타밀전이효소 증가, 알칼리성 포스파타제 증가, 저칼륨혈증, 혈중 빌리루빈 증가가 포함된다.

[0775] **6.2 면역원성**

[0776] CARVYKTI의 면역원성은 투여 전 및 주입 후 여러 시점에서 항-BCMA CAR의 세포외 부분에 대한 결합 항체를 검출하기 위해 검증된 측정법을 사용하여 평가되었다. CARTITUDE-1 연구에서, 97명의 환자 중 19명(19.6%)의 항제품 항체가 양성이였다.

[0777] 관찰된 항제품 항체가 CARVYKTI의 초기 확장 및 지속성 동역학, 효능 또는 안전성에 영향을 미친다는 명확한 증거는 없었다.

[0778] **7 약물 상호 작용**

[0779] HIV 및 CARVYKTI를 제조하기 위한 렌티바이러스는 제한적이고 짧은 스팬의 동일한 유전 물질(RNA)을 가지고 있다. 따라서 일부 상업적인 HIV 핵산 검사(NAT)는 CARVYKTI를 받은 환자에게서 위양성 결과가 나타날 수 있다.

[0780] **8 특정군에게 사용**

[0781] **8.1 임신**

[0782] 위험 요약

[0783] 임산부의 CARVYKTI 사용에 대한 사용 가능한 데이터는 없었다. 임산부에게 투여했을 때 태아에 손상을 줄 수 있는지 여부를 평가하기 위한 CARVYKTI에 대한 동물 생식 및 발달 독성 연구를 수행하지 않았다. 현재 CARVYKTI가 태아로 전이되어 태아 독성을 유발할 가능성 여부는 불분명하다. 작용 메커니즘에 따라, 형질도입된 세포가 태반을 통과하면 B 세포 림프구감소증 및 저감마 글로불린혈증을 포함한 태아 독성을 유발할 수 있다. 따라서 CARVYKTI는 임신부 또는 출산 가능성이 있으나 피임하지 않은 여성에게 권장하지 않는다. 태아에게 위험을 초래할 수 있음을 임산부에게 고지해야 한다. CARVYKTI 치료 후의 임신은 담당 의사와 상의해야 한다.

[0784] 미국의 일반 인구 집단에서, 임상적으로 인식된 임신 중 주요 선천적 결함 및 유산의 추정 배경 위험은 각각 2%-4% 및 15%-20%였다.

[0785] **8.2 수유**

[0786] 위험 요약

[0787] 모유 중 CARVYKTI의 존재 여부, 모유 수유 영아에 대한 영향, 모유량에 대한 영향에 관한 정보는 없었다. 발달 및 건강에 대한 모유 수유의 이점, CARVYKTI에 대한 산모의 임상적 필요성, 모유 수유 영아에 대한 CARVYKTI 또는 잠재적인 모체 질환의 잠재적 부작용 등을 고려해야 한다.

[0788] **8.3 생식 잠재력을 가진 여성 및 남성**

[0789] 임신 테스트

[0790] CARVYKTI 치료를 시작하기 전에 가임기 여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

[0791] 피임

[0792] CARVYKTI 치료 후 피임 지속 시간에 대한 권장 사항을 제공하기에 충분한 데이터는 없었다.

[0793] 임상 시험에서 가임 가능성이 있는 여성 환자는효율적인 피임 방법을 실천하도록 권장되었고, 가임 가능성이 있는 파트너가 있거나 파트너가 임신한 남성 환자으 CARVYKTI 주입 후 1년까지 장벽 피임 방법을 사용하도록 지시하였한다.

[0794] 림프구 고갈 화학 요법을 받은 환자의 피임 필요성에 대한 정보는 림프구 고갈 화학 요법의 처방 정보를 참조한다.

[0795] 불임

[0796] 생식력에 미치는 CARVYKTI의 영향에 대한 데이터는 없었다.

[0797] **8.4 아동 사용**

[0798] 아동 환자에 대한 CARVYKTI의 안전성 및 유효성은 확정되지 않았다.

[0799] **8.5 노인 사용**

[0800] CARTITUDE-1 연구에서 실타캡타진 오토류셀을 받은 97명의 환자 중, 28%는 65 내지 75세이고, 8%는 75세 이상이였다. CARTITUDE-1은 그 유효성이 젊은 환자와 다른지 여부를 결정하기에 충분한 수의 65세 이상 환자를 포함하지 않는다. 65세 미만의 환자 62명 중 모든 등급 및 3급 이상의 신경 독성이 각각 19%(12/62) 및 6%(4/62)로 발생했다. 65세 이상의 환자 35명 중 모든 등급 및 3급 이상의 신경 독성이 각각 37%(13/35) 및 20%(7/35)로 발생했다.

[0801] **11 설명**

[0802] CARVYKTI(실타캡타진 오토류셀)는 BCMA에 대한 유전자 변형을 표적으로 하는 자가 T 세포 면역 요법이다. CARVYKTI는 표준 백혈구 성분채집술을 통해 얻은 환자의 말초 혈액 단핵 세포로부터 제조되었다. 단일 핵 세포는 T 세포가 풍부하고, 복제 무능 렌티바이러스 벡터로 형질도입하여, 4-1BB 공동 자극 도메인과 CD3-ζ 신호 전달 도메인에 연결된 2개의 단일 도메인 항체로 구성된 항-BCMA 표적화 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 시험관 내 유전자 변형되었다.

[0803] 형질도입된 항BCMA CAR T 세포를 세포 배양물에서 증폭시키고, 세척하여, 현탁액으로 조제하며, 동결 보존한다. 상기 제품은 반드시 무균 테스트를 거쳐야만, 환자 전용 주입 백에 동결 현탁액으로 배송될 수 있다. 제품을 해동한 후, 환자 체내에 다시 주입하고, 여기서 항BCMA CAR T 세포는 BCMA를 발현하는 표적 세포를 인식하고 제거할 수 있다. *[용량 및 투여(2.2), 공급/저장 및 처리 방법(16) 참조].*

[0804] T 세포 외에도 CARVYKTI에는 자연 살해(NK) 세포가 포함될 수 있다. 상기 제제는 5% 디메틸설폭사이드(DMSO)를 함유한다.

[0805] **12 임상 약리학**

[0806] **12.1 작용 메커니즘**

[0807] CARVYKTI는 BCMA를 발현하는 세포를 식별하고 제거하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 코딩하는 전이유전자로 환자 자신의 T 세포를 재프로그래밍하는 것에 관한 BCMA 주도의 유전자 변형 자가 T 세포 면역요법이다. CARVYKTI

CAR 단백질은 인간 BCMA에 대해 높은 친화력을 부여하도록 설계된 2개의 BCMA 표적 단일 도메인 항체, 4-1BB 공동자극 도메인 및 CD3-ζ(CD3 ζ) 신호 전달 세포내 도메인을 갖는다. CAR은 BCMA 발현 세포에 결합된 후 T 세포의 활성화, 증폭 및 표적 세포의 제거를 촉진한다.

[0808] **12.2 약력학**

[0809] 실타캡타진 오토류셀 단일 주입 후, CAR 양성 T 세포의 증폭은 혈청 가용성 BCMA, 혈청 M 단백질 및/또는 유리 경쇄의 감소와 동시에 발생하였다. 모든 환자에서 IL-6, IL-10, IFN-γ 및 IL-2 수용체 α의 수준은 주입 후 증가하고, 7-14일째에 피크값에 달하였다. 모든 사이토카인의 혈청 수준은 일반적으로 주입 후 2-3개월 내에 기준선 수준으로 회복되었다.

[0810] **12.3 약동학**

[0811] 단일 주입을 받은 97명의 다발성 골수종 환자에 대해 실타캡타진 오토류셀 의 약동학(PK)을 평가하였고, 중앙 용량은 0.71 × 10^6개의 CAR 양성 생존 T 세포/kg(범위: 0.51 × 10^6 내지 0.95 × 10^6개 세포/kg)이였다.

[0812] 단일 주입 후, 실타캡타진 오토류셀은 초기 증폭 단계를 보인 후, 급격히 저하되다가 천천히 감소되었다. 그러나, 고도의 객체 간 변동성이 관찰되었다.

[0813] 표 5: 다발성 골수종 환자 중에서의 실타캡타진 오토류셀의 약동학 매개변수

매개변수	통합 통계	N=97
C_{max}(카피/μg 게놈 DNA)	중앙값(범위), n	47806 (7189 – 115234), 97
t_{max}(일수)	중앙값(범위), n	12.7 (8.7 – 329.8), 97
AUC_{0-28d}(카피*일/μg 게놈 DNA)	중앙값(범위), n	371569 (58691 – 2024126), 97
$t_{1/2}$(일수)	중앙값(범위), n	15.3 (3.0 – 95.4), 42

[0814] 세포 증폭 후, 모든 환자에서 모두 실타캡타진 오토류셀의 지속기가 관찰되었다. 분석 시(n = 65), 말초 혈액 중 CAR 전이유전자 수준이 투여 전 기준선 수준으로 회복되는 중앙 시간은 약 주입 후 100일(범위: 28 내지 365일)이였다.

[0815] 골수에서 검출 가능한 실타캡타진 오토류셀 노출은 실타캡타진 오토류셀이 체순환에서 골수로 분포되는 것을 나타낸다. 혈액 전이유전자 수준과 유사하게, 골수 전이유전자 수준은 시간에 따라 감소하고, 고도의 객체 간 변동성을 보였다.

[0816] 일부 환자는 CRS를 관리하기 위해 토실리주맙, 코르티코스테로이드 및 아나킨라를 필요로 하였다. 토실리주맙, 코르티코스테로이드 및 아나킨라 투여 후, 실타캡타진 오토류셀은 계속 증폭되고 지속적으로 존재하였다. 토실리주맙으로 CRS를 치료한 환자(n = 68)에서, 실타캡타진 오토류셀 중앙 C_{max} 및 AUC_{0-28d}는 각각 토실리주맙으로 CRS를 치료하지 않은 환자 (n = 29)의 168% 및 209%였다. 코르티코스테로이드로 CRS를 치료한 환자(n= 21)에서, 실타캡타진 오토류셀 중앙 C_{max} 및 AUC_{0-28d}는 각각 코르티코스테로이드로 CRS를 치료하지 않은 환자(n = 76)의 186% 및 307%였다. 그 외, 아나킨라로 CRS를 치료한 환자(n=18)에서, 실타캡타진 오토류셀 중앙 C_{max} 및 AUC_{0-28d}는 각각 아나킨라로 CRS를 치료하지 않은 환자(n = 79)의 139% 및 232%였다.

[0817] 특정 집단

[0818] 실타캡타진 오토류셀의 약동학(C_{max} 및 AUC_{0-28d})은 연령(43 내지 78세), 성별, 체중, 인종, 경미한 간기능 장애[(총 빌리루빈 ≤ 정상 상한(ULN) 및 아스파르테이트 아미노전이효소> ULN) 또는 (ULN <총 빌리루빈 ≤ 1.5배 ULN)] 또는 아스파르테이트 아미노전이효소> ULN) 또는 경미한 신기능 장애(60 mL/min ≤ 크레오타닌 클리어런스[CRCL])< 90 mL/min)의 영향을 받지 않는다. CARVYKTI에 대한 공식적인 신장 및 간 손상 연구는 수행되지 않았다.

[0819] **13 비임상 독성학**

[0820] **13.1 발암, 돌연변이 유발, 생식 능력 손상**

[0821] 지시되지 않았기에 유전독성 또는 발암성에 대한 CARVYKTI의 연구가 수행되지 않았다. 건강한 공여체 및 다발성 골수종 환자에서 생산된 CARVYKTI에 대한 시험관 내 연구는 사이토카인 비의존적 성장의 증거가 없으며, 발암성 형질전환과 관련된 유전자 근처에서 우선적으로 통합되지 않는 것으로 나타났다.

[0822] 생식력에 대한 CARVYKTI의 영향을 평가하기 위한 연구는 수행되지 않았다.

[0823] **14 임상 연구**

[0824] CARTITUDE-1(NCT03548207)에서 실타캡타진 오토류셀의 효능을 평가하였고, 이는 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자에서 수행된 개방형 라벨, 싱글암, 멀티 센터 시험으로, 이러한 환자는 과거에 적어도 3개의 사전 요법 라인을 받았으며, 사전 요법 라인은 프로테아좀 억제제, 면역조절제 및 항-CD38 단일클론 항체를 포함한다*[이상 반응(6.1) 참조]*.

[0825] CNS 다발성 골수종, 형질세포 백혈병, 이종 줄기세포 이식, 크레오티닌 클리어런스 < 40mL/min, 절대 림프구 농도 <300/μL, 절대 호중구 수 <750개 세포/mm^3, 혈소판 수 <50,000/mm^3, 간 트랜스아미나제 > 3배 정상 상한, 심장 구출률 <45% 또는 활동성 중증 감염 환자를 포함하여 성분채집술 또는 면역억제제의 지속 치료 전 6개월 이내에 알려진 활동성 또는 과거 중증 중추신경계(CNS) 질환 병력이 있는 환자는 테스트에서 제외된다.

[0826] 백혈구 성분채집술을 받은 113명의 환자 중 16명의 환자는 질환 진행(n = 2), 사망(n = 9) 또는 연구 중단(n = 5)으로 인해 실타캡타진 오토류셀을 투여받지 않았다. 효능 평가 가능 집단에서 17명(18%)의 생산 실패 환자를 포함하여 97명의 환자가 실타캡타진 오토류셀을 투여받았고, 이는 실타캡타진 오토류셀이 CARVYKTI 제품 출시 사양에 부합하지 않거나 실타캡타진 오토류셀이 CARVYKTI 제품 출시 사양을 확인하기에 충분한 데이터가 없기 때문이다.

[0827] 97명의 효능 평가 가능 환자에서, 중앙 연령은 61세(범위: 43 내지 78세)이고, 59%는 남성이며, 71%는 백인이고, 18%는 흑인이였다. 대부분의 환자(86%)는 국제 병기 분류 시스템(ISS) I기 또는 II기였다. 기준선 세포 유전학 데이터 사용이 가능한 91명의 환자에서, 24%의 환자에서 고위험 세포 유전학(t(4:14), t(14:16) 또는 17p13 del 존재)이 존재하였다. 13%의 환자는 척수외 질병을 앓고 있었다.

[0828] 사전 요법 라인의 중앙값은 6(범위: 3 내지 18)이고, 여기서 82%의 환자는 4가지 또는 그 이상의 사전 요법 라인을 받았으며, 90%의 환자는 사전 자가 줄기세포 이식(ASCT)을 받았고, 8%의 환자는 동종이계 이식을 받았다. 99%의 환자는 마지막 사전 요법 라인에 불응성이고, 88%는 프로테아좀 억제제(PI), 면역조절제 및 항-CD38 항체에 불응성이다.

[0829] 생산 과정에서 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 대부분의 환자(75%)는 다발성 골수종을 제어하기 위해 가교 요법을 받았다. 백혈구 성분채집술에서 제품 출시까지의 중앙 시간은 32일(범위: 27 내지 66일)이였다.

[0830] 가장 보편적으로 사용되는 가교 요법 약물(≥20% 환자)에는 덱사메타손: 62명의 환자(64%), 보르테조밉: 26명의 환자(27%), 시클로포스파미드: 22명의 환자(23%) 및 포말리도마이드: 21명의 환자(22%)가 포함된다.

[0831] 효능은 국제골수종연구그룹(IMWG) 기준을 사용하여 독립평가위원회(IRC)에 의해 평가된 전체 반응률, 완전 반응률 및 반응 지속 시간을 기반으로 결정되었다(표 6 참조). 최초 반응의 중앙 시간은 1개월(범위: 0.9 내지 10.7개월)이였다.

표 6: IMWG 기준을 이용한 IRC 기반 CARTITUDE-1 효능 결과 요약

	실타캡타진 오토류셀 치료 (N=97)
전체 반응률(sCR[a] + VGPR + PR)n(%)	95 (97.9)
95% CI (%)	(92.7, 99.7)
엄격한 완전 반응(sCR)[a]n(%)	76 (78.4)
95% CI[b] (%)	(68.8, 86.1)
매우 우수한 부분 반응(VGPR)n(%)	16 (16.5)
95% CI[b] (%)	(9.7, 25.4)
부분 반응(PR)n(%)	3 (3.1)
95% CI[b] (%)	(0.6, 8.8)
반응 지속 시간(DOR)	
반응자 수	95
DOR(월수): 중앙(95% CI)[c]	21.8 (21.8, NE)
sCR[a]의 반응자 수	76
최상의 반응이 sCR[a]의 DOR(월수)이면 중앙(95% CI)[c]	NE(21.8, NE)

[0832]

표 6: IMWG 기준을 이용한 IRC 기반 CARTITUDE-1 효능 결과 요약

	실타캡타진 오토류셀 치료 (N=97)
VGPR 또는 더 나은 반응의 반응자 수	92
최상의 반응이 VGPR 또는 더 나은 반응의 DOR(월수)이면 중앙 (95% CI)[c]	21.8 (21.8, NE)

유의: 18 개월 중앙 추적조사 시간을 기반으로 한다.
[a] 모든 완전 반응은 모두 엄격한 CR 이였다.
[b] 정확한 95% 신뢰 구간.
[c] Kaplan-Meier 추정치.
CI =신뢰 구간; IRC=독립평가위원회; IMWG=국제골수종연구그룹; NE=추정 불가능.

[0833]

[0834] 백혈구 성분채집술을 받은 113명의 환자에서 IRC평가의 전체 반응률은 84%(95%CI: 76, 90)이고, 엄격한 CR율은 67%(95%CI: 58, 76)이며, VGPR율은 14%(95%CI: 8, 22)이고, PR율은 3%(95%CI: 1, 8)였다.

[0835] **15 참고 문헌**

[0836] 1 Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25: 625-638.

[0837] 2 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 5.0; 2017.

[0838] **16 공급/저장 및 처리 방법**

[0839] CARVYKTI는 유전자 변형된 자가 T 세포를 5% DMSO에 포함하는 냉동 현탁액의 주입 백에 이하와 같이 제공된다.

[0840] ● 주입 백 및 금속 카세트 중 70 mL 현탁액(NDC 57894-111-01)

[0841] 또는

[0842] ● 주입 백 및 금속 카세트 중 30 mL 현탁액(NDC 57894-111-02)

[0843] 각각의 CARVYKTI 주입 백은 모두 별도로 알루미늄 냉동 카세트에 포장된다.

[0844] 받은 후, 환자 신원과 카세트 및 주입 백 상의 환자 식별자와 매칭되어야 한다.

[0845] 액체 질소 기상에서 저온 저장 용기와 같은 -120° C 이하에서 저장 및 운송한다.

[0846] CARVYKTI는 주입 백을 보호하는 카세트를 포함하는 원래의 패키지에 저장된다.

[0847] 주입 전 CARVYKTI를 해동한다*[용량 및 투여(2) 참조]*.

[0848] **17 환자 상담 정보**

[0849] 환자는 FDA 승인된 환자 라벨을 읽을 것을 권장한다(복약 안내).

[0850] 환자가 생산 실패 위험에 대해 이해하도록 확보한다[18%, (임상 연구 중 17/97)]. 생산에 실패한 경우, CARVYKTI 2차 생산을 시도할 수 있다. 또한, 환자가 제품을 기다리는 동안 별도의 항암 치료(림프구 고갈 제외)가 필요할 수 있고, 주입 전 기간 동안 이상 반응의 위험이 증가여 CARVYKTI의 투여를 지연시키거나 막을 수 있다.

[0851] 환자에게 주입 후의 처음 10일 동안, REMS 인증을 받은 의료 시설에서 매일 모니터링을 받고, 환자가 주입 후 적어도 4주 동안 인증 받은 의료 시설 근처에 머물도록 고지한다.

[0852] 주입 전 환자에게 이하와 같은 위험을 고지하고, 이하와 같은 징후 또는 증상이 나타나면 즉시 의사의 진료를 받도록 한다.

[0853] 사이토카인 방출 증후군(CRS)

[0854] 발열, 오한, 피로, 두통, 빈맥, 저혈압, 저산소증, 어지러움/머리가 무겁고 다리가 가벼운 증상 또는 장기 독성을 포함한 CRS의 징후 또는 증상*[경고 및 유의 사항(5.1), 이상 반응(6.1) 참조]*.

[0855] 신경 독성

[0856] 신경 이벤트와 관련된 징후 또는 증상의 일부는 주입 후 며칠, 몇주 또는 몇개월에 발생하고, 이하와 같이 포함

한다*[경고 및 유의 사항(5.2), 이상 반응(6.1) 참조]*:

[0857] *ICANS:* 예를 들어 실어증, 뇌병증, 의식 상태 저하, 발작, 섬망, 난서증

[0858] *파킨슨병:* 예를 들어 떨림, 소자증, 운동완서, 경직, 셔플 보행, 고릴라 자세, 마스크 얼굴, 무관심, 무감각, 기면, 경면

[0859] *길랭-바레 증후군:* 예를 들어 운동 장애 및 다발신경근신경염

[0860] *말초신경병증:* 예를 들어 말초운동 및/또는 감각 신경기능 장애

[0861] *뇌신경 마비:* 예를 들어 안면 신경 마비, 안면 저림

[0862] 장기적 및 재발성 혈구 감소증

[0863] 골수 억제에 관련된 징후 또는 증상은 호중구감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 또는 발열성 호중구감소증을 포함하고, 몇주 또는 몇개월간 지속되었다. 골수 억제에 관련된 징후 또는 증상은 재발이 가능하다*[경고 및 유의 사항(5.5), 이상 반응(6.1) 참조]*.

[0864] 감염

[0865] 감염에 관련된 징후 또는 증상*[경고 및 유의 사항(5.6), 이상 반응(6.1) 참조]*.

[0866] 과민반응

[0867] 과민반응에 관련된 징후 또는 증상에는 홍조, 가슴이 답답함, 빈맥 및 호흡 곤란이 포함된다*[경고 및 유의 사항(5.8) 참조]*.

[0868] 환자에게 이하의 필요한 부분을 고지한다.

[0869] ● CARVYKTI 주입 전 후 정기적으로 혈구수를 모니터링한다*[경고 및 유의 사항(5.5) 참조]*.

[0870] ● 2차 악성 종양으로 진단된 경우, 1-800-526-7736번으로 Janssen Biotech, Inc.*에 연락하시기 바란다 [경고 및 유의 사항(5.9) 참조]*.

[0871] ● 치료 후 적어도 8주 동안 및 새로운 신경 독성 발병 시, 중장비 또는 잠재적으로 위험한 기계를 조작하는 것과 같은 운전 및 위험한 직업이나 활동을 피한다*[경고 및 유의 사항(5.10) 참조]*.

[0872] ● 바이러스 백신 접종 전에, 의사에게 CARVYKTI를 사용한 치료 상황을 고지한다*[경고 및 유의 사항(5.7) 참조]*.

[0873] 생산/판매:

[0874] Janssen Biotech, Inc.,

[0875] Horsham, PA 19044, USA

[0876] U.S. License Number 1864

[0877] 판매:

[0878] Legend Biotech

[0879] Somerset, NJ 08873, USA

[0880] ⓒ 2022 Janssen Pharmaceutical Companies

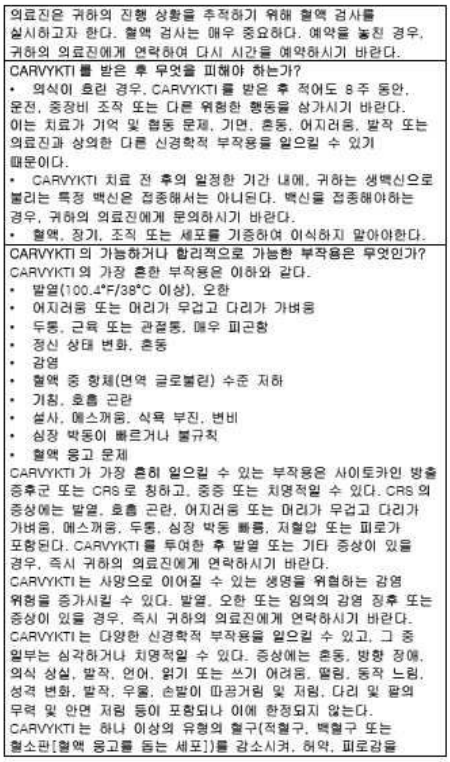
약물 사용 지침 CARVYKTI™(car-vick-tee) (실타캡타진 오토류셀)
CARVYKTI 치료 시작 전에 본 복약 안내를 읽기 바란다. 귀하가 치료에 대해 더 많이 알게 되면, 더욱 적극적으로 간호를 받게 될 것이다. 자신의 건강 상황 및 치료에 대해 궁금한 점이 있으면, 귀하의 의료진에게 문의하시기 바란다. 본 복약 안내를 읽는 것으로 귀하의 의료진과 치료를 상의하는 것을 대체할 수 없다.
CARVYKTI 에 대해 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇인가? CARVYKTI 는 심각하거나 생명을 위협하고 사망에 이를 수 있는 부작용을 일으킬 수 있다. 다음과 같은 상황이 발생할 경우, 즉시 귀하의 의료진에게 전화하거나 긴급하게 요청하시기 바란다. • 발열(100.4°F/38°C 이상) • 오한 또는 떨림 • 심장 박동이 빠르거나 불규칙 • 호흡 곤란 • 혈압이 매우 낮음 • 어지러움/머리가 무겁고 다리가 가벼움 • 신경계에 영향을 미치게 되고, 여기서 일부는 수액 투여 후 며칠 또는 몇 주에 발생할 수 있으며 처음에는 이하와 같은 미세한 반응이 있을 수 있다. o 혼동, 경각심 저하 또는 방향 감각 상실, 언어 곤란 또는 불분명한 말음, 읽기, 쓰기 및 단어 이해 곤란, 기억력 상실 o 조화 상실, 운동 및 균형에 영향을 미치고 동작이 느려지고 필적 변화 o 감정 표현 능력 저하, 말주변이 적고, 활동에 관심이 없으며, 얼굴 표정 감소 등을 포함한 성격 변화 o 손발이 따끔거림, 저림 및 통증, 보행 곤란, 다리 및/또는 팔의 무력 및 호흡 곤란 o 얼굴 저림, 얼굴과 눈 근육의 활동 곤란 중요한 것은 귀하가 의료진에게 CARVYKTI 를 이미 받았다고 알려줘야 하고, 귀하의 CARVYKTI 환자 지갑 카드를 제시해야 한다. 귀하는 의료진은 귀하에게 부작용을 치료하기 위해 다른 약물을 제공할 수 있다.
CARVYKTI 란? • CARVYKTI 는 다발성 골수종이라는 골수종을 앓고 있는 성인 환자에게 사용되는 치료이다. 적어도 네 가지 다른 치료가 효과가 없거나 중단될 때 사용된다. • CARVYKTI 는 다발성 골수종 세포를 식별하고 공격하도록

[0881]

변형(유전자 변형)된 귀하 자신의 백혈구로 제작된 약물이다.
CARVYKTI 를 받기 전에, 귀하의의료진에게 귀하의 모든 의료 상황을 제공하시기 바란다. • 현재 또는 과거의 신경 문제(예를 들어 발작, 중풍, 신규 또는 악화된 기억력 상실) • 폐부 또는 호흡 문제 • 심장 문제 • 간장 문제 • 신장 문제 • 최근 또는 활동성 감염 • 낮은 혈구 수 귀하의 의료진에게 귀하가 복용하는 모든 약물(처방약, 일반 의약품, 비타민 및 한방 보충제를 포함)을 알려준다.
CARVYKTI 를 어떻게 받을 수 있는가? • CARVYKTI 는 귀하 자신의 백혈구로 제조되고, 따라서 혈액은 "백혈구 분리술"(loo-kah-fur-ee-sis)이라는 과정을 통해 수집된다. 상기 과정은 3 시간 내지 6 시간이 걸릴 수 있고, 이러한 과정은 반복될 수 있다. • CARVYKTI 를 제조하기 위해 백혈구는 생산 센터로 보내진다. 생산 현장에서 귀하의 세포를 받아서부터 당신의 의료진에게 보내지기까지 약 4-5 주간 소요되나, 이 시간은 다소 다를 수 있다. • CARVYKTI 를 제작할 때, 귀하는 다발성 골수종을 치료하기 위한 다른 약물을 획득할 수 있다. 이로써 귀하의 다발성 골수종의 악화를 방지한다. CARVYKTI 를 획득하기 전에, 의료진은 몸을 준비시키기 위해 귀하에게 3 일간의 화학 요법을 제공하게 된다. CARVYKTI 복용 30 내지 60 분 전에, 귀하는 다른 약물을 복용할 수 있다. 이하의 약물을 포함할 수 있다. • 아나필락시스를 치료하는 약물(항히스타민제) • 해열제(예컨대 아세트아미노펜) 귀하의 CARVYKTI 가 준비되면, 의료진은 정맥에 삽입된 카테터(튜브)를 통해 귀하에게 CARVYKTI(정맥 주입)를 제공한다. CARVYKTI 용량은 하나의 링거 백으로 투여된다. 일반적으로 주입에 약 30-60 분간이 소요된다. CARVYKTI 를 획득한 후, 귀하는 주입 후 적어도 10 일 내에 치료를 받은 인증된 의료 시설에서 모니터링을 받게 된다. 귀하는 치료를 받은 장소 근처에서 최소 4 주간 머물러야 한다. 귀하의 의료진은 치료의 유효 여부를 확인하고, 혹시 발생할 수 있는 부작용을 대처하도록 도울 것이다. 심각한 부작용이 발생하는 경우, 귀하는 부작용이 공제되고 안전하게 퇴원할 수 있을 때까지 입원할 수도 있다.

[0882]

[0883]

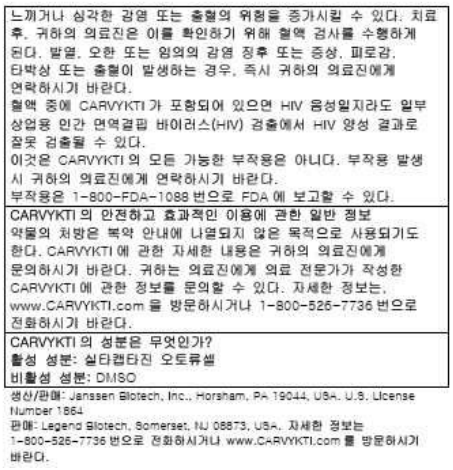

의료진은 귀하의 진행 상황을 추적하기 위해 혈액 검사를 실시하고자 한다. 혈액 검사는 매우 중요하다. 예약을 놓친 경우, 귀하의 의료진에게 연락하여 다시 시간을 예약하시기 바란다.

CARVYKTI를 받은 후 무엇을 피해야 하는가?
- 의식이 흐린 경우, CARVYKTI를 받은 후 적어도 8주 동안, 운전, 중장비 조작 또는 다른 위험한 행동을 삼가시기 바란다. 이는 치료가 기억 및 협동 문제, 기면, 혼동, 어지러움, 발작 또는 의료진과 상의한 다른 신경학적 부작용을 일으킬 수 있기 때문이다.
- CARVYKTI 치료 전 후의 일정한 기간 내에, 귀하는 생백신으로 불리는 특정 백신은 접종해서는 아니된다. 백신을 접종해야하는 경우, 귀하의 의료진에게 문의하시기 바란다.
- 혈액, 장기, 조직 또는 세포를 기증하여 이식하지 말아야한다.

CARVYKTI의 가능하거나 합리적으로 가능한 부작용은 무엇인가?
CARVYKTI의 가장 흔한 부작용은 이하와 같다.
- 발열(100.4°F/38°C 이상), 오한
- 어지러움 또는 머리가 무겁고 다리가 가벼움
- 두통, 근육 또는 관절통, 매우 피곤함
- 정신 상태 변화, 혼동
- 감염
- 혈액 중 항체(면역 글로불린) 수준 저하
- 기침, 호흡 곤란
- 설사, 메스꺼움, 식욕 부진, 변비
- 심장 박동이 빠르거나 불규칙
- 혈액 응고 문제

CARVYKTI가 가장 흔히 일으킬 수 있는 부작용은 사이토카인 방출 증후군 또는 CRS로 칭하고, 중증 또는 치명적일 수 있다. CRS의 증상에는 발열, 호흡 곤란, 어지러움 또는 머리가 무겁고 다리가 가벼움, 메스꺼움, 두통, 심장 박동 빠름, 저혈압 또는 피로가 포함된다. CARVYKTI를 투여한 후 발열 또는 기타 증상이 있을 경우, 즉시 귀하의 의료진에게 연락하시기 바란다.
CARVYKTI는 사망으로 이어질 수 있는 생명을 위협하는 감염 위험을 증가시킬 수 있다. 발열, 오한 또는 임의의 감염 징후 또는 증상이 있을 경우, 즉시 귀하의 의료진에게 연락하시기 바란다.
CARVYKTI는 다양한 신경학적 부작용을 일으킬 수 있고, 그 중 일부는 심각하거나 치명적일 수 있다. 증상에는 혼동, 방향 장애, 의식 상실, 발작, 언어, 읽기 또는 쓰기 어려움, 떨림, 동작 느림, 성격 변화, 발작, 우울, 손발이 따끔거림 및 저림, 다리 및 팔의 무력 및 안면 저림 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
CARVYKTI는 하나 이상의 유형의 혈구(적혈구, 백혈구 또는 혈소판[혈액 응고를 돕는 세포])를 감소시켜, 허약, 피로감을

[0884]


느끼거나 심각한 감염 또는 출혈의 위험을 증가시킬 수 있다. 치료 후, 귀하의 의료진은 이를 확인하기 위해 혈액 검사를 수행하게 된다. 발열, 오한 또는 임의의 감염 징후 또는 증상, 피로감, 타박상 또는 출혈이 발생하는 경우, 즉시 귀하의 의료진에게 연락하시기 바란다.
혈액 중에 CARVYKTI가 포함되어 있으면 HIV 음성일지라도 일부 상업용 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 검출에서 HIV 양성 결과로 잘못 검출될 수 있다.
이것은 CARVYKTI의 모든 가능한 부작용은 아니다. 부작용 발생 시 귀하의 의료진에게 연락하시기 바란다.
부작용은 1-800-FDA-1088 번으로 FDA에 보고할 수 있다.

CARVYKTI의 안전하고 효과적인 이용에 관한 일반 정보
약물의 처방은 복약 안내에 나열되지 않은 목적으로 사용되기도 한다. CARVYKTI에 관한 자세한 내용은 귀하의 의료진에게 문의하시기 바란다. 귀하는 의료진에게 의료 전문가가 작성한 CARVYKTI에 관한 정보를 문의할 수 있다. 자세한 정보는, www.CARVYKTI.com을 방문하시거나 1-800-526-7736 번으로 전화하시기 바란다.

CARVYKTI의 성분은 무엇인가?
활성 성분: 실타캡타진 오토류셀
비활성 성분: DMSO

생산/판매: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. U.S. License Number 1864
판매: Legend Biotech, Somerset, NJ 08873, USA. 자세한 정보는 1-800-526-7736 번으로 전화하시거나 www.CARVYKTI.com를 방문하시기 바란다.

[0885] 본 복약 안내는 미국 식품의약국의 승인을 받았다.

[0886] 발행 일자: 2022년 2월

[0887] **이하 경고 및 유의 사항에 대한 추가 정보를 제공하도록 한다.**

[0888] CRS에 관련된 3등급 또는 그 이상 이벤트에는 AST 및 ALT 증가, 고빌리루빈혈증, 저혈압, 발열, 저산소증, 호흡 부전, 급성 신장 손상, 미만성 혈관내 응고 및 출혈, HLH/MAS, 협심증, 상심실 및 심실 빈맥, 권태감, 근육통, C-반응성 단백질 증가, 페리틴, 혈중 알칼리성 포스파타제 및 감마-글루타밀트랜스퍼라제가 포함된다[이상 반응(6.1) 참조].

[0889] 다른 진행 중인 CARVYKTI 연구에서, CRS 및 HLH/MAS가 의심되는 1명의 환자에서 혈소판 감소증, 응고장애 및 항응고의 상황에서 치명적인 후복막 출혈이 발생하였다.

[0890] CARVYKTI 치료 후 중증, 생명을 위협하거나 치명적인 신경 독성이 발생하였다. 신경 독성에는 ICANS, 파킨슨병 징후 및 증상을 수반한 신경 독성, 길랭-바레 증후군, 면역 매개 척수염, 말초신경병증 및 뇌신경 마비가 포함된다. 이러한 신경 독성의 징후, 증상 및 그 중 일부 독성의 지연 발병 특성에 대해 환자에게 상담을 제공한다. 이러한 신경 독성의 징후 또는 증상이 발생하는 경우, 환자가 추가적인 평가 및 관리를 위해 즉시 의사의 진료

를 받도록 안내한다[환자 상담 정보(17) 참조].

[0891] CARTITUDE-1 연구에서 임의의 신경 독성을 경험한 25명의 환자 중에서, 5명의 남성 환자는 ICANS와 다른 몇 가지 파킨슨병의 징후 및 증상을 수반하는 신경 독성을 갖고 있었다. 파킨슨병을 수반한 신경 독성은 실타캡타진 오토류셀의 다른 진행 중인 시험에서 이미 보도된 바 있다. 환자에게 떨림, 운동완서, 불수의운동, 상동증, 자발적 움직임 상실, 마스크 얼굴, 무관심, 무감각, 피로, 강직, 정신운동 지연, 소자증, 난서증, 실행증, 무기력증, 혼동, 경면, 의식 상실, 지연 반사, 과잉 반사, 기억 상실, 연하 장애, 변실금, 낙상, 고릴라 자세, 셔플 보행, 근육 약화 및 소모, 운동 기능 장애, 운동 및 감각 상실, 무운동함구증 및 전두엽 방출 징후를 포함한 파킨슨병 및 비파킨슨병 증상이 있었다. 증상은 1명 이상의 환자에게 시도한 전신 화학 요법, 경막 내 화학 요법 및 스테로이드, 도파민성 약물, 전신 코르티코스테로이드, 혈장 분리교환법, 정맥 면역 글로불린 및 다사티닙 중 하나 이상의 치료에 반응하지 않았다. 1명의 환자는 파킨슨병 치료, 면역 억제제 또는 화학 요법을 받지 않은 상황에서 잔여 보행장애를 수반한 일부 감퇴를 경험하였다. CARTITUDE-1 중 5명의 환자의 파킨슨병 중앙 발병 시간은 실타캡타진 오토류셀 주입 후 43일(범위: 15 내지 108일)이였다. 1명의 환자는 실타캡타진 오토류셀 투여 후 247일에 파킨슨병을 수반하는 신경 독성으로 사망하였고; 지속성 파킨슨병을 겪고 있는 2명의 환자는 실타캡타진 오토류셀 투여 후 162 및 119일에 감염성 원인으로 사망하였으며; 나머지 2명의 환자에서, 파킨슨병 증상은 실타캡타진 오토류셀 투여 후 최대 530일 지속되었다. 1, 2, 1 및 1명의 환자 중 최대 독성 등급은 각각 2, 3, 4 및 5였다. 모든 5명의 환자는 모두 과거 CRS 병력(n = 4, 2등급; n = 1, 3등급), 5명의 환자 중 4명은 과거 ICANS(n = 4, 1등급)가 있었다.

[0892] 면역 매개 척수염: 다른 진행 중인 연구에서, CARVYKTI로 치료한 지 25일 후에 3등급 골수염이 발생하였다. 보고된 증상에는 괄약근 조절 장애를 수반한 하지 및 하복부 감각저하가 포함된다. 코르티코스테로이드 및 정맥 면역 글로불린을 사용하여 증상을 개선하였다. 척수염은 다른 원인으로 사망할 당시에도 여전히 지속되었다.

[0893] 다른 진행 중인 CARVYKTI 연구에서, 한명의 4등급 HLH/MAS 환자는 치료 12일 후에 응고병증 및 혈소판 감소증의 상황에서 치명적인 뇌내 및 위장 출혈이 발생하였다[경고 및 유의 사항(5.1) 참조]. HLH/MAS가 발생한 환자는 심각한 출혈이 발생할 위험이 증가한다. HLH/MAS 환자의 혈액학적 매개변수를 모니터링하고, 기관 지침서에 따라 수혈한다.

[0894] CARVYKTI의 기타 연구에서 보고된 5등급 감염에는 기관지폐성 아스페르길루스증, 폐포자충 폐렴 및 CMV 대장염(HSV-1 간염 수반)이 포함된다. 또 다른 환자는 뇌 아스페르길루스증으로 인한 진균성 동맥류가 발생하여, 지주막하 출혈로 사망하였다.

[0895] 재발성 또는 불응성 다발성 골수종의 무작위 대조 연구(CARTITUDE-4)에서, 표준 치료군에 비해, 실타캡타진 오토류셀 치료를 받은 환자의 치명적인 COVID-19 감염률이 증가하였다. 예방 조치의 중요성에 대해 환자에게 상담을 제공한다. 면역 기능 저하 COVID 19 환자의 백신 접종 및 관리 시설 안내에 따른다.

[0896] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 개시된 출원 및 참조 문헌의 교시는 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.

[0897] 예시적인 실시예를 특별히 나타내고 설명하였지만, 첨부된 특허청구범위에 포함된 실시예의 범위를 벗어나지 않고 형태 및 세부 사항에 대한 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 당업자는 이해해야 한다.

[0898] 서열

[0899] ***SEQ ID NO: 1 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 신호 펩티드, CD8α SP 아미노산 서열***

[0900] MALPVTALLLPLALLLHAARP

[0901] ***SEQ ID NO: 2 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH1 아미노산 서열***

[0902] QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSS

[0903] ***SEQ ID NO: 3 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, G4S 링커 아미노산 서열***

[0904] GGGGS

[0905] ***SEQ ID NO: 4 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH2 아미노산 서열***

[0906] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVSS

[0907] *SEQ ID NO: 5 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 힌지 아미노산 서열*

[0908] TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

[0909] *SEQ ID NO: 6 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 막관통 아미노산 서열*

[0910] IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

[0911] *SEQ ID NO: 7 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD137 세포내 아미노산 서열*

[0912] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0913] *SEQ ID NO: 8 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD3z 세포내 아미노산 서열*

[0914] RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR

[0915] *SEQ ID NO: 9 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 신호 펩티드 CD8α SP 핵산 서열*

[0916] ATGGCTCTGCCCGTCACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCACGCTGCTCGCCCT

[0917] *SEQ ID NO: 10 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH1 핵산 서열*

[0918] CAGGTCAAACTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCAGCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCCACGTGATG GGCTGGTTTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGGCCGTGATCGGCTGGAGGGACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAAGACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAGGAGAATCGAC GCAGCAGACTTTGATTCCTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC

[0919] *SEQ ID NO: 11 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, G4S 링커(SEQ ID NO: 3) 핵산 서열*

[0920] GGAGGAGGAGGATCT

[0921] *SEQ ID NO: 12 - 실타캡타진 오토류셀 CAR BCMA 결합 도메인, VHH2 핵산 서열*

[0922] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCTGGTGCAGGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCAGCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGGTTT AGGCAGGCACCAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAGCCTGTCCCCTACCCTGGCCTACTATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCC CGCGATAACGCCAAGAATACAGTGGTGCTGCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTGTACTATTGTGCCGCCGATCGGAAGAGCGTGATGAGC ATTAGACCAGACTATTGGGGGCAGGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC

[0923] *SEQ ID NO: 13 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 힌지 핵산 서열*

[0924] ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCA GTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT

[0925] *SEQ ID NO: 14 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD8α 막관통 핵산 서열*

[0926] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCCTTTACTGC

[0927] *SEQ ID NO: 15 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD137 세포내 핵산 서열*

[0928] AAACGGGGCAGAAAGAAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAA GAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG

[0929] *SEQ ID NO: 16 - 실타캡타진 오토류셀 CAR CD3z 세포내 핵산 서열*

[0930] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTT TTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCG GAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGAC GCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA

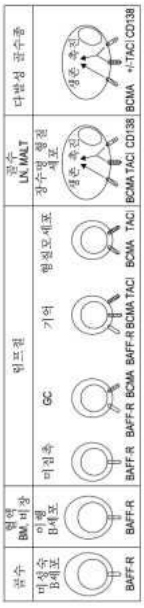
[0931] *SEQ ID NO: 17 - 실타캡타진 오토류셀 CAR 아미노산 서열*

[0932] MALPVTALLLPLALLLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYL QMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSSGGGGSEVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAE SVKGRFTISRDNAKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMSIRPDYWGQGTQVTVSSTSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD

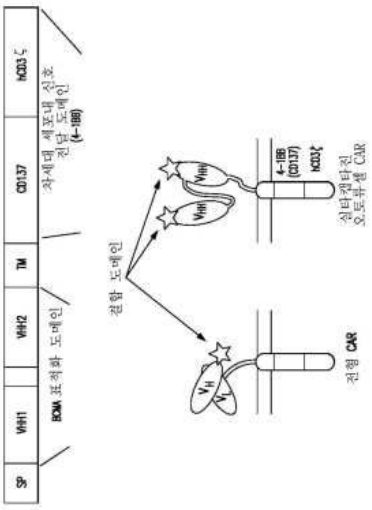
FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY
DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

도면

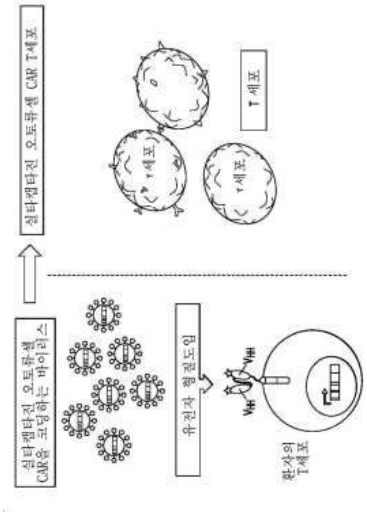
도면1



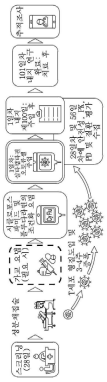
도면2



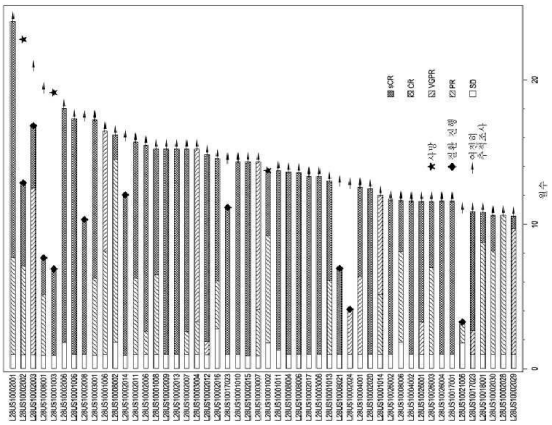
도면3


실타겐타진 오토듀셀 CAR T세포
T세포
T세포
T세포
실타겐타진 오토듀셀
CAR을 코딩하는 바이러스
유전자 형질도입
환자의
T세포

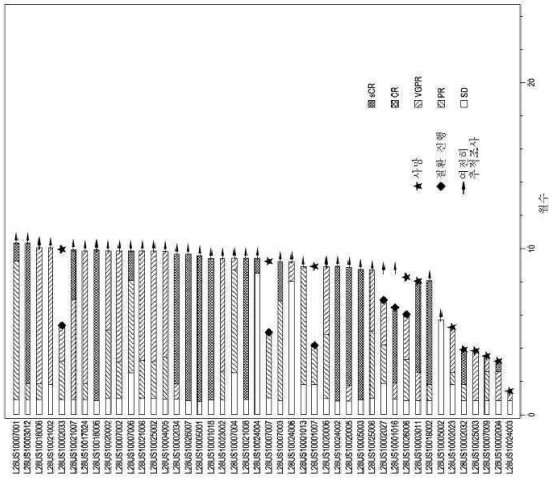
도면4



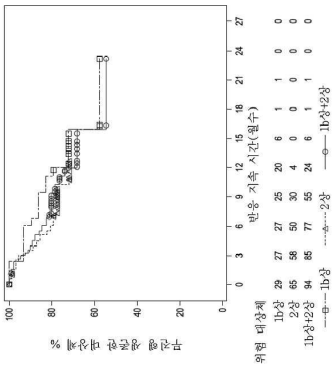
도면5a


ICR
CR
VGPR
PR
SD
사망
질환 진행
연구의사
추적조사
환수

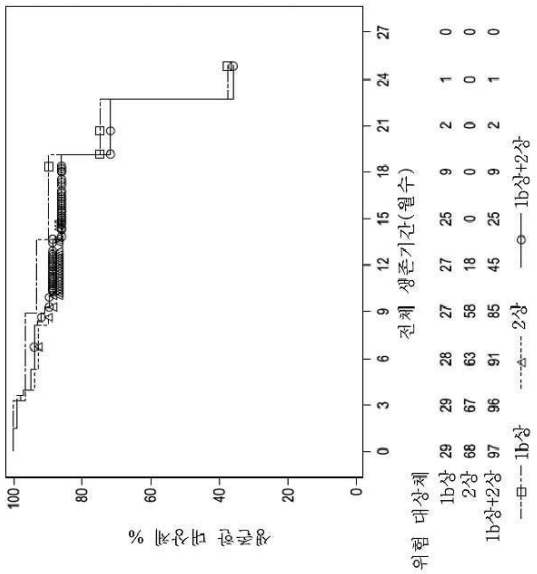
도면5b



도면6



도면7



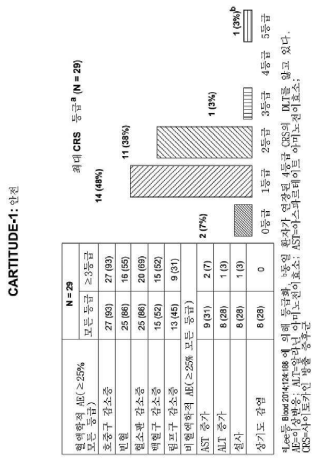
도면8

	도탑 (N = 29)
중앙 선형, (범위)	60 (58 - 75)
여성, n (%)	15 (52)
플주의 형광세포중 ≥1, n (%)	4 (14)
중수 형광 세포 ≥80%, n (%)	7 (24)
처치 전후 이내의 중앙 양수변화)	6 (2 - 16)
고위험 세포유전학적 특징, a n (%)	7 (25)
del17p	4 (14)
TP53	3 (7)
NOTCH1	1 (4)
중앙 시간 추적 관찰, 개월(범위)	13 (3 - 28)
주요 조합을 받음, n (%)	28 (93)

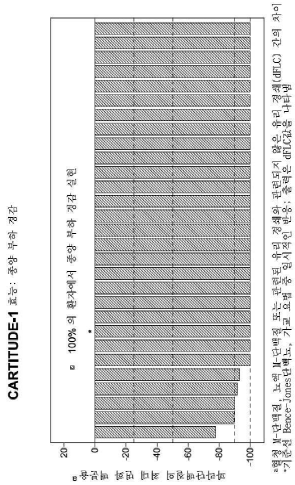
	도탑 (N = 29)
골수종 유형, b n (%)	
IgG	15 (52)
IgA	8 (28)
IgM	1 (3)
IgD	1 (3)
이중클론	1 (3)
경쇄	1 (3)
사전 치료 이식, n	10 (35)
중증 ≥3등, c n (%)	25 (86)
중증 감염 보유	29 (100)
조혈 모세포 보유	25 (86)
조혈 모세포 보유	25 (86)
조혈 모세포 보유	21 (72)
조혈 모세포 보유	9 (31)

a중앙 FISH를 통해, 역이 고려을 통해, del, IMID 및 BRCD38, ≥2 PI, ≥2 IMID 및 BRCD38

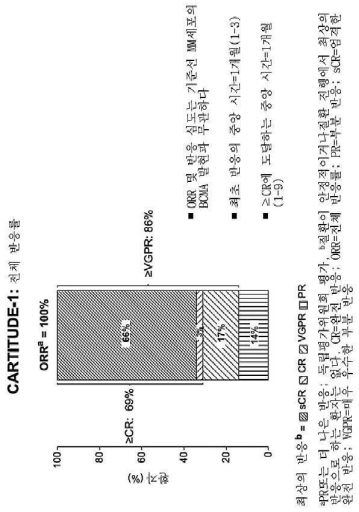
도면9



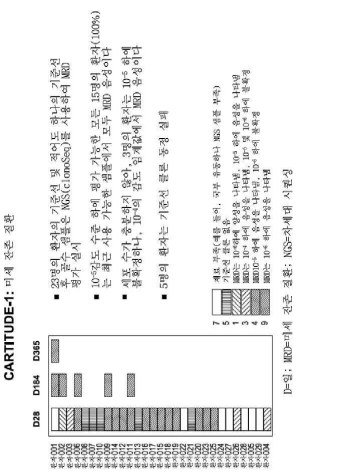
도면10



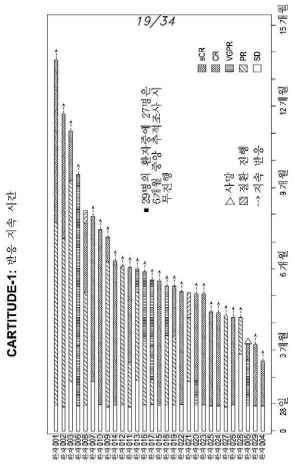
도면11



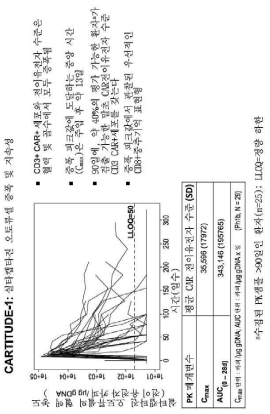
도면12



도면13



도면14



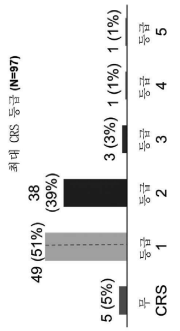
도면15

CARTITUDE-1: 미세 잔존 질환

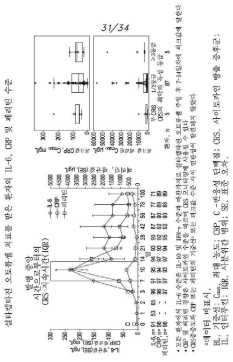
골수, n (%)	감도 임계값 (NGS)		
	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
28일차			
MRD-평가 가능 [a]	15	12	8
MRD 음성	15 (100)	12 (100)	7 (88)
6개월째			
MRD-평가 가능	5	5	3
MRD 음성	5 (100)	5 (100)	3 (100)
12개월째			
MRD-평가 가능	1	1	1
MRD 음성	1 (100)	1 (100)	1 (100)

[a]평가 가능한 샘플: 교정을 통해 해당 테스트 임계값에서 평가하기에 충분한 세포를 갖는 샘플이고, MRD=미세 잔존 질환; NGS=차세대 시퀀싱

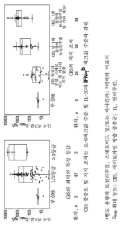
도면16



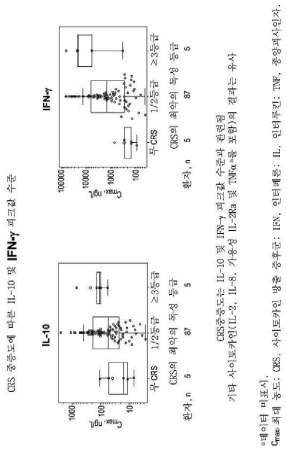
도면17



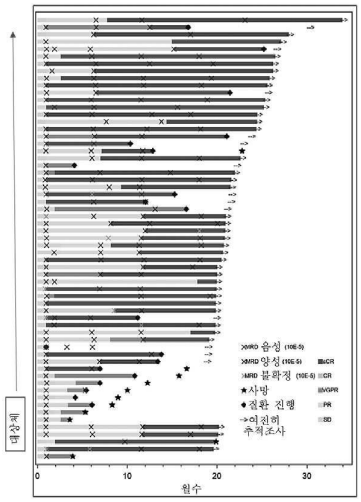
도면18



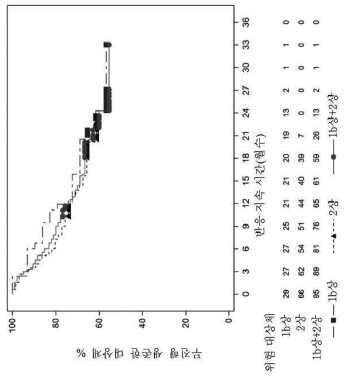
도면19



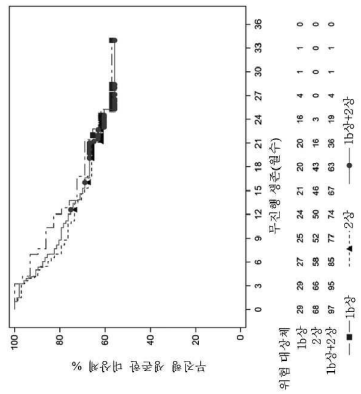
도면20



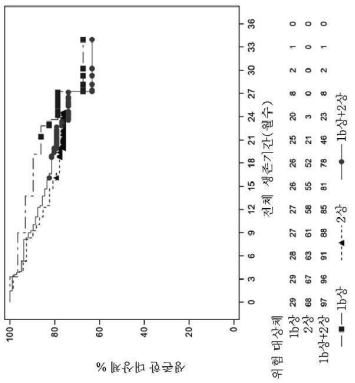
도면21



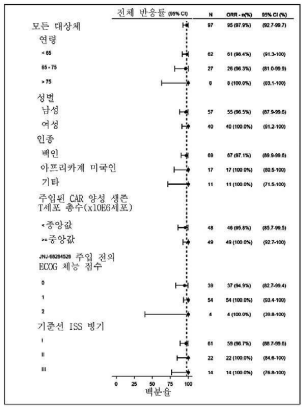
도면22



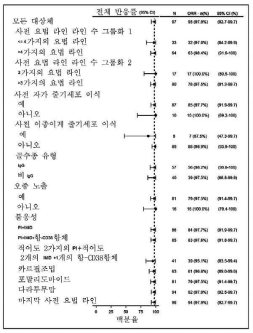
도면23



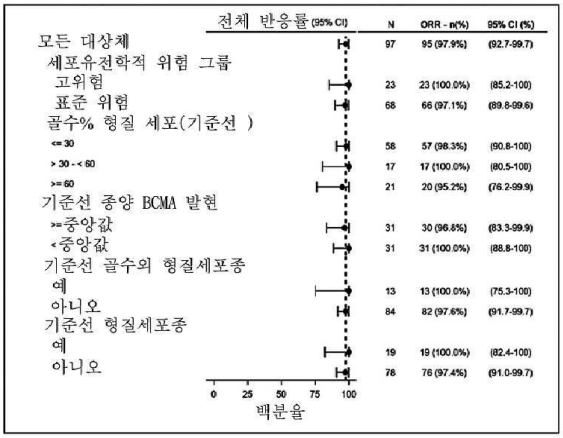
도면24a



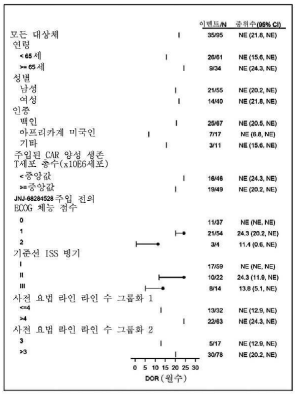
도면24b



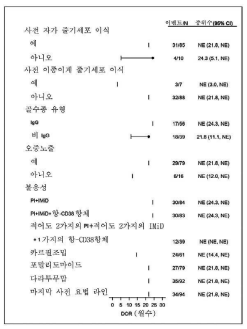
도면24c



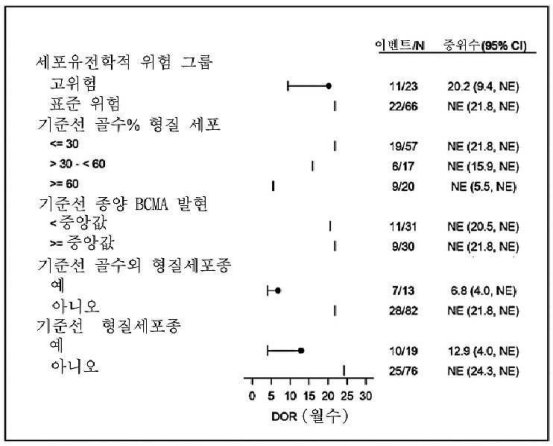
도면25a



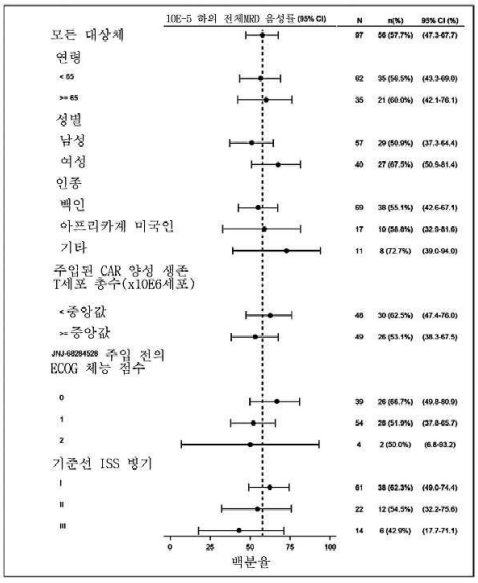
도면25b



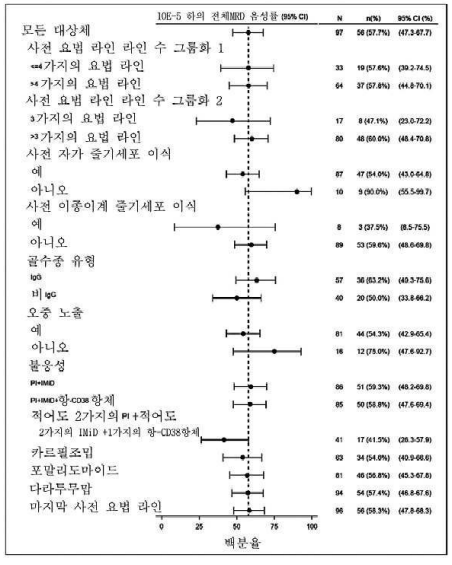
도면25c



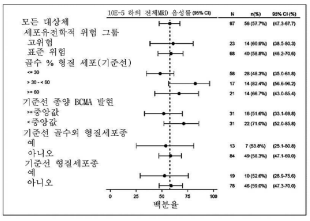
도면26a



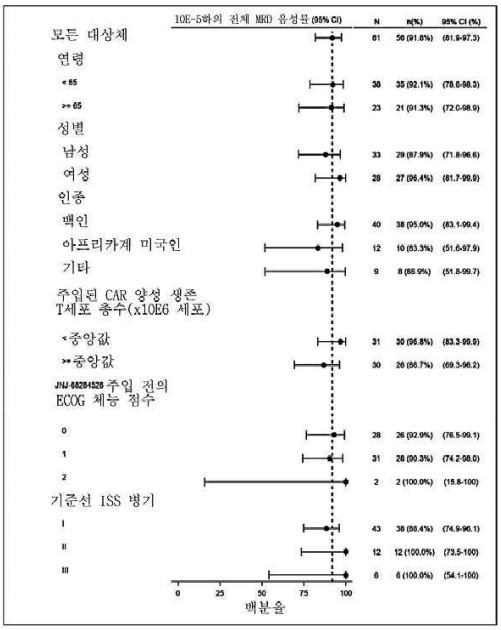
도면26b



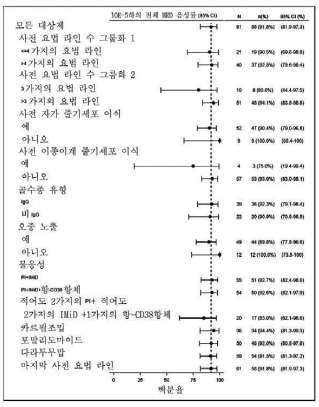
도면26c



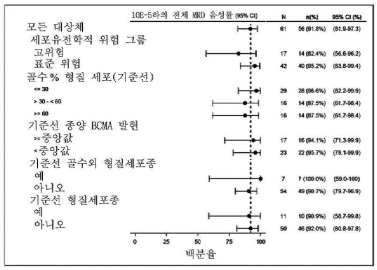
도면27a



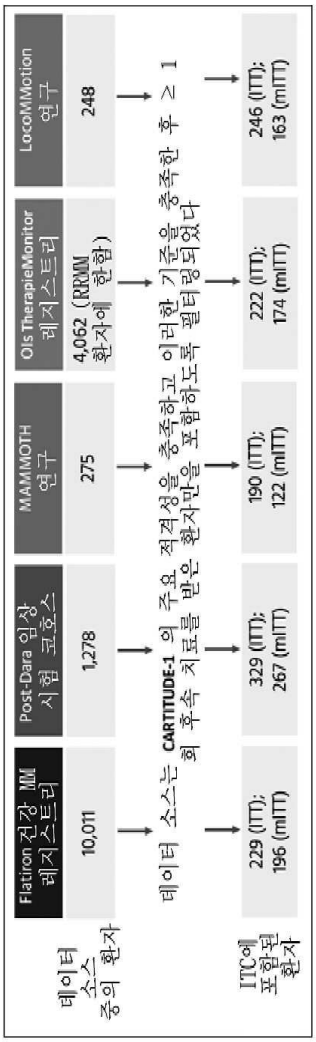
도면27b



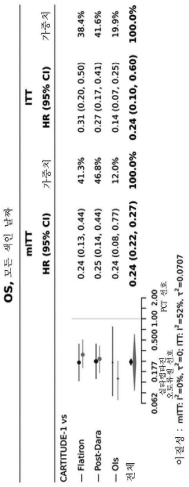
도면27c


모든 대상체
세포유전학적 위험 그룹
고위험
표준 위험
골수 % 형질 세포(기준선)
기준선 종양 BCMA 발현
<중앙값
>중앙값
기준선 골수외 형질세포종
예
아니오
기준선 형질세포종
예
아니오
백분율

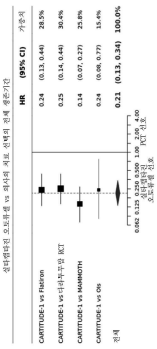
도면28


데이터 소스 중의 환자
Flatiron 전강 MM 레지스트리
10,011
229 (ITT); 196 (mITT)
Post-Dara 임상 시험 코호스
1,278
329 (ITT); 267 (mITT)
MAMMOTH 연구
275
190 (ITT); 122 (mITT)
Ois TherapieMonitor 레지스트리
4,062 (RRMM 환자에 한함)
222 (ITT); 174 (mITT)
LocoMMotion 연구
248
246 (ITT); 163 (mITT)
ITC에 포함된 환자
데이터 소스는 CARTITUDE-1 의 주요 적격성을 충족하고 이러한 기준을 충족한 후 ≥ 1 회 후속 치료를 받은 환자만을 포함하도록 필터링되었다

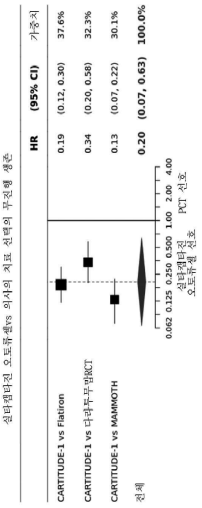
도면29a



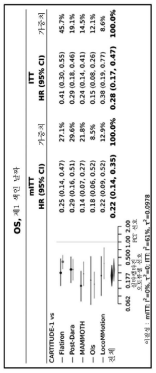
도면29b



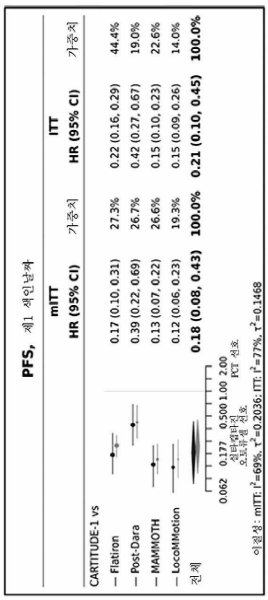
도면30



도면31


OS, 제1 색인 남부
mITT
ITT
CARTITUDE-1 vs
– Fiatiron
– Post-Dara
– MAMMOTH
– Cis
– LocoMMotion
전체

도면32


PFS, 제1 색인남부
mITT
ITT
HR (95% CI)
가중치
CARTITUDE-1 vs
– Fiatiron
– Post-Dara
– MAMMOTH
– LocoMMotion
전체
0.062
0.177
0.500
1.00
2.00
PET 선호
이질성 : mITT: I²=69%, τ²=0.2036; ITT: I²=77%, τ²=0.1468

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.