

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2018136877, 22.03.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.03.2016 US 62/311,906;
03.11.2016 US 62/417,287;
02.12.2016 US 62/429,722

(43) Дата публикации заявки: 22.04.2020 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.10.2018(86) Заявка РСТ:
US 2017/023676 (22.03.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/165571 (28.09.2017)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

СИЭТЛ ЧИЛДРЕНС ХОСПИТАЛ
(ДиБиЭй СИЭТЛ ЧИЛДРЕНС РИСЕРЧ
ИНСТИТЮТ) (US)

(72) Автор(ы):

ДЖЕНСЕН, Майкл (US),
ГАРДНЕР, Ребекка (US)A
1
7
7
8
6
8
7
1
8
1
3
6
9
2
0
1
8
U
RR U
2 0 1 8 1 3 6 8 7 7 A(54) СПОСОБЫ РАННЕГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИЛИ УЛУЧШЕНИЯ
СОСТОЯНИЯ ТОКСИЧНОСТИ

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения, включающий введение индивидууму средства или другого лечения, способного лечить, оказывать профилактическое действие, замедлять или ослаблять развитие токсичности, где, в момент времени указанного введения, индивидууму арене проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, и где:

(а) введение средства или другого лечения проводят: (i) в такое время, которое составляет менее чем или не более чем десять, семь, шесть, пять, четверо или трое суток после начала проведения терапии; и/или (ii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (CRS), и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или (iii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелой нейротоксичности, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше; и/или

(б) между временем начала проведения терапии и временем введения средства или другого лечения, (i) у индивидуума не проявляется тяжелый CRS и/или не проявляется CRS 2 степени или выше, и/или (ii) у индивидуума не проявляется тяжелая нейротоксичность, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше.

2. Способ лечения, включающий

(а) введение индивидууму, страдающему заболеванием или состоянием, терапии, где терапия включает иммунотерапию или клеточную терапию; и

(б) введение индивидууму средства или другого лечения, способного лечить, оказывать профилактическое действие, замедлять или ослаблять развитие токсичности, где:

(и) введение средства или другого лечения проводят в такое время, которое составляет менее чем или не более чем десять, семь, шесть, пять, четверо или трое суток после начала проведения терапии; и/или

(ii) введение средства или другого лечения в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (CRS), и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или

(iii) между временем начала проведения терапии и временем введения средства или другого лечения, у индивидуума не проявляется тяжелый CRS, и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или

(iv) введение средства или другого лечения в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелой нейротоксичности, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше; и/или

(v) между временем начала проведения терапии и временем введения средства или другого лечения, у индивидуума не проявляется тяжелая нейротоксичность, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше.

3. Способ по п. 1 или 2, где введение средства или другое лечение проводят в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом CRS, и/или проявляется CRS 1 степени, или его вводят в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом CRS 1 степени после начала проведения терапии.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где:

признак или симптом CRS 1 степени представляет собой лихорадку; и/или

введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после начала проведения терапии.

5. Способ лечения, включающий введение индивидууму, которому ранее проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, средства или другого лечения, способного лечить, оказывать профилактическое действие, замедлять или ослаблять развитие токсичности, где введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после начала проведения терапии.

6. Способ по п. 1 или 5, дополнительно включающий введение индивидууму терапии для лечения заболевания или состояния до введения средства или другого лечения.

7. Способ лечения, включающий:

(а) введение индивидууму, страдающему заболеванием или состоянием, терапии, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, и

(б) введение индивидууму средства или другого лечения, способного лечить, оказывать профилактическое действие, замедлять или ослаблять развитие токсичности в период времени в течение 24 часов после первого признака лихорадки после начала проведения терапии.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где введение средства или другое лечение проводят в течение приблизительно 16 часов, в течение приблизительно 12 часов, в течение приблизительно 8 часов, в течение приблизительно 2 часов или в течение приблизительно 1 часа после первого признака лихорадки после начала проведения терапии.

9. Способ по любому из пп. 4-8, где лихорадка представляет собой стойкую лихорадку.

10. Способ по любому из пп. 4-9, где лихорадка представляет собой лихорадку,

которая не понижается или не понижается более чем на 1°C после лечения жаропонижающим, и/или где лихорадка не уменьшалась более чем на 1°C после лечения индивидуумом жаропонижающим.

11. Способ по любому из пп. 4-10, где лихорадка включает температуру по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 38,0°C.

12. Способ по любому из пп. 4-11, где:

лихорадка включает температуру, которая находится в диапазоне или приблизительно от 38,0°C до 42,0°C, от 38,0°C до 39,0°C, от 39,0°C до 40,0°C или от 40,0°C до 42,0°C, каждый включительно; или

лихорадка включает температуру, которая является более чем или более чем приблизительно, или составляет или составляет приблизительно 38,5°C, 39,0°C, 39,5°C, 40,0°C, 41,0°C, 42,0°C.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где введение средства или другое лечение проводят менее чем через пять суток после начала проведения терапии, менее чем через четверо суток после начала проведения терапии или менее чем через трое суток начала проведения терапии.

14. Способ по любому из пп. 1-13, где терапия представляет собой или включает клеточную терапию.

15. Способ по п. 14, где клеточная терапия представляет собой или включает адоптивную клеточную терапию.

16. Способ по любому из пп. 1-15, где терапия представляет собой или включает терапию на основе проникающих в опухоль лимфоцитов (TIL), терапию трансгенными TCR или терапию на основе экспрессирующих рекомбинантный рецептор клеток, которая необязательно является Т-клеточной терапией, которая необязательно является терапией на основе экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR) клеток.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где средство или другое лечение представляет собой или включает стероид или антагонист или ингибитор рецептора цитокинов или цитокина, выбранного из IL-10, IL-10R, IL-6, рецептора IL-6, IFN γ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 β , CCR5, TNF α льфа, TNFR1, IL-1 и IL-1R α льфа/IL-1бета.

18. Способ по п. 17, где антагонист или ингибитор представляет собой или содержит средство, выбранное из антитела или антигенсвязывающего фрагмента, низкомолекулярного соединения, белка или пептида и нуклеиновой кислоты.

19. Способ по п. 17 или 18, где средство или другое лечение представляет собой или содержит средство, выбранное из тоцилизумаба, ситуксимаба, сарилумаба, олокизумаба (CDP6038), элсилимомаба, ALD518/BMS-945429, сибулумаба (CINTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 и FM101.

20. Способ по любому из пп. 1-19, где средство или другое лечение представляет собой или включает тоцилизумаб.

21. Способ по п. 20, где тоцилизумаб вводят в дозе величиной от или приблизительно от 1 мг/кг до 10 мг/кг, от 2 мг/кг до 8 мг/кг, от 2 мг/кг до 6 мг/кг, от 2 мг/кг до 4 мг/кг или от 6 мг/кг до 8 мг/кг, каждая включительно, или тоцилизумаб вводят в дозе величиной по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно, или приблизительно 2 мг/кг, 4 мг/кг, 6 мг/кг или 8 мг/кг.

22. Способ по любому из пп. 1-21, дополнительного включающий введение индивидууму второго средства, которое необязательно представляет собой стероид, где стероид вводят:

(i) в такое время, которое составляет в течение 7 суток, 8 суток или через 9 суток после начала введения терапии,

(ii) в такое время, которое составляет в течение 24 часов после первого признака пониженного давления после начала проведения терапии;

(iii) проводят в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется синдром высвобождения цитокинов (CRS) 2 степени, или в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак CRS 2 степени после начала проведения терапии; и/или

(iv) проводят в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется нейротоксичность 2 степени, или в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом нейротоксичности 2 степени после начала проведения терапии.

23. Способ лечения, включающий введение стероида индивидууму, которому вводят терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где введение стероида начинают:

(i) в такое время, которое составляет в течение 7 суток, 8 суток или через 9 суток после начала введения терапии,

(ii) в такое время, которое составляет в течение 24 часов после первого признака пониженного давления после начала проведения терапии;

(iii) в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется синдром высвобождения цитокинов (CRS) 2 степени, или в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак CRS 2 степени после начала проведения терапии; и/или

(iv) в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется нейротоксичность 2 степени, или в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом нейротоксичности 2 степени после начала проведения терапии.

24. Способ по п. 23, где до введения стероида, способ включает введение индивидууму терапии для лечения заболевания или состояния.

25. Способ лечения, включающий:

(а) введение индивидууму, страдающему заболеванием или состоянием, терапии, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию; и

(б) введение индивидууму стероида, где введение стероида начинают:

(i) в такое время, которое составляет в течение 7 суток, 8 суток или через 9 суток после начала введения терапии,

(ii) в такое время, которое составляет в течение 24 часов после первого признака пониженного давления после начала проведения терапии;

(iii) в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется синдром высвобождения цитокинов (CRS) 2 степени, или в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак CRS 2 степени после начала проведения терапии; и/или

(iv) в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется нейротоксичность 2 степени или в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом нейротоксичности 2 степени после начала проведения терапии.

26. Способ лечения по любому из пп. 22-25, где, во время введения стероида у индивидуума не проявлялся тяжелый CRS, не проявлялся CRS 3 степени или выше, или не проявлялась тяжелая нейротоксичность или не проявлялась нейротоксичность 3 степени или выше.

27. Способ по любому из пп. 22-26, где стероид вводят в течение 24 часов после или одновременно с первым признаком пониженного давления после начала введения терапии.

28. Способ по любому из пп. 22-27, где стероид вводят одновременно с началом подавляющей терапии.

29. Способ по любому из пп. 22-28, где пониженное давление включает:

системическое артериальное давление менее чем или приблизительно менее чем 90

R U 2018136877 A

мм рт.ст., 80 мм рт.ст., или 70 мм рт.ст., или

диастолическое артериальное давление менее чем 60 мм рт.ст., 50 мм рт.ст. или 40 мм рт.ст.

30. Способ по любому из пп. 1-17 и 22-29, где средство представляет собой или включает стероид, который необязательно представляет собой или содержит кортикостероид, который необязательно является глюокортикоидом.

31. Способ по п. 30, где кортикостероид представляет собой или содержит дексаметазон или преднизон.

32. Способ по любому из пп. 17 или 22-31, где стероид вводят в эквивалентной величине дозы от или приблизительно от 1,0 мг до 20 мг дексаметазона в сутки, от 1,0 мг до 10 мг дексаметазона в сутки или от 2,0 мг до 6,0 мг дексаметазона в сутки, каждая включительно.

33. Способ по любому из пп. 17 или 22-32, где стероид вводят внутривенно или перорально.

34. Способ по любому из пп. 23-33, где до введения стероида, способ включает введение средства или другого лечения, способного лечить, оказывать профилактическое действие, замедлять или ослаблять развитие связанный токсичности, где:

(i) введение средства или другое лечение проводят в момент времени, который составляет менее чем или не более чем десять, семь, шесть, пять, четверо или трое суток после начала проведения терапии; и/или

(ii) введение средства или другое лечение проводят в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (CRS), и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или

(iii) между временем начала проведения терапии и временем введения средства или другого лечения, у индивидуума не проявляется тяжелый CRS, и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или

(iv) введение средства или другое лечение проводят в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелой нейротоксичности, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше; и/или

(v) между временем начала проведения терапии и временем введения средства или другого лечения, у индивидуума не проявляется тяжелая нейротоксичность и/или не проявляется CRS 2 степени или выше.

35. Способ по п. 34, где введение средства или другое лечение проводят в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется CRS 1 степени, или вводят в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом CRS 1 степени.

36. Способ по п. 34 или 35, где:

первый признак или симптом CRS 1 степени представляет собой лихорадку, или

введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после начала проведения терапии.

37. Способ по любому из пп. 23-36, дополнительно включающий, до введения стероида введение средства или другого лечения, способного лечить, оказывать профилактическое действие, замедлять или ослаблять развитие токсичности, где введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после начала введения терапии.

38. Способ по п. 36 или 37, где введение средства или другое лечение проводят в течение приблизительно 16 часов, в течение приблизительно 12 часов, в течение приблизительно 8 часов, в течение приблизительно 2 часов или в течение приблизительно 1 час после первого признака лихорадки после начала проведения терапии.

39. Способ по любому из пп. 36-38, где лихорадка представляет собой стойкую

лихорадку.

40. Способ по любому из пп. 36-39, где лихорадка представляет собой лихорадку, которая не уменьшается или не уменьшается более чем на 1°C после лечения жаропонижающим, и/или где лихорадка не уменьшалась более чем на 1°C после лечения индивидуума жаропонижающим средством.

41. Способ по любому из пп. 36-40, где лихорадка включает температуру по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 38,0°C.

42. Способ по любому из пп. 36-41, где:

лихорадка включает температуру, которая находится в диапазоне или приблизительно от 38,0°C до 42,0°C, от 38,0°C до 39,0°C, от 39,0°C до 40,0°C или от 40,0°C до 42,0°C, каждая включительно; или

лихорадка включает температуру, которая составляет более чем или более чем приблизительно, или составляет или составляет приблизительно 38,5°C, 39,0°C, 39,5°C, 40,0°C, 41,0°C, 42,0°C.

43. Способ по любому из пп. 34-42, где введение средства или другое лечение проводят менее чем через пять суток после начала проведения терапии, менее чем через четверо суток после начала проведения терапии или менее чем через трое суток начала проведения терапии.

44. Способ по любому из пп. 23-43, где терапия представляет собой клеточную терапию.

45. Способ по п. 44, где клеточная терапия представляет собой адоптивную клеточную терапию.

46. Способ по любому из пп. 23-45, где терапия представляет собой терапию на основе проникающих в опухоль лимфоцитов (TIL), терапию трансгенными TCR или терапию на основе экспрессирующих рекомбинантный рецептор клеток, которая необязательно является Т-клеточной терапией, которая необязательно является терапией на основе экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR) клеток.

47. Способ по любому из пп. 34-46, где средство или другое лечение представляет собой антагонист или ингибитор рецептора цитокинов или цитокина, выбранного из IL-10, IL-10R, IL-6, рецептора IL-6, IFNγ, IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1β, CCR5, TNFальфа, TNFR1, IL-1 и IL-1Rальфа/IL-1бета.

48. Способ по п. 47, где антагонист или ингибитор представляет собой или содержит средство, выбранное из антитела или антигенсвязывающего фрагмента, низкомолекулярного соединения, белка, пептида и нуклеиновой кислоты.

49. Способ по п. 47 или 48, где средство или другое лечение представляет собой или содержит средство, выбранное из тоцилизумаба, ситуксимаба, сарилумаба, олокизумаба (CDP6038), элсилимомаба, ALD518/BMS-945429, сибулумаба (CINTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 и FM101.

50. Способ по любому из пп. 34-49, где средство или другое лечение представляет собой или включает тоцилизумаб.

51. Способ по п. 50, где тоцилизумаб вводят в дозе величиной от или приблизительно от 1 мг/кг до 10 мг/кг, от 2 мг/кг до 8 мг/кг, от 2 мг/кг до 6 мг/кг, от 2 мг/кг до 4 мг/кг или от 6 мг/кг до 8 мг/кг, каждая включительно, или тоцилизумаб вводят в дозе величиной по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно, или приблизительно 2 мг/кг, 4 мг/кг, 6 мг/кг или 8 мг/кг.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где терапия представляет собой или включает клеточную терапию, и количество вводимых клеток составляет приблизительно от $0,25 \times 10^6$ клеток/кг массы тела индивидуума до 5×10^6 клеток/кг, от $0,5 \times 10^6$ клеток/кг массы тела индивидуума до 3×10^6 клеток/кг, приблизительно от $0,75 \times 10^6$ клеток/кг до

$2,5 \times 10^6$ клеток/кг или приблизительно от 1×10^6 клеток/кг до 2×10^6 клеток/кг, каждая включительно.

53. Способ по любому из пп. 1-52, где терапия представляет собой или включает клеточную терапию, и клетки вводят в одной фармацевтической композиции, содержащей клетки.

54. Способ по любому из пп. 1-52, где терапия представляет собой или включает клеточную терапию, и доза клеток представляет собой дробную дозу, где клетки дозы вводят в нескольких композициях, совместно содержащих клетки дозы, в течение периода не более чем трое суток.

55. Способ по любому из пп. 1-54, где заболевание или состояние представляет собой опухоль или злокачественную опухоль.

56. Способ по любому из пп. 1-55, где заболевание или состояние представляет собой лейкоз или лимфому.

57. Способ по любому из пп. 1-56, где заболевание или состояние представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL) или острый лимфобластный лейкоз (ALL).

58. Способ по любому из пп. 1-57, где терапия представляет собой клеточную терапию, предусматривающую дозирование клеток, экспрессирующих рекомбинантный рецептор, где:

рекомбинантный рецептор связывается, распознает или направлен на антиген, связанный с заболеванием или состоянием; и/или

рекомбинантный рецептор представляет собой Т-клеточный рецептор или функциональный не-Т-клеточный рецептор; и/или

рекомбинантный рецептор представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR).

59. Способ по п. 58, где CAR содержит внеклеточный антигенраспознающий домен, который специфически связывается с антигеном, и домен внутриклеточной сигнализации, содержащий ITAM.

60. Способ варианта осуществления 59, где антиген представляет собой CD19.

61. Способ по п. 60, где домен внутриклеточной сигнализации содержит цепь-дзета (CD3 ζ) внутриклеточного домена CD3.

62. Способ по п. 60 или 61, где CAR дополнительно содержит костимулирующую сигнальную область.

63. Способ по п. 62, где костимулирующий сигнальный домен содержит сигнальный домен CD28 или 4-1BB.

64. Способ по любому из пп. 1-63, где терапия представляет собой клеточную терапию, предусматривающую дозирование клеток, включающих Т-клетки.

65. Способ по п. 64, где Т-клетки представляют собой CD4 $^{+}$ или CD8 $^{+}$.

66. Способ по любому из пп. 64 или 65, где Т-клетки являются аутологичными для индивидуума.

67. Способ по любому из пп. 1-66, где способ дополнительно включает введение химиотерапевтического средства до введения терапии, и/или где индивидуум ранее получал лечение химиотерапевтическим средством до начала проведения терапии.

68. Способ по п. 67, где химиотерапевтическое средство содержит средство, выбранное из группы, состоящей из циклофосфамида, флударабина и/или их сочетания.

69. Способ по п. 67 или 68, где химиотерапевтическое средство вводят от 2 до 5 суток до начала проведения терапии.

70. Способ по любому из пп. 67-69, где:

химиотерапевтическое средство представляет собой флударабин, который вводят в дозе в диапазоне или приблизительно от $1 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $100 \text{ мг}/\text{м}^2$, в диапазоне или

РУ 2018136877 А

приблизительно от 10 мг/м² до 75 мг/м², в диапазоне или приблизительно от 15 мг/м² до 50 мг/м², в диапазоне или приблизительно от 20 мг/м² до 30 мг/м² или в диапазоне или приблизительно от 24 мг/м² до 26 мг/м²; и/или

химиотерапевтическое средство представляет собой циклофосфамид, который вводят в диапазоне или приблизительно от 20 мг/кг до 100 мг/кг, в диапазоне или приблизительно от 40 мг/кг до 80 мг/кг или в диапазоне или приблизительно от 30 мг/кг до 60 мг/кг.

71. Способ по любому из пп. 1-70, где токсический исход у индивидуума на сутки или приблизительно на сутки 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 после проведения терапии не детектируются или не уменьшается по сравнению со способом, включающим альтернативную схему лечения, где индивидууму вводят средство или другое лечение после того, как развивался тяжелый CRS, или после того как развивался CRS 2 степени или выше.

72. Способ по п. 71, где токсический эффект понижается более чем на 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более.

73. Способ по п. 71 или 72, где токсический эффект представляет собой симптом, связанный с нейротоксичностью 3 степени или выше, или представляет собой симптом, связанный с CRS 2 степень или выше.

74. Способ по любому из пп. 71-73, где токсический эффект представляет собой нейротоксичность 3 степени или выше, включая один или более симптомов, выбранных из спутанности сознания, делирия, экспрессивной афазии, притупления болевой чувствительности, миоклонии, сонливости, изменения психического состояния, конвульсий, судорогоподобной активности и судороги.

75. Способ по любому из пп. 71-73, где токсический эффект представляет собой CRS 3 степени или выше, включая один или более симптомов, выбранных из устойчивой лихорадки более чем или приблизительно 38°C в течение по меньшей мере трех последовательных суток; пониженного давления, требующего высоко дозы сосудосуживающего средства или нескольких сосудосуживающих средств; гипоксию, которая необязательно включает уровни кислорода (РО2) в плазме менее чем или приблизительно 90%, и дыхательную недостаточность, требующую искусственной вентиляции легких.

76. Способ по любому из пп. 1-75, где терапия представляет собой клеточную терапию, предусматривающую дозирование клеток, и клетки проявляют повышенное или более продолжительное размножение и/или стойкость у индивидуума по сравнению с введением клеточной терапии у индивидуума или у соответствующего индивидуума в альтернативной когорте или группа лечения с использованием альтернативной схемы лечения,

где указанная альтернативная схема лечения предусматривает введение клеточной терапии, а затем введение средства или другого лечения после того, как развивался тяжелый CRS, или после того как развивался CRS 2 степени или выше, и необязательно, где индивидууму в указанной альтернативной схеме лечения не вводят указанное средство, и необязательно не проводят какого-либо другого лечения, предназначенного для лечения CRS или нейротоксичности, после введения клеток и до указанного развития CRS 2 степени или выше или тяжелый CRS.

77. Способ по п. 76, где повышение или более продолжительное размножение и/или устойчивость составляет в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз или 10 раз.

78. Способ по любому из пп. 1-77, где:

терапия представляет собой клеточную терапию, включающую сконструированные

и/или экспрессирующие CAR клетки; и

концентрация или количество сконструированных и/или экспрессирующих CAR клеток в крови индивидуума на сутки 30, сутки 60, или сутки 90 после начала проведения терапии составляет по меньшей мере или приблизительно 10 сконструированных или экспрессирующих CAR клеток на микролитр, по меньшей мере 50% от общего количества мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC), по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 1×10^5 сконструированных и/или экспрессирующих CAR клеток, и/или по меньшей мере 5000 копий кодирующей CAR или кодирующей сконструированный рецептор ДНК на микрограммы ДНК; и/или

на сутки 30, 60 или 90 после начала проведения терапии экспрессирующие CAR и/или сконструированные клетки детектируют в крови или сыворотке индивидуума; и/или

на сутки 30, 60 или 90В после начала проведения терапии, кровь индивидуума содержит по меньшей мере 20% экспрессирующих CAR клеток, по меньшей мере 10 экспрессирующих CAR клеток на микролитр или по меньшей мере 1×10^4 экспрессирующих CAR клеток;

на сутки 30, 60 или 90 после начала проведения терапии кровь индивидуума содержит по меньшей мере 50%, 60%, 70%, 80% или 90% биологически эффективной дозы клеток;

на сутки 30, 60 или 90 после начала проведения терапии кровь индивидуума содержит по меньшей мере 20% сконструированных и/или экспрессирующих CAR клеток, по меньшей мере 10 сконструированных и/или экспрессирующих CAR клеток на микролитр и/или по меньшей мере 1×10^4 сконструированных и/или экспрессирующих CAR клеток;

на сутки 30, 60 или 90 после начала проведения терапии у индивидуума проявляется снижение или устойчивое снижение тяжести заболевания или состояния, которое составляет или приблизительно или по меньшей мере составляет или приблизительно 50, 60, 70 или 80% пикового снижения после проведения терапии или уменьшение, связанное с эффективной дозой.

79. Способ по любому из пп. 1-78, где:

на сутки 30, 60 или 90 после начала проведения терапии у индивидуума не проявляется и/или не проявлялась тяжелая нейротоксичность, тяжелый CRS, CRS 2 степени или выше, нейротоксичность 2 степени или выше, и/или не проявлялись судороги или другие связанные с ЦНС исходы; или

на сутки 30, 60 или 90 после начала проведения терапии менее чем или приблизительно менее у 25%, менее чем или приблизительно менее у 20%, менее чем или приблизительно менее у 15%, или менее чем или приблизительно менее у 10% индивидуумов получавших лечение таким образом не проявляется и/или не проявлялась тяжелая нейротоксичность, тяжелый CRS, CRS 2 степени или выше, нейротоксичность 2 степени или выше, и/или не проявлялись судороги или другие связанные с ЦНС исходы.

80. Способ по любому из пп. 1-79, где терапия представляет собой клеточную терапию, включающую сконструированные и/или экспрессирующие CAR клетки; и

площадь под кривой (AUC) концентрации сконструированных и/или экспрессирующих CAR клеток в крови в течение продолжительного периода времени после проведения терапии является больше по сравнению с площадью под кривой, получаемой способом, включающим альтернативный режим дозирования, где индивидууму вводят терапия и введение средств или другого лечения проводят в такое время, в течение которого у индивидуума проявляется тяжелый CRS или CRS 2 степени или выше, или CRS 3 степени или выше, или нейротоксичность.

81. Средство или другое лечение для применения в лечении, профилактике, замедлении или ослаблении развития токсичности у индивидуума, которому ранее проводили

терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где:

(а) введение средства или другое лечение проводят индивидууму: (i) в такое время, которое составляет менее чем или не более чем десять, семь, шесть, пять, четверо или трое суток после начала введения индивидууму терапии; и/или (ii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (CRS), и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или (iii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелой нейротоксичности, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше; и/или

(б) в период времени между началом проведения терапии и введением средства или другого лечения, (i) у индивидуума не проявляется тяжелый CRS и/или не проявляется CRS 2 степени или выше и/или (ii) у индивидуума не проявляется тяжелая нейротоксичность и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше.

82. Средство или другое лечение по п. 81, где введение средства или другое лечение проводят в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом CRS, и/или проявляется CRS 1 степени или вводят в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом CRS 1 степени после проведения терапии.

83. Средство или другое лечение по п. 81 или 82, где:

признак или симптом CRS 1 степени представляет собой лихорадку; и/или

введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после проведения терапии.

84. Средство или другое лечение для применения в лечении, профилактике, замедлении или ослаблении развития токсичности у индивидуума, которому ранее проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после проведения терапии.

85. Средство или другое лечение для применения в качестве лекарственного средства в лечении, профилактике, замедлении или ослаблении развития токсичности у индивидуума, которому ранее проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где:

(а) введение средства или другое лечение проводят индивидууму: (i) в такое время, которое составляет менее чем или не более чем десять, семь, шесть, пять, четверо или трое суток после начала введения индивидууму терапии; и/или (ii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или (iii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелой нейротоксичности, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше; и/или

(б) в период времени между началом проведения терапии и введением средства или другого лечения, (i) у индивидуума не проявляется тяжелый CRS, и/или не проявляется CRS 2 степени или выше, и/или (ii) у индивидуума не проявляется тяжелая нейротоксичность, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше.

86. Средство или другое лечение по п. 85, где введение средства или другое лечение проводят в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом CRS, и/или проявляется CRS 1 степени, или вводят в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом CRS 1 степени после проведения терапии.

87. Средство или другое лечение по п. 85 или 86, где:

признак или симптом CRS 1 степени представляет собой лихорадку; и/или

введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после проведения терапии.

88. Средство или другое лечение для применения в качестве лекарственного средства в лечении, профилактике, замедлении или ослаблении развития токсичности у индивидуума, которому ранее проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после проведения терапии.

89. Применение средства или другого лечения для получения лекарственного средства для лечения, профилактики, замедления или ослабления развития токсичности у индивидуума, которому ранее проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где:

(а) введение средства или другое лечение проводят индивидууму: (i) в такое время, которое составляет менее чем или не более чем десять, семь, шесть, пять, четверо или трое суток после начала введения индивидууму терапии; и/или (ii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелого синдрома высвобождения цитокинов (CRS) и/или не проявляется CRS 2 степени или выше; и/или (iii) в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом тяжелой нейротоксичности, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше; и/или

(б) в период времени между началом проведения терапии и введением средства или другого лечения, (i) у индивидуума не проявляется тяжелый CRS, и/или не проявляется CRS 2 степени или выше, и/или (ii) у индивидуума не проявляется тяжелая нейротоксичность, и/или не проявляется нейротоксичность 2 степени или выше.

90. Применение по п. 89, где средства или другое лечение вводят в такое время, в течение которого у индивидуума не проявляется признак или симптом CRS и/или проявляется CRS 1 степени, или вводят в течение 24 часов после того, как у индивидуума проявляется первый признак или симптом CRS 1 степени после проведения терапии.

91. Применение по п. 89 или 90, где:

признак или симптом CRS 1 степени представляет собой лихорадку; и/или

введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после проведения терапии.

92. Применение средства или другого лечения для получения лекарственного средства для лечения, профилактики, замедления или ослабления развития токсичности у индивидуума, которому ранее проводили терапию, где терапия включает иммунотерапию и/или клеточную терапию, где введение средства или другое лечение проводят в течение 24 часов после первого признака лихорадки после проведения терапии.

93. Средство или другое лечение по любому из пп. 81-88 или применение по любому из пп. 89-92, где введение средства или другое лечение проводят в течение приблизительно 16 часов, в течение приблизительно 12 часов, в течение приблизительно 8 часов, в течение приблизительно 2 часов или в течение приблизительно 1 часа после первого признака лихорадки после проведения терапии.

94. Средство или другое лечение, или применение по любому из пп. 83, 84, 87, 88 и 91-93, где лихорадка представляет собой стойкую лихорадку.

95. Средство или другое лечение, или применение по любому из пп. 83, 84, 87, 88 и 91-94, где лихорадка представляет собой лихорадку, которая не уменьшается более чем на 1°C после лечения жаропонижающим, и/или где лихорадка не уменьшалась более чем на 1°C после лечения индивидуума жаропонижающим средством.

96. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 83, 84, 87, 88 и

РУ 2018/36877 А

91-95, где лихорадка включает температуру по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно 38,0°C.

97. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 83, 84, 87, 88 и 91-96, где:

лихорадка включает температуру, которая находится в диапазоне или приблизительно от 38,0°C до 42,0°C, от 38,0°C до 39,0°C, от 39,0°C до 40,0°C или от 40,0°C до 42,0°C, каждый включительно; или

лихорадка включает температуру, которая является более чем или более чем приблизительно, или составляет или составляет приблизительно 38,5°C, 39,0°C, 39,5°C, 40,0°C, 41,0°C, 42,0°C.

98. Средство или другое лечение, или применение по любому из пп. 81-97, где средство или другое лечение представляет собой или включает стероид, или антагонист или ингибитор рецептора цитокинов или цитокина, выбранного из IL-10, IL-10R, IL-6, рецептора IL-6, IFN γ , IFNGR, IL-2, IL-2R/CD25, MCP-1, CCR2, CCR4, MIP1 β , CCR5, TNFальфа, TNFR1, IL-1 и IL-1Rальфа/IL-1бета.

99. Средство или другое лечение, или применение по п. 98, где антагонист или ингибитор представляет собой или содержит средство, выбранное из антитела или антигенсвязывающего фрагмента, низкомолекулярного соединения, белка или пептида и нуклеиновой кислоты.

100. Средство или другое лечение, или применение по п. 98 или 99, где средство или другое лечение представляет собой или содержит средство, выбранное из тоцилизумаба, ситуксимаба, сарилумаба, олокизумаба (CDP6038), элсилимомаба, ALD518/BMS-945429, сируклумаба (CNTO 136), CPSI-2634, ARGX-109, FE301 и FM101.

101. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-100, где средство или другое лечение представляет собой или включает тоцилизумаб.

102. Средство или другое лечение или применение по п. 101, где тоцилизумаб предназначен для введения в величине дозы от или приблизительно от 1 мг/кг до 10 мг/кг, 2 мг/кг до 8 мг/кг, 2 мг/кг до 6 мг/кг, 2 мг/кг до 4 мг/кг или 6 мг/кг до 8 мг/кг, каждая включительно, или тоцилизумаб вводят в дозе величиной по меньшей мере или по меньшей мере приблизительно или приблизительно 2 мг/кг, 4 мг/кг, 6 мг/кг или 8 мг/кг.

103. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-98, где средство представляет собой или включает стероид, который необязательно представляет собой или содержит кортикостероид, который необязательно представляет собой глюокортикоид.

104. Средство или другое лечение или применение по п. 103, где кортикостероид представляет собой или содержит дексаметазон или преднизон.

105. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-98, 103 и 104, где стероид предназначен для введения в эквивалентной величине дозы от или приблизительно от 1,0 мг до 20 мг дексаметазона в сутки, от 1,0 мг до 10 мг дексаметазона в сутки или от 2,0 мг до 6,0 мг дексаметазона в сутки, каждая включительно.

106. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-98 и 103-105, где стероид формулирован для внутривенного или перорального введения.

107. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-106, где терапия представляет собой или включает клеточную терапию.

108. Средство или другое лечение или применение по п. 107, где клеточная терапия представляет собой или включает адоптивную клеточную терапию.

109. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-108, где терапия представляет собой или включает терапию на основе проникающих в опухоль

лимфоцитов (TIL), терапия трансгенными TCR или терапию на основе экспрессирующих рекомбинантный рецптор клеток, которая необязательно является Т-клеточной терапией, которая необязательно представляет собой терапию на основе экспрессирующих химерный антигенный рецптор (CAR) клеток.

110. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-109, где терапия представляет собой клеточную терапию, предусматривающую дозирование клеток, экспрессирующих рекомбинантный рецптор, где:

рекомбинантный рецптор связывается, распознает или направлен на антиген, связанный с заболеванием или состоянием; и/или

рекомбинантный рецптор представляет собой Т-клеточный рецптор или функциональный не-Т-клеточный рецптор; и/или

рекомбинантный рецптор представляет собой химерный антигенный рецптор (CAR).

111. Средство или другое лечение или применение по п. 109 или 110, где CAR содержит внеклеточный антигенраспознавающий домен, который специфически связывается с антигеном, и домен внутриклеточной сигнализации, содержащий ITAM.

112. Средство или другое лечение или применение по п. 111, где антиген представляется собой CD19.

113. Средство или другое лечение или применение по п. 111, где домен внутриклеточной сигнализации содержит внутриклеточный домен CD3-дзета (CD3 ζ) цепи.

114. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 109-113, где CAR дополнительно содержит костимулирующую сигнальную область.

115. Средство или другое лечение или применение по п. 114, где костимулирующий сигнальный домен содержит сигнальный домен CD28 или 4-1BB.

116. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-115, где терапия представляет собой клеточную терапию, предусматривающую дозирование клеток, включающих Т-клетки.

117. Средство или другое лечение или применение по п. 116, где Т-клетки представляют собой CD4 $^{+}$ или CD8 $^{+}$.

118. Средство или другое лечение или применение по п. 116 или . 117, где Т-клетки являются аутологичными для индивидуума.

119. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 110-118, где заболевание или состояние представляет собой опухоль или злокачественную опухоль.

120. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 110-119, где заболевание или состояние представляет собой лейкоз или лимфому.

121. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 110-120, где заболевание или состояние представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL) или острый лимфобластный лейкоз (ALL).

122. Средство или другое лечение или применение по любому из пп. 81-121, где индивидуум ранее получал лечение химиотерапевтическим средством до проведения введения терапии.

123. Средство или другое лечение или применение по п. 122, где химиотерапевтическое средство содержит средство, выбранное из группы, состоящей из циклофосфамида, флударарабина и/или их сочетания.