



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118900698 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 05

(21) 申请号 202380022977.0

莉达·帕考德 迈克尔·希尔施曼

(22) 申请日 2023.02.27

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30) 优先权数据

专利代理师 徐爱文 张奎燕

63/314,968 2022.02.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.08.21

A61K 39/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/063352 2023.02.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/164695 EN 2023.08.31

(71) 申请人 詹森生物科技公司

地址 美国宾夕法尼亚州

申请人 南京传奇生物科技有限公司

传奇生物科技美国公司

权利要求书4页 说明书119页

(72) 发明人 范晓虎 乔丹·谢克特

序列表(电子公布) 附图44页

(54) 发明名称

用于多发性骨髓瘤的靶向BCMA的CAR-T细胞疗法

(57) 摘要

本申请提供了用西达基奥仑赛混悬液治疗患有多发性骨髓瘤的受试者的方法。本申请还提供了含有西达基奥仑赛混悬液的药物产品、西达基奥仑赛混悬液的使用说明书以及用于销售含有西达基奥仑赛混悬液的药物产品的方法。



1. 一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定剂量的包含含有嵌合抗原受体 (CAR) 的T细胞的组合物的单次输注,

其中所述CAR包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

其中所述剂量包含 0.5×10^6 至 1.0×10^6 个T细胞/kg受试者体重;并且

其中所述方法包括在约20°C至25°C的温度下在约2.5小时内完成对所述受试者施用所述剂量的T细胞。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述受试者患有复发性或难治性的多发性骨髓瘤,所述受试者接受过多种先前疗法线,并且其中任选地,所述受试者接受过三种或更多种先前疗法线。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者接受过四种或更多种先前疗法线。

4. 如权利要求2或3所述的方法,其中所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的方法,其中所述T细胞是自体T细胞。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括:

(1) 向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用淋巴清除化疗方案,其中任选地:

(a) 所述淋巴清除化疗方案包括向所述受试者施用环磷酰胺和氟达拉滨,

(b) 所述淋巴清除化疗方案包括向所述受试者静脉施用环磷酰胺和氟达拉滨,

(c) 所述淋巴清除化疗方案包括每天向所述受试者静脉施用约300mg/m²剂量的环磷酰胺和30mg/m²剂量的氟达拉滨,

(d) 所述淋巴清除化疗方案为约3天,

(e) 所述方法包括在向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用所述淋巴清除化疗方案至少约2-4天;或

(2) 向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用预先用药至多60分钟,并且其中所述预先用药包含退热药和抗组胺药,其中任选地:

(a) 所述方法包括在向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用所述预先用药约30-60分钟,

(b) 所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚,

(c) 所述退热药包含约650mg-1000mg剂量的对乙酰氨基酚,

(d) 所述抗组胺药包含苯海拉明,

(e) 所述苯海拉明的剂量为约25mg-50mg或等效量,

(f) 所述预先用药是口服或静脉施用,或

(g) 所述预先用药不包含全身皮质类固醇。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述方法包括在施用前解冻所述剂量的T细胞,其中所述解冻在不超过约15分钟内完成,其中任选地,在约37°C±2°C的温度下解冻所述剂量的T细胞。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在施用所述剂量的T细胞后治疗所述受试者的细胞因子释放综合征 (CRS),其中任选地,治疗所述受试者的CRS包括向所述受试者施用抗细胞因子剂或皮质类固醇,其中任选地:

(1) 所述抗细胞因子剂包括靶向细胞因子的单克隆抗体,其中任选地所述靶向细胞因子的单克隆抗体为IL-6R抑制剂,其中任选地所述IL-6R抑制剂为托珠单抗,其中任选地所述方法包括在约1小时内以约8mg/kg的剂量静脉施用托珠单抗,其中任选地所述托珠单抗的剂量不超过约800mg,其中任选地所述托珠单抗的剂量在24小时内不超过3剂或总共不超过4剂,其中进一步任选地所述抗细胞因子剂进一步包含除托珠单抗以外的抗细胞因子剂,其中进一步任选地所述抗细胞因子剂进一步包含除托珠单抗以外的靶向细胞因子的单克隆抗体;

(2) 所述皮质类固醇包含地塞米松或甲泼尼龙,其中任选地所述皮质类固醇为地塞米松,其中进一步任选地所述方法包括约每12-24小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松,其中进一步任选地所述方法包括约每12小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松,其中进一步任选地所述方法包括约每6-12小时向所述受试者静脉施用约20mg剂量的地塞米松,其中进一步任选地所述方法包括约每6小时向所述受试者静脉施用约20mg剂量的地塞米松,其中任选地所述皮质类固醇为甲泼尼龙,其中进一步任选地所述方法包括约每12小时向所述受试者静脉施用约2mg/kg剂量的甲泼尼龙,以及其中进一步任选地所述方法包括约每24小时向所述受试者静脉施用约1-2g剂量的甲泼尼龙;或

(3) 所述方法包括向所述受试者施用免疫抑制剂。

9. 如权利要求8所述的方法,其中CRS包括发烧、发热、低血压、天冬氨酸转氨酶升高、发冷、丙氨酸转氨酶升高、窦性心动过速、高胆红素血症、缺氧、呼吸衰竭、急性肾损伤、弥散性血管内凝血和出血(例如腹膜后、脑内或胃肠道出血)、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、心绞痛、室上性和室性心动过速、不适、肌痛、C反应蛋白增加、铁蛋白、血碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转氨酶、器官毒性或其任何组合。

10. 如权利要求9所述的方法,其中CRS包括噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)或巨噬细胞活化综合征(MAS),其中HLH或MAS的症状包括低血压、缺氧伴有弥漫性肺泡损伤、凝血病、血细胞减少、包括肾功能障碍的多器官功能障碍或其任何组合,其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻HLH或MAS。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在施用所述剂量的所述T细胞后治疗所述受试者的神经毒性。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述神经毒性包括免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、帕金森病、吉兰-巴雷综合征、免疫介导的脊髓炎、周围神经病变、颅神经麻痹或其任何组合。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述神经毒性包括ICANS,并且其中所述ICANS包括脑病、失语症、头痛、意识水平降低、癫痫发作、运动发现、颅内压升高(ICP)、脑水肿或其任何组合,其中任选地所述ICANS包括局灶性或全身性癫痫发作、脑电图(EEG)上的非惊厥性癫痫发作、危及生命的长时间癫痫发作、反复性临床或电癫痫发作、深部局灶性运动无力、轻偏瘫、轻截瘫、神经成像上的局灶性或局部水肿、木僵、昏迷、神经成像上的弥漫性脑水肿、去脑或去皮质僵直、脑神经VI麻痹、视神经乳头水肿、库欣三联或其任何组合,其中任选地:

(1) 所述方法包括约每12-24小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松,持续约2-3天,

(2) 所述方法包括约每12小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松,持续约2-3天或更长时间,

(3) 所述方法包括约每6小时向所述受试者静脉施用约10-20mg剂量的地塞米松,或

(4) 所述方法包括约每24小时向所述受试者施用约1-2g/天剂量的甲泼尼龙,

其中进一步任选地所述ICANS包括脑水肿,其中进一步任选地所述方法包括向所述受试者施用过度换气和高渗治疗,其中进一步任选地所述方法包括向所述受试者施用非镇静性抗癫痫药物,并且其中进一步任选地所述非镇静性抗癫痫药物为左乙拉西坦。

14. 如权利要求12所述的方法,其中所述神经毒性包括帕金森病,其中任选地所述帕金森病包括帕金森症状或非帕金森症状,其中任选地所述帕金森症状或所述非帕金森症状包括震颤、运动迟缓、不自主运动、刻板、自发运动丧失、面具脸、冷漠、平淡、疲劳、僵硬、精神运动迟钝、显微书写障碍、书写障碍、失用症、无精打采、困惑、困倦、意识丧失、延迟反射、反射亢进、记忆丧失、吞咽困难、大便失禁、跌倒、弯腰姿势、缓慢步态、肌肉无力和消瘦、运动功能障碍、运动和感觉丧失、运动不能性缄默症、额叶释放体征或其任何组合,以及其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻帕金森病。

15. 如权利要求12所述的方法,其中所述神经毒性包括吉兰-巴雷综合征,其中任选地吉兰-巴雷综合征包括与吉兰-巴雷综合征的米勒-费雪变体一致的症状、脑病、运动无力、言语障碍、多神经根神经炎或其任何组合,以及其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻吉兰-巴雷综合征。

16. 如权利要求12所述的方法,其中所述神经毒性包括免疫介导的脊髓炎,其中任选地免疫介导的脊髓炎的症状包括下肢或下腹感觉减退伴有括约肌控制受损,其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻免疫介导的脊髓炎,其中任选地所述治疗包括皮质类固醇或免疫球蛋白,并且其中任选地所述方法包括静脉施用所述免疫球蛋白。

17. 如权利要求12所述的方法,其中所述神经毒性包括周围神经病变,其中任选地所述周围神经病变包括感觉神经病变、运动神经病变、感觉运动神经病变或其任何组合,并且其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻周围神经病变。

18. 如权利要求12所述的方法,其中所述神经毒性包括颅神经麻痹,其中任选地颅神经麻痹包括第3颅神经麻痹、第6颅神经麻痹、第7颅神经麻痹或双侧第7颅神经麻痹,并且其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻颅神经麻痹。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在向所述受试者施用包含CAR的T细胞之前在向所述受试者施用淋巴清除化疗方案之后或在施用所述剂量的包含CAR的T细胞之后,治疗所述受试者的长期或复发性血细胞减少,其中任选地所述长期复发性血细胞减少包括长期中性粒细胞减少、长期血小板减少、复发性中性粒细胞减少、血小板减少、淋巴细胞减少、贫血或其任何组合。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的感染,其中任选地所述感染为病毒性、细菌性、真菌性或由未指明的病原体引起的,其中任选地所述感染包括肺脓肿、脓毒症、肺炎、支气管肺曲霉病、杰氏肺囊虫肺炎、CMV结肠炎(伴HSV-1肝炎)、霉菌性动脉瘤、脑曲霉病或COVID-19感染,其中任选地所述感染引起发热性中性粒细胞减少或蛛网膜下腔出血,其中任选地所述方法包括向所述受试者施用抗微生物剂,其中任选地所述抗微生物剂为抗生素,其中进一步任选地所述抗生素为广谱抗生素,

其中任选地所述感染是病毒性的,并且其中进一步任选地所述方法包括向所述受试者施用抗病毒疗法或疫苗。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的低丙种球蛋白血症,其中任选地在施用所述剂量的包含CAR的T细胞后,低丙种球蛋白血症包括低于约500mg/dL的实验室IgG水平,并且其中任选地所述方法包括在施用所述剂量的包含CAR的T细胞后,向所述受试者施用一定剂量的静脉免疫球蛋白(IVIG)。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的超敏反应,其中任选地所述超敏反应包括潮红、胸部不适、心动过速、喘息、震颤、烧灼感、过敏反应或其任何组合,并且其中任选地所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻所述超敏反应。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的继发性恶性肿瘤。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含选自二甲基亚砜或葡聚糖-40的赋形剂,其中任选地所述赋形剂为二甲基亚砜,其中任选地所述赋形剂为约1-10%的二甲基亚砜,并且其中进一步任选地所述赋形剂为约5%的二甲基亚砜。

25. 一种包含用于静脉输注的西达基奥仑赛混悬液的药物产品,其中所述药物产品被包装,并且其中所述包装包括标签,所述标签将西达基奥仑赛混悬液标识为经批准的药物产品,用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

26. 一种在有需要的成年患者中治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括以经批准的药物产品的药物产品标签中所述的量和方式施用包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物产品。

27. 一种销售包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物产品的方法,所述方法包括销售这样的药物产品,其中这样的药物产品的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

28. 一种许诺销售包含西达基奥仑赛混悬液的药物产品的方法,所述方法包括许诺销售这样的药物产品,其中这样的药物产品的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

用于多发性骨髓瘤的靶向BCMA的CAR-T细胞疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年2月28日提交的美国临时专利申请号63/314,968的优先权权益,其公开内容通过引用以其全文并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有计算机可读序列表,该序列表已以XML文件格式与本申请一起提交,其全部内容通过引用以其全文并入本文。与该申请一起提交的序列表XML文件标题为“14651-054-228_SEQ_LISTING.xml”,创建于2023年2月23日,大小为21,916字节。

背景技术

[0005] 多发性骨髓瘤是一种具有侵袭性的浆细胞肿瘤。多发性骨髓瘤被认为是一种在骨髓中不受控制地增殖的B细胞肿瘤。症状包括高钙血症、肾功能不全、贫血、骨病灶、细菌感染、高粘血症和淀粉样变性中的一种或多种。尽管包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物和单克隆抗体的可用新疗法显著改善患者结果,但多发性骨髓瘤仍然被认为是一种无法治愈的疾病。因为大多数患者将复发或变成治疗难治性的,所以持续需要用于多发性骨髓瘤的新疗法。

发明内容

[0006] 在一方面,提供了一种治疗患有多发性骨髓瘤的受试者的方法,所述方法包括经由单次静脉输注向所述受试者施用包含T细胞的组合物,所述T细胞包含嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体包含:

[0007] a) 包含第一抗BCMA结合部分和第二BCMA结合部分的胞外抗原结合结构域;

[0008] b) 跨膜结构域;以及

[0009] c) 胞内信号传导结构域,

[0010] 以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞),

[0011] 其中第一BCMA结合部分包含SEQ ID NO:2中所述的氨基酸序列,第二BCMA结合部分包含SEQ ID NO:4中所述的氨基酸序列。

[0012] 在一些实施例中,所述剂量包含 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。在一些实施例中,所述剂量包含 5.0×10^5 至 1.0×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。在一些实施例中,所述剂量包含约 0.75×10^6 个所述CAR-T细胞/千克所述受试者质量。在一些实施例中,所述剂量包含每个受试者少于 1.0×10^8 个所述CAR-T细胞。

[0013] 在一些实施例中,所述单次静脉输注使用单袋的所述CAR-T细胞进行施用。在一些实施例中,所述单袋的所述CAR-T细胞的所述施用在所述单袋的CAR-T细胞解冻后不迟于3小时完成。

[0014] 在一些实施例中,所述单次静脉输注使用两袋的所述CAR-T细胞进行施用。在一些实施例中,所述两袋的所述CAR-T细胞中的每一袋的所述施用在所述两袋的CAR-T细胞中的所述每一袋解冻后不迟于3小时完成。

[0015] 在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中获得在所述CAR-T细胞的所述输注后在骨髓中评估的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述MRD阴性状态在所述CAR-T细胞的所述输注后约28天与约179天之间的第一次随访时间获得。

[0016] 在一些实施例中,淋巴清除方案先于所述CAR-T细胞的输注。在一些实施例中,所述淋巴清除方案包括施用环磷酰胺或施用氟达拉滨。在一些实施例中,淋巴清除方案通过静脉施用。在一些实施例中,所述淋巴清除方案在所述CAR-T细胞输注之前5至7天。在一些实施例中,所述淋巴清除方案包括在所述CAR-T细胞输注之前5至7天静脉施用环磷酰胺和氟达拉滨。在一些实施例中,所述环磷酰胺以300mg/m²静脉施用。在一些实施例中,所述氟达拉滨以30mg/m²静脉施用。

[0017] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在输注后超过3天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征(CRS)而不显著减少CAR-T细胞体内扩增。在一些实施例中,所述CRS的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在一些实施例中,所述IL-6R抑制剂是抗体。在一些实施例中,所述抗体通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。在一些实施例中,所述IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。

[0018] 在一些实施例中,在包含CAR-T细胞的输注之前至多1小时用包含退热药和抗组胺药的输注前药物治疗受试者。在一些实施例中,所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。在一些实施例中,所述退热药经口服或经静脉施用于受试者。在一些实施例中,所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量施用于受试者。在一些实施例中,所述抗组胺药包含苯海拉明。在一些实施例中,所述抗组胺药经口服或经静脉施用于受试者。在一些实施例中,所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量施用。

[0019] 在一些实施例中,包含CAR-T细胞的输注进一步包含选自二甲基亚砜或葡聚糖-40的赋形剂。

[0020] 在一些实施例中,受试者接受包含至少三种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,所述至少三种先前疗法线包括用至少一种药物进行治疗,所述至少一种药物包括蛋白酶体抑制剂(PI)、免疫调节剂(IMiD)或抗CD38抗体中的至少一种。

[0021] 在一些实施例中,受试者在所述至少三种先前疗法线之后复发。在一些实施例中,多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线之后是至少两种药物难治性的。在一些实施例中,难治性受试者的所述至少两种药物包含PI和IMiD。在一些实施例中,受试者是至少三种药物难治性的。在一些实施例中,受试者是至少四种药物难治性的。在一些实施例中,受试者是至少五种药物难治性的。

[0022] 在一些实施例中,所述方法有效地获得大于91%的总体反应率。在一些实施例中,所述方法有效地获得大于93%的总体反应率。在一些实施例中,所述方法有效地获得大于95%的总体反应率。在一些实施例中,所述方法有效地获得大于97%的总体反应率。在一些实施例中,所述方法有效地获得大于99%的总体反应率。在一些实施例中,在所述CAR-T细胞的所述输注后至少12个月的中值随访时间评估总体反应率。

[0023] 在一些实施例中,所述方法有效地获得小于1.15个月的首次反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于1.10个月的首次反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于1.05个月的首次反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于1.00个月的首次反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得

小于0.95个月的首次反应的中值时间。

[0024] 在一些实施例中,所述方法有效地获得小于2.96个月的最佳反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于2.86个月的最佳反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于2.76个月的最佳反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于2.66个月的最佳反应的中值时间。在一些实施例中,所述方法有效地获得小于2.56个月的最佳反应的中值时间。

[0025] 在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中获得在所述CAR-T细胞的所述输注后约28天或更长时间的随访时间在骨髓中评估的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中维持在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月或更长时间的随访时间在骨髓中评估的所述MRD阴性状态。

[0026] 在一些实施例中,第一BCMA结合部分和/或第二BCMA结合部分是抗BCMAVHH。在一些实施例中,第一BCMA结合部分是第一抗BCMAVHH,并且第二BCMA结合部分是第二抗BCMAVHH。在一些实施例中,第一BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:10的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,第二BCMA结合部分包含由SEQ ID NO:12的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分经由肽接头彼此连接。

[0027] 在一些实施例中,肽接头包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施例中,肽接头包含由SEQ ID NO:11的核酸序列编码的多肽。

[0028] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于所述多肽N末端的信号肽。在一些实施例中,信号肽衍生自CD8 α 。在一些实施例中,信号肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在一些实施例中,信号肽包含由SEQ ID NO:9的核酸序列编码的多肽。

[0029] 在一些实施例中,跨膜结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。在一些实施例中,跨膜结构域包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的多肽。

[0030] 在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含一个或多个共刺激信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:16的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的多肽。

[0031] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域。在一些实施例中,铰链结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施例中,铰链结构域包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的多肽。

[0032] 在一些实施例中,T细胞是自体T细胞。在一些实施例中,T细胞是同种异体T细胞。

[0033] 在一些实施例中,受试者是人。

[0034] 在一方面,提供了一种治疗患有多发性骨髓瘤且接受过至少三种先前疗法线的受试者的方法,所述方法包括通过单次静脉输注向受试者施用包含T细胞的组合物,所述T细胞包含嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列,以向受试者递送每千克受试者质量约 0.75×10^6 个表达CAR的T细胞(CAR-T细胞)的剂量,其中所述方法有效地在所述受试者中获得最小残留疾病(MRD)阴性状态,所述最小残留疾病阴性状态在所述CAR-T细胞的所述输注后大于或等于28天的随访时间在骨髓中评估。

[0035] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约44%与约65%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约57%与约76%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约47%与约68%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约29%与约50%之间的比率有效地获得所述MRD阴性状态。

[0036] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约55%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约58%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约39%的比率有效地获得所述MRD阴性状态。

[0037] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约83%与约98%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约82%与约97%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0038] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约93%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约92%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0039] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后在受试者中有效地获得至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含严格的完全反应、完全反应、非常好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0040] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约321天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约89天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约42天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约29天之前有效地获得首次反应。

[0041] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约91%与约99%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约93%与约100%之间的比率有效地获得最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约98%的比率有效地获得最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。

[0042] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所

述输注后约12个月的随访时间以约91%与约99%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约93%与约100%之间的比率有效地获得部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约97%的比率有效地获得部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。

[0043] 在一些实施例中,所述方法有效地获得非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约86%与约97%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约88%与约98%之间的比率有效地获得非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约93%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约95%的比率有效地获得非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。

[0044] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约57%与约76%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约73%与约89%之间的比率有效地获得完全反应或严格的完全反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约83%的比率有效地获得完全反应或严格的完全反应的所述最佳反应。

[0045] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约57%与约76%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约73%与约89%之间的比率有效地获得严格的完全反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约83%的比率有效地获得严格的完全反应的所述最佳反应。

[0046] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注与所述CAR-T细胞的所述输注后约209天、所述CAR-T细胞的所述输注后约386天、所述CAR-T细胞的所述输注后约632天或所述CAR-T细胞的所述输注后约684天之间的时间有效地获得受试者的所述无进展存活。

[0047] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约79%与约93%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%与约84%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约57%与约75%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约57%与约75%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约49%与约70%之间的比率有效地获得所述无进展存活。

[0048] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约88%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约76%的比率,在所

述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约67%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约61%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0049] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述输注后超过约1天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后约1、3、4、6、16或97天的时间有效地获得所述细胞因子释放综合征约1%与约99%之间的恢复率。

[0050] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述输注后超过约3天治疗所述受试者的免疫效应细胞相关的神经毒性。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述免疫效应细胞相关的神经毒性后约1、4、5、8、12或16天的时间有效地获得所述免疫效应细胞相关的神经毒性约1%与约17%之间的恢复率。

[0051] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约534天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约293天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约153天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约78天之前有效地获得所述最佳反应。

[0052] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应的时间与所述CAR-T细胞的所述输注后约180天之间,所述CAR-T细胞的所述输注后约357天,所述CAR-T细胞的所述输注后约606天或所述CAR-T细胞的所述输注后约654天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约77%与约91%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约63%与约81%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约56%与约75%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约52%与约72%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约48%与约70%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约85%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约74%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约63%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约60%的比率有效地维持反应。

[0053] 在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中获得在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后约3个月之间,以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在骨髓中评估的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约25%与约44%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约33%与约54%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约34%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约43%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格完全反应。

[0054] 本公开进一步涉及一种包含用于静脉输注的西达基奥仑赛混悬液的药物产品,其

中该药物产品被包装,并且其中该包装包括标签,该标签将西达基奥仑赛混悬液标识为经批准的药物产品,用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者,该先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0055] 本公开提供了在有需要的成年患者中治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,其包括以经批准的药物的药物产品标签和/或本文所述的治疗方案中所述的量和方式施用包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物产品。

[0056] 本公开还提供了销售包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物的方法,所述方法包括销售这样的药物产品,其中这样的药物的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0057] 本公开还提供了许诺销售包含西达基奥仑赛混悬液的药物的方法,所述方法包括许诺销售这样的药物产品,其中这样的药物的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

附图说明

[0058] 图1显示了BCMA抗原在淋巴结中的GC、记忆和浆母细胞的表面、骨髓LN和MALT中的长寿命浆细胞以及多发性骨髓瘤细胞上的表达。BAFF-R抗原在浆母细胞、长寿命浆细胞或多发性骨髓瘤细胞上不表达。TACI在记忆和浆母细胞、长寿命浆细胞和多发性骨髓瘤细胞上表达。CD138仅在长寿命浆细胞和多发性骨髓瘤细胞上表达。

[0059] 图2显示了西达基奥仑赛CAR的设计。西达基奥仑赛包含两个VHH结构域,与在各种其他CAR上发现的单个VL结构域和单个VH结构域不同。西达基奥仑赛包含胞内CD137和人CD3 ζ 结构域。

[0060] 图3显示了制备编码西达基奥仑赛CAR的病毒,将病毒转导到患者的T细胞中,然后制备表达西达基奥仑赛的CAR T细胞的示意图。

[0061] 图4显示了西达基奥仑赛CAR T细胞的研究设计示意图。患者群体包括患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的那些,经3种先前线或是PI/IMiD双重难治性的,以及先前暴露于PI、IMiD和抗CD38。主要目标是安全性和RP2D的建立,例如研究不良事件的发生率和严重程度(1b期)。另一个主要目标是功效:ORR-PR或更好,如IMWG所定义(2期)。以下是次要目标:不良事件的发生率和严重程度(2期)以及任何进一步的功效表征。

[0062] 图5A是图表,其显示了在中位随访时间为12.4个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中的50名随访次数最多的反应者的反应和反应持续时间(DOR),沿纵轴按反应者的随访持续时间的顺序排列。图5B是图表,其显示了在中位随访时间为12.4个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中的44名随访次数最少的反应者的反应和反应持续时间(DOR),沿纵轴按反应者的随访持续时间的顺序排列。

[0063] 图6显示了在中位随访时间为12.4个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中的反应者的反应持续时间(DOR)的Kaplan-Meier图,其显示了反应者在9个月和12个月时保持反应的概率分别为约80.2%和68.2%。

[0064] 图7显示了在中位随访时间为12.4个月的情况下,所有治疗分析集中所有受试者的总生存期(OS)的Kaplan-Meier图,其显示了9个月和12个月存活率分别为约90.7%和88.5%。

[0065] 图8、图9、图10、图11、图12、图13、图14和图15显示了在中位随访时间为12.4个月的情况下,在本文所述的1b-2期临床试验中获得的方案和数据的描述,其中患有复发性、难治性多发性骨髓瘤的患者用西达基奥仑赛治疗。

[0066] 图16、图17、图18和图19显示了在本文所述的1b-2期临床试验中细胞因子释放综合征(CRS)的评价和评估的描述,其中患有复发性、难治性多发性骨髓瘤的患者用西达基奥仑赛治疗。

[0067] 图20是图表,其显示了在中位随访时间为18个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中反应者的反应和反应持续时间(DOR)。

[0068] 图21显示了在中位随访时间为18个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中反应者的反应持续时间(DOR)的Kaplan-Meier图。

[0069] 图22显示了在中位随访时间为18个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中反应者的无进展存活期(PFS)的Kaplan-Meier图。

[0070] 图23显示了在中位随访时间为18个月的情况下,所有治疗分析集中所有受试者的总生存期(OS)的Kaplan-Meier图。

[0071] 图24A、图24B和图24C显示了在中位随访时间为18个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中总体反应率(ORR)的亚组分析的森林图。

[0072] 图25A、图25B和图25C显示了在中位随访时间为18个月的情况下,基于独立审查委员会(IRC)评估,所有治疗分析集中反应持续时间(DOR)的亚组分析的森林图。

[0073] 图26A、图26B和图26C显示了在中位随访时间为18个月的情况下,所有治疗分析集中骨髓中 10^{-5} 的总体MRD阴性率的亚组分析的森林图。

[0074] 图27A、图27B和图27C显示了在中位随访时间为18个月的情况下,所有治疗分析集中具有可评估样品的受试者的骨髓中 10^{-5} 的总体MRD阴性率的亚组分析的森林图。

[0075] 图28总结了用于间接治疗比较(ITC)分析的比较组的选择。

[0076] 图29A和图29B显示了使用所有索引日期对用西达基奥仑赛治疗的患者和用医生的治疗选择治疗的患者的总生存期进行的荟萃分析比较。

[0077] 图30显示了使用所有索引日期对用西达基奥仑赛治疗的患者和用医生的治疗选择治疗的患者的无进展存活期进行的荟萃分析比较。

[0078] 图31显示了使用第一索引日期对用西达基奥仑赛治疗的患者和用医生的治疗选择治疗的患者的总生存期进行的荟萃分析比较。

[0079] 图32显示了使用第一索引日期对用西达基奥仑赛治疗的患者和用医生的治疗选择治疗的患者的无进展存活期进行的荟萃分析比较。

具体实施方式

[0080] 本公开还提供了相关的核酸、重组表达载体、宿主细胞、细胞群、抗体或其抗原结合部分、以及涉及本公开的免疫细胞和表达CAR的T细胞的药物组合物。还提供了使用CAR-T细胞治疗的给药方案和剂型以及方法。

[0081] 以下仅出于说明目的参考实例来描述本公开的几个方面。应当理解,为了提供对本公开的全面理解,提出了许多特别细节、关系和方法。然而,相关领域的普通技术人员将容易地认识到,本公开可以在没有个或多个特别细节的情况下实践,或者可以用其他方法、方案、试剂、细胞系和动物实践。本公开不受所示的行为或事件顺序的限制,因为一些行为可以以不同的顺序和/或与其他行为或事件同时发生。此外,并非需要所有示出的动作、步骤或事件来实现根据本公开的方法。

[0082] 除非另有定义,否则本文使用的所有领域术语、符号和其他科学术语或专门用语都旨在具有本公开所属领域的技术人员通常理解的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考,本文定义了具有通常理解的含义的术语,并且本文包括这样的定义不应必须被解释为表示与本领域所通常理解的含义存在显著差异。将进一步理解,术语(如在常用词典中定义的那些术语)应被解释为具有与其在相关领域的上下文中的含义一致的含义和/或如本文另外定义的含义。

[0083] 术语“约”(“about”或“approximately”)包括在统计上有意义的值范围内。这样的范围可以在给定值或范围的数量级内,优选地在50%内,更优选地在20%内,还更优选地在10%内,并且甚至更优选地在5%内。术语“约”(“about”或“approximately”)所涵盖的可允许的变化取决于所研究的特定系统,并且可以由本领域普通技术人员容易地理解。

[0084] 术语“抗体”包括单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长4链抗体或仅全长重链抗体)、具有多表位特异性的抗体组合物、多特异性抗体(例如双特异性抗体、双抗体和单链分子)、以及抗体片段(例如Fab、F(ab')₂和Fv)。术语“免疫球蛋白”(Ig)与“抗体”在本文中可互换地使用。本文考虑的抗体包括单域抗体,例如仅重链抗体。

[0085] 术语“仅重链抗体”或“HCAb”是指功能性抗体,其包含重链,但缺乏通常在4链抗体中发现的轻链。已知骆驼科动物(如骆驼、美洲驼或羊驼)产生HCAb。

[0086] 术语“单域抗体”或“sdAb”是指具有三个互补决定区(CDR)的单抗原结合多肽。单独的sdAb能够与抗原结合而不与相应的含有CDR的多肽配对。在一些情况下,单域抗体从骆驼科HCAb进行工程化,并且其重链可变结构域在本文中称为“VHH”。一些VHH也可能被称为“纳米抗体”。骆驼科sdAb是已知最小的抗原结合抗体片段之一(参见,例如,Hamers-Casterman等人,Nature 363:446-8(1993);Greenberg等人,Nature 374:168-73(1995);Hassanzadeh-Ghassabeh等人,Nanomedicine(Lond),8:1013-26(2013))。基本的VHH从N末端至C末端具有以下结构:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4,其中FR1至FR4分别是指框架区1至4,并且其中CDR1至CDR3是指互补决定区1至3。

[0087] 抗体的“可变区”或“可变结构域”是指该抗体的重链或轻链的氨基末端结构域。可以分别将重链和轻链的可变结构域称为“VH”和“VL”。这些结构域通常是抗体的最可变部分(相对于同一类的其他抗体),并且含有抗原结合位点。来自骆驼科动物物种的仅重链抗体具有单个重链可变区,称为“VHH”结构域。因此,VHH是一种特殊类型的可变区。

[0088] 术语“可变”是指可变结构域的某些区段在抗体之间的序列差异很大的事实。V结构域(即可变结构域)介导抗原结合并定义特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,可变性在可变结构域的整体跨度上不是均匀分布的。相反,它集中于轻链和重链可变结构域中称为高变区(HVR)的三个区段。可变结构域的更保守的部分称为框架区(FR)。天然重链和轻链的可变结构域各自包含主要采用 β 片层构型的四个FR区,其通过三个HVR连接,这三个HVR连

接形成连接 β 片层结构的环,并且在一些情况下形成 β 片层结构的一部分。每条链中的HVR通过FR区紧密结合在一起,并有助于抗体的抗原结合位点的形成(如果抗体不是sdAb或HCAb,则与来自另一条链的HVR一起)(参见Kabat等人,Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991))。恒定结构域不直接参与抗体与抗原的结合,但表现出各种效应子功能,如抗体参与抗体依赖性细胞毒性。

[0089] 术语“抗体的片段”、“抗体片段”、“抗体的功能片段”和“抗原结合部分”在本文中可互换地使用,以意指抗体的一个或多个片段或部分,这些片段或部分保持与抗原特异性结合的能力(通常参见Holliger等人, Nat. Biotech., 23(9):1 126-1129(2005))。由本文披露的核酸序列编码的CAR的抗原识别部分可以含有任何BCMA结合抗体片段。抗体片段期望地包含例如一个或多个CDR、可变区(或其部分)、恒定区(或其部分)或其组合。抗体片段的实例包括但不限于(i) Fab片段,其为由VL、VH、CL和CHI结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂片段,其为由包含通过铰链区处的二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) Fv片段,其由抗体的单臂的VL和VH结构域组成;(iv) 单链Fv(scFv),其为由通过合成接头连接的两个结构域(即VL和VH)组成的单价分子,该合成接头使得两个结构域能够合成为单个多肽链(参见例如Bird等人, Science, 242:423-426(1988);Huston等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883(1988);以及Osbourne等人, Nat. Biotechnol, 16:778(1998))和(v) 双抗体,其为由多肽链的二聚体,其中每个多肽链包含通过肽接头连接至VL的VH,该肽接头太短而不允许同一多肽链上的VH与VL之间配对,从而驱动不同VH-VL多肽链上的互补结构域之间的配对以产生具有两个功能性抗原结合位点的二聚体分子。抗体片段是本领域已知的,并且更详细地描述于例如美国专利申请公开2009/0093024A1中。

[0090] 如本文所用,术语“特异性结合”、“特异性识别”或“对……具有特异性”是指可测量和可再现的相互作用,如靶点与抗原结合蛋白(如CAR或VHH)之间的结合,其决定了在包括生物分子的异质分子群体存在下决定靶点的存在。

[0091] 术语“特异性”是指抗原结合蛋白(如CAR或VHH)对抗原特定表位的选择性识别。例如,天然抗体是单特异性的。

[0092] “嵌合抗原受体”或“CAR”是人工构建的杂合蛋白或多肽,其含有与T细胞信号传导结构域连接的抗体(或抗体片段)的抗原结合结构域。CAR的特征可包括以非MHC限制的方式将T细胞特异性和反应性重定向至选择的靶点的能力(利用单克隆抗体的抗原结合特性)。非MHC限制的抗原识别给予表达CAR的T细胞识别抗原的能力(不依赖于抗原加工),因此绕过了肿瘤逃逸的主要机制。此外,当在T细胞中表达时,CAR有利地不与内源性T细胞受体(TCR) α 和 β 链二聚化。表达CAR的T细胞在本文中称为CAR T细胞、CAR-T细胞或经CAR修饰的T细胞,并且这些术语在本文中可互换地使用。该细胞可以经遗传修饰以在其表面上稳定表达抗体结合结构域,从而赋予不依赖于MHC的新型抗原特异性。“BCMA CAR”是指具有对BCMA具有特异性的胞外结合结构域的CAR。“双表位CAR”是指具有对BCMA上两种不同表位特异性的胞外结合结构域的CAR。

[0093] “西达基奥仑赛”(“cilta-cel”)是嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法,其包含两个被设计以赋予对B细胞成熟抗原(BCMA)的亲合力的靶向BCMA的VHH结构域。西达基奥仑赛可包含由西达基奥仑赛CAR(由慢病毒载体编码的CAR)转导的T淋巴细胞。CAR靶向人类B细胞成熟抗原(BCMA CAR)。编码西达基奥仑赛CAR的慢病毒载体示意图如图2所示。西达基奥仑

赛CAR的氨基酸序列是SEQ ID NO:17的氨基酸序列。

[0094] 术语“表达(express和expression)”意指允许或引起基因或DNA序列中的信息产生。例如,表达可以采取通过激活参与相应基因或DNA序列的转录和翻译的细胞功能来产生蛋白质的形式。DNA序列在细胞中或通过细胞表达以形成“表达产物”如蛋白质。表达产物本身,例如所得蛋白质,也可称为由细胞“表达”。表达产物可表征为胞内、胞外或跨膜。

[0095] 术语“治疗(treat或treatment)”是指治疗性治疗,其中目的是减缓或减轻不期望的生理变化或疾病,或在治疗期间提供有益的或期望的临床结果。有益的或期望的临床结果包括症状的减轻、疾病程度的减小、疾病状态的稳定(即,不恶化)、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态的改善或缓和、和/或缓解(不论是部分缓解还是完全缓解),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”还可意指与受试者未接受治疗的预期存活相比延长存活。需要治疗的那些受试者包括已经患有不期望的生理变化或疾病的那些受试者以及倾向于患有生理变化或疾病的那些受试者。治疗可涉及治疗剂,在本文中也称为“药物(medicament或medication)”,其可旨在通过其作用帮助实现所感兴趣的有益的或期望的临床结果。治疗剂或药物可以通过许多途径施用于受试者,至少包括静脉和口服途径。与施用治疗剂或药物有关的术语“静脉”是指在一个或多个静脉施用所述治疗剂或药物。与施用治疗剂或药物有关的术语“口服”是指经由口腔通道如口施用所述治疗剂或药物。

[0096] 如本文所用,术语“受试者”是指动物。术语“受试者”和“患者”在本文中在提及受试者时可互换地使用。因此,“受试者”包括作为患者正在治疗疾病或预防疾病的人。本文所述的方法可用于治疗属于任何分类的动物受试者。这样的动物的实例包括哺乳动物。哺乳动物包括但不限于啮齿目(order Rodentia)哺乳动物,如小鼠和仓鼠,以及兔形目(order Logomorpha)哺乳动物,如兔。哺乳动物可以是食肉目(order Carnivora),包括猫科动物(猫)和犬科动物(狗)。哺乳动物可以是偶蹄目,包括牛科动物(牛)和猪科动物(猪)或奇蹄目,包括马科动物(马)。哺乳动物可以是灵长目(order Primate)、四足猴目(order Ceboid)或猴目(order Simoid)(猴)或类人猿目(order Anthropoid)(人和猿)。在一些实施例中,哺乳动物是人。

[0097] 应用于剂量或量的术语“有效”是指在向有需要的受试者施用后足以产生期望的活性的化合物或药物组合物的量。注意,当施用活性成分的组合时,所述组合的有效量可以包括或不包括如果单独施用将有效的每种成分的量。所需的确切量将随受试者而变化,取决于受试者的物种、年龄和一般状况、所治疗病症的严重程度、所采用的一种或多种特定药物、施用模式等。

[0098] 与本文所述的组合物结合使用的短语“药学上可接受的”是指这样的组合物的分子实体和其他成分,它们是生理学上可耐受的并且当施用于哺乳动物(例如人)时典型地不产生不良反应。优选地,术语“药学上可接受的”意指由联邦政府或州政府的监管机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出用于哺乳动物,并且更特别地用于人。

[0099] 与本文的治疗方法结合使用的术语“疗法线”是指计划的治疗程序的一个或多个周期,其可能由单一药剂疗法或组合疗法的一个或多个计划周期以及以计划的方式施用的治疗顺序组成。例如,诱导疗法然后自体干细胞移植然后维持的计划治疗方法是一种疗法线。当由于疾病进展、复发或毒性而将计划的疗程修改为包括其他治疗剂或药物(单独或组合)时,认为已经开始了新的疗法线。当计划的疗法后观察期由于需要对疾病进行额外治疗

而中断时,也认为已经开始了新的疗法线。

[0100] 与本文中用特定治疗剂或药物治疗结合使用的术语“难治性”是指对所述治疗剂或药物无反应的疾病或疾病受试者。短语“难治性骨髓瘤”是指在主要或挽救疗法时无反应或在最后一次疗法的60天内进展的疾病。

[0101] 短语“无反应性疾病”是指在疗法中不能达到最小反应或发展为疾病进展。

[0102] 本文使用的术语仅用于描述特定实施例的目的,而不旨在限制。如本文所用,不定冠词“一个/种(a/an)”和“该/所述”应被理解为包括复数引用,除非上下文另外明确指出。

[0103] 在整个披露中,本披露的各个方面可以以范围形式呈现。应当理解,范围形式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本披露范围的不灵活限制。因此,范围的描述应被认为是具有确切披露的所有可能的子范围以及该范围内的单独数值。例如,范围如从1至6的描述应当被认为是具有确切披露的子范围,如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单独数字,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3、和6。作为另一个实例,如95%-99%同一性的范围包括具有95%、96%、97%、98%或99%同一性,并且包括如96%-99%、96%-98%、96%-97%、97%-99%、97%-98%和98%-99%同一性的子范围。无论范围的宽度如何,这都适用。

[0104] 载体

[0105] 可以使用标准重组技术获得编码本申请中描述编码CAR的多核苷酸序列。可从抗体产生细胞如杂交瘤细胞中分离并测序所期望的多核苷酸序列。替代性地,可以使用核苷酸合成仪或PCR技术合成多核苷酸。

[0106] 本披露还提供了包含编码本文披露的CAR的核酸序列的载体。载体可以是例如质粒、粘粒、病毒载体(例如逆转录病毒或腺病毒)或噬菌体。合适的载体和载体制备方法是本领域熟知的(参见例如,Sambrook等人和Ausubel等人)。

[0107] 除了编码本文公开的CAR的核酸序列外,载体优选地包含表达控制序列,例如启动子、增强子、聚腺苷酸化信号、转录终止子、内部核糖体进入位点(IRES)等,其提供核酸序列在宿主细胞中的表达。示例性表达控制序列在本领域是已知的,并在例如Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990)中进行了描述。

[0108] 在一些实施例中,载体包含启动子。被多种潜在宿主细胞识别的大量启动子是众所周知的。选择的启动子可以经由限制酶消化从源DNA除去启动子并将分离的启动子序列插入本申请的载体中而可操作地连接到编码本文披露的CAR的顺反子DNA。来自多种不同来源的大量启动子,包括组成型、诱导型和阻抑型启动子是本领域熟知的。代表性启动子来源包括例如病毒、哺乳动物、昆虫、植物、酵母和细菌,并且来自这些来源的合适启动子是容易获得的,或者可以基于例如来自保藏中心如ATCC以及其他商业或单独来源的可公开获得的序列合成制备。启动子可以是单向的(即,在一个方向上启动转录)或双向的(即,在3'或5'方向上启动转录)。启动子的非限制性实例包括例如T7细菌表达系统、pBAD(araA)细菌表达系统、巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子和RSV启动子。诱导型启动子包括,例如,Tet系统(美国专利5,464,758和5,814,618)、蜕皮激素诱导系统(No等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 93:3346-3351 (1996))、T-REXTM系统(Invitrogen, Carlsbad, CA)、LACSWITCHTM系统(Stratagene, San Diego, CA)和Cre-ERT他莫昔芬诱导型重组酶系统(Indra等人,

Nuc. Acid. Res., 27:4324-4327 (1999); Nuc. Acid. Res., 28:e99 (2000); 美国专利7,112,715; 以及Kramer&Fussenegger, Methods Mol. Biol, 308:123-144 (2005))。

[0109] 在一些实施例中,载体包含“增强子”。如本文所用,术语“增强子”是指增加例如与其可操作地连接的核酸序列的转录的DNA序列。增强子可以位于远离核酸序列的编码区许多千碱基,并且可以介导调节因子的结合、DNA甲基化模式或DNA结构的变化。来自各种不同来源的大量增强子在本领域是众所周知的,并且可以作为克隆多核苷酸或在克隆多核苷酸内获得(例如,来自保藏中心如ATCC以及其他商业或个人来源)。许多包含启动子(如通常使用的CMV启动子)的多核苷酸也包含增强子序列。增强子可以位于编码序列的上游、内部或下游。术语“Ig增强子”是指衍生自增强子区域的增强子元件,该增强子区域定位于免疫球蛋白(Ig)基因座内。这种Ig增强子包括例如,重链(μ) 5'增强子、轻链(κ) 5'增强子、 κ 和 μ 内含子增强子、以及3'增强子(一般参见Paul W.E. (编辑), Fundamental Immunology, 3rd Edition, Raven Press, New York (1993), 第353-363页; 和美国专利5,885,827)。

[0110] 在一些实施例中,载体包含“选择性标记基因”。如本文所用,术语“选择性标记基因”是指允许表达核酸序列的细胞在相应的选择剂存在下被特异性选择或针对的核酸序列。合适的选择性标记基因在本领域是已知的,并在例如,国际专利申请公开W0 1992/08796和W0 1994/28143; Wigler等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:3567 (1980); O'Hare等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78:1527 (1981); Mulligan&Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78:2072 (1981); Colberre-Garapin等人, J. Mol. Biol., 150:1 (1981); Santerre等人, Gene, 30:147 (1984); Kent等人, Science, 237:901-903 (1987); Wigler等人, Cell, 1P.223 (1977); Szybalska&Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 48:2026 (1962); Lowy等人, Cell, 22:817 (1980); 以及美国专利5,122,464和5,770,359中进行了描述。

[0111] 在一些实施例中,载体是“附加型表达载体”或“附加体”,其能够在宿主细胞中复制,并且在适当的选择压力存在下作为宿主细胞内的DNA的染色体外区段持续存在(参见例如Conese等人, Gene Therapy, 11:1735-1742 (2004))。代表性的可商购获得的附加型表达载体包括但不限于利用爱泼斯坦巴尔核抗原1 (EBNA1) 和爱泼斯坦-巴尔病毒 (EBV) 复制起点 (oriP) 的附加型质粒。来自Invitrogen (加利福尼亚州卡尔斯巴德) 的载体pREP4、pCEP4、pREP7和pcDNA3.1以及来自Stratagene (加利福尼亚州拉霍亚) 的pB-CMV代表了使用T抗原和SV40复制起点代替EBNA1和oriP的附加型载体的非限制性实例。

[0112] 在一些实施例中,载体是“整合表达载体”,其可以随机整合到宿主细胞的DNA中或可以包括重组位点以使得表达载体和宿主细胞的染色体DNA中的特定位点之间能够重组。这样的整合表达载体可以利用宿主细胞染色体的内源性表达控制序列来实现所期望的蛋白质的表达。以位点特异性方式整合的载体的实例包括,例如,来自Invitrogen (Carlsbad, CA) 的flp-in系统的组分(例如,pcDNATM5/FRT), 或cre-lox系统, 例如可以在来自Stratagene (La Jolla, CA) 的pExchange-6核心载体中找到。随机整合到宿主细胞染色体中的载体的实例包括例如来自Invitrogen (Carlsbad, CA) 的pcDNA3.1 (在不存在T抗原的情况下引入时), 以及来自Promega (Madison, WI) 的pCI或pFN10A (ACT) FLEXITM。

[0113] 在一些实施例中,载体是病毒载体。代表性病毒表达载体包括但不限于基于腺病毒的载体(例如,可从Crucell, Inc. (Leiden, The Netherlands) 获得的基于腺病毒的Per.C6系统)、基于慢病毒的载体(例如,来自Life Technologies (Carlsbad, CA) 的基于慢

病毒的pLP1)和逆转录病毒载体(例如,来自Stratagene (La Jolla, CA)的pFB-ERV加pCFB-EGSH)。在优选的实施例中,病毒载体是慢病毒载体。

[0114] 可以将包含编码CAR的本发明核酸的载体引入到宿主细胞中,该宿主细胞能够表达由此编码的CAR,包括任何合适的原核细胞或真核细胞。优选的宿主细胞是可以容易和可靠地生长,具有合理的快速生长速率,具有良好表征的表达系统,并且可以容易和有效地被转化或转染的那些宿主细胞。

[0115] 如本文所用,术语“宿主细胞”是指可含有表达载体的任何类型的细胞。宿主细胞可以是真核细胞,例如植物、动物、真菌或藻类,或者可以是原核细胞,例如细菌或原生动物。宿主细胞可以是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体例如人分离的。宿主细胞可以是粘附细胞或悬浮细胞,即在混悬液中生长的细胞。合适的宿主细胞是本领域已知的,包括例如DH5 α 大肠杆菌细胞、中国仓鼠卵巢细胞、猴VERO细胞、COS细胞、HEK 293细胞等。在优选的实施例中,宿主细胞是HEK 293细胞。在一些实施例中,HEK 293细胞衍生自ATCC SD-3515系。在一些实施例中,HEK 293细胞衍生自IU-VPF MCB系。在一些实施例中,HEK 293细胞衍生自IU-VPF MWC系。在一些实施例中,宿主细胞可以是外周血淋巴细胞(PBL)、外周血单个核细胞(PBMC)或自然杀伤细胞(NK)。优选地,宿主细胞是自然杀伤(NK)细胞。更优选地,宿主细胞是T细胞。

[0116] 为了扩增或复制重组表达载体,宿主细胞可以是原核细胞,例如DH5 α 细胞。为了从病毒表达载体产生病毒,宿主细胞可以是真核细胞,例如HEK 293细胞。为了产生重组CAR,宿主细胞可以是哺乳动物细胞。宿主细胞优选地是人细胞。宿主细胞可以是任何细胞类型,可以源自任何类型的组织,并且可以处于任何发育阶段。用于选择合适的哺乳动物宿主细胞的方法和用于转化、培养、扩增、筛选和纯化细胞的方法是本领域已知的。

[0117] 在一些实施例中,本披露提供一种表达编码本文所述CAR的核酸序列的分离的宿主细胞。

[0118] 在一些实施例中,宿主细胞是T细胞。本披露的T细胞可以是任何T细胞,例如培养的T细胞,例如原代T细胞,或来自培养的T细胞系的T细胞,或从哺乳动物获得的T细胞。如果从哺乳动物获得,T细胞可从多种来源获得,包括但不限于血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或流体。也可以富集或纯化T细胞。T细胞优选地为人T细胞(例如分离自人)。T细胞可以是任何发育阶段,包括但不限于CD4+/CD8+双阳性T细胞、CD4+辅助T细胞,例如Th和Th2细胞,CD8+T细胞(例如细胞毒性T细胞)、肿瘤浸润细胞、记忆T细胞、初始T细胞等。在一个实施例中,T细胞是CD8+T细胞或CD4+T细胞。T细胞系可从例如美国典型培养物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)和德国微生物和细胞培养物保藏中心(DSMZ)获得,并且包括例如Jurkat细胞(ATCC TIB-152)、Sup-T1细胞(ATCC CRL-1942)、RPMI 8402细胞(DSMZ ACC-290)、Karpas 45细胞(DSMZ ACC-545)及其衍生物。

[0119] 在一些实施例中,宿主细胞是自然杀伤(NK)细胞。NK细胞是一类在先天性免疫系统中起作用的细胞毒性淋巴细胞。NK细胞被定义为大颗粒淋巴细胞并构成从共同淋巴祖细胞分化的第三类细胞,该共同的淋巴祖细胞也产生B淋巴细胞和T淋巴细胞(参见,例如, Immunobiology, 第5版, Janeway等人, 编辑, Garland Publishing, New York, NY (2001))。NK细胞在骨髓、淋巴结、脾脏、扁桃体和胸腺中分化和成熟。成熟后,NK细胞作为具有独特细胞毒性颗粒的大淋巴细胞进入循环。NK细胞能够识别和杀死一些异常细胞,例如一些肿瘤细

胞和病毒感染的细胞,并且被认为在针对胞内病原体的先天性免疫防御中是重要的。如上文相对于T细胞所述,NK细胞可以是任何NK细胞,例如培养的NK细胞,例如原代NK细胞,或来自培养的NK细胞系的NK细胞,或从哺乳动物获得的NK细胞。如果从哺乳动物获得,NK细胞可从多种来源获得,包括但不限于血液、骨髓、淋巴结、胸腺或其他组织或流体。也可以富集或纯化NK细胞。NK细胞优选地为人NK细胞(例如分离自人)。NK细胞系可从例如美国典型培养物保藏中心(ATCC,Manassas,VA)获得,并包括例如NK-92细胞(ATCC CRL-2407)、NK92MI细胞(ATCC CRL-2408)及其衍生物。

[0120] 在一些实施例中,编码CAR的核酸序列可以通过“转染”、“转化”或“转导”引入细胞。如本文所用,“转染”、“转化”或“转导”是指通过使用物理或化学方法将一个或多个外源性多核苷酸引入宿主细胞。

[0121] 许多转染技术是本领域已知的,并且包括,例如,磷酸钙DNA共沉淀(参见,例如,Murray E.J.(编辑),Methods in Molecular Biology[分子生物学方法],第7卷,Gene Transfer and Expression Protocols[基因转移和表达方案],Humana Press(1991)); DEAE-葡聚糖;电穿孔;阳离子脂质体介导的转染;钨颗粒促进的微粒轰击(Johnston, Nature[自然],346:776-777(1990));和磷酸锆DNA共沉淀(Brash等人,Mol.Cell Biol.[细胞分子生物学],7:2031-2034(1987))。在感染颗粒在合适的包装细胞中生长后,可以将噬菌体或病毒载体引入宿主细胞,其中许多包装细胞是可商购获得的。

[0122] 嵌合抗原受体

[0123] 国际专利公开号W0 2018/028647通过引用以其全文并入本文。美国专利公开号2018/0230225通过引用以其全文并入本文。

[0124] 本披露提供了用表达嵌合抗原受体(CAR)的细胞治疗受试者的方法。CAR包含含有一个或多个单域抗体的胞外抗原结合结构域。在各种实施例中,提供了一种靶向BCMA的CAR(本文中也称为“BCMA CAR”),其包含多肽,该多肽包含:(a)包含抗BCMA结合部分的胞外抗原结合结构域;(b)跨膜结构域;以及(c)胞内信号传导结构域。在一些实施例中,抗BCMA结合部分是骆驼科的、嵌合的、人的或人源化的。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞(如T细胞)的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中,初级胞内信号传导结构域衍生自CD4。在一些实施例中,初级胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含共刺激信号传导结构域。在一些实施例中,共刺激信号传导结构域衍生自选自自由CD27、CD28、CD137、OX40、CD30、CD40、CD3、LFA-1、ICOS、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83的配体以及它们的组合组成的组的共刺激分子。在某些实施例中,跨膜结构域衍生自CD137。

[0125] 在一些实施例中,BCMA CAR进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域(如CD8 α 铰链结构域)。在一些实施例中,BCMA CAR进一步包含位于多肽的N末端的信号肽(如CD8 α 信号肽)。在一些实施例中,多肽从N末端到C末端包含:CD8 α 信号肽、胞外抗原结合结构域、CD8 α 铰链结构域、CD28跨膜结构域、衍生自CD28的第一共刺激信号传导结构域、衍生自CD137的第二共刺激信号传导结构域和衍生自CD4的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中,多肽从N末端到C末端包含:CD8 α 信号肽、胞外抗原结合结构域、CD8 α 铰链结构域、CD8 α 跨膜结构域、衍生自CD137的第二共刺激信号传导结构域和衍生自CD3 ζ 的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中,BCMA CAR是单特异性的。在

一些实施例中,BCMA CAR是单价的。

[0126] 本申请还提供了具有两个或更多个(包括但不限于2、3、4、5、6或更多个中的任一个)与抗原如BCMA特异性结合的结合部分的CAR。在一些实施例中,一个或多个结合部分是抗原结合片段。在一些实施例中,一个或多个结合部分包含单域抗体。在一些实施例中,一个或多个结合部分包含VHH。

[0127] 在一些实施例中,CAR是包含多肽的多价(例如二价、三价或更高价数)CAR,该多肽包含:(a)胞外抗原结合结构域,其包含多个(例如至少约2、3、4、5、6或更多个中的任一个)与抗原(例如肿瘤抗原)特异性结合的结合部分;(b)跨膜结构域;以及(c)胞内信号传导结构域。

[0128] 在一些实施例中,结合部分例如VHH(包括多个VHH,或第一VHH和/或第二VHH)是骆驼科的、嵌合的、人的或人源化的。在一些实施例中,结合部分或VHH经由肽键或肽接头彼此连接。在一些实施例中,每个肽接头长度不超过约50(例如不超过约35、25、20、15、10或5中任一个)个氨基酸。

[0129] 在一些实施例中,第一BCMA结合部分和/或第二BCMA结合部分是抗BCMA VHH。在一些实施例中,第一BCMA结合部分是第一抗BCMA VHH,并且第二BCMA结合部分是第二抗BCMA VHH。

[0130] 在一些实施例中,第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分经由肽接头彼此连接。在一些实施例中,肽接头包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。在一些实施例中,肽接头包含由SEQ ID NO:11的核酸序列编码的多肽。

[0131] 在一些实施例中,CAR进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域(如CD8 α 铰链结构域)。在一些实施例中,CAR进一步包含位于多肽的N末端的信号肽(如CD8 α 信号肽)。

[0132] 不希望受理论束缚,多价的CAR或包含含有第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分的胞外抗原结合结构域的那些CAR可特别适合于经由不同抗原结合位点的协同结合靶向多聚体抗原,或适合于增强对抗原的结合亲和力或亲合力。提高的亲合力可以允许显著减少达到治疗效果所需的CAR-T细胞的剂量,例如剂量范围为 4.0×10^4 至 1.0×10^6 个CAR-T细胞/千克受试者质量,或 3.0×10^6 至 1.0×10^8 个总CAR-T表达细胞。单价CAR,例如bb2121,可能需要以这些量的5至10倍给药以实现相当的效果。在各种实施例中,降低的剂量范围可以提供细胞因子释放综合征(CRS)和CAR-T疗法的其它潜在危险副作用的显著减少。

[0133] 本文所述的CAR中的各种结合部分(例如,包含第一BCMA结合部分和第二BCMA结合部分的胞外抗原结合结构域)可经由肽接头彼此连接。连接不同结合部分(如VHH)的肽接头可以相同或不同。CAR的不同结构域也可以经由肽接头彼此连接。在一些实施例中,结合部分(例如VHH)彼此直接连接而没有任何肽接头。

[0134] 本文所述的CAR中的肽接头可以具有任何合适的长度。在一些实施例中,肽接头的长度为至少约以下中的任一者:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、75、100个或更多个氨基酸。在一些实施例中,肽接头的长度为不超过约以下中的任一者:100、75、50、40、35、30、25、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5个或更少个氨基酸。在一些实施例中,肽接头的长度为以下中的任一者:约1个氨基酸至约10个氨基酸、约1个氨基酸至约20个氨基酸、约1个氨基酸至约30个氨基酸、约5个

氨基酸至约15个氨基酸、约10个氨基酸至约25个氨基酸、约5个氨基酸至约30个氨基酸、约10个氨基酸至约30个氨基酸长、约30个氨基酸至约50个氨基酸、约50个氨基酸至约100个氨基酸或约1个氨基酸至约100个氨基酸。

[0135] 本申请的CAR包含可以直接或间接与胞外抗原结合结构域连接的跨膜结构域。

[0136] CAR可以包含T细胞活化部分。T细胞活化部分可以是衍生自或获得自任何合适分子的任何合适部分。在一个实施例中,例如,T细胞活化部分包含跨膜结构域。跨膜结构域可以是衍生自或获得自本领域已知的任何分子的任何跨膜结构域。例如,跨膜结构域可以获得自或衍生自CD8 α 分子或CD28分子。不希望受理论束缚,CD8是跨膜糖蛋白,其作为T细胞受体(TCR)的共受体,并且主要在细胞毒性T细胞的表面表达。CD8的最常见形式作为由CD8 α 和CD8 β 链组成的二聚体存在。CD28在T细胞上表达并提供T细胞活化所需的共刺激信号。CD28是CD80(B7.1)和CD86(B7.2)的受体。在优选的实施例中,CD8 α 和CD28是人的。

[0137] 除了跨膜结构域之外,T细胞活化部分可以进一步包含胞内(intracellular,即cytoplasmic)T细胞信号传导结构域。细胞间T细胞信号传导结构域可以获得自或衍生自CD28分子、CD3 ζ 分子或其修饰形式、人Fc受体 γ (FcR γ)链、CD27分子、OX40分子、4-1BB分子或本领域已知的其他胞内信号传导分子。不希望受理论束缚:(1)CD28是在T细胞共刺激中重要的T细胞标志物;(2)CD3 ζ 与TCR缔合以产生信号,并含有基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM);和(3)4-1BB,也称为CD137,将强效共刺激信号传递给T细胞,从而促进T淋巴细胞分化并且增强T淋巴细胞的长期存活。在优选的实施例中,CD28、CD3 ζ 、4-1BB、OX40和CD27是人的。

[0138] 由本文披露的核酸序列编码的CAR的T细胞激活结构域可以包含任意组合的任一个前述跨膜结构域和任一个或多个前述细胞间T细胞信号传导结构域。例如,本文披露的核酸序列可以编码包含CD28跨膜结构域和CD28和CD3 ζ 的胞内T细胞信号传导结构域的CAR。替代地,例如,本文公开的核酸序列可以编码包含CD8 α 跨膜结构域和CD28、CD3 ζ 、Fc受体 γ (FcR γ)链和/或4-1BB的胞内T细胞信号传导结构域的CAR。

[0139] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于所述多肽N末端的信号肽。在一些实施例中,信号肽衍生自CD8 α 。在一些实施例中,信号肽包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在一些实施例中,信号肽包含由SEQ ID NO:9的核酸序列编码的多肽。

[0140] 在某些实施例中,跨膜结构域包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。在某些实施例中,跨膜结构域包含由SEQ ID NO:14的核酸序列编码的多肽。

[0141] 在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含免疫效应细胞的初级胞内信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域衍生自CD3 ζ 。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含至少一个共刺激信号传导结构域。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:16的核酸序列编码的多肽。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列。在一些实施例中,胞内信号传导结构域包含由SEQ ID NO:15的核酸序列编码的多肽。

[0142] 在一些实施例中,CAR多肽进一步包含位于胞外抗原结合结构域的C末端与跨膜结构域的N末端之间的铰链结构域。在一些实施例中,铰链结构域包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列。在一些实施例中,铰链结构域包含由SEQ ID NO:13的核酸序列编码的多肽。

[0143] 在一些实施例中,CAR包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:

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

[0144] 免疫效应细胞组合物

[0145] “免疫效应细胞”是指能发挥免疫效应子功能的免疫细胞。在一些实施例中,免疫效应细胞至少表达Fc γ RIII,并且发挥ADCC效应子功能。介导ADCC的免疫效应细胞的实例包括外周血单个核细胞(PBMC)、自然杀伤(NK)细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞、嗜中性粒细胞、和嗜酸性粒细胞。在一些实施例中,免疫效应细胞是T细胞。在一些实施例中,T细胞是自体T细胞。在一些实施例中,T细胞是同种异体T细胞。在一些实施例中,T细胞是CD4+/CD8-、CD4-/CD8+、CD4+/CD8+、CD4-/CD8-、或其组合。在一些实施例中,T细胞在表达CAR并与靶细胞(如CD20+或CD19+肿瘤细胞)结合后产生IL-2、TFN和/或TNF。在一些实施例中,CD8+T细胞在表达CAR并与靶细胞结合后裂解抗原特异性靶细胞。

[0146] 将载体引入免疫效应细胞的生物方法包括使用DNA和RNA载体。病毒载体已成为用于将基因插入哺乳动物例如人细胞的最广泛使用的方法。用于将载体引入免疫效应细胞的化学方法包括胶体分散系统,如大分子复合物、纳米胶囊、微球、珠和基于脂质的系统,包括水包油乳剂、胶束、混合胶束和脂质体。用作体外递送媒介物的示例性胶体系统是脂质体(例如,人工膜囊泡)。

[0147] 本文提供的剂型包含 3.0×10^7 至 1.0×10^8 个CAR-T细胞,所述CAR-T细胞包含含有多肽的CAR,所述多肽包含:(a)胞外抗原结合结构域,其包含与BCMA的第一表位特异性结合的第一BCMA结合部分和与BCMA的第二表位特异性结合的第二BCMA结合部分;(b)跨膜结构域;和(c)胞内信号传导结构域,其中第一表位和第二表位是不同的。在某些实施例中,剂型包含 3.0×10^7 至 4.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 3.5×10^7 至 4.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 4.0×10^7 至 5.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 4.5×10^7 至 5.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 5.0×10^7 至 6.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 5.5×10^7 至 6.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 6.0×10^7 至 7.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 6.5×10^7 至 7.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 7.0×10^7 至 8.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 7.5×10^7 至 8.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 8.0×10^7 至 9.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 8.5×10^7 至 9.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 9.0×10^7 至 1.0×10^8 个CAR-T细胞。

[0148] 在一些实施例中,提供的剂型包含 3.0×10^7 至 1.0×10^8 个工程化免疫效应细胞(如T细胞),所述工程化免疫效应细胞包含含有多肽的CAR,所述多肽包含:(a)胞外抗原结合结构域,其包含与BCMA的第一表位特异性结合的第一抗BCMA VHH,和与BCMA的第二表位特异性结合的第二抗BCMA VHH;(b)跨膜结构域;和(c)胞内信号传导结构域,其中第一表位和第二表位是不同的。在某些实施例中,剂型包含 3.0×10^7 至 4.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 3.5×10^7 至 4.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 4.0×10^7 至 5.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 4.5×10^7 至 5.5×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包含 5.0×10^7 至 6.0×10^7 个CAR-T细胞。在某些实施例中,剂型包

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

[0149] 在一些实施例中,本文所述的CAR-T剂型的细胞群包含T细胞或T细胞群,例如在分化的不同阶段。T细胞分化的阶段包括从分化程度最低到分化程度最高的初始T细胞、干中央记忆T细胞、中央记忆T细胞、效应记忆T细胞和终末效应T细胞。在抗原暴露后,初始T细胞增殖并分化为记忆T细胞,例如干中央记忆T细胞和中央记忆T细胞,其然后分化为效应记忆T细胞。在接受适当的T细胞受体、共刺激信号和炎症信号后,记忆T细胞进一步分化为终末效应T细胞。参见,例如,Restifo.Blood.124.4(2014):476-77;以及Joshi等人J.Immunol.180.3(2008):1309-15。

[0150] 初始T细胞可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95-。干中央记忆T细胞(Tscm)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7+、CD62L+、CD45RO-、CD95+。中央记忆T细胞(Tcm)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7+、CD62L+、CD45RO+、CD95+。效应记忆T细胞(Tem)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7-、CD62L-、CD45RO+、CD95+。终末效应T细胞(Teff)可以具有细胞表面标志物的以下表达模式:CCR7-、CD62L-、CD45RO-、CD95+。参见,例如,Gattinoni等人Nat.Med.17(2011):1290-7;以及Flynn等人Clin.Translat.Immunol.3(2014):e20。

[0151] 药物组合物和制剂

[0152] 本申请进一步提供了药物组合物,其包含本披露的任一种抗BCMA抗体,或包含如本文所述的任一种CAR(例如BCMA CAR)的任一种工程化免疫效应细胞,和药学上可接受的载体。药物组合物可通过将本文所述的具有期望的纯度的任何免疫效应细胞与任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂(Remington'sPharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编辑(1980))混合以冻干制剂或水溶液形式来制备。在某些实施例中,CAR-T细胞的药物组合物进一步包含选自二甲基亚砜或葡聚糖-40的赋形剂。

[0153] 本文所述的组合物可以作为包含一种或多种载体的药物组合物的一部分施用。载体的选择将部分由表达本文披露的CAR的特定核酸序列、载体或宿主细胞,以及用于施用表达本文披露的CAR的核酸序列、载体或宿主细胞的特定方法决定。因此,存在本披露的药物组合物的多种合适的制剂。

[0154] 例如,药物组合物可含有防腐剂。合适的防腐剂可包括例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠和苯扎氯铵。可以任选地使用两种或更多种防腐剂的混合物。防腐剂或其混合物典型地以按总组合物的重量计约0.0001%至约2%的量存在。

[0155] 另外,可以在组合物中使用缓冲剂。合适的缓冲剂包括例如柠檬酸、柠檬酸钠、磷酸、磷酸钾和各种其他酸和盐。可以任选地使用两种或更多种缓冲剂的混合物。缓冲剂或其混合物典型地以按总组合物的重量计约0.001%至约4%的量存在。

[0156] 包含编码本文披露的CAR的核酸序列或表达本文披露的CAR的宿主细胞的组合物可以被配制为包合复合物,例如环糊精包合复合物,或脂质体。脂质体可用于将宿主细胞

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

[0157] 在某些实施例中,CAR-T细胞以约 1.0×10^5 至 2.0×10^5 个细胞/kg、 1.5×10^5 至 2.5×10^5 个细胞/kg、 2.0×10^5 至 3.0×10^5 个细胞/kg、 2.5×10^5 至 3.5×10^5 个细胞/kg、 3.0×10^5 至 4.0×10^5 个细胞/kg、 3.5×10^5 至 4.5×10^5 个细胞/kg、 4.0×10^5 至 5.0×10^5 个细胞/kg、 4.5×10^5 至 5.5×10^5 个细胞/kg、 5.0×10^5 至 6.0×10^5 个细胞/kg、 5.5×10^5 至 6.5×10^5 个细胞/kg、 6.0×10^5 至 7.0×10^5 个细胞/kg、 6.5×10^5 至 7.5×10^5 个细胞/kg、 7.0×10^5 至 8.0×10^5 个细胞/kg、 7.5×10^5 至 8.5×10^5 个细胞/kg、 8.0×10^5 至 9.0×10^5 个细胞/kg、 8.5×10^5 至 9.5×10^5 个细胞/kg、 9.0×10^5 至 1.0×10^6 个细胞/kg的剂量配制。在优选的实施例中,剂量以约 0.75×10^6 个细胞/kg配制。在某些实施例中,CAR-T细胞以少于 1.0×10^8 个细胞/受试者的剂量配制。

[0158] 治疗方法

[0159] 本申请进一步涉及用于在细胞免疫疗法中使用的方法和组合物。在一些实施例中,细胞免疫疗法用于治疗受试者的癌症,包括但不限于血液恶性肿瘤和实体瘤。在一些实施例中,受试者是人。在一些实施例中,方法适用于治疗成人和儿科群体,包括所有年龄亚组,并且可用作任何疗法线,包括第一线或后续线。

[0160] 本文所述的任何抗BCMA VHH、CAR和工程化免疫效应细胞(例如CAR-T细胞)可用于在治疗癌症的方法中使用。在一些实施例中,免疫效应细胞是自体的。在一些实施例中,免疫效应细胞是同种异体的。

[0161] 在某些实施例中,CAR-T细胞以约 1.0×10^5 至 2.0×10^5 个细胞/kg、 1.5×10^5 至 2.5×10^5 个细胞/kg、 2.0×10^5 至 3.0×10^5 个细胞/kg、 2.5×10^5 至 3.5×10^5 个细胞/kg、 3.0×10^5 至 4.0×10^5 个细胞/kg、 3.5×10^5 至 4.5×10^5 个细胞/kg、 4.0×10^5 至 5.0×10^5 个细胞/kg、 4.5×10^5 至 5.5×10^5 个细胞/kg、 5.0×10^5 至 6.0×10^5 个细胞/kg、 5.5×10^5 至 6.5×10^5 个细胞/kg、 6.0×10^5 至 7.0×10^5 个细胞/kg、 6.5×10^5 至 7.5×10^5 个细胞/kg、 7.0×10^5 至 8.0×10^5 个细胞/kg、 7.5×10^5 至 8.5×10^5 个细胞/kg、 8.0×10^5 至 9.0×10^5 个细胞/kg、 8.5×10^5 至 9.5×10^5 个细胞/kg、 9.0×10^5 至 1.0×10^6 个细胞/kg、 1.0×10^6 至 2.0×10^6 个细胞/kg、 1.5×10^6 至 2.5×10^6 个细胞/kg、 2.0×10^6 至 3.0×10^6 个细胞/kg、 2.5×10^6 至 3.5×10^6 个细胞/kg、 3.0×10^6 至 4.0×10^6 个细胞/kg、 3.5×10^6 至 4.5×10^6 个细胞/kg、 4.0×10^6 至 5.0×10^6 个细胞/kg、 4.5×10^6 至 5.5×10^6 个细胞/kg或 5.0×10^6 至 6.0×10^6 个细胞/kg的剂量施用。在优选的实施例中,剂量包括约 0.75×10^6 个细胞/kg。在某些实施例中,CAR-T细胞以每个受试者约 1.0×10^8 个细胞的剂量施用。

[0162] 在某些实施例中,CAR-T细胞以每个受试者小于 1.0×10^8 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 3.0 至 4.0×10^7 个细胞的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细

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

[0163] 在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.693×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.52×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.94×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.709×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.51×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞以约 0.95×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg的剂量施用。在某些实施例中,CAR-T细胞在门诊环境中施用。

[0164] 在一些实施例中,施用给受试者的包含CAR-T细胞的组合物进一步包含选自二甲基亚砷或葡聚糖-40的赋形剂。

[0165] 在某些实施例中,在一次或多次静脉输注中施用CAR-T细胞(例如,以任何前述剂量)。在某些实施例中,所述CAR-T细胞的所述施用是经由单次静脉输注。在某些实施例中,单次静脉输注使用单袋的CAR-T细胞进行施用。在某些实施例中,所述单袋的所述CAR-T细胞的所述施用在所述单袋CAR-T细胞解冻的时间和所述单袋CAR-T细胞解冻后3小时之间完成。在某些实施例中,单次静脉施用使用两袋所述CAR-T细胞进行施用。在某些实施例中,所述两袋的所述CAR-T细胞中的每一袋的所述施用在所述两袋CAR-T细胞中的第一袋解冻的时间和所述第一袋CAR-T细胞解冻后3小时之间完成。

[0166] 在某些实施例中,从初始单采到施用CAR-T细胞的时间少于41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166或167天。在某些实施例中,从初始单采到施用CAR-T细胞的时间大于41、47、54、61、68、75、82、89、96、103、110、117、124、131、138、145、152、159、166或167天。

[0167] 在某些实施例中,淋巴清除方案先于CAR-T细胞的施用。在某些实施例中,淋巴清除方案包括施用环磷酰胺和/或施用氟达拉滨。在某些实施例中,淋巴清除方案通过静脉施用。在某些实施例中,淋巴清除方案在施用CAR-T细胞之前5至7天。在某些实施例中,淋巴清除方案在施用CAR-T细胞之前2至4天。在某些实施例中,淋巴清除方案包括在施用CAR-T细胞之前5至7天静脉施用环磷酰胺和氟达拉滨。在某些实施例中,淋巴清除方案包括在施用CAR-T细胞之前2至4天静脉施用环磷酰胺和氟达拉滨。在某些实施例中,淋巴清除方案包括以 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉施用环磷酰胺。在某些实施例中,淋巴清除方案包括以 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉施用氟达拉滨。在一些实施例中,淋巴清除方案每天进行,持续3天。在CAR-T细胞施用延迟超过14天的情况下,可以重复淋巴清除方案。

[0168] 在某些实施例中,用CAR-T细胞治疗的方法进一步包括在CAR-T细胞施用的3天内治疗受试者的细胞因子释放综合征(CRS),而不会显著降低CAR-T细胞在体内的扩增。在某

些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在某些实施例中,IL-6R抑制剂是抗体。在某些实施例中,IL-6抑制剂通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。在某些实施例中,IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在某些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。CRS可以根据临床表现来鉴定[参见本文提供的批准标签]。在一些实施例中,评估和治疗发烧、缺氧和低血压的其他原因。可以使用实验室测试来监测弥散性血管内凝血、血液学参数以及肺、心脏、肾脏和肝功能。CRS可以根据本文公开的批准标签的表1中的建议进行管理。这些方法可以包括对经历CRS的患者施用左乙拉西坦进行抗癫痫预防。在一些实施例中,这些方法包括用连续心脏遥测术和脉搏血氧测定法监测经历2级或更高CRS(例如,对液体无反应的低血压,或需要补充氧合的缺氧)的患者。在一些实施例中,重症监护室水平监测和支持疗法可用于重度或危及生命的CRS。对于一线干预(如托珠单抗或托珠单抗和皮质类固醇)难治性的CRS,这些方法包括替代治疗方案(即更高的皮质类固醇剂量、替代抗细胞因子药剂,例如抗IL1和/或抗TNF α 、抗T细胞疗法)。难治性CRS的特征是发烧、终末器官毒性(例如缺氧、低血压)在一线干预后12小时内未改善或发生HLH/MAS。

[0169] 在某些实施例中,用CAR-T细胞治疗的方法进一步包括在施用CAR-T细胞前至多1小时用包含退热药和抗组胺药的输注前药物治疗受试者。在某些实施例中,退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。在某些实施例中,退热药经口服或经静脉施用于受试者。在某些实施例中,退热药以650mg与1000mg之间的剂量施用于受试者。在某些实施例中,抗组胺药包含苯海拉明。在某些实施例中,抗组胺药经口服或经静脉施用于受试者。在某些实施例中,抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量施用。可以使用标准施用技术,向哺乳动物施用组合物,该组合物包含表达本文披露的CAR编码核酸序列的宿主细胞或包含本文披露的CAR编码核酸序列的载体,该标准施用技术包括口服、静脉、腹膜内、皮下、肺、经皮、肌肉内、鼻内、经颊、舌下或栓剂施用。组合物优选适于肠胃外施用。如本文所用,术语“肠胃外”包括静脉、肌肉内、皮下、直肠、阴道和腹膜内施用。更优选地,通过静脉、腹膜内或皮下注射使用外周全身递送,向哺乳动物施用组合物。最优选地,组合物通过静脉输注施用。

[0170] 包含表达本文披露的CAR编码核酸序列的宿主细胞或包含本文披露的CAR编码核酸序列的载体的组合物可以与一种或多种另外的治疗剂一起施用,该治疗剂可以共同施用于哺乳动物。“共同施用”意指以足够接近的时间施用一种或多种另外的治疗剂和包含本文披露的宿主细胞或本文披露的载体的组合物,使得本文披露的CAR可以增强一种或多种另外的治疗剂的效果,或反之亦然。在这方面,可以首先施用包含本文披露的宿主细胞或本文披露的载体的组合物,并且可以其次施用一种或多种另外的治疗剂,或反之亦然。

[0171] 可以将本文所述的表达CAR的细胞和至少一种另外的治疗剂同时(以相同或分开的组合物)、或依序施用。对于依次施用,可以首先施用本文所述的表达CAR的细胞并且可以其次施用另外的药剂,或者可以颠倒施用顺序。

[0172] 在某些实施例中,淋巴清除方案先于CAR-T细胞的施用。在某些实施例中,淋巴清除方案在所述CAR-T细胞施用之前约2至约7天。在某些实施例中,淋巴清除方案通过静脉施用。在某些实施例中,所述淋巴清除方案包括施用环磷酰胺或施用氟达拉滨。在某些实施例中,所述环磷酰胺以300mg/m²静脉施用。在某些实施例中,所述氟达拉滨以30mg/m²静脉施用。

[0173] 在某些实施例中,包括以300mg/m²静脉施用环磷酰胺和以30mg/m²静脉施用氟达

拉滨的淋巴清除方案在所述CAR-T细胞施用之前约2至约7天。

[0174] 在某些实施例中,受试者进一步接受桥接疗法,其中所述桥接疗法包括在单采和所述淋巴清除方案之间用至少一种桥接药物进行短期治疗,并且其中所述至少一种桥接药物先前已获得受试者的疾病稳定、最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应的结果。在某些实施例中,尽管进行了所述桥接疗法,但受试者的肿瘤负荷增加。在某些实施例中,尽管进行了所述桥接疗法,但受试者的肿瘤负荷增加了约25%或更多。合适的桥接疗法包括例如地塞米松、硼替佐米、环磷酰胺和泊马度胺。在一些实施例中,桥接疗法包括地塞米松。在一些实施例中,桥接疗法包括硼替佐米。在一些实施例中,桥接疗法包括环磷酰胺。在一些实施例中,桥接疗法包括泊马度胺。

[0175] 在某些实施例中,在所述CAR-T细胞的所述施用之前至多约1小时,用包含退热药和抗组胺药的施用前药物治疗受试者。在某些实施例中,所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。在某些实施例中,所述退热药经口服或经静脉施用于受试者。在某些实施例中,所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量施用于受试者。在某些实施例中,所述抗组胺药包含苯海拉明。在某些实施例中,所述抗组胺药经口服或经静脉施用于受试者。在某些实施例中,所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量施用。在某些实施例中,所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚,所述退热药以650mg与1000mg之间的剂量经口服或经静脉施用于受试者,并且其中所述抗组胺药包含苯海拉明,所述抗组胺药以25mg与50mg之间的剂量或其等效剂量经口服或经静脉施用于受试者。

[0176] 在一些实施例中,所述方法包括在施用CAR-T细胞之前,施用包括每天环磷酰胺300mg/m²静脉(IV)和氟达拉滨30mg/m² IV持续3天的淋巴清除化疗方案,以及施用包括退热药(如口服或静脉对乙酰氨基酚650至1000mg)和抗组胺药(如口服或静脉苯海拉明25至50mg或等效物)的输注前药物,其中:

[0177] CAR-T细胞在淋巴清除化疗完成后2-4天施用,以及

[0178] CAR-T细胞在输注前药物施用后30-60分钟施用。

[0179] 在一些实施例中,如果患者有以下任何一种情况,则不施用CAR-T细胞,或延迟施用CAR-T细胞:有临床意义的活动性感染或炎症性障碍;或环磷酰胺和氟达拉滨调理的≥3级非血液学毒性,但3级恶心、呕吐、腹泻或便秘除外。CAR-T细胞的施用应延迟,直到这些事件消退至≤1级。在一些实施例中,不施用预防性全身性皮质类固醇。

[0180] 在一些实施例中,所述方法进一步包括诊断所述受试者的细胞因子释放综合征(CRS)。在优选的实施例中,根据美国移植和细胞疗法学会(ASTCT),以前为美国血液和骨髓移植学会(ASBMT)共识分级进行诊断。表13提供了CRS诊断的ASTCT共识分级的非限制性总结。在一些实施例中,通过评估IL-6、IL-10、IFN- γ 、C反应蛋白(CRP)和铁蛋白中的一种或多种或全部的水平来评估CRS。

[0181] 在一些实施例中,所述方法进一步包括治疗所述受试者的细胞因子释放综合征(CRS)。在一些实施例中,用退热药治疗CRS。在一些实施例中,用抗细胞因子疗法治疗CRS。在一些实施例中,CRS的治疗在输注后超过约3天发生。在一些实施例中,CRS的治疗在不显著减少CAR-T细胞在体内的扩增的情况下进行。在某些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞施用后约3天以上治疗所述受试者的细胞因子释放综合征,而不显著减少所述CAR-T细胞在体内的扩增。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在

一些实施例中,IL-6R抑制剂是抗体。在一些实施例中,抗体通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。在一些实施例中,IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。在一些实施例中,抗细胞因子疗法包括施用托珠单抗。在一些实施例中,抗细胞因子疗法包括施用类固醇。在一些实施例中,CRS的治疗包括用除托珠单抗以外的单克隆抗体治疗。在一些实施例中,除托珠单抗以外的抗体靶向细胞因子。在一些实施例中,除托珠单抗以外的抗体靶向的细胞因子是IL-1。在一些实施例中,靶向IL-1的抗体是阿那白滞素。在一些实施例中,除托珠单抗以外的抗体靶向的细胞因子是TNF α 。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用皮质类固醇。在一些实施例中,CRS的治疗包括使用血管加压药。在一些实施例中,CRS的治疗包括插管或机械通气。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用环磷酰胺。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用依那西普。在一些实施例中,CRS的治疗包括向受试者施用左乙拉西坦。在一些实施例中,CRS的治疗包括支持性护理。

[0182] 在一些实施例中,所述方法进一步包括诊断所述受试者的免疫细胞效应子相关的神经毒性(ICANS)。在一些实施例中,根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)的标准作出诊断。在一些实施例中,根据NCI CTCAE标准5.0版作出诊断。在一些实施例中,根据美国移植和细胞疗法学会(ASTCT)共识分级系统作出诊断。在一些实施例中,实施例具有与ICAN一致的神经毒性。表14中提供了用于ICANS诊断的ASTCT共识分级系统的非限制性总结。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用IL-6R抑制剂。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是抗体。在一些实施例中,抗体通过与IL-6R的胞外结构域结合来抑制IL-6R。在一些实施例中,IL-6R抑制剂阻止IL-6与IL-6R的结合。在一些实施例中,IL-6R抑制剂是托珠单抗。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用IL-1抑制剂。在一些实施例中,IL-1抑制剂是抗体。在优选的实施例中,IL-1抑制性抗体是阿那白滞素。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用皮质类固醇。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用左乙拉西坦。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用地塞米松。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用甲基强的松龙琥珀酸钠。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用哌替啶。在一些实施例中,ICANS的治疗包括向受试者施用托珠单抗、阿那白滞素、皮质类固醇、左乙拉西坦、地塞米松、甲基强的松龙琥珀酸钠或哌替啶中的一种或多种或全部。

[0183] 如果在CRS期间疑似并发神经毒性,反之亦然,则所述方法可包括施用:

[0184] • 根据基于本文公开的批准标签的表1和2中CRS和神经毒性级别的更具侵袭性的干预的皮质类固醇

[0185] • 根据本文公开的批准标签的表1中CRS级别的托珠单抗

[0186] • 根据本文公开的批准标签的表2中神经毒性的抗癫痫药物

[0187] 在一些实施例中,所述方法进一步包括诊断所述受试者的血细胞减少。在一些实施例中,血细胞减少包括淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少中的一种或多种或全部。不受理论约束,3级或4级但不是2级或更低级别的淋巴细胞减少症的特征是淋巴细胞计数低于 0.5×10^9 个细胞/升受试者血液样品,3级或4级但不是2级或更低级别的中性粒细胞减少的特征是中性粒细胞计数低于1000个细胞/微升受试者血液样品,而3级或4级但不是2级或更低级别的血小板减少的特征是血小板计数低于50,000个细胞/微升受试者血液

样品。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过75%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过80%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过85%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过90%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过70%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过75%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过80%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过85%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过30%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过34%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过38%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。在一些实施例中, CAR-T细胞施用后超过42%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。

[0188] 一旦将包含表达本文披露的CAR编码核酸序列的宿主细胞或包含本文披露的CAR编码核酸序列的载体的组合物施用于哺乳动物(例如人), 可以通过本领域已知的任何合适的方法测量CAR的生物活性。根据本文披露的方法, CAR与多发性骨髓瘤细胞上的BCMA结合, 并且这些多发性骨髓瘤细胞被破坏。CAR与多发性骨髓瘤细胞表面上的BCMA的结合可以使用本领域已知的任何合适的方法测定, 包括例如ELISA和流式细胞术。CAR破坏多发性骨髓瘤细胞的能力可以使用本领域已知的任何合适的方法来测量, 如在例如Kochenderfer等人, *J. Immunotherapy*, 32(7):689-702(2009), 以及Herman等人*J. Immunological Methods*, 285(1):25-40(2004)中描述的细胞毒性测定法。CAR的生物活性也可通过测定某些细胞因子如CD 107a、IFN γ 、IL-2和TNF的表达来测量。

[0189] 本文所述的方法可用于治疗各种癌症, 包括实体癌和液体癌。在某些实施例中, 这些方法用于治疗多发性骨髓瘤。本文所述的方法可以在辅助治疗或新辅助治疗中用作第一疗法、第二疗法、第三疗法或与本领域已知的其他类型的癌症疗法(如, 化学疗法、手术、辐射、基因疗法、免疫疗法、骨髓移植、干细胞移植、靶向疗法、冷冻疗法、超声疗法、光动力疗法、射频消融等)的组合法。

[0190] 在某些实施例中, 癌症是多发性骨髓瘤。在某些实施例中, 癌症是基于迪里-萨蒙(Durie-Salmon)分期系统的I期、II期或III期、和/或A期或B期多发性骨髓瘤。在某些实施例中, 癌症是基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)公布的国际分期系统的I期、II期或III期多发性骨髓瘤。在一些实施例中, 多发性骨髓瘤是进行性的。

[0191] 在某些实施例中, 受试者接受了包含至少三种先前疗法线的先前治疗。在某些实

施例中, 先前疗法线的中值数为6。在某些实施例中, 先前疗法线包括手术、放射疗法、或自体移植或同种异体移植、或这些治疗的任何组合。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是蛋白酶体抑制剂 (PI)。PI 的非限制性实例包括硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是免疫调节药物 (IMiD)。IMiD 的非限制性实例包括来那度胺、泊马度胺和沙利度胺。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是皮质类固醇。皮质类固醇的非限制性实例包括地塞米松和泼尼松。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是烷化剂。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是蒽环霉素。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是抗CD38抗体。抗CD38抗体的非限制性实例包括达雷木单抗、伊沙妥昔单抗和研究抗体TAK-079。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是埃罗妥珠单抗。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用药物的治疗, 该药物是帕比司他。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用至少一种药物治疗, 所述至少一种药物包含PI、IMiD和抗CD38抗体中的至少一种。在某些实施例中, 至少三种先前疗法线包括用至少一种药物治疗, 所述至少一种药物包含PI、IMiD和烷化剂中的至少一种。在某些实施例中, 受试者在所述至少三种先前疗法线之后复发。在某些实施例中, 多发性骨髓瘤是硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、地塞米松、泼尼松、烷化剂、达雷木单抗、伊沙妥昔单抗、TAK-079、埃罗妥珠单抗和帕比司他中的一种或多种或全部难治性的。在某些实施例中, 多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少两种药物难治性的。在某些实施例中, 难治性多发性骨髓瘤的至少两种药物包含PI和IMiD。在某些实施例中, 多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少三种药物难治性的。在某些实施例中, 多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少四种药物难治性的。在某些实施例中, 至少四种先前疗法线包括用至少一种药物治疗, 所述至少一种药物包含PI、IMiD、抗CD38抗体和烷化剂中的至少一种。在某些实施例中, 多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少五种药物难治性的。

[0192] 在一些实施例中, 受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前具有约10%与约30%之间的骨髓浆细胞。

[0193] 在某些实施例中, 可以进行骨髓抽吸或活检用于临床评估, 或者可以进行骨髓抽吸用于生物标志物评估。在某些实施例中, 可以进行临床分期 (形态学、细胞遗传学和免疫组织化学或免疫荧光或流式细胞术)。在某些实施例中, 可以对骨髓抽吸物的一部分进行免疫表型分析并监测BCMA、CD138阳性多发性骨髓瘤细胞中的检查点配体表达和T细胞上的检查点表达。在某些实施例中, 可以使用骨髓抽吸物DNA的下一代测序 (NGS) 在受试者中监测微量残留病 (MRD)。骨髓抽吸物DNA的NGS是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中, 经由clonoSeq进行NGS。在某些实施例中, 可使用基线骨髓抽吸物来定义骨髓瘤克隆, 并且可使用治疗后样品来评价MRD阴性。在某些实施例中, MRD阴性状态可基于可评估的样品。在某些实施例中, 可评估的样品是通过以下的一种或多种或全部的那些: 校正、质量控制和在特定灵敏度水平下可评估的细胞充分性。在一些实施例中, 灵敏度水平是 10^{-6} 。在某些实施例中, 灵敏度水平是 10^{-6} , 灵敏度水平是 10^{-5} 。在某些实施例中, 灵敏度水平是 10^{-4} 。在某些实施例中, 灵敏度水平是 10^{-3} 。

[0194] 在某些实施例中, 使用基于国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 的反应标准评估受试者对治

疗方法的反应,这些标准总结在表6中。在某些实施例中,可将反应分类为严格的完全反应(sCR)。在某些实施例中,可将反应分类为完全反应(CR),其比严格的完全反应(sCR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为非常好的部分反应(VGPR),其比完全反应(CR)更差。在某些实施例中,可将反应分类为部分反应(PR),其比非常好的部分反应(VGPR)差。在某些实施例中,可将反应分类为最小反应(MR),其比部分反应(PR)差。在某些实施例中,可将反应分类为疾病稳定(SD),其比最小反应(MR)差。在某些实施例中,可将反应分类为疾病进展(PD),其比疾病稳定更差。

[0195] 在某些实施例中,用于评估基于国际骨髓瘤工作组(IMWG)的反应标准的测试是血清和尿液中的骨髓瘤蛋白(M-蛋白)测量、针对白蛋白校正的血清钙、骨髓检查、骨骼调查和髓外浆细胞瘤的文件记录。

[0196] 用于血液和尿液中M-蛋白测量的测试的非限制性实例是本领域普通技术人员已知的,并且包含血清定量Ig、血清蛋白电泳(SPEP)、血清免疫固定电泳、血清FLC测定、24小时尿液M蛋白电泳定量(UPEP)、尿液免疫固定电泳和血清 β 2-微球蛋白。

[0197] 计算血液样品中针对白蛋白校正的血清钙用于检测高钙血症是本领域普通技术人员已知的。不希望受理论束缚,钙与白蛋白结合并且只有未结合(游离)的钙具有生物活性;因此,必须针对异常白蛋白水平调节血清钙水平(“校正的血清钙”)。

[0198] 在某些实施例中,可进行颅骨、整个脊柱、骨盆、胸部、肱骨、股骨和任何其他骨骼中的任一者或全部的骨骼调查,并在不使用IV造影的情况下通过X线照相术(“X射线”)或低剂量计算机断层摄影术(CT)诊断质量扫描进行评价,这两者是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,在施用T细胞之后和在确认疾病进展之前,无论是否有基于症状的临床指示,可以局部进行X射线或CT扫描以记录反应或进展。在某些实施例中,磁共振成像(MRI)可用于评价骨疾病,但不取代骨骼调查。MRI是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,如果除完整的骨骼调查外,在筛选时使用放射性核素骨扫描,则可使用两种方法来记录疾病状态。放射性核素骨扫描是本领域普通技术人员已知的。在某些实施例中,放射性核素骨扫描和完整的骨骼调查可以同时进行。在某些实施例中,放射性核素骨扫描可能不取代完整的骨骼调查。在某些实施例中,如果受试者因骨变化而出现由疼痛症状所表现的疾病进展,则可以根据受试者经历的症状,通过骨骼调查或其他放射照相来记录疾病进展。

[0199] 在某些实施例中,可通过临床检查或MRI来记录髓外浆细胞瘤。在某些实施例中,如果没有使用IV造影的禁忌症,可以通过CT扫描记录髓外浆细胞瘤。在某些实施例中,如果CT部分具有足够的诊断质量,可以通过正电子发射断层摄影(PET)扫描和CT扫描的融合来记录髓外浆细胞瘤。在某些实施例中,可以每4周一次对受试者进行髓外疾病的可测量部位的局部评估、测量或评价,直到发展出确诊的CR或确诊的疾病进展。在某些实施例中,可以每12周进行一次髓外浆细胞瘤的评价。

[0200] 在某些实施例中,为了符合VGPR或PR或MR,现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和可分别减少超过90%或至少50%。在某些实施例中,为了符合疾病进展,现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和必须增加至少50%,或在短轴上>1cm的先前病灶的最长直径必须增加至少50%,或必须已发展出新的浆细胞瘤。在某些实施例中,当并非所有存在的髓外浆细胞瘤皆经报道时,为了符合疾病进展,经报道的浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和已增加了至少50%。在某些实施例中,如果研究治疗干扰免疫固定测定,CR可定义为免疫固定时

与多发性骨髓瘤相关的原始M蛋白消失。

[0201] 在某些实施例中,根据疾病负荷或肿瘤负荷的变化评估受试者对治疗方法的反应。疾病负荷或肿瘤负荷代表受试者中可测量疾病的类型。在一些实施例中,可以根据治疗后副蛋白水平的变化来评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,副蛋白是血清中的M-蛋白。在一些实施例中,副蛋白是血清中的M-蛋白。在一些实施例中,根据受累的和未受累的游离轻链(dFLC)之间的差异来评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,肿瘤负荷的变化是根据相对于基线的最大副蛋白减少来评估的,即相对于CAR-T细胞施用之前。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于28天的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于1个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于3个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于6个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于9个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。在一些实施例中,在施用CAR-T细胞后大于或等于12个月的中值随访时间评估肿瘤负荷的变化。

[0202] 在某些实施例中,通过经由第二剂量的CAR-T细胞的第二静脉输注的施用来再次治疗受试者。在某些实施例中,再治疗剂量包括 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个CAR-T细胞/千克受试者质量。在某些实施例中,再治疗剂量包括约 0.75×10^5 个CAR-T细胞/千克受试者质量。在某些实施例中,受试者在首次输注CAR-T细胞后于最小反应或更好反应的最佳反应后展现疾病进展时经再治疗。在某些实施例中,CAR-T细胞的首次输注和疾病进展的检测之间的时间包含至少六个月。

[0203] 在一方面,提供了一种治疗患有多发性骨髓瘤的受试者的方法,所述方法包括经由单次静脉输注向所述受试者施用包含治疗有效数量的包含嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物,以向所述受试者递送一定剂量的表达CAR的T细胞(CAR-T细胞)。

[0204] 在一些实施例中,受试者接受了包含至少三种先前疗法线的先前治疗。在一些实施例中,所述至少三种先前疗法线包括用至少一种药物治疗,所述至少一种药物包含PI、IMiD和抗CD38抗体中的至少一种。在一些实施例中,受试者在所述至少三种先前疗法线之后复发。

[0205] 在一些实施例中,多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少两种药物难治性的。在一些实施例中,难治性受试者的所述至少两种药物包含PI和IMiD。在一些实施例中,多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少三种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少四种药物难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤在所述至少三种先前疗法线后是至少五种药物难治性的。

[0206] 在一些实施例中,受试者年龄大于65岁。在一些实施例中,受试者是黑人或非裔美国人。在一些实施例中,受试者接受了3种先前疗法线。在一些实施例中,受试者接受了至少4种先前疗法线。在一些实施例中,多发性骨髓瘤或受试者对三类药物是难治性的,即多发性骨髓瘤或受试者是三类难治性的。在一些实施例中,多发性骨髓瘤或受试者对五类药物(medicaments或drug)是难治性的,即多发性骨髓瘤或受试者是五类药物难治性的。在一些实施例中,受试者具有标准风险细胞遗传学。在一些实施例中,受试者具有高风险细胞遗传学。在一些实施例中,受试者或多发性骨髓瘤已被表征为根据国际分期系统的III期。在一

些实施例中,受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前具有约10%与约30%之间的骨髓浆细胞。在一些实施例中,受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前具有约31%与约59%之间的骨髓浆细胞。在一些实施例中,受试者在所述CAR-T细胞的所述施用之前具有约60%与约100%之间的骨髓浆细胞。在一些实施例中,受试者在肿瘤中的BCMA表达低于多发性骨髓瘤患者群体或任何随机选择的群体中的中值。在一些实施例中,受试者在肿瘤中的BCMA表达大于或等于多发性骨髓瘤患者群体或任何随机选择的群体中的中值。在一些实施例中,浆细胞瘤存在于受试者中。在一些实施例中,浆细胞瘤是基于骨的。在一些实施例中,浆细胞瘤是髓外的。在一些实施例中,浆细胞瘤是基于骨的和髓外的。

[0207] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少约1%与约100%之间、约60%与约100%之间、约65%与约100%之间、约70%与约100%之间、约75%与约100%之间、约80%与约100%之间、约85%与约100%之间、约90%与约100%之间、约92%与约100%之间、约95%与约100%之间、约96%与约100%之间、约97%与约100%之间、约98%与约100%之间、或约99%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少约100%的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约100%之间的比率下有效地获得减少约1%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约100%之间的比率下有效地获得减少约60%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约92%之间的比率下有效地获得减少约65%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约88%之间的比率下有效地获得减少约70%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约88%之间的比率下有效地获得减少约90%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约88%之间的比率下有效地获得减少约95%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约88%之间的比率下有效地获得减少约99%与约100%之间的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在受试者中在约1%与约83%之间的比率下有效地获得减少约100%的肿瘤负荷。

[0208] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态或维持所述微量残留病(MRD)状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-6} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-5} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-4} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-3} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,当在骨髓中评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评估的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中获得在所述CAR-T细胞的所述施用后约28天或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后约2个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后约3个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后约6个月或更长时间、所述CAR-T细胞的所述施用后约9个月或更长时间、或所述CAR-T细胞的所述施用后约12个月或更长时间的随访时间在骨髓中评估的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述微量残留病(MRD)阴性状态在所述CAR-T细胞的所述

输注后约28天与约179天之间的第一次随访时间获得。

[0209] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地维持首次获得的微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-5} 的灵敏度水平有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-6} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-4} 的灵敏度水平有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-3} 的灵敏度水平有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用可评估的骨髓样品进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中,当使用骨髓DNA进行评估时,治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中维持在所述CAR-T细胞的所述施用后约29天与约359天之间、所述CAR-T细胞的所述施用后约29天与约9个月之间、所述CAR-T细胞的所述施用后约29天与约6个月之间、所述CAR-T细胞的所述施用后约29天与约3个月之间、或所述CAR-T细胞的所述施用后约29天与约2个月之间的第二随访时间在骨髓中评估的所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中维持在所述CAR-T细胞的所述输注后约180天与约359天之间的第二随访时间在骨髓中评估的所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法有效地在所述受试者中维持在所述CAR-T细胞的所述输注后约360天与约539天之间的第二随访时间在骨髓中评估的所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0210] 在某些实施例中,通过评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-6} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-5} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-4} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-3} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约359天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约9个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约6个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约29天之间的中值随访时间评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约44%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述施用后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约55%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约65%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约57%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约76%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约47%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约58%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约68%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约29%或更低的比率,在所述CAR-

T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约39%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约50%或更低的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约44%与约65%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约57%与约76%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约47%与约68%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约29%与约50%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述施用后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约55%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-4} 的灵敏度阈值水平以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平以约58%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-6} 的灵敏度阈值水平以约39%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0211] 在某些实施例中,通过评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-6} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-5} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-4} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-3} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过在施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约359天之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约9个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约6个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约3个月之间、施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约2个月之间、或施用CAR-T细胞与施用CAR-T细胞后约29天之间的中值随访时间评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约83%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约93%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约98%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约82%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约92%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约97%或更低的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约83%与约98%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约82%与约97%之间的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施

例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约93%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在具有可评估样品的受试者中以约92%的比率有效地获得所述微量残留病(MRD)阴性状态。

[0212] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后在受试者中有效地获得至少一种反应,其中所述至少一种反应按从好到差的顺序包含严格的完全反应、完全反应、非常好的部分反应、部分反应或最小反应。

[0213] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天或更长时间、约29天或更长时间、约42天或更长时间、约89天或更长时间、或约321天或更长时间内有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约321天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约89天之间的时间之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约42天之前有效地获得首次反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约29天之前有效地获得首次反应。

[0214] 在某些实施例中,通过评价具有严格的完全反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有完全反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有非常好的部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有最小反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0215] 在一些实施例中,所述方法有效地获得最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一个的最佳反应,即最小反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得最小反应或更好反应的最佳反应的比率称为临床受益率。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约91%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约99%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约93%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约98%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约100%或更低的比率有效地获得最小反应或更好反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约91%与约99%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约93%与约100%之间的比率有效地获得最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约98%的比率有效地获得最小反应、部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。

[0216] 在一些实施例中,所述方法有效地获得部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一个的最佳反应,即部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,将所述方法有效地获得部分反应或更好反应的最佳反应的比率称为总生存率或总体

反应率。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约91%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约99%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约93%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约97%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约100%或更低的比率有效地获得部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约91%与约99%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约93%与约100%之间的比率有效地获得部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约97%的比率有效地获得部分反应、非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。

[0217] 在一些实施例中,所述方法有效地获得非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一个的最佳反应,即非常好的部分反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约86%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约93%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约97%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约88%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约95%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约98%或更低的比率有效地获得非常好的部分反应或更好反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约86%与约97%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约88%与约98%之间的比率有效地获得非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约93%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约95%的比率有效地获得非常好的部分反应、完全反应或严格的完全反应中的任一种的所述最佳反应。

[0218] 在一些实施例中,所述方法有效地获得完全反应或严格的完全反应的最佳反应,即完全反应或更好反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约57%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约76%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约73%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约83%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约89%或更低的比率有效地获得完全反应或更好反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约57%与约76%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约73%与约89%之间的比率有效地获得完全反应或严格的完全反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12

个月的随访时间以约67%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约83%的比率有效地获得完全反应或严格的完全反应的所述最佳反应。

[0219] 在一些实施例中,所述方法有效地获得严格的完全反应的最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约57%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约76%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约73%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约83%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约89%或更低的比率有效地获得严格的完全反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约57%与约76%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约73%与约89%之间的比率有效地获得严格的完全反应的所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约83%的比率有效地获得严格的完全反应的所述最佳反应。

[0220] 在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天或更长时间、78天或更长时间、153天或更长时间、293天或更长时间、或约534天或更长时间内有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约534天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约27天与约293天之间的时间之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约153天之前有效地获得所述最佳反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约78天之前有效地获得所述最佳反应。

[0221] 在一些实施例中,所述方法在所述首次反应的时间和所述CAR-T细胞的所述输注后约180天之间,在所述首次反应的时间和所述CAR-T细胞的所述输注后约357天之间,在所述首次反应的时间和所述CAR-T细胞的所述输注后约606天之间,或在所述首次反应的时间和所述CAR-T细胞的所述输注后约654天之间的随访时间有效地维持受试者的反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约77%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约85%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约91%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约63%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约74%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约81%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约56%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约67%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约75%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约52%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约63%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约72%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约48%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约60%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约

70%或更低的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约77%与约91%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约63%与约81%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约56%与约75%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约52%与约72%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约48%与约70%之间的比率有效地维持反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约85%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约74%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约63%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约60%的比率有效地维持反应。

[0222] 在一些实施例中,其中所述方法有效地在所述受试者中获得在所述CAR-T细胞的所述施用时间与所述CAR-T细胞的所述施用后约3个月之间,以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平在骨髓中评估的微量残留病(MRD)阴性状态。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约25%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约34%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约44%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约33%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约43%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约54%或更低的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约25%与约44%之间的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约33%与约54%之间的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格完全反应。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约34%的比率或在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约43%的比率有效地获得微量残留病(MRD)阴性完全反应或微量残留病(MRD)阴性严格完全反应。

[0223] 在一些实施例中,所述方法有效地获得受试者的无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注与所述CAR-T细胞的所述输注后约209天之间、在所述CAR-T细胞的所述输注与所述CAR-T细胞的所述输注后约386天之间、在所述CAR-T细胞的所述输注与所述CAR-T细胞的所述输注后约632天之间或在所述CAR-T细胞的所述输注与所述CAR-T细胞的所述输注后约684天之间的时间有效地获得受试者的所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约79%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约88%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约93%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约76%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约84%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约57%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约67%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约75%或更低的比率,在

所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约57%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约67%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约75%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约49%或更低的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约61%或更低的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约70%或更低的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约79%与约93%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约67%与约84%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约57%与约75%之间的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约57%与约75%之间的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约49%与约70%之间的比率有效地获得所述无进展存活。在一些实施例中,所述方法在所述CAR-T细胞的所述输注后约6个月的随访时间以约88%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约12个月的随访时间以约76%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约18个月的随访时间以约67%的比率,在所述CAR-T细胞的所述输注后约21个月的随访时间以约67%的比率,或在所述CAR-T细胞的所述输注后约24个月的随访时间以约61%的比率有效地获得所述无进展存活。

[0224] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述输注后超过约1天治疗所述受试者的细胞因子释放综合征。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述细胞因子释放综合征后约1、3、4、6、16或97天的时间有效地获得所述细胞因子释放综合征约1%与约99%之间的恢复率。

[0225] 在一些实施例中,所述方法进一步包括在所述CAR-T细胞的所述输注后超过约3天治疗所述受试者的免疫效应细胞相关的神经毒性。在一些实施例中,所述方法在首次观察到所述免疫效应细胞相关的神经毒性后约1、4、5、8、12或16天的时间有效地获得所述免疫效应细胞相关的神经毒性约1%与约17%之间的恢复率。

[0226] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于90%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于91%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于92%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于93%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于94%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于95%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于96%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于97%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于98%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在大于99%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。在某些实施例中,治疗方法在100%的受试者中有效地获得减少的肿瘤负荷。

[0227] 在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态或维持所述微量残留病(MRD)状态。在某些实施例中,治疗方法在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-6} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病(MRD)阴性状态。在某些实施例中,治疗方法以 10^{-5} 的灵敏度水平在受试者中

有效地获得微量残留病 (MRD) 阴性状态。在某些实施例中, 治疗方法以 10^{-4} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病 (MRD) 阴性状态。在某些实施例中, 治疗方法以 10^{-3} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病 (MRD) 阴性状态。在某些实施例中, 当在骨髓中评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当使用可评估的骨髓样品进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当使用骨髓DNA进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于28天的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于1个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于3个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于6个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于9个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于12个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地获得MRD阴性状态。

[0228] 在某些实施例中, 治疗方法在受试者中有效地维持首次获得的微量残留病 (MRD) 阴性状态。在某些实施例中, 治疗方法以 10^{-5} 的灵敏度水平有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 治疗方法以 10^{-6} 的灵敏度水平在受试者中有效地获得微量残留病 (MRD) 阴性状态。在某些实施例中, 治疗方法以 10^{-4} 的灵敏度水平有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 治疗方法以 10^{-3} 的灵敏度水平有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当使用骨髓样品进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当使用可评估的骨髓样品进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当使用骨髓DNA进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于1个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于3个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于6个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于9个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。在某些实施例中, 当在施用CAR-T细胞后大于或等于12个月的随访时间进行评估时, 治疗方法有效地维持MRD阴性状态。

[0229] 在某些实施例中, 通过评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过以 10^{-6} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过以 10^{-5} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过以 10^{-4} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过以 10^{-3} 的灵敏度水平评价具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于28天的中值随访时间具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于1个月的中值随访时间具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中, 通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于3个月的中值随访时间具有MRD阴性状态

的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于6个月的中值随访时间具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于9个月的中值随访时间具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于12个月的中值随访时间具有MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0230] 在某些实施例中,通过评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-6} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-5} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-4} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过以 10^{-3} 的灵敏度水平评价具有可评价的骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于28天的中值随访时间具有可评价骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于1个月的中值随访时间具有可评价骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于3个月的中值随访时间具有可评价骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于6个月的中值随访时间具有可评价骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于9个月的中值随访时间具有可评价骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价在施用CAR-T细胞后大于或等于12个月的中值随访时间具有可评价骨髓和MRD阴性状态的受试者的比例来评估治疗方法的功效。

[0231] 在某些实施例中,通过评价具有严格的完全反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有完全反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有非常好的部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,通过评价具有部分反应或更好反应的受试者的比例来评估治疗方法的功效。在某些实施例中,使用总体反应率评估治疗方法的功效。在一些实施例中,总体反应率是具有部分反应或更好反应的受试者的比例。

[0232] 在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于39%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于44%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于49%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于54%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于59%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于64%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于69%的微量残留病(MRD)阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于74%的微量残留

病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于70%的微量残留病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法在可评估骨髓中以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于75%的微量残留病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法在可评估骨髓中以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于80%的微量残留病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法在可评估骨髓中以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于85%的微量残留病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法在可评估骨髓中以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于90%的微量残留病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法在可评估骨髓中以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得大于95%的微量残留病 (MRD) 阴性率。在某些实施例中,所述方法在可评估骨髓中以 10^{-5} 的灵敏度阈值水平有效地获得100%的微量残留病 (MRD) 阴性率。

[0233] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于90%的总体反应率。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于91%的总体反应率。在某些实施例中,该方法有效地获得大于93%的总体反应率。在某些实施例中,该方法有效地获得大于95%的总体反应率。在某些实施例中,该方法有效地获得大于97%的总体反应率。在某些实施例中,该方法有效地获得大于99%的总体反应率。在一些实施例中,该方法有效地获得100%的总体反应率。在某些实施例中,在所述CAR-T细胞的所述输注后至少6个月的中值随访时间评估总体反应率。在某些实施例中,在所述CAR-T细胞的所述输注后至少12个月的中值随访时间评估总体反应率。

[0234] 在某些实施例中,超过70%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过72%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过74%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过76%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过78%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过80%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过82%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过84%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过86%的受试者在施用CAR-T细胞后9个月时对治疗方法有反应。

[0235] 在某些实施例中,超过54%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过58%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过62%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过66%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过70%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过74%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。在某些实施例中,超过78%的反应受试者在施用CAR-T细胞后12个月时对治疗方法有反应。

[0236] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月或15个月的反应持续时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于12.4个月的反应持续时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于15.9个月的反应持续时间。

[0237] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于9个月、10个月、11个月、12个月、13个月、14个月或15个月的中值反应持续时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于12.4

个月的中值反应持续时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于15.9个月的中值反应持续时间。

[0238] 在某些实施例中,治疗方法在大于60%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于61%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于62%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于63%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于64%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于65%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于66%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于67%的受试者中有效地获得完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于1个月评估到完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于3个月评估到完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于6个月评估到完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于9个月评估到完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于12个月评估到完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于15个月评估到完全反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后超过15个月评估到完全反应或更好反应。

[0239] 在某些实施例中,治疗方法在大于85%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于86%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于87%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于88%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于89%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于90%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于91%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,治疗方法在大于92%的受试者中有效地获得非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于1个月评估到非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于3个月评估到非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于6个月评估到非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于9个月评估到非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于12个月评估到非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后小于15个月评估到非常好的部分反应或更好反应。在某些实施例中,在施用CAR-T细胞后超过15个月评估到非常好的部分反应或更好反应。

[0240] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于1.15个月的首次反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于1.10个月的首次反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于1.05个月的首次反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于1.00个月的首次反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于0.95个月的首次反应的中值时间。

[0241] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于2.96个月的最佳反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于2.86个月的最佳反应的中值时间。在某些实施例中,

中,治疗方法有效地获得小于2.76个月的最佳反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于2.66个月的最佳反应的中值时间。在某些实施例中,治疗方法有效地获得小于2.56个月的最佳反应的中值时间。

[0242] 在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于80%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于82%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于85%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于87%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于90%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于92%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于95%的总生存率。

[0243] 在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于80%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于83%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于86%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于89%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于92%的总生存率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于93%的总生存率。

[0244] 在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于70%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于72%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于75%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于77%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于80%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于82%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于85%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后9个月时有效地获得大于或等于87%的无进展存活率。

[0245] 在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于66%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于69%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于72%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于76%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于80%的无进展存活率。在某些实施例中,该方法在施用CAR-T细胞后12个月时有效地获得大于84%的无进展存活率。

[0246] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于86%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于88%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于90%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于92%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于94%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于96%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。

受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于98%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于99%的从细胞因子释放综合征中恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得100%的从细胞因子释放综合征恢复的受试者。

[0247] 在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于90%的从免疫效应细胞相关的神经毒性(如果有的话)恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于92%的从免疫效应细胞相关的神经毒性(如果有的话)恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于94%的从免疫效应细胞相关的神经毒性(如果有的话)恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于96%的从免疫效应细胞相关的神经毒性(如果有的话)恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得大于98%的从免疫效应细胞相关的神经毒性(如果有的话)恢复的受试者。在某些实施例中,治疗方法有效地获得100%的从免疫效应细胞相关的神经毒性(如果有的话)恢复的受试者。

[0248] 在一些实施例中,所述方法进一步包括诊断所述受试者的血细胞减少。在一些实施例中,血细胞减少包括淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少中的一种或多种或全部。不受理论约束,3级或4级但不是2级或更低级别的淋巴细胞减少症的特征是淋巴细胞计数低于 0.5×10^9 个细胞/升受试者血液样品,3级或4级但不是2级或更低级别的中性粒细胞减少的特征是中性粒细胞计数低于1000个细胞/微升受试者血液样品,而3级或4级但不是2级或更低级别的血小板减少的特征是血小板计数低于50,000个细胞/微升受试者血液样品。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过75%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过80%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过85%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过90%的3级或4级淋巴细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的淋巴细胞减少症。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过70%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过75%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过80%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过85%的3级或4级中性粒细胞减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的中性粒细胞减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过30%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过34%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过38%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。在一些实施例中,CAR-T细胞施用后超过42%的3级或4级血小板减少症受试者在CAR-T细胞施用后60天恢复到2级或更低级别的血小板减少。

[0249] 在某些实施例中,通过经由第二剂量的CAR-T细胞的第二静脉输注的施用来再次

治疗受试者。在某些实施例中,再治疗剂量包括 1.0×10^5 至 5.0×10^6 个CAR-T细胞/千克受试者质量。在某些实施例中,再治疗剂量包括约 0.75×10^5 个CAR-T细胞/千克受试者质量。在某些实施例中,受试者在首次输注CAR-T细胞后于最小反应或更好反应的最佳反应后展现疾病进展时经再治疗。在某些实施例中,CAR-T细胞的首次输注和疾病进展的检测之间的时间包含至少六个月。

[0250] 套件(试剂盒)和制品

[0251] 本文所述的任何组合物可包含在套件中。在一些实施例中,在套件中提供工程化的永生化CAR-T细胞,该套件还可以包括适于扩增细胞的试剂,例如培养基。

[0252] 在非限制性实例中,嵌合受体表达构建体、一种或多种用于产生嵌合受体表达构建体的试剂、用于转染表达构建体的细胞、和/或一种或多种用以获得用于转染表达构建体的永生化T细胞的仪器(这样的仪器可以是注射器、移液管、镊子和/或任何这样的医学上批准的装置)。

[0253] 在一些方面,套件包含用于细胞电穿孔的试剂或装置。

[0254] 在一些实施例中,套件包含人工抗原呈递细胞。

[0255] 套件可包含一种或多种适当等分的本公开的组合物或用于生成本公开的组合物的试剂。套件的组分可以以水性介质或冻干形式包装。套件的容器装置可以包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶子、注射器或其他容器装置(组分可以放置并且优选适当地等分至其中)。在套件中存在多于一种组分的情况下,套件通常还将含有第二、第三或其他另外容器,另外组分可单独置于其中。然而,组分的各种组合可以包含在小瓶中。本公开的套件通常还将包括一种用于将嵌合受体构建体和任何其他试剂容器容纳在封闭限制中用于商业销售的装置。这样的容器可包括例如其中保留有所期望的小瓶的注射或吹塑塑料容器。

[0256] 经批准的药物产品

[0257] 本公开还提供了用于治疗复发性或难治性的多发性骨髓瘤成年患者的方法,其包括以在经批准的药物的药物产品标签中和/或在本文所述的施用和/或治疗方案中所述的量和方式向所述患者施用包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物产品。

[0258] 本公开进一步涉及一种包含西达基奥仑赛混悬液的药物产品,其中所述药物产品被包装,并且其中所述包装包括标签,所述标签将西达基奥仑赛混悬液标识为经批准的的药物产品,用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0259] 本公开还提供了销售包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物的方法,所述方法包括销售经批准的的药物产品,其中经批准的的药物产品的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0260] 在一些实施例中,销售方法包括销售包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的的药物产品的生物仿制药的方法,所述方法包括销售生物仿制药,其中生物仿制药的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0261] 本公开还提供了许诺销售包含西达基奥仑赛混悬液的药物的方法,所述方法

包括许诺销售这样的药物产品,其中这样的药物产品的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0262] 在一些实施例中,许诺销售的方法包括许诺销售包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物的生物仿制药的方法,所述方法包括许诺销售生物仿制药,其中生物仿制药的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0263] 本文所用的术语“出售”或“销售”是指将药物产品,例如药物组合物或剂型,从卖方转移到买方。

[0264] 本文所用的术语“许诺销售”是指卖方向买方出售药物产品的提议,例如药物组合物或剂型。这些方法包括许诺销售药物产品。

[0265] 术语“药物产品”是指含有已被政府当局批准上市的活性药物成分的产品,例如食品和药物管理局或其他国家的类似当局。

[0266] “标签”或“药物产品标签”是指提供给患者的信息,其提供了关于药物产品的相关信息。这样的信息包括但不限于以下一项或多项:药物产品的描述、临床药理学、适应症(药物产品的用途)、禁忌症(谁不应服用该药物产品)、警告、预防措施、不良事件(副作用)、药物滥用和依赖、剂量和施用、妊娠期使用、哺乳期母亲使用、儿童和老年患者使用、药物产品的供应方式、患者的安全信息或其任何组合。在某些实施例中,标签或药物产品标签标识西达基奥仑赛混悬液,并提供其用于需要BCMA CAR T细胞的患者的说明书。在进一步的实施例中,标签或药物产品标签标识西达基奥仑赛混悬液,并提供其用于需要BCMA CAR T细胞的患者的说明书。

[0267] 术语“参考产品”是指与所提出的生物仿制药产品进行比较的FDA批准的生物产品(经批准的药物产品)。除其他外,参考产品的批准基于安全性和有效性数据的完整补充。将提出的生物仿制药产品与参考产品进行比较和评估,以确保该产品高度相似且没有临床意义的差异。

[0268] “生物仿制药”是一种与现有的FDA批准的参考产品(经批准的药物产品)高度相似且没有临床意义差异的生物产品。通过广泛分析(即表征)参考产品和提出的生物仿制药的结构和功能,并比较产品的特性,如纯度、化学特性和生物活性,可以证明生物仿制药与参考产品高度相似。参考产品与提出的生物仿制药产品在临床非活性成分方面的微小差异(例如,与参考产品中使用的稳定剂或缓冲液相比,存在微小差异)是可以接受的。FDA会仔细评估提出的生物仿制药产品与参考产品之间的任何差异,以确保生物仿制药符合FDA的高批准标准。在生物产品的制造过程中,无论产品是生物仿制药还是参考产品,预计都会有轻微差异(即可接受的产品内变化)。制造商还必须证明其提出的生物仿制药产品在安全性、纯度和效力(安全性和有效性)方面与参考产品没有临床意义的差异,这通常通过人体药代动力学(暴露)和药效学(反应)研究、临床免疫原性评估以及(如果需要)额外的临床研究来证明。

[0269] 提出的生物仿制药产品的制造商生成数据,将提出的产品与FDA批准的参考产品进行比较,以证明生物相似性。生物仿制药产品申请必须包括证明与参考产品具有生物相似性的数据,其中包括来自以下方面的数据:

[0270] -分析研究表明,尽管临床无活性成分存在细微差异,但生物产品与参考产品高度相似;

[0271] -动物研究,包括毒性评估;以及

[0272] -一项或多项临床研究,足以证明提出的生物仿制药产品在参考产品获得许可的一种或多种适应症中的安全性、纯度和效力,通常包括评估免疫原性、药代动力学(PK),以及在某些情况下药效学(PD),还可能包括比较临床研究。

[0273] 并非生成与参考产品相同的完整非临床和临床数据,证明其提出的生物仿制药与FDA批准的参考产品高度相似且无临床意义差异的制造商可能部分依赖于FDA先前对参考产品批准的安全性和有效性的确定。因此,生物仿制药制造商可能不需要进行那么多的临床试验。

[0274] 本文还公开了供应、储存和处理包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物的方法。包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物产品提供在一个含有5%DMSO中的冷冻西达基奥仑赛混悬液的输液袋中,作为:在输液袋和金属盒中70mL混悬液(NDC 57894-111-01)或在输液袋和金属盒中30mL混悬液(NDC 57894-111-02)。每个输液袋都单独包装在铝制冷冻盒中。输液袋在-120°C以下储存和运输,例如,在液氮气相中低温储存的容器中,经批准的药物产品储存在包含保护输液袋的盒的原始包装中。在一些实施例中,从白细胞分离术到产品可用性的时间可以是27至66天。在一些实施例中,从白细胞分离术到产品可用性的时间可以是32天。

[0275] 以下示例性实施例旨在纯粹作为本公开的示例,因此不应被视为以任何方式限制本公开。

[0276] 示例性实施例

[0277] 1.一种治疗受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用一定剂量的包含含有嵌合抗原受体(CAR)的T细胞的组合物的单次输注,

[0278] 其中所述CAR包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0279] 其中所述剂量包含 0.5×10^6 至 1.0×10^6 个T细胞/kg受试者体重;并且

[0280] 其中所述方法包括在约20°C至25°C的温度下在约2.5小时内完成对所述受试者施用所述剂量的T细胞。

[0281] 2.如实施例1所述的方法,其中所述受试者患有复发性或难治性多发性骨髓瘤,其接受过多种先前疗法线,并且其中任选地,所述受试者接受过三种或更多种先前疗法线。

[0282] 3.如实施例1或2所述的方法,其中所述受试者接受过四种或更多种先前疗法线。

[0283] 4.如实施例2或3所述的方法,其中所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0284] 5.如实施例1-4中任一项所述的方法,其中所述T细胞为自体T细胞。

[0285] 6.如实施例1-5中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用淋巴清除化疗方案。

[0286] 7.如实施例6所述的方法,其中所述淋巴清除化疗方案包括向所述受试者施用环磷酰胺和氟达拉滨。

[0287] 8.如实施例7所述的方法,其中所述淋巴清除化疗方案包括向所述受试者静脉施用环磷酰胺和氟达拉滨。

- [0288] 9. 如实施例8所述的方法,其中所述淋巴清除化疗方案包括每天向所述受试者静脉施用约300mg/m²剂量的环磷酰胺和30mg/m²剂量的氟达拉滨。
- [0289] 10. 如实施例6-9中任一项所述的方法,其中所述淋巴清除化疗方案为约3天。
- [0290] 11. 如实施例6-10中任一项所述的方法,其中所述方法包括在向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用所述淋巴清除化疗方案至少约2-4天。
- [0291] 12. 如实施例1-11中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用预先用药至多60分钟,并且其中所述预先用药包含退热药和抗组胺药。
- [0292] 13. 如实施例12所述的方法,其中所述方法包括在向所述受试者施用所述T细胞之前向所述受试者施用所述预先用药约30-60分钟。
- [0293] 14. 如实施例12或13所述的方法,其中所述退热药包含扑热息痛或对乙酰氨基酚。
- [0294] 15. 如实施例14所述的方法,其中所述退热药包含约650mg-1000mg剂量的对乙酰氨基酚。
- [0295] 16. 如实施例12-15中任一项所述的方法,其中所述抗组胺药包含苯海拉明。
- [0296] 17. 如实施例16所述的方法,其中所述苯海拉明的剂量为约25mg-50mg或等剂量。
- [0297] 18. 如实施例12-17中任一项所述的方法,其中所述预先用药是口服或静脉施用。
- [0298] 19. 如实施例12-18中任一项所述的方法,其中所述预先用药不包含全身皮质类固醇。
- [0299] 20. 如实施例1-19中任一项所述的方法,其中所述方法包括在施用前解冻所述剂量的T细胞,其中所述解冻在不超过约15分钟内完成。
- [0300] 21. 如实施例20所述的方法,其中在约37°C±2°C的温度下解冻所述剂量的T细胞。
- [0301] 22. 如实施例1-21中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在施用所述剂量的T细胞后治疗所述受试者的细胞因子释放综合征(CRS)。
- [0302] 23. 如实施例22所述的方法,其中CRS包括发烧、发热、低血压、天冬氨酸转氨酶升高、发冷、丙氨酸转氨酶升高、窦性心动过速、高胆红素血症、缺氧、呼吸衰竭、急性肾损伤、弥散性血管内凝血和出血(例如腹膜后、脑内或胃肠道出血)、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)、巨噬细胞活化综合征(MAS)、心绞痛、室上性和室性心动过速、不适、肌痛、C反应蛋白增加、铁蛋白、血碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转移酶、器官毒性或其任何组合。
- [0303] 24. 如实施例22或23所述的方法,其中治疗所述受试者的CRS包括向所述受试者施用抗细胞因子剂或皮质类固醇。
- [0304] 25. 如实施例24所述的方法,其中所述抗细胞因子剂包括靶向细胞因子的单克隆抗体。
- [0305] 26. 如实施例25所述的方法,其中所述靶向细胞因子的单克隆抗体为IL-6R抑制剂。
- [0306] 27. 如实施例26所述的方法,其中所述IL-6R抑制剂为托珠单抗。
- [0307] 28. 如实施例27所述的方法,其中所述方法包括在约1小时内以约8mg/kg的剂量静脉施用托珠单抗。
- [0308] 29. 如实施例28所述的方法,其中所述托珠单抗的剂量不超过约800mg。
- [0309] 30. 如实施例28或29所述的方法,其中所述托珠单抗的剂量在24小时内不超过3

剂。

[0310] 31. 如实施例28-30中任一项所述的方法,其中所述托珠单抗的剂量总共不超过4剂。

[0311] 32. 如实施例24所述的方法,其中所述抗细胞因子剂进一步包含除托珠单抗以外的抗细胞因子剂。

[0312] 33. 如实施例24所述的方法,其中所述抗细胞因子剂进一步包含除托珠单抗以外的靶向细胞因子的单克隆抗体。

[0313] 34. 如实施例24-33中任一项所述的方法,其中所述皮质类固醇包含地塞米松或甲泼尼龙。

[0314] 35. 如实施例34所述的方法,其中所述皮质类固醇为地塞米松。

[0315] 36. 如实施例35所述的方法,其中所述方法包括约每12-24小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松。

[0316] 37. 如实施例36所述的方法,其中所述方法包括约每12小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松。

[0317] 38. 如实施例35所述的方法,其中所述方法包括约每6-12小时向所述受试者静脉施用约20mg剂量的地塞米松。

[0318] 39. 如实施例38所述的方法,其中所述方法包括约每6小时向所述受试者静脉施用约20mg剂量的地塞米松。

[0319] 40. 如实施例34所述的方法,其中所述皮质类固醇为甲泼尼龙。

[0320] 41. 如实施例40所述的方法,其中所述方法包括约每12小时向所述受试者静脉施用约2mg/kg剂量的甲泼尼龙。

[0321] 42. 如实施例40所述的方法,其中所述方法包括约每24小时向所述受试者静脉施用约1-2g剂量的甲泼尼龙。

[0322] 43. 如实施例22或23所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用免疫抑制剂。

[0323] 44. 如实施例1-43中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括在施用所述剂量的所述T细胞后治疗所述受试者的神经毒性。

[0324] 45. 如实施例44所述的方法,其中所述神经毒性包括免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、帕金森病、吉兰-巴雷(Guillain-Barré)综合征、免疫介导的脊髓炎、周围神经病变、颅神经麻痹或其任何组合。

[0325] 46. 如实施例45所述的方法,其中所述神经毒性包括ICANS,并且其中所述ICANS包括脑病、失语症、头痛、意识水平降低、癫痫发作、运动发现(motor finding)、颅内压升高(ICP)、脑水肿或其任何组合。

[0326] 47. 如实施例46所述的方法,其中所述ICANS包括局灶性或全身性癫痫发作、脑电图(EEG)上的非惊厥性癫痫发作、危及生命的长时间癫痫发作、反复性临床或电癫痫发作、深部局灶性运动无力、轻偏瘫、轻截瘫、神经成像上的局灶性或局部水肿、木僵、昏迷、神经成像上的弥漫性脑水肿、去脑或去皮质僵直、脑神经VI麻痹、视神经乳头水肿、库欣三联或其任何组合。

[0327] 48. 如实施例46或47所述的方法,其中所述方法包括约每12-24小时向所述受试者

静脉施用约10mg剂量的地塞米松,持续约2-3天。

[0328] 49.如实施例48所述的方法,其中所述方法包括约每12小时向所述受试者静脉施用约10mg剂量的地塞米松,持续约2-3天或更长时间。

[0329] 50.如实施例46或47所述的方法,其中所述方法包括约每6小时向所述受试者静脉施用约10-20mg剂量的地塞米松。

[0330] 51.如实施例46-50中任一项所述的方法,其中所述方法包括约每24小时向所述受试者施用约1-2g/天剂量的甲泼尼龙。

[0331] 52.如实施例46-50中任一项所述的方法,其中所述ICANS包括脑水肿。

[0332] 53.如实施例52所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用过度换气和高渗治疗。

[0333] 54.如实施例46-53中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用非镇静性抗癫痫药物。

[0334] 55.如实施例54所述的方法,其中所述非镇静性抗癫痫药物为左乙拉西坦。

[0335] 56.如实施例45所述的方法,其中所述神经毒性包括帕金森病。

[0336] 57.如实施例56所述的方法,其中所述帕金森病包括帕金森症状或非帕金森症状。

[0337] 58.如实施例57所述的方法,其中所述帕金森症状或所述非帕金森症状包括震颤、运动迟缓、不自主运动、刻板、自发运动丧失、面具脸、冷漠、平淡、疲劳、僵硬、精神运动迟钝、显微书写障碍、书写障碍、失用症、无精打采、困惑、困倦、意识丧失、延迟反射、反射亢进、记忆丧失、吞咽困难、大便失禁、跌倒、弯腰姿势、缓慢步态、肌肉无力和消瘦、运动功能障碍、运动和感觉丧失、运动不能性缄默症、额叶释放体征或其任何组合。

[0338] 59.如实施例56-58中任一项所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻帕金森病。

[0339] 60.如实施例45所述的方法,其中所述神经毒性包括吉兰-巴雷综合征。

[0340] 61.如实施例60所述的方法,其中吉兰-巴雷综合征包括与吉兰-巴雷综合征的米勒-费雪(Miller-Fisher)变体一致的症状、脑病、运动无力、言语障碍、多神经根神经炎或其任何组合。

[0341] 62.如实施例61所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻吉兰-巴雷综合征。

[0342] 63.如实施例45所述的方法,其中所述神经毒性包括免疫介导的脊髓炎。

[0343] 64.如实施例63所述的方法,其中免疫介导的脊髓炎的症状包括下肢或下腹感觉减退伴有括约肌控制受损。

[0344] 65.如实施例63或64所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻免疫介导的脊髓炎,其中任选地,所述治疗包括皮质类固醇或免疫球蛋白,并且其中任选地,所述方法包括静脉施用所述免疫球蛋白。

[0345] 66.如实施例45所述的方法,其中所述神经毒性包括周围神经病变。

[0346] 67.如实施例66所述的方法,其中所述周围神经病变包括感觉神经病变、运动神经病变、感觉运动神经病变或其任何组合。

[0347] 68.如实施例66或67所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻周围神经病变。

- [0348] 69. 如实施例45所述的方法, 其中所述神经毒性包括颅神经麻痹。
- [0349] 70. 如实施例69所述的方法, 其中颅神经麻痹包括第3颅神经麻痹、第6颅神经麻痹、第7颅神经麻痹或双侧第7颅神经麻痹。
- [0350] 71. 如实施例69或70所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻颅神经麻痹。
- [0351] 72. 如实施例23所述的方法, 其中CRS包括噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (HLH) 或巨噬细胞活化综合征 (MAS), 其中HLH或MAS的症状包括低血压、缺氧伴有弥漫性肺泡损伤、凝血病、血细胞减少、包括肾功能障碍的多器官功能障碍或其任何组合。
- [0352] 73. 如实施例72所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻HLH或MAS。
- [0353] 74. 如实施例1-73中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括在向所述受试者施用包含CAR的T细胞之前在向所述受试者施用淋巴清除化疗方案之后或在施用所述剂量的包含CAR的T细胞之后, 治疗所述受试者的长期或复发性血细胞减少。
- [0354] 75. 如实施例74所述的方法, 其中所述长期复发性血细胞减少包括长期中性粒细胞减少、长期血小板减少、复发性中性粒细胞减少、血小板减少、淋巴细胞减少、贫血或其任何组合。
- [0355] 76. 如实施例1-75所述的方法, 其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的感染。
- [0356] 77. 如实施例76所述的方法, 其中所述感染为病毒性、细菌性、真菌性或由未指明的病原体引起的, 其中任选地, 所述感染包括肺脓肿、脓毒症、肺炎、支气管肺曲霉病、杰氏肺囊虫肺炎、CMV结肠炎 (伴HSV-1肝炎)、霉菌性动脉瘤、脑曲霉病或COVID-19感染。
- [0357] 78. 如实施例76所述的方法, 其中所述感染引起发热性中性粒细胞减少或蛛网膜下腔出血。
- [0358] 79. 如实施例76-78中任一项所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用抗微生物剂。
- [0359] 80. 如实施例79所述的方法, 其中所述抗微生物剂为抗生素。
- [0360] 81. 如实施例80所述的方法, 其中所述抗生素为广谱抗生素。
- [0361] 82. 如实施例77所述的方法, 其中所述感染是病毒性的。
- [0362] 83. 如实施例82所述的方法, 其中所述方法包括向所述受试者施用抗病毒疗法或疫苗。
- [0363] 84. 如实施例1-83所述的方法, 其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的低丙种球蛋白血症。
- [0364] 85. 如实施例84所述的方法, 其中在施用所述剂量的包含CAR的T细胞后, 低丙种球蛋白血症包括低于约500mg/dL的实验室IgG水平。
- [0365] 86. 如实施例84或85所述的方法, 其中所述方法包括在施用所述剂量的包含CAR的T细胞后, 向所述受试者施用一定剂量的静脉免疫球蛋白 (IVIG)。
- [0366] 87. 如实施例1-86中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的超敏反应。
- [0367] 88. 如实施例87所述的方法, 其中所述超敏反应包括潮红、胸部不适、心动过速、喘息、震颤、烧灼感、过敏反应或其任何组合。

[0368] 89.如实施例87或88所述的方法,其中所述方法包括向所述受试者施用治疗以减轻所述超敏反应。

[0369] 90.如实施例1-89中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括治疗所述受试者的继发性恶性肿瘤。

[0370] 91.如实施例1-90中任一项所述的方法,其中所述组合物进一步包含选自二甲基亚砷或葡聚糖-40的赋形剂。

[0371] 92.如实施例91所述的方法,其中所述赋形剂为二甲基亚砷。

[0372] 93.如实施例92所述的方法,其中所述赋形剂为约1%-10%的二甲基亚砷。

[0373] 94.如实施例93所述的方法,其中所述赋形剂为约5%的二甲基亚砷。

[0374] 95.一种包含用于静脉输注的西达基奥仑赛混悬液的药物产品,其中所述药物产品被包装,并且其中所述包装包括标签,所述标签将西达基奥仑赛混悬液标识为经批准的药物产品,用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0375] 96.一种在有需要的成年患者中治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括以经批准的药物的药物产品标签中所述的量和方式施用包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物产品。

[0376] 97.一种销售包含西达基奥仑赛混悬液的经批准的药物的方法,所述方法包括销售这样的药物产品,其中这样的药物的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0377] 98.一种许诺销售包含西达基奥仑赛混悬液的药物的方法,所述方法包括许诺销售这样的药物产品,其中这样的药物的参考产品的药物产品标签包括用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者的说明书,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0378] 实例

[0379] 提供以下实例以进一步描述本文披露的一些实施例。实例旨在说明而非限制所披露的实施例。

[0380] 实例1:西达基奥仑赛

[0381] B细胞成熟抗原(BCMA,也称为CD269和TNFRSF17)是20千道尔顿的III型膜蛋白,其是肿瘤坏死受体超家族的一部分。BCMA是主要在B谱系细胞中以高水平表达的细胞表面抗原。图1显示了BCMA在各种免疫衍生细胞上的表达。比较研究表明,在大多数正常组织中缺乏BCMA并且在CD34阳性造血干细胞上不表达。BCMA结合2种诱导B细胞增殖的配体,并在B细胞成熟和随后分化为浆细胞中起关键作用。选择性表达以及对骨髓瘤细胞增殖和存活的生物学重要性使得BCMA成为基于CAR-T的免疫疗法(西达基奥仑赛)的有希望的靶点。

[0382] 西达基奥仑赛是靶向BCMA的自体嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法。西达基奥仑赛嵌合抗原受体(CAR)包含经设计以赋予亲合力的两个靶向B细胞成熟抗原(BCMA)的VHH结构域。构建体的图示于图2中。西达基奥仑赛包括包含SEQ ID NO:2中所述的氨基酸序列的VHH结构域和包含SEQ ID NO:4中所述的氨基酸序列的VHH结构域。

[0383] 实例2:西达基奥仑赛治疗方法

[0384] 在此,我们描述了一项1b-2期、开放标签、多中心研究,该研究旨在评估西达基奥仑赛在复发性或难治性多发性骨髓瘤成年受试者中的安全性和功效。在研究的1b期部分中,确认了西达基奥仑赛的推荐2期剂量(RP2D)。在2期中,以1b期建立的RP2D来治疗受试者。研究的2期部分的目的是进一步建立西达基奥仑赛的安全性和功效。图3中描绘了研究流程图的示意性概述,其包括西达基奥仑赛输注之前的淋巴清除方案。

[0385] 第一次分析是在最后一名受试者接受其初始剂量的西达基奥仑赛后约6个月进行的。本报告由方案指定的第一次分析生成。表1中列出了参加研究的受试者的总结,其中百分比是以所有参与分析集中的受试者数量为分母计算的。在美国共113名受试者(1b期:35名;2期:78名)入组(单采),其中101名受试者(1b期:30名;2期:71名)接受调理方案,且97名受试者(1b期:29名;2期:68名)接受西达基奥仑赛输注,并在针对的RP2D下接受该输注。这97名受试者构成了所有治疗分析组,其是下文呈现的所有功效和安全性分析的基础。在临床截止时,基于Kaplan-Meier乘积极限估计值,所有治疗分析组的中值随访持续时间为12.4个月。表2中列出了该研究的随访时间总结,其列出了相对于首次西达基奥仑赛输注日期(第1天)的随访时间。

[0386] 筛选患者群体以包括患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者,这些患者经3种先前线或是PI/IMiD双重难治性的,以及先前暴露于PI、IMiD、抗CD38,其中PI是蛋白酶体抑制剂,IMiD是免疫调节药物。另一种可能的药物是烷基化剂(ALKY)。符合条件的患者年龄 ≥ 18 岁,根据国际骨髓瘤工作组(IMWG)诊断标准被诊断为MM,基线时可测量疾病,以及东部肿瘤合作组(ECOG)体能状态得分为0、1或2。研究的1b期部分中患者群体的人口统计学和疾病特征如图8所示。

[0387] 符合条件的受试者经单采以收集外周血单个核细胞(PBMC)。研究入组定义为单采当天。西达基奥仑赛药物产品(DP)由选自单采的T细胞产生。允许单采或生产失败的受试者再次尝试单采。

[0388] 当有临床指示时(即,为了在等待西达基奥仑赛制造时维持疾病稳定性),允许桥接疗法(单采和第一剂量调理方案之间的抗浆细胞定向治疗)。基于受试者的临床状态和CAR-T产品的可用时间,考虑额外周期的桥接疗法。桥接疗法定义为先前已对受试者产生至少疾病稳定反应的短期治疗。

[0389] 在满足治疗的安全标准之后,向受试者施用调理方案以帮助受试者实现淋巴清除并促进CAR-T细胞扩增。淋巴清除方案包括每天静脉(IV)施用环磷酰胺300mg/m²和氟达拉滨30mg/m²,持续3天。西达基奥仑赛输注前环磷酰胺300mg/m²和氟达拉滨30mg/m²与市售CAR-T产品Kymriah和Yescarta中使用的淋巴清除方案一致。

[0390] 在调理方案开始后5至7天,如图4所示通过病毒转导从单采材料制备的西达基奥仑赛在定义为第1天的那天施用。在西达基奥仑赛输注前约1小时,受试者接受了预先用药。输注前未使用皮质类固醇。表5列出了输注前药物。用输注前药物治疗后,以 0.75×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg(范围: $0.5 - 1.0 \times 10^6$ 个CAR阳性活T细胞/kg)的总目标剂量在单次输注中进行西达基奥仑赛施用,最大总剂量为 1.0×10^8 个CAR阳性活T细胞。

[0391] 1或2个冷冻保存的患者指定输液袋中含有一定剂量的西达基奥仑赛。西达基奥仑赛解冻的时间与输注的时间协调。预先确认输注时间,并调整解冻开始时间,以便在患者准备好时可获得用于输注的西达基奥仑赛。如果接受一个以上的袋来进行治疗输注,则一次

解冻一个袋。等到确定前一个袋已安全施用后,才解冻/输注下一个袋。

[0392] 输注后期开始于第1天完成西达基奥仑赛输注后,并持续至第100天为止。第101天开始治疗后期并持续至研究完成(定义为最后一名受试者接受他或她的初始剂量的西达基奥仑赛后2年)。图14中总结了通过血药浓度测量的西达基奥仑赛的扩增和持久性。

[0393] 实例3:西达基奥仑赛治疗方法的功效评价

[0394] 使用表6中总结的基于IMWG的反应标准,该研究将反应从好到差的顺序分类为严格的完全反应(sCR)、完全反应(CR)、非常好的部分反应(VGPR)、部分反应(PR)、最小反应(MR)、疾病稳定或疾病进展。跨临床研究地点一致记录了疾病进展。为评估基于IMWG的反应标准而进行的测试如下:

[0395] • 血清和尿液中的骨髓瘤蛋白测量:使用以下来自血液和24小时尿液样本的测试进行骨髓瘤蛋白(M蛋白)测量:血清定量Ig、血清蛋白电泳(SPEP)、血清免疫固定电泳、血清FLC测定(对于疑似CR/sCR的受试者和对于仅患有血清FLC疾病的受试者进行每次疾病评估)、24小时尿液M蛋白电泳定量(UPEP)、尿液免疫固定电泳、血清 β 2-微球蛋白。通过至少一次重复研究证实了仅基于一项实验室测试的疾病进展。从CR起复发后继续进行疾病评价,直到确认疾病进展。在筛选时和此后当怀疑CR时(当血清或24小时尿液M蛋白电泳[通过SPEP或UPEP]为0或不可定量时)进行血清和尿液免疫固定和血清游离轻链(FLC)测定。对于患有轻链多发性骨髓瘤的受试者,常规进行血清和尿液免疫固定试验。

[0396] • 针对白蛋白校正的血清钙:收集并分析用于计算针对白蛋白校正的血清钙的血液样品,直到证实的疾病进展的发展;如果不可归因于任何其他原因,高钙血症(校正的血清钙 $>11.5\text{mg/dL}$ [$>2.9\text{mmol/L}$])的发展可能指示疾病进展或复发。钙与白蛋白结合,并且只有未结合(游离)的钙具有生物活性;因此,必须针对异常白蛋白水平调节血清钙水平(“校正的血清钙”)。

[0397] • 骨髓检查:进行骨髓抽吸或活检用于临床评估。进行骨髓抽吸用于生物标志物评价。进行临床分期(形态学、细胞遗传学和免疫组织化学或免疫荧光或流式细胞术)。对骨髓抽吸物的一部分进行免疫表型分析并监测BCMA、CD138阳性多发性骨髓瘤细胞中的检查点配体表达和T细胞上的检查点表达。如果可行,还进行骨髓抽吸以确认CR和sCR以及疾病进展。此外,由于微量残留病(MRD)阴性被评价为多发性骨髓瘤治疗中PFS和OS的潜在替代物,因此对骨髓抽吸物DNA使用下一代测序(NGS)来监测受试者中的MRD。使用基线骨髓抽吸物来定义骨髓瘤克隆,并且使用治疗后样品来评价MRD阴性。在第一剂调理方案之前(≤ 7 天)收集新鲜的骨髓抽吸物。

[0398] • 骨骼调查:在筛选阶段期间进行骨骼调查(包括颅骨、整个脊柱、骨盆、胸部、肱骨、股骨和研究者怀疑涉及疾病的任何其他骨骼),并在不使用IV造影的情况下通过X线照相术(“X射线”)或低剂量计算机断层摄影术(CT)扫描来进行评价。如果使用CT扫描,则具有诊断质量。在输注西达基奥仑赛后,并在确认疾病进展前,无论是否有基于症状的临床指示,局部进行X射线或CT扫描以记录反应或进展。磁共振成像(MRI)是评价骨病的可接受方法,酌情纳入;然而,其未取代骨骼调查。如果除完整的骨骼调查外,在筛选时使用放射性核素骨扫描,则使用两种方法来记录疾病状态。这些测试同时进行。放射性核素骨扫描可能不取代完整的骨骼调查。如果受试者因骨变化而出现由疼痛症状所表现的疾病进展,则根据受试者经历的症状,通过骨骼调查或其他放射照相来记录疾病进展。如果放射学调查带来

明显的疾病进展诊断,则不认为有必要进行重复的确认性X射线。如果变化不明确,则在1至3周内进行重复的X射线。

[0399] • 髓外浆细胞瘤的文件记录:在第一剂调理方案前 ≤ 14 天记录已知髓外浆细胞瘤的部位。采用临床检查或MRI记录疾病的髓外部位。如果没有使用IV造影的禁忌症,CT扫描评价被认为是可接受的替代方案。无法接受以正电子发射断层摄影扫描或超声测试来记录髓外浆细胞瘤的大小。然而,如果PET/CT融合扫描的CT部分具有足够的诊断质量,则PET/CT融合扫描任选地用于记录髓外浆细胞瘤。对具有浆细胞瘤病史的所有受试者,或如果在第一剂调理方案前 ≤ 14 天有临床指示时,通过临床检查或放射学成像来评估髓外浆细胞瘤。对具有浆细胞瘤病史的受试者或治疗期间有临床指示的其他受试者,每4周一次(用于身体检查)进行髓外疾病的可测量部位的局部评估、测量或评价,直到发展出确诊的CR或确诊的疾病进展。如果只能进行放射学评估,则每12周一次进行髓外浆细胞瘤的评价。将经辐照或经切除的病灶被认为是不可测量的,并且仅针对疾病进展进行监测。为了符合VGPR或PR/最小反应(MR),现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和必须分别减少超过90%或至少50%,并且必须没有发展出新的浆细胞瘤。为了符合疾病进展,现有髓外浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和必须增加至少50%,或在短轴上 $>1\text{cm}$ 的先前病灶的最长直径必须增加至少50%,或必须已发展出新的浆细胞瘤。当并非所有存在的髓外浆细胞瘤皆经报道,但经报道的浆细胞瘤的垂直直径的乘积总和增加了至少50%时,则符合疾病进展标准。

[0400] 如果确定研究治疗干扰免疫固定测定,则CR被定义为免疫固定时与多发性骨髓瘤相关的原始M蛋白消失,并且CR的测定不受继发于研究治疗的不相关M蛋白的影响。

[0401] 研究终点(如独立审查委员会(IRC)所评估)如下:

[0402] • 使用下一代测序(clonoSEQ版本2.0)(Adaptive Biotechnologies,Seattle,WA,USA),在基线、第28天、以及第6、12、18和24个月随访时,在疑似完全反应时的患者中评估MRD,然后每12个月一次进行评估,直到保留在研究中的患者疾病进展。在以下样品中评估MRD阴性,这些样品通过校准或质量控制,并包括用于以 10^{-5} 的测试阈值评价的足够的细胞。通过估计第6和12个月随访时的MRD阴性率来评价MRD阴性状态的持久性。

[0403] • 临床受益率(CBR)定义为根据IMWG标准达到MR或更好反应(sCR+CR+VGPR+PR+MR)的受试者比例。

[0404] • 总体反应率(ORR)定义为根据IMWG标准达到PR或更好反应(sCR+CR+VGPR+PR)的受试者比例。

[0405] • VGPR或更好反应的反应率定义为根据IMWG标准达到VGPR或更好反应(sCR+CR+VGPR)的受试者比例。

[0406] • 反应持续时间(DOR)是在反应者(具有PR或更好反应)中,从反应(PR或更好反应)的初始记录日期到进展疾病(如IMWG标准中所定义的)有第一次记录证据的日期计算出。通过阳性免疫固定或痕量M蛋白从CR起复发不被认为是疾病进展。从CR起复发后继续进行疾病评价,直到确认疾病进展。

[0407] • 反应时间(TTR)定义为西达基奥仑赛的初始输注日期与受试者满足PR或更好反应的所有标准的首次功效评价之间的时间。

[0408] • 无进展存活(PFS)定义为从西达基奥仑赛的初始输注日期到疾病进展(如IMWG标准中所定义的)的首次记录日期,或因任何原因导致的死亡(以先发生者为准)的时间。

- [0409] • 总生存期 (OS) 是从西达基奥仑赛的初始输注日期到受试者的死亡日期测量的。
- [0410] 对于ORR,反应率及其95%精确置信区间 (CI) 是基于二项分布计算的,如果置信区间下限超过30%,则拒绝零假设。VGPR或更好反应的反应率、DOR、PFS和OS的分析在与ORR相同的截止值下进行。使用Kaplan-Meier方法估计事件发生时间功效终点 (DOR、PFS和OS)。DOR的分布 (中值和Kaplan-Meier曲线) 使用Kaplan-Meier估计值提供。对OS、PFS和TTR进行了类似分析。
- [0411] 实例4:西达基奥仑赛治疗方法的安全性评价
- [0412] 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI-CTCAE版本5.0) 对不良事件进行随访、报道和分级,CRS和CAR-T细胞相关神经毒性 (如ICANS) 除外。CRS根据ASTCT共识分级进行评估,总结在表7中。有第一个CRS迹象 (如发烧) 时,受试者立即住院进行评价。当其他发烧来源已消除时,托珠单抗干预被酌情用于治疗出现发烧症状的受试者。托珠单抗被酌情用于处于严重CRS高风险的受试者的早期治疗 (例如,高基线肿瘤负荷、早期开始发烧或对症治疗24小时后持续发烧)。任选地使用靶向细胞因子的其他单克隆抗体 (例如,抗IL1和/或抗TNF α),尤其是CRS对于对托珠单抗没有反应的情况。
- [0413] CAR-T细胞相关神经毒性 (例如ICANS) 使用ASTCT共识分级进行分级,总结在表8中。此外,CRS (如发烧、低血压) 和ICANS (如意识水平低下、癫痫) 的所有个体症状均被获取为个体不良事件,并根据CTCAE标准分级。暂时与CRS没有相关联的神经毒性、或任何其他不符合ICANS的神经系统不良事件根据CTCAE标准进行分级。NCI CTCAE版本5.0中未列出的任何不良事件或严重不良事件根据研究者的临床判断采用如下标准级别进行分级:
- [0414] • 1级:轻度;无症状或轻度症状;仅临床或诊断观察;未指示干预。
- [0415] • 2级:中度;指示最小、局部或非侵入性干预;限制年龄适合的日常生活的工具性活动。
- [0416] • 3级:严重或医学上显著,但不会立即危及生命;指示住院或住院时间延长;残疾;限制自我照顾的日常生活活动。
- [0417] • 4级:危及生命的后果;指示紧急干预。
- [0418] • 5级:与不良事件相关的死亡。
- [0419] 根据独立审查委员会 (IRC) 评估,在中位随访时间为12.4个月下,所有治疗分析集中反应者的反应和反应持续时间如图5所示。表9总结了所有治疗分析集中受试者的总体最佳反应。在所有治疗分析组中,基于IRC评估,94名受试者 (96.9%) 达到PR或更好反应的反应,65名受试者 (67.0%) 达到完全反应 (CR) 或更好反应,CBR为96.9%。以下展示由西达基奥仑赛诱导的深入且持久的反应:VGPR或更好反应的比率为92.8%以及CR或更好反应的比率为67.0%,以及在临床截止时间的中值随访时间12.4个月,未达到中值DOR。下文总结用于评价西达基奥仑赛功效的指标:
- [0420] • 肿瘤负荷减少:100%的受试者减少肿瘤负荷。图10中给出了1b-2期研究中患者肿瘤负荷减轻的图表。
- [0421] • 总体反应率 (ORR):96.9%的受试者具有总体反应,具有95%精确CI (91.2%, 99.4%)。图11中给出了1b-2期研究中患者ORR的总结。
- [0422] • VGPR或更好反应:90名受试者 (92.8%的受试者) 达到VGPR (非常好的部分反应) 或更好反应。

[0423] • 反应持续时间 (DOR) :以95% CI (15.9,NE) 月数,未达到中值DOR;9个月和12个月时反应者保持反应的概率分别为80.2% (95% CI:70.4%,87.0%) 和68.2% (95% CI:54.4%,78.6%)。图6中给出了所有治疗分析集中所有反应者的DOR的Kaplan-Meier图,表10中总结了所有治疗分析集中所有反应者的DOR。图13中给出了1b-2期研究中患者DOR的图表。

[0424] • 反应时间 (TTR) :首次反应 (PR或更好反应) 的中值时间和最佳反应的中值时间分别为0.95和2.56个月。

[0425] • 无进展存活 (PFS) :以95% CI (16.79,NE) 月数,未达到中值PFS;9个月和12个月PFS率 (95% CI) 分别为80.3% (70.9%,87.0%) 和76.6% (66.0%,84.3%)。表11中呈现了所有治疗分析组中的PFS总结。

[0426] • 总生存期 (OS) :在临床截止时间,14名受试者 (14.4%) 已死亡。9个月和12个月总生存率 (95% CI) 分别为90.7% (82.8%,95.0%) 和88.5% (80.2%,93.5%)。图7中给出了基于所有治疗分析集的OS的Kaplan-Meier图,表12中总结了基于所有治疗分析集的OS。

[0427] • 平均残留疾病 (MRD) 阴性率 (在 10^{-5} 灵敏度水平下) :MRD阴性率为54.6% (95% CI:44.2%,64.8%),33名 (34.0%) 受试者达到MRD阴性CR/sCR。表13中呈现了所有治疗分析组中所有受试者的骨髓中 10^{-5} 下的总MDR阴性率总结,表14中呈现了所有治疗分析组中在 10^{-5} 下具有可评价样品的受试者的总MDR阴性率总结。可评价样品是通过校准和质量控制的样品,并且包括足够的细胞用于在各自的测试阈值下进行评价。图12和图15中给出了1b-2期研究中患者MRD的总结。

[0428] 西达基奥仑赛被确定具有与CAR-T疗法的作用机制一致的安全性特征。图9中显示了1b-2期试验中不良事件的总结。

[0429] • CRS:CRS的CAR-T细胞相关不良事件常见 (94.8%),但大多数为低级别。通过ASTCT共识分级系统评价,所有级别的CRS报道于92名受试者 (94.8%)。所有CRS事件均已恢复,除了1例 (1.1%) 致命事件来自CRS持续时间97天的受试者。表15和图16中给出了所有治疗分析集中治疗突发CRS事件的总结。图17-19给出了在所有患者中观察到的各种CRS蛋白标志物的图表和总结。

[0430] • 免疫效应细胞相关神经毒性 (ICANS) :通过ASTCT共识分级系统评价,所有级别的ICANS报道于16名 (16.5%) 受试者,。所有事件均已恢复。表16中呈现了所有治疗分析组中输注西达基奥仑赛后发作的ICANS的总结。

[0431] • 血细胞减少:3级或4级血细胞减少在输注后期是常见的,包括淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少,但这些事件中的大多数到第60天恢复。在输注西达基奥仑赛后前100天,96名 (99.0%)、95名 (97.9%) 和60名 (61.9%) 受试者分别患有3级或4级淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少。到第60天,88名 (90.7%)、85名 (87.6%) 和41名 (42.3%) 受试者分别使针对淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少的初始3级或4级事件恢复到2级或更低。表17中呈现了在所有治疗分析组中用西达基奥仑赛治疗后的血细胞减少的总结。

[0432] 总之,单一药剂和一次性输注西达基奥仑赛在大量预治疗的患者群体中表现出前所未有的临床活性,包括96.9%的ORR和在小于1个月内迅速开始反应。

[0433] 实例5:中值随访时间18个月的西达基奥仑赛治疗方法的评价结果

[0434] 截至该分析,97名患者接受了西达基奥仑赛输注(中位施用剂量为 0.71×10^6 ;范围为 0.51×10^6 - 0.95×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg)。在具有基线细胞遗传学数据的91名患者中,23名患者(23.7%)具有基于存在至少一种染色体异常的高风险细胞遗传学特征,包括del17p(19.6%)、t(4;14)(3.1%)和/或t(14;16)(2.1%)。在具有可评价骨髓活检和/或抽吸样品的96名患者中,超过一半的患者(60.4%)具有低疾病负荷(≤ 30 个浆细胞),21.9%患者具有高疾病负荷(≥ 60 个浆细胞),17.7%患者具有中等疾病负荷(>30 至 <60 个浆细胞)。19.6%患者在筛选时检测到浆细胞瘤。

[0435] 表18-26和图20-23详细说明了中位随访时间为18个月的各种安全性/功效参数,下面也总结了这些参数。

[0436] 功效

[0437] • 在18个月的中值随访时,ORR为97.9%(95% CI,92.7-99.7),sCR率为80.4%,VGPR率为14.4%,PR率为3.1%(表1)。

[0438] • 首次反应的中值时间为1个月(范围,0.9-10.7),最佳反应的中值时间为2.6个月(范围,0.9-15.2),CR或更好反应的中值时间为2.6个月(范围,0.9-15.2)。

[0439] • 总体群体的中值DOR为21.8个月(95% CI,21.8-不可估计),在sCR患者中未达到。

[0440] • 所有患者的中值PFS为22.8个月(95% CI,22.8-不可估计),在sCR患者中未达到(图20)。所有患者和sCR患者中的18个月PFS率分别为66.0%(95% CI,54.9-75.0)和75.9%(95% CI,63.6-84.5)。

[0441] • 所有患者中的18个月OS率为80.9%(95% CI,71.4-87.6)(图20)。

[0442] • 在可评估MRD的61名患者中,91.8%在 10^{-5} 阈值下达到MRD阴性状态。44.3%(27/61)患者的MRD阴性持续 ≥ 6 个月,18%(11/61)患者持续 ≥ 12 个月。

[0443] • 持续MRD ≥ 6 个月和 ≥ 12 个月的患者中18个月PFS率分别为96.3%(95% CI,76.5-99.5)和100%。

[0444] • 跨所有亚组的ORR一致较高(范围,95.1%-100%),包括用3种先前疗法线治疗的患者(100% [95% CI,80.5-100]),具有高风险细胞遗传学特征的患者(100% [95% CI,85.2-100]),高疾病负荷的患者($\geq 60\%$ 骨髓浆细胞;95.2% [95% CI,76.2-99.9])和浆细胞瘤患者(100.0% [95% CI,82.4-100]) (表2)。跨所有MRD可评估患者亚组的MRD阴性率(阈值, 10^{-5})为80%-100%。

[0445] • 尽管ORR和MRD阴性受益一致,但特定亚组中未维持其他功效结果。

[0446] • ISS III期患者具有较低中值DOR(13.8个月[95% CI,5.1-不可估计])、18个月PFS率(34.3% [95% CI,9.4-61.6])和18个月OS率(48.2% [95% CI,20.8-71.2]),而基线时存在浆细胞瘤的患者具有较低中值DOR(6.8个月[4.0-不可估计])、18个月PFS率(46.8% [95% CI,23.7-67.0])和18个月OS率(64.5% [95% CI,35.6-83.0])。

[0447] • 高肿瘤负荷($\geq 60\%$ 骨髓浆细胞)的患者具有较低的18个月PFS率(50.6% [95% CI,27.5-69.9])和18个月OS率(71.4% [95% CI,47.2-86.0])。

[0448] 安全性

[0449] • 在用西达基奥仑赛治疗的患者中以较长的随访持续时间未观察到新的安全性信号。

[0450] • 最常见的 ($\geq 25\%$) 3/4级治疗突发AE (TEAE) 是中性粒细胞减少 (94.8%)、贫血 (68.0%)、白细胞减少 (60.8%)、血小板减少 (59.8%) 和淋巴细胞减少 (49.5%) (表3)。

[0451] • 最常见的3/4级非血液学TEAE是低磷血症 (7.2%)、疲劳 (5.2%) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高 (5.2%) (表3)。

[0452] • 在94.8% ($n=92$) 的患者 (94.6% 为1/2级) 中报道了CRS, 中值发病时间为7天 (范围:1-12), 中值持续时间为4天 (范围:1-97)。92名患者中有91名CRS在14天内缓解;一名患有5级CRS和噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的患者在延长的4级CRS的后遗症后在第99天死亡。

[0453] • 与初步分析相比,在延长的随访中没有报道新的神经毒性事件,也没有鉴定到新的神经认知TEAE病例。

[0454] • 1名疾病进展患者用西达基奥仑赛再次治疗;患者在再治疗后病情稳定 (根据计算机算法), 没有发生与治疗相关的神经毒性。

[0455] 本文描述的西达基奥仑赛试验的这种延长的随访表明,西达基奥仑赛在进行中值6种先前疗法线的RRMM患者中维持了临床益处18个月,并且这样的患者经历了可管理的副作用特征,没有新的安全性信号。在额外的6个月随访期间,保持了高的ORR (97.9%)。观察到深入且持久的反应,其中80.4%患者显示sCR。在91.8%的可评价患者中也维持了MRD阴性,并持续了6-12个月。鉴于有证据表明MRD阴性对改善跨多种疾病背景的长期存活结果具有预后价值,包括暴露于几种先前疗法线的患者,评估MRD阴性状态的持久性尤其令人感兴趣。

[0456] 在针对西达基奥仑赛进行18个月随访后,未发现新的安全性信号。最常报道的TEAE与初步分析中报道的西达基奥仑赛的副作用特征一致。未报道新的神经毒性事件,未观察到新的运动和神经认知TEAE病例。

[0457] 总之,本文所述的随访时间更长的西达基奥仑赛试验的数据证实了西达基奥仑赛在三类暴露的RRMM患者中的显著临床益处。

[0458] 实例6:患者亚组中西达基奥仑赛治疗方法的评价结果

[0459] 接下来,我们在1b-2期西达基奥仑赛临床试验中评估了西达基奥仑赛在不同患者亚组中的功效和安全性。符合条件的患者患有多发性骨髓瘤 (MM) 并已接受至少3种先前方案或是蛋白酶体抑制剂 (PI) 和免疫调节药物 (IMiD) 双重难治性的,并已接受PI、IMiD和抗CD38抗体。单采后,允许进行桥接疗法。患者在淋巴清除 (300mg/m²环磷酰胺,30mg/m²氟达拉滨,每日,共3天) 后5-7天接受单次西达基奥仑赛输注 (目标剂量: 0.75×10^6 个CAR+活T细胞/kg; 范围 $0.5-1.0 \times 10^6$)。主要目的是表征西达基奥仑赛安全性,确认推荐的2期剂量 (1b期),并评价功效 (2期)。Lee等人 (Blood 2014) 对细胞因子释放综合征 (CRS) 进行分级,并根据不良事件通用术语标准 (CTCAE) v5.0 (1b期) 对神经毒性进行分级。CRS和免疫效应细胞相关的神经毒性 (ICANS) 根据美国移植和细胞疗法学会 (ASTCT) 标准分级 (2期)。本文中, Lee等人 和CTCAE v5.0分别映射到CRS和ICANS的ASTCT。根据基线 (BL) 特征在以下亚组中评价功效和安全性: 年龄 ≥ 65 岁,黑人/非裔美国人,3种先前疗法线 (LOT), ≥ 4 种先前LOT, 三类难治性的, 五类药物难治性的, 标准和高风险细胞遗传学, 国际分期系统III期, 骨髓浆细胞 ($\leq 30\%$, >30 至 $<60\%$, 和 $\geq 60\%$), BCMA肿瘤表达 ($<$ 中值, $\geq$ 中值) 和浆细胞瘤的存在 (基于骨和髓外)。

[0460] 表28-32和图24-27详细说明了在中位随访时间为18个月下分析的不同亚组的各种安全性/功效参数。这些参数也总结如下。

[0461] 截至该亚组分析,在18个月的中值随访时间时,总体群体中的97名患者(58.8%男性;中值年龄,61岁[范围43-78];从诊断到入组的中值时间为5.9年[1.6-18.2])接受西达基奥仑赛。功效结果与总体群体相当,跨所有评价的亚组ORR始终较高(范围95.1%-100%;表),包括具有高风险细胞遗传学、ISS III期MM、BL骨髓细胞 $\geq 60\%$ 和BL浆细胞瘤的亚组。中值DOR和中值PFS与总体群体一致或大多数亚组未达到,而其在ISS III期和BL浆细胞瘤等高风险疾病患者中更低(表)。在所有亚组中,在10-5阈值下可评估MRD的大多数患者(80%-100%)实现了MRD阴性。18个月PFS和OS率与大多数亚组中的总体群体一致。这些改善也在高风险疾病患者中实现,尽管发生率较低(表)。不同亚组中CRS、ICANS和其他CAR T细胞神经毒性(未报告为ICANS的事件[即,从CRS和ICANS恢复一段时间后发作])的发生率与总体群体一致,没有新的安全信号。

[0462] 在18个月的中值随访时,单次输注西达基奥仑赛在本文所述的所有评价的预后不佳的高风险患者亚组中产生深入且持久的反应。跨不同亚组,90%-100%的患者实现了ORR,包括高风险细胞遗传学、ISS III期MM、BL骨髓细胞 $\geq 60\%$ 和BL浆细胞瘤患者。跨亚组的西达基奥仑赛安全性特征与总体群体一致,没有新的安全性信号。

[0463] 实例7:西达基奥仑赛治疗方法与医师的选择治疗的比较

[0464] 如实例2-4(同上)中所述,西达基奥仑赛在患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(“RRMM”)的患者中是有效和安全的,这些患者是三类暴露的(暴露于免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂和抗CD38单克隆抗体)。由于该适应症没有明确的护理标准,并且由于缺乏评估西达基奥仑赛和其他相关治疗的直接头对头试验,我们在西达基奥仑赛与当前临床实践中使用的治疗(即医生的治疗选择(“PCT”))之间进行了间接治疗比较(ITC)。简言之,进行荟萃分析,通过合并ITC来评价三类暴露RRMM患者中西达基奥仑赛与PCT,得出总生存期(“OS”)和无进展存活(“PFS”)的单一汇总效应估计值。

[0465] 包括了检查西达基奥仑赛与PCT对OS和PFS的比较有效性的ITC。图28中总结了用于ITC分析的比较组的选择。关于PCT的数据来自以下来源:(i)Flatiron数据库,主要基于美国社区的多发性骨髓瘤登记,(ii)3项全球RRMM达雷木单抗随机临床试验(POLLUX [NCT02076009]、CASTOR [NCT02136134]和EQUULEUS [NCT01998971])的长期随访结果,(iii)基于美国的回顾性MAMMOTH研究,(iv)Oncology Information Service (OIS)维护的代表性德国患者登记,和(v)LocoMMotion研究[NCT04035226],接受过至少三种先前疗法线(包括至少一种PI、IMiD和抗CD38抗体)的RRMM患者的真实生活护理标准的功效和安全性的前瞻性、非干预性、跨国研究。在每个ITC中,PCT组由满足实例2-4中描述的西达基奥仑赛的1b-2期临床试验(“西达基奥仑赛试验”)的关键合格标准的患者组成,并使用逆处理概率加权法使其与西达基奥仑赛试验相当。因此,认为ITC适于荟萃分析。荟萃分析使用稳健方差估计器来解释每个成对ITC中西达基奥仑赛试验的使用。

[0466] 我们使用两个群体进行荟萃分析:(1)“ITT”(意向治疗)群体,包括西达基奥仑赛研究的所有入组(单采)参与者和PCT组的所有符合条件的患者;和(2)“mITT”(改良意向治疗)群体,包括在西达基奥仑赛研究中输注西达基奥仑赛的所有参与者,以及PCT组中在开始治疗后47天内(OIS和LocoMMotion为52天)没有进展或死亡的所有符合条件的患者;西达

基奥仑赛研究中单采和输注之间的中值(平均)时间。荟萃分析以两种形式进行:

[0467] 1.主要荟萃分析考虑了使用改良意向治疗(“mITT”)和意向治疗(“ITT”)群体的所有索引日期,与PCT相比,在西达基奥仑赛试验中使用西达基奥仑赛治疗的所有参与者。对于这些荟萃分析,每个合格LOT的开始用作索引日期。如果他们在每次LOT开始时仍然符合条件,则接受多次后续疗法的PCT组中符合条件的患者为分析贡献多个LOT(作为独立观察结果)。具有所有索引日期的ITC不可用于MAMMOTH和LocoMMotion。

[0468] 2.使用mITT和ITT群体的首次索引日期对ITC进行了额外分析。对于这些荟萃分析,第一个符合条件的LOT的开始用作索引日期,PCT组中的每名患者只对分析贡献他们的第一个符合条件的LOT。

[0469] 灵敏性分析考虑了基于西达基奥仑赛试验中所有入组参与者的ITC效应估计值。汇总的总结效应估计值呈现为危害比(HR)与相应的95%置信区间(CI)。

[0470] 基于数据的可用性,主要的荟萃分析包括用于OS的四个ITC和用于PFS的三个ITC。包括所有入组参与者的灵敏性分析证实了主要荟萃分析的结果。图29-32显示了使用所有索引日期或第一个索引日期对西达基奥仑赛试验中入组/治疗的患者和接受医生的治疗选择的患者的总生存期(OS)或无进展存活(PFS)进行的荟萃分析比较。

[0471] 在OS、PFS、TTNT和ORR方面,西达基奥仑赛显示了优于PCT的显著优势,突出了其作为三类暴露RRMM患者的有效疗法的潜力。结论跨群体(mITT与ITT)和可用索引日期是一致的。

[0472] 总之,荟萃分析表明,西达基奥仑赛在OS和PFS方面比PCT具有显著优势,突出了其在三类暴露RRMM患者中作为有效疗法的潜力。在没有对西达基奥仑赛和现实世界临床实践中使用的治疗进行面对面比较的情况下,这项对ITC的荟萃分析表明,对于三类暴露RRMM患者,西达基奥仑赛提供的临床益处远大于PCT。

[0473]

表 1: 受试者治疗概述总结; 所有入组分析组

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组: 所有入组	35	78	113
接受单采的受试者	35 (100.0%)	78 (100.0%)	113 (100.0%)
接受调理方案的受试者	30 (85.7%)	71 (91.0%)	101 (89.4%)
接受西达基奥仑赛输注的受试者	29 (82.9%)	68 (87.2%)	97 (85.8%)
接受调理方案, 但不接受西达基奥仑赛输注的受试者	1 (2.9%)	3 (3.8%)	4 (3.5%)
原因			
不良事件	1 (2.9%)	0	1 (0.9%)
受试者拒绝进一步研究治疗	0	2 (2.6%)	2 (1.8%)
死亡	0	1 (1.3%)	1 (0.9%)

表 2：研究随访持续时间总结；所有治疗分析组			
	<u>1b 期</u>	<u>2 期</u>	<u>1b 期+2 期</u>
[0474]			
分析组：所有治疗	29	68	97
随访持续时间（月数）			
N	29	68	97
平均值（SD）	16.67（3.815）	10.79（2.597）	12.55（4.033）
中值	16.94	11.27	12.42
[0475]			
范围	（3.3+； 24.9）	（1.5+； 14.8）	（1.5+； 24.9）
表示死亡的受试者。			

表 3：多发性骨髓瘤的先前疗法线的总结；所有治疗分析组

	<u>1b 期</u>	<u>2 期</u>	<u>1b 期+2 期</u>
分析组：所有治疗	29	68	97
多发性骨髓瘤的先前疗法线数			
N	29	68	97
类别，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%)
平均值 (SD)	6.1 (3.37)	6.4 (3.19)	6.3 (3.23)
中值	5.0	6.0	6.0
范围	(3; 18)	(3; 18)	(3; 18)
先前移植	26 (89.7%)	61 (89.7%)	87 (89.7%)
自体	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%)
同种异体	0	8 (11.8%)	8 (8.2%)
先前放射疗法	7 (24.1%)	40 (58.8%)	47 (48.5%)
先前癌症相关手术/程序	2 (6.9%)	22 (32.4%)	24 (24.7%)
先前 PI	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
硼替佐米	25 (86.2%)	67 (98.5%)	92 (94.8%)
卡非佐米	26 (89.7%)	57 (83.8%)	83 (85.6%)
伊沙佐米	9 (31.0%)	20 (29.4%)	29 (29.9%)

[0476]

[0477]	先前 IMiD	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
	来那度胺	29 (100.0%)	67 (98.5%)	96 (99.0%)
	泊马度胺	26 (89.7%)	63 (92.6%)	89 (91.8%)
	沙利度胺	6 (20.7%)	15 (22.1%)	21 (21.6%)
	先前 PI 和先前 IMiD	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
	先前皮质类固醇	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
	地塞米松	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
	泼尼松	3 (10.3%)	6 (8.8%)	9 (9.3%)
	先前烷化剂	28 (96.6%)	66 (97.1%)	94 (96.9%)
	先前蒽环霉素	9 (31.0%)	18 (26.5%)	27 (27.8%)
	先前抗 CD38 抗体	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
	达雷木单抗	27 (93.1%)	67 (98.5%)	94 (96.9%)
	伊沙妥昔单抗	2 (6.9%)	6 (8.8%)	8 (8.2%)
	TAK-079	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
	先前埃罗妥珠单抗	4 (13.8%)	19 (27.9%)	23 (23.7%)
	先前帕比司他	5 (17.2%)	6 (8.8%)	11 (11.3%)
	先前 PI+IMiD+ALKY	28 (96.6%)	66 (97.1%)	94 (96.9%)
	先前 PI+IMiD+抗 CD38 抗体	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
	先前 PI+IMiD+抗 CD38 抗体+ALKY	28 (96.6%)	66 (97.1%)	94 (96.9%)
	先前五类暴露 (至少 2 种 PI+至少 2 种 IMiD+1 种抗 CD38 抗体)	22 (75.9%)	59 (86.8%)	81 (83.5%)

表 4: 对先前多发性骨髓瘤疗法的难治性的状态总结; 所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组: 所有治疗	29	68	97
[0478] 在任何时间点先前疗法线难治性	29 (100.0%)	68 (100.0%)	97 (100.0%)
难治性的状态			
PI+IMiD+抗 CD38 抗体	25 (86.2%)	60 (88.2%)	85 (87.6%)
任何 PI	25 (86.2%)	62 (91.2%)	87 (89.7%)

[0479]	任何 IMiD	28 (96.6%)	67 (98.5%)	95 (97.9%)
	任何抗 CD38 抗体	29 (100.0%)	67 (98.5%)	96 (99.0%)
	至少 2 种 PI+至少 2 种 IMiD+1 种抗			
	CD38 抗体	9 (31.0%)	32 (47.1%)	41 (42.3%)
	最后一种先前疗法线难治性	28 (96.6%)	68 (100.0%)	96 (99.0%)
	对以下难治性			
	硼替佐米	15 (51.7%)	51 (75.0%)	66 (68.0%)
	卡非佐米	21 (72.4%)	42 (61.8%)	63 (64.9%)
	伊沙佐米	7 (24.1%)	20 (29.4%)	27 (27.8%)
	来那度胺	22 (75.9%)	57 (83.8%)	79 (81.4%)
	泊马度胺	22 (75.9%)	59 (86.8%)	81 (83.5%)
	沙利度胺	1 (3.4%)	7 (10.3%)	8 (8.2%)
	达雷木单抗	27 (93.1%)	67 (98.5%)	94 (96.9%) ^a
	伊沙妥昔单抗	2 (6.9%)	5 (7.4%)	7 (7.2%)
	TAK-079	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
	埃罗妥珠单抗	1 (3.4%)	18 (26.5%)	19 (19.6%)
	帕比司他	3 (10.3%)	5 (7.4%)	8 (8.2%)

^a 另外两名受试者和其他抗 CD38 抗体难治性的

[0480] 表5:输注前药物

[0481]	药物	剂量	施用
	抗组胺药	苯海拉明 (50 mg) 或等同物	口服-在输注西达基奥仑赛前 1 小时 (±15 分钟) 施用 或 IV-在输注西达基奥仑赛前 30 分钟 (±15 分钟) 开始输注
	退热药	对乙酰氨基酚 (650 mg 至 1,000 mg) 或等同物	口服或 IV-在输注西达基奥仑赛前 30 分钟 (±15 分钟) 施用

[0482] 表6:对多发性骨髓瘤治疗有反应的标准

[0483]

反应	反应标准
严格的完全反应 (sCR)	• 如下所定义的 CR，加上 • 正常 FLC 比率，和 • 不存在克隆浆细胞(PC)(通过免疫组织化学或 2 至 4 色流式细胞术)
完全反应 (CR) ^a	• 血清和尿液的阴性免疫固定，和 • 任何软组织浆细胞瘤消失，和 • 骨髓中< 5% PC • 血清和尿液免疫固定没有一种或多种初始单克隆蛋白同种型的证据。^b
非常好的部分反应 (VGPR) ^a	• 通过免疫固定可检测到而电泳检测无法检测到的血清和尿液 M 组分，或 • 血清 M 组分降低≥ 90%加上尿液 M 组分< 100 mg/24 小时
部分反应 (PR)	• 血清 M 蛋白减少≥ 50%且 24 小时尿液 M 蛋白降低≥ 90%或降低到< 200 mg/24 小时 • 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量，则受累的和未受累的 FLC 水平之间的差异必须有≥ 50%下降才能代替 M 蛋白标准 • 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量，并且血清 FLC 测定也不可测量，则骨髓 PC 必须有≥ 50%降低才能代替 M 蛋白，条件是基线百分比已≥ 30% • 除上述标准外，如果在基线时存在，则软组织浆细胞瘤大小也必须有≥ 50%减小。
最小反应 (MR)	• 血清 M 蛋白降低≥ 25%但≤ 49%，且 24 小时尿液 M 蛋白降低达 50%至 89% • 除上述标准外，如果在基线时存在，则软组织浆细胞瘤大小也必须有≥ 50%减小。
疾病稳定	• 不满足 sCR、CR、VGPR、PR、MR 或疾病进展的标准
疾病进展 ^c	任一项或多项以下标准： • 下列中任一者相较于最低反应值有 25%增加： - 血清 M 组分（绝对增加必须≥ 0.5 g/dL），和/或 - 尿液 M 组分（绝对增加必须≥ 200 mg/24 小时），和/或 - 仅在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平的受试者中：受累的

[0484]	和未受累 FLC 水平之间的差异 (绝对增加必须 > 10 mg/dL) - 仅在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平并且没有可通过 FLC 水平测量的疾病的受试者中, 骨髓 PC 百分比 (绝对增加必须 ≥ 10%)。 • 一个或多个新病灶的外观, > 1 个病灶的测量病灶的最大垂直直径的乘积之和较最低值增加 ≥ 50%, 或短轴 > 1 cm 的先前病灶的最长直径增加 ≥ 50% • 新骨病灶的明显发展或现有骨病灶大小的明显增加 • 增加 ≥ 50% 的循环浆细胞 (最低 200 个细胞/μL), 如果这是唯一的疾病量度
--------	--

[0485] ^a针对疾病仅可通过血清FLC水平测量的受试者的CR和VGPR解读标准说明:

[0486] 除了上述列出的CR标准之外,这样的受试者中的CR指示0.26至1.65的正常FLC比率。这样的受试者的VGPR,受累的和未受累的FLC水平之间的差异必须有≥90%下降。对于通过其他标准获得非常好的部分反应的患者,软组织浆细胞瘤的最大垂直直径总和 (SPD) 较基线必须降低90%以上。

[0487] ^b·在一些情况下,可能的是,免疫固定仍检测到原始M蛋白轻链同种型,但伴随的重链组分已消失;即使重链组分不可检测,这也不被认为是CR,因为克隆可能进化成仅分泌轻链的克隆。因此,如果患者患有IgAλ骨髓瘤,那么为了符合CR的条件,在血清或尿液免疫固定中不应检测到IgA;如果在没有IgA的情况下检测到游离λ,那么它必须伴有不同的重链同种型 (IgG、IgM等)。

[0488] ^c·对疾病进展解读标准的说明:疾病进展的骨髓标准仅用于疾病不可通过M蛋白质和通过FLC水平测量的受试者;“25%增加”是指M蛋白和FLC,而不是指骨病灶或软组织浆细胞瘤,并且“最低反应值”不需要是确定值。

[0489] 注意:在建立任何新疗法之前的任何时间,所有反应类别 (CR、sCR、VGPR、PR、MR和疾病进展) 需要进行2次连续评估;如果进行放射学研究,CR、sCR、VGPR、PR、MR和疾病稳定类别也必需没有进行性或新骨病灶的已知证据。VGPR和CR类别必需有血清和尿液研究,无论基线时的疾病是否可以通过血清、尿液、两者测量或两者都不能测量。

[0490] 不需要进行放射学研究来满足这些反应要求。无需确认骨髓评估。对于疾病进展,如果最低M组分≥5g/dL,则≥1g/dL的血清M组分增加足以确定复发。

[0491] 表7:细胞因子释放综合征ASTCT共识分级系统

[0492]

级别	毒性
1 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$)
2 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$) 以及以下任一种： - 低血压，不需要血管加压药 - 和/或^c缺氧，需要低流量鼻套管^b或喷气。
3 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$) 以及以下任一种： - 低血压，需要含或不含血管加压素的血管加压药， - 和/或^c缺氧，需要高流量鼻套管^b、面罩、非再吸入性面罩或文丘里面罩。
4 级	发烧 ^a (温度 $\geq 38^{\circ}$) 以及以下任一种： - 低血压，需要多种血管加压药 (不包括血管加压素)， - 和/或^c缺氧，需要正压 (例如，CPAP、BiPAP、插管和机械通气)。
5 级	死亡

[0493] ^a无法归因于任何其他原因的发烧。在患有CRS然后接受退热药或抗细胞因子疗法如托珠单抗或类固醇的患者中，不再需要发烧来分级随后的CRS严重性。在这种情况下，CRS分级由低血压和/或缺氧驱动。

[0494] ^b低流量鼻套管定义为以 $\leq 6\text{L/分钟}$ 输送氧气或喷气氧气输送。高流量鼻套管定义为以 $>6\text{L/分钟}$ 输送氧气。

[0495] ^cCRS级别由更严重的事件确定：无法归因于任何其他原因的低血压或缺氧。

[0496] 注意：与CRS相关的器官毒性可根据CTCAE v5.0分级，但不影响CRS分级。

[0497] 表8：免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) ASTCT共识分级系统^{a, b}

[0498]

神经毒性领域	1 级	2 级	3 级	4 级
ICE 得分	7-9	3-6	0-2	0 (患者无法唤醒，无法进行ICE)。

[0499]

意识水平降低	自发醒来。	被声音唤醒。	仅在触觉刺激下醒来。	患者无法唤醒或需要剧烈或重复的触觉刺激来唤醒。不省人事或昏迷。
癫痫	N/A	N/A	任何临床癫痫，无论是局灶性还是全身性，其迅速缓解；或 EEG 上的非抽搐性癫痫，其通过干预缓解。	危及生命的长时间癫痫 (>5 分钟)；或重复性临床或电癫痫，其间没有回复至基线。
运动发现	N/A	N/A	N/A	深局灶性运动无力，例如轻偏瘫或轻截瘫。
颅内压升高/脑水肿	N/A	N/A	神经成像上的局灶性/局部水肿。	神经成像上的弥漫性脑水肿；或去大脑性或去皮质性姿势控制；或第 VI 脑神经麻痹；或视神经乳头水肿；或库欣三联。

[0500] a: 根据 Lee 等人 2019 的毒性分级

[0501] b: ICANS 级别由无法归因于任何其他原因的最严重事件 (ICE 得分、意识水平、癫痫、运动发现、ICP 升高/脑水肿) 确定。

[0502] 注意: 在两期研究期间, 所有其他神经系统不良事件 (与 ICANS 无关) 应继续使用 CTCAE 5.0 版进行分级。

表 9：基于国际骨髓瘤工作组（IMWG）共识标准的总体最佳反应（如独立审查委员会（IRC）所评估）；中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组

	1b 期		2 期		1b 期+2 期	
	n (%)	针对%的 95%精 确 CI	n (%)	针对%的 95%精 确 CI	n (%)	针对%的 95% 精确 CI
分析组：所有治疗	29	68	97			
最佳反应						
严格的完全反应（sCR）	25（86.2%）	（68.3%， 96.1%）	40（58.8%）	（46.2%， 70.6%）	65（67.0%）	（56.7%， 76.2%）
完全反应（CR）	0	（NE， NE）	0	（NE， NE）	0	（NE， NE）
MRD 阴性 CR/sCR ^a	14（48.3%）	（29.4%， 67.5%）	19（27.9%）	（17.7%， 40.1%）	33（34.0%）	（24.7%， 44.3%）
非常好的部分反应（VGPR）	3（10.3%）	（2.2%， 27.4%）	22（32.4%）	（21.5%， 44.8%）	25（25.8%）	（17.4%， 35.7%）
部分反应（PR）	1（3.4%）	（0.1%， 17.8%）	3（4.4%）	（0.9%， 12.4%）	4（4.1%）	（1.1%， 10.2%）
最小反应（MR）	0	（NE， NE）	0	（NE， NE）	0	（NE， NE）
疾病稳定（SD）	0	（NE， NE）	0	（NE， NE）	0	（NE， NE）
疾病进展（PD）	0	（NE， NE）	1（1.5%）	（0.0%， 7.9%）	1（1.0%）	（0.0%， 5.6%）
不可评估（NE）	0	（NE， NE）	2（2.9%）	（0.4%， 10.2%）	2（2.1%）	（0.3%， 7.3%）
总体反应（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 值（对于总体反应率≤30% 的零假设的单侧精确二项检 验）					<0.0001	
临床受益（总体反应+MR）	29（100.0%）	（88.1%， 100.0%）	65（95.6%）	（87.6%， 99.1%）	94（96.9%）	（91.2%， 99.4%）
VGPR 或更好反应（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 或更好反应（sCR + CR）	25（86.2%）	（68.3%， 96.1%）	40（58.8%）	（46.2%， 70.6%）	65（67.0%）	（56.7%， 76.2%）

关键词：CI = 置信区间。

^aMRD 阴性 CR/sCR。仅考虑在达到 CR/sCR 的 3 个月内进行 MRD 评估（10⁻⁵ 测试阈值），直至死亡/进展/后续疗法（专用）为止。

[0503]

[0504]

**表 10: 基于独立审查委员会 (IRC) 评估的反应持续时间;
中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组中的反应者**

	1b 期	2 期	1b 期 + 2 期
分析组: 所有治疗中的反应者	29	65	94
反应持续时间			
事件数 (%)	9 (31.0%)	15 (23.1%)	24 (25.5%)
审查数 (%)	20 (69.0%)	50 (76.9%)	70 (74.5%)
[0505] Kaplan-Meier 估计值 (月数)			
25%分位数 (95% CI)	12.0 (6.0, NE)	10.3 (4.5, NE)	11.1 (6.0, NE)
中值 (95% CI)	NE (15.9, NE)	NE (NE, NE)	NE (15.9, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 个月无事件率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	80.7 (68.5, 88.5)	84.6 (75.4, 90.6)
9 个月无事件率% (95% CI)	86.2 (67.3, 94.6)	77.4 (64.8, 85.9)	80.2 (70.4, 87.0)
12 个月无事件率% (95% CI)	72.1 (51.8, 85.0)	71.9 (54.8, 83.4)	68.2 (54.4, 78.6)
关键词: CI = 置信区间, NE = 不可估计。			

表 11: 基于独立审查委员会 (IRC) 评估的无进展存活; 中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期 + 2 期
分析组: 所有治疗	29	68	97
无进展存活			
事件数 (%)	9 (31.0%)	16 (23.5%)	25 (25.8%)
审查数 (%)	20 (69.0%)	52 (76.5%)	72 (74.2%)
[0506] Kaplan-Meier 估计值 (月数)			
25%分位数 (95% CI)	13.73 (6.93, NE)	11.17 (5.42, NE)	12.02 (6.97, NE)
中值 (95% CI)	NE (16.79, NE)	NE (NE, NE)	NE (16.79, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 个月无进展存活率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	85.3 (74.4, 91.8)	87.6 (79.2, 92.8)
9 个月无进展存活率% (95% CI)	86.2 (67.3, 94.6)	77.8 (65.9, 86.0)	80.3 (70.9, 87.0)
12 个月无进展存活率% (95% CI)	82.8 (63.4, 92.4)	72.6 (56.5, 83.6)	76.6 (66.0, 84.3)
18 个月无进展存活率% (95% CI)	57.7 (25.9, 79.9)	NE (NE, NE)	54.2 (26.4, 75.4)
关键词: CI = 置信区间。			

表 12: 总生存期; 中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组

[0507]

	1b 期	2 期	1b 期 + 2 期
分析组：所有治疗	29	68	97
总生存期			
事件数 (%)	5 (17.2%)	9 (13.2%)	14 (14.4%)
审查数 (%)	24 (82.8%)	59 (86.8%)	83 (85.6%)
Kaplan-Meier 估计值 (月数)			
25%分位数 (95% CI)	19.12 (13.73, NE)	NE (NE, NE)	19.12 (19.12, NE)
中值 (95% CI)	22.80 (19.12, NE)	NE (NE, NE)	22.80 (19.12, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (22.80, NE)	NE (NE, NE)	NE (22.80, NE)
6 个月总生存率% (95% CI)	96.6 (77.9, 99.5)	92.6 (83.2, 96.9)	93.8 (86.7, 97.2)
9 个月总生存率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	89.7 (79.5, 94.9)	90.7 (82.8, 95.0)
12 个月总生存率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	86.5 (75.7, 92.7)	88.5 (80.2, 93.5)
18 个月总生存率% (95% CI)	89.7 (71.3, 96.5)	NE (NE, NE)	85.8 (75.4, 92.1)
关键词：CI = 置信区间。			

表 13：基于下一代测序 (NGS) 的骨髓在 10^{-5} 下的总体微量残留病 (MRD) 阴性率的总结；中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组：所有治疗	29	68	97
MRD 阴性率 (10^{-5})	18 (62.1%)	35 (51.5%)	53 (54.6%)
MRD 阴性率的 95%精确 CI	(42.3%, 79.3%)	(39.0%, 63.8%)	(44.2%, 64.8%)
关键词：CI = 置信区间。			

表 14：基于下一代测序的骨髓在 10^{-5} 下的总体微量残留病 (MRD) 阴性率的总结；在中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组中具有 10^{-5} 下可评估样品的受试者

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组：所有治疗中具有在 10^{-5} 下可评估样品的受试者	18	39	57
MRD 阴性率 (10^{-5})	18 (100.0%)	35 (89.7%)	53 (93.0%)
MRD 阴性率的 95%精确 CI	(81.5%, 100.0%)	(75.8%, 97.1%)	(83.0%, 98.1%)
关键词：CI = 置信区间。			

表 15: 治疗突发细胞因子释放综合征 (CRS) 事件总结; 中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期 + 2 期
分析组: 所有治疗	29	68	97
患有 CRS 的受试者数量	27 (93.1%)	65 (95.6%)	92 (94.8%)
最大毒性级别			
1 级	14 (48.3%)	35 (51.5%)	49 (50.5%)
2 级	10 (34.5%)	28 (41.2%)	38 (39.2%)
3 级	1 (3.4%)	2 (2.9%)	3 (3.1%)
4 级	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
5 级	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
从 CAR-T 细胞的初始输注到 CRS 首次发作的时间 (天数)			
N	27	65	92
平均值 (SD)	7.0 (2.01)	6.4 (2.28)	6.6 (2.21)
中值	7.0	7.0	7.0
范围	(2; 12)	(1; 10)	(1; 12)
CRS 持续时间 (天数)			
N	27	65	92
平均值 (SD)	7.0 (18.04)	5.2 (2.68)	5.7 (9.94)
中值	3.0	4.0	4.0
范围	(2; 97)	(1; 14)	(1; 97)
四分位距	(2.0; 4.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
采用支持性措施治疗 CRS 的受试者数量 ^a	26 (89.7%)	62 (91.2%)	88 (90.7%)
抗 IL6 受体托珠单抗	23 (79.3%)	44 (64.7%)	67 (69.1%)
IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素	6 (20.7%)	12 (17.6%)	18 (18.6%)
皮质类固醇	6 (20.7%)	15 (22.1%)	21 (21.6%)
使用血管加压药	2 (6.9%)	2 (2.9%)	4 (4.1%)
使用氧气	1 (3.4%)	5 (7.4%)	6 (6.2%)
喷气	0	0	0
鼻套管低流量 (≤6 L/min)	1 (3.4%)	5 (7.4%)	6 (6.2%)
鼻套管高流量 (>6 L/min)	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
面罩	0	0	0
非再吸入性面罩	0	0	0

[0512]	文丘里面罩	0	0	0
	其他	0	0	0
	正压	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
	双水平气道正压	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
	插管/机械通气	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
	其他	24 (82.8%)	57 (83.8%)	81 (83.5%)
	CRS 结果			
	N	27	65	92
	恢复或缓解	26 (96.3%)	65 (100.0%)	91 (98.9%)
	未恢复或未缓解	0	0	0
	恢复或缓解伴有后遗症	0	0	0
	恢复或缓解中	0	0	0
	致命	1 (3.7%)	0	1 (1.1%)
	未知	0	0	0

表 16: 西达基奥仑赛输注后发作的免疫效应细胞相关神经毒性 (ICANS) 的总结; 中值随访时间为 12.4 个月的所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组: 所有治疗	29	68	97
患有 ICANS 的受试者数量	3 (10.3%) ^a	13 (19.1%)	16 (16.5%)
最大毒性级别			
1 级	2 (6.9%)	8 (11.8%)	10 (10.3%)
2 级	0	4 (5.9%)	4 (4.1%)
3 级	1 (3.4%)	0	1 (1.0%)
4 级	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
5 级	0	0	0
从西达基奥仑赛的初始输注到 ICANS			
首次发作的时间			
N	3	13	16
平均值 (SD)	6.3 (2.89%)	7.5 (2.22%)	7.3 (2.29)
中值	8.0	8.0	8.0
范围	(3; 8)	(4; 12)	(3; 12)
ICANS 持续时间 (天数)			
N	3	13	16
平均值 (SD)	3.7 (2.08%)	5.2 (3.09%)	4.9 (2.93)
中值	3.0	4.0	4.0

[0514]	范围	(2; 6)	(1; 12)	(1; 12)
	治疗 ICANS 的受试者数量	3 (10.3%)	13 (19.1%)	16 (16.5%)
	IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素	0	3 (4.4%)	3 (3.1%)
	抗 IL6 受体托珠单抗	1 (3.4%)	2 (2.9%)	3 (3.1%)
	皮质类固醇	1 (3.4%)	8 (11.8%)	9 (9.3%)
	左乙拉西坦	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
	地塞米松	1 (3.4%)	8 (11.8%)	9 (9.3%)
	甲泼尼龙琥珀酸钠	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
	哌替啶	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
	ICANS 结果			
	N	3	13	16
	恢复或缓解	3 (100.0%)	13 (100.0%)	16 (100.0%)

表17：用西达基奥仑赛治疗后血细胞减少的总结：中值随访时间为12.4个月的所有治疗分析组

[0515]	1b期 + 2期 (N=97)		
	第1天给药后	初始3/4级 (%)	初始3/4级 (%)
	3/4级 (%)	到第30天恢复到<=2级	到第60天恢复到<=2级
血小板减少	60 (61.9%)	23 (23.7%)	41 (42.3%)
中性粒细胞减少	95 (97.9%)	67 (69.1%)	85 (87.6%)
淋巴细胞减少	96 (99.0%)	84 (86.6%)	88 (90.7%)

表 18：基于国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 共识标准的总体最佳反应 (如独立审查委员会 (IRC) 所评估)；中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

[0516]	1b 期		2 期		1b 期+2 期	
	n (%)	针对%的 95% CI	n (%)	针对%的 95% CI	n (%)	针对%的 95% CI
分析组：所有治疗	29		68		97	
最佳反应						
严格的完全反应 (sCR)	28 (96.6%)	(82.2%, 99.9%)	52 (76.5%)	(64.6%, 85.9%)	80 (82.5%)	(73.4%, 89.4%)
完全反应 (CR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
MRD 阴性 CR/sCR ^a	16 (55.2%)	(35.7%, 73.6%)	26 (38.2%)	(26.7%, 50.8%)	42 (43.3%)	(33.3%, 53.7%)
非常好的部分反应 (VGPR)	0	(NE, NE)	12 (17.6%)	(9.5%, 28.8%)	12 (12.4%)	(6.6%, 20.6%)
部分反应 (PR)	1 (3.4%)	(0.1%, 17.8%)	2 (2.9%)	(0.4%, 10.2%)	3 (3.1%)	(0.6%, 8.8%)
最小反应 (MR)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)
疾病稳定 (SD)	0 (NE, NE)	0	(NE, NE)	0	(NE, NE)	
疾病进展 (PD)	0	(NE, NE)	1 (1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1 (1.0%)	(0.0%, 5.6%)
不可评估 (NE)	0	(NE, NE)	1 (1.5%)	(0.0%, 7.9%)	1 (1.0%)	(0.0%, 5.6%)

[0517]

总反应 (sCR + CR+ VGPR + PR) P 值	29 (100.0%)	(88.1%, 100.0%)	66 (97.1%)	(89.8%, 99.6%)	95 (97.9%)	(92.7%, 99.7%)
临床受益 (总体反应+MR)	29 (100.0%)	(88.1%, 100.0%)	66 (97.1%)	(89.8%, 99.6%)	95 (97.9%)	(92.7%, 99.7%)
VGPR 或更好反应 (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 或更好反应 (sCR + CR)	28 (96.6%)	(82.2%, 99.9%)	52 (76.5%)	(64.6%, 85.9%)	80 (82.5%)	(73.4%, 89.4%)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计。

*MRD 阴性 CR/sCR。仅考虑在达到 CR/sCR 的 3 个月内进行 MRD 评估 (10^{-5} 测试阈值), 直至死亡/进展/后续治疗 (专用) 为止。

注意: 基于国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 共识标准 (2016), 由独立审查委员会 (IRC) 评估反应。

注意: 百分比以所有治疗分析组中的受试者数量作为分母计算。

注意: 提供了精确 95% 置信区间。

注意: 提供了对于总体反应率 < 30% 的零假设的精确二项检验的单侧 p 值。

表 19: 基于独立审查委员会 (IRC) 评估的反应持续时间; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组中的反应者

[0518]

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组: 所有治疗中的反应者	29	66	95
反应持续时间			
事件数 (%)	12 (41.4%)	23 (34.8%)	35 (36.8%)
审查数 (%)	17 (58.6%)	43 (65.2%)	60 (63.2%)
Kaplan-Meier 估计值 (月数)			
25%分位数 (95% CI)	12.0 (6.0, 24.3)	10.3 (5.1, 20.2)	11.9 (6.0, 20.2)
中值 (95% CI)	NE (15.9, NE)	NE (20.2, NE)	NE (21.8, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 个月无事件率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	81.8 (70.2, 89.2)	85.3 (76.4, 91.0)
12 个月无事件率% (95% CI)	72.4 (52.3, 85.1)	74.2 (61.9, 83.1)	73.5 (63.3, 81.2)
18 个月无事件率% (95% CI)	69.0 (48.8, 82.5)	65.8 (52.8, 76.0)	66.7 (56.1, 75.3)
21 个月无事件率% (95% CI)	65.5 (45.4, 79.7)	61.4 (46.3, 73.4)	62.9 (51.5, 72.3)
24 个月无事件率% (95% CI)	61.7 (41.5, 76.7)	NE (NE, NE)	60.2 (48.0, 70.3)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计。

表 20: 基于独立审查委员会 (IRC) 评估的无进展存活; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

[0519]

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组: 所有治疗	29	68	97
无进展存活			
事件数 (%)	12 (41.4%)	24 (35.3%)	36 (37.1%)
审查数 (%)	17 (58.6%)	44 (64.7%)	61 (62.9%)
Kaplan-Meier 估计值 (月数)			
25%分位数 (95% CI)	13.73 (6.93, 25.23)	11.01 (5.42, 21.09)	12.85 (6.97, 21.09)
中值 (95% CI)	NE (16.79, NE)	NE (21.09, NE)	NE (22.80, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 个月无进展存活率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	85.3 (74.4, 91.8)	87.6 (79.2, 92.8)
12 个月无进展存活率% (95% CI)	82.8 (63.4, 92.4)	73.5 (61.3, 82.4)	76.3 (66.5, 83.6)
18 个月无进展存活率% (95% CI)	69.0 (48.8, 82.5)	66.0 (53.4, 75.9)	66.9 (56.5, 75.3)
21 个月无进展存活率% (95% CI)	69.0 (48.8, 82.5)	66.0 (53.4, 75.9)	66.9 (56.5, 75.3)
24 个月无进展存活率% (95% CI)	61.9 (41.8, 76.8)	61.9 (47.3, 73.5)	60.5 (48.5, 70.4)

[0520]

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计。

表 21: 总生存期: 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
所有治疗分析组	29	68	97
总生存期			
事件数 (%)	7 (24.1%)	16 (23.5%)	23 (23.7%)
审查数 (%)	22 (75.9%)	52 (76.5%)	74 (76.3%)
Kaplan-Meier 估计值 (月数)			
25%分位数 (95% CI)	27.24 (13.73, NE)	NE (11.01, NE)	23.59 (14.62, NE)
中值 (95% CI)	NE (27.24, NE)	NE (NE, NE)	NE (27.24, NE)
75%分位数 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
6 个月总生存率% (95% CI)	96.6 (77.9, 99.5)	92.6 (83.2, 96.9)	93.8 (86.7, 97.2)
12 个月总生存率% (95% CI)	93.1 (75.1, 98.2)	85.3 (74.4, 91.8)	87.6 (79.2, 92.8)
18 个月总生存率% (95% CI)	89.7 (71.3, 96.5)	77.9 (66.1, 86.0)	81.4 (72.2, 87.9)
21 个月总生存率% (95% CI)	86.2 (67.3, 94.6)	76.2 (64.1, 84.7)	79.2 (69.6, 86.1)
24 个月总生存率% (95% CI)	78.7 (58.5, 89.8)	76.2 (64.1, 84.7)	74.0 (61.9, 82.7)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计。

表 22: 骨髓中总体 MRD 阴性率总结; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
分析组: 所有治疗	29	68	97
MRD 阴性率 (10^{-4})	23 (79.3%)	42 (61.8%)	65 (67.0%)
MRD 阴性率的 95% CI ^a	(60.3%, 92.0%)	(49.2%, 73.3%)	(56.7%, 76.2%)
MRD 阴性率 (10^{-5})	19 (65.5%)	37 (54.4%)	56 (57.7%)
MRD 阴性率的 95% CI ^a	(45.7%, 82.1%)	(41.9%, 66.5%)	(47.3%, 67.7%)
MRD 阴性率 (10^{-6})	17 (58.6%)	21 (30.9%)	38 (39.2%)
MRD 阴性率的 95% CI ^a	(38.9%, 76.5%)	(20.2%, 43.3%)	(29.4%, 49.6%)

关键词: CI=置信区间。

^a精确 95%置信区间。

注意: 基于下一代测序 (NGS) 的 MRD 状态结果。

表 23: 骨髓中 10^{-5} 下的总体 MRD 阴性率的总结; 在中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组中具有 10^{-5} 下可评估样品的受试者

	1b 期	2 期	1b 期+2 期
在所有治疗中具有 10^{-5} 下可评估样品的分析组受试者	19	42	61
MRD 阴性率 (10^{-5})	19 (100.0%)	37 (88.1%)	56 (91.8%)
MRD 阴性率的 95% CI ^a	(82.4%, 100.0%)	(74.4%, 96.0%)	(81.9%, 97.3%)

关键词: CI=置信区间, MRD=微量残留病。

^a精确 95%置信区间。

注意: 可评价样品是那些通过校准和 QC 的样品, 并且包括足够的细胞用于在各自的测试阈值下进行评价。

注意: 基于下一代测序 (NGS) 的 MRD 状态结果。

表 24：通过定性访谈参与状态（是/否）对治疗突发细胞因子释放综合征（CRS）事件的总结；中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

	1b 期+2 期		
	是	否	总计
分析组：所有治疗	30	67	97
患有 CRS 的受试者数量	29 (96.7%)	63 (94.0%)	92 (94.8%)
最大毒性级别			
1 级	18 (60.0%)	31 (46.3%)	49 (50.5%)
2 级	9 (30.0%)	29 (43.3%)	38 (39.2%)
3 级	2 (6.7%)	1 (1.5%)	3 (3.1%)
4 级	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
5 级	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
从 CAR-T 细胞的初始输注到 CRS 首次发作的时间			
(天数)			
N	29	63	92
平均值 (SD)	6.8 (2.22)	6.4 (2.20)	6.6 (2.21)
中值	7.0	7.0	7.0
范围	(2; 10)	(1; 12)	(1; 12)
CRS 持续时间 (天数)			
N	29	63	92
平均值 (SD)	4.6 (2.76)	6.2 (11.86)	5.7 (9.94)
中值	4.0	4.0	4.0
范围	(1; 12)	(2; 97)	(1; 97)
四分位距	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)	(3.0; 6.0)
≤7 天	24 (82.8%)	57 (90.5%)	81 (88.0%)
采用支持性措施治疗 CRS 的受试者数量 ^a	26 (86.7%)	62 (92.5%)	88 (90.7%)
抗 IL6 受体托珠单抗	16 (53.3%)	52 (77.6%)	68 (70.1%)
IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素	3 (10.0%)	15 (22.4%)	18 (18.6%)
皮质类固醇	5 (16.7%)	16 (23.9%)	21 (21.6%)
静脉输液	9 (30.0%)	20 (29.9%)	29 (29.9%)
使用血管加压药	2 (6.7%)	2 (3.0%)	4 (4.1%)
使用氧气	2 (6.7%)	4 (6.0%)	6 (6.2%)
喷气	0	0	0
鼻套管低流量 (≤6 L/min)	2 (6.7%)	4 (6.0%)	6 (6.2%)
鼻套管高流量 (>6L min)	1 (3.3%)	0	1 (1.0%)
面罩	0	0	0
非再吸入性面罩	0	0	0
文丘里面罩	0	0	0
其他	0	0	0
正压	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
双水平气道正压	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
插管/机械通气	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
其他	0	0	0
镇痛药/抗炎药	21 (70.0%)	51 (76.1%)	72 (74.2%)
抗感染药物	15 (50.0%)	33 (49.3%)	48 (49.5%)
抗癫痫药物	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)

[0524]

[0525]

其他	1 (3.3%)	9 (13.4%)	10 (10.3%)
CRS 结果			
N	29	63	92
恢复或缓解	29 (100.0%)	62 (98.4%)	91 (98.9%)
致命	0	1 (1.6%)	1 (1.1%)

关键词: CRS =细胞因子释放综合征。

^a包括治疗 CRS 和 CRS 症状的支持性措施。

注意: 百分比以所有治疗分析组中的受试者数量作为分母计算, 除了 CRS 的结果和 CRS 的持续时间, 其百分比以所有治疗分析组中的患有 CRS 的受试者数量作为分母计算。

注意: CRS 最初在 1b 期中通过 Lee 标准 (Lee 等人 2014) 分级, 在 2 期中通过 ASTCT 共识分级系统 (Lee 等人 2019) 分级, 并基于 eCRF 中的数据将 1b 期中的级别转换为 ASTCT。本表中呈现了 1b 期和 2 期的 ASTCT 毒性级别。

注意: 从 CAR-T 细胞的初始输注到 CRS 首次发作的时间计算为 CRS 首次发作日期-CAR-T 细胞的初始输注日期+1。

表 25: 通过定性访谈参与状态(是/否)对西达基奥仑赛输注后发作的免疫效应细胞相关神经毒性(ICANS)的总结; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

	1b 期+2 期		
	是	否	总计
所有治疗分析组	30	67	97
患有 ICANS 的受试者数量	7 (23.3%)	9 (13.4%)	16 (16.5%)
最大毒性级别			
1 级	6 (20.0%)	4 (6.0%)	10 (10.3%)
2 级	1 (3.3%)	3 (4.5%)	4 (4.1%)
3 级	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
4 级	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
5 级	0	0	0
从 JNJ-68284528 的初始输注到			
ICANS 首次发作的时间			
N	7	9	16
平均值 (SD)	8.0 (2.52)	6.7 (2.06)	7.3 (2.29)
中值	8.0	8.0	8.0
范围	(4; 12)	(3; 9)	(3; 12)
ICANS 持续时间 (天数)			
N	7	9	16
平均值 (SD)	3.6 (2.23)	6.0 (3.08)	4.9 (2.93)
中值	3.0	6.0	4.0
范围	(1; 8)	(2; 12)	(1; 12)
治疗 ICANS 的受试者数量	4 (13.3%)	6 (9.0%)	10 (10.3%)
IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素	0	3 (4.5%)	3 (3.1%)
抗 IL6 受体托珠单抗	1 (3.3%)	3 (4.5%)	4 (4.1%)
皮质类固醇	3 (10.0%)	6 (9.0%)	9 (9.3%)
地塞米松	3 (10.0%)	6 (9.0%)	9 (9.3%)
甲泼尼龙琥珀酸钠	0	1 (1.5%)	1 (1.0%)
左乙拉西坦	1 (3.3%)	1 (1.5%)	2 (2.1%)
哌替啶	1 (3.3%)	0	1 (1.0%)
ICANS 结果			
恢复或缓解	7 (23.3%)	9 (13.4%)	16 (16.5%)

[0526]

并发 CRS			
是	6 (85.7%)	9 (100.0%)	15 (93.8%)
否	1 (14.3%)	0	1 (6.3%)
ICANS 先于 CRS	0	0	0
ICANS 在 CRS 之后	1 (3.3%)	0	1 (1.0%)

关键词: CRS=细胞因子释放综合征, ICANS=免疫效应细胞相关神经毒性。

[0527]

*对于 1b 期的 2 名受试者, 报告的术语是 CAR-T 细胞相关脑病综合征 (CRES)。这些事件在公开 ASTCT 共识分级系统之前报告, 并根据 NCI-CTCAE 5.0 版进行分级。根据 NCI-CTCAE 5.0 版, 这 2 名受试者的最大毒性级别分别为 1 级和 3 级。

注意: 根据 ASTCT 共识分级系统 (Lee 等人 2019) 或 NCI-CTCAE 5.0 版评价 ICANS。

注意: 百分比以所有治疗分析组中的受试者数量作为分母计算, 除了并发 CRS, 其百分比以所有治疗分析组中的 ICANS 受试者数量作为分母计算。

注意: ICANS 治疗包括对 ICANS 和 ICANS 症状施用的治疗。

注意: 如果在这些各自事件的持续时间中存在重叠, 则 ICANS 和 CRS 被认为是并发的。

表 26: 西达基奥仑赛治疗后延长的血细胞减少的发生率; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

	1b 期 + 2 期 (N=97)			
	第 1 天给药后 3/4 级 (%)	初始 3/4 级 (%) 到第 30 天未恢复到 *≤2 级 (%)	初始 3/4 级 (%) 到第 60 天未恢复到 *≤2 级 (%)	>第 60 天 3/4 级发生率 (%) (3/4 级初始恢复后 *)
血小板减少	60 (61.9%)	40 (41.2%)	25 (25.8%)	6 (6.2%)
中性粒细胞减少	95 (97.9%)	29 (29.9%)	10 (10.3%)	12 (12.4%)
淋巴细胞减少	96 (99.0%)	12 (12.4%)	8 (8.2%)	30 (30.9%)
贫血	68 (70.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	10 (10.3%)

[0528]

*具有最差毒性级别的实验室结果将用于日历日。恢复定义: 如果恢复期≤10 天, 则必须在单独的几天内有两个连续的级别≤2 的结果。

注意: 第 1 天至第 100 天评估的实验室结果包括在分析中。

注意: 血小板减少: 3/4 级-血小板计数<50,000 个细胞/μL。

注意: 中性粒细胞减少: 3/4 级-中性粒细胞计数<1000 个细胞/μL。

注意: 淋巴细胞减少: 3/4 级-淋巴细胞计数<0.5 × 10⁹/L。

注意: 贫血: 3 级-血红蛋白<8 g/dL。根据 NCI-CTCAE v5, 4 级未由实验室计数定义。

注意: 百分比基于治疗的受试者的数量。

表 27: 选择人口统计学和基线疾病特征; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组

	>65 岁	黑人/非裔美国人	三种先前疗法线	>4 种先前疗法线	三类难治性的	五类药物难治性的	细胞遗传学高风险	细胞遗传学标准风险
分析组: 所有治疗	35	17	17	80	85	41	23	68
年龄, 岁								
N	35	17	17	80	85	41	23	68
类别, n (%)								
<65	0	11 (64.7%)	13 (76.5%)	49 (61.3%)	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%)
平均值 (SD)	71.2 (4.14)	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)
中值	70.0	61.0	59.0	62.0	60.0	60.0	61.0	60.5
范围	(65; 78)	(46; 78)	(49; 76)	(43; 78)	(43; 78)	(43; 77)	(49; 75)	(43; 78)

自首次 MM 以来的时间:

[0529]

诊断到入组, 年

N	35	17	17	80	85	41	23	68
平均值 (SD)	7.62 (3.619)	6.38 (4.195)	4.72 (2.003)	7.27 (3.732)	6.77 (3.705)	7.16 (3.849)	7.18 (3.873)	6.64 (3.592)
中值	6.77	5.33	4.57	6.71	5.88	6.64	6.31	5.91
范围	(2.4; 18.2)	(2.0; 18.2)	(1.6; 8.4)	(1.6; 18.2)	(1.6; 18.2)	(1.7; 15.0)	(2.5; 16.3)	(1.6; 18.2)

[0530]

多发性骨髓瘤的先前疗

法线数

N	35	17	17	80	85	41	23	68
平均值 (SD)	6.7 (3.36)	5.4 (2.18)	3.0 (0.00)	7.1 (3.12)	6.4 (3.22)	7.2 (2.85)	6.1 (3.40)	6.5 (3.21)
中值	6.0	6.0	3.0	6.0	6.0	7.0	5.0	6.0
范围	(3; 18)	(3; 11)	(3; 3)	(4; 18)	(3; 18)	(3; 14)	(3; 18)	(3; 18)

关键词: BM=骨髓; PC=浆细胞。

[0531] 表28:不同患者亚组的功效结果;中值随访时间为18个月的所有治疗分析组

患者, n (%)	ORR % (95% CI)	中值 DOR 月数 (95% CI)	MRD 阴 性* 10 ⁻⁵ n (%)	中值 PFS 月数 (95% CI)	18 个月 PFS % (95% CI)	18 个月 OS % (95% CI)
总体, 97 (100%)	97.9% (92.7-99 .7)	21.8 (21.8-N E)	56 (91.8)	22.8 (22.8-N E)	66 (54.9-75. 0)	80.9 (71.4-87. 6)
≥ 65 岁, 35 (36%)	97.1 (85.1-99 .9)	NE	21 (91.3)	NR	72.7 (53.6-84. 9)	82.9 (65.8-91. 9)
黑人/非裔美国人, 17 (18%)	100.0 (80.5-10 0)	NE (6.8-NE)	10 (83.3)	NR	56.6 (29.3-76. 8)	80.9 (51.3-93. 5)
3 种先前 LOT, 17 (18%)	100.0 (80.5-10 0)	21.8 (12.9-N E)	8 (80.0)	22.8 (13.8-N E)	75.6 (47.3-90. 1)	88.2 (60.6-96. 9)
≥4 种先前 LOT, 80 (82%)	97.5 (91.3-99 .7)	NE (15.9-N E)	48 (94.1)	NR	63.6 (50.9-73. 9)	79.4 (68.4-86. 9)
三类难治性的, 85 (88%)	97.6 (91.8-99 .7)	NE	50 (92.6)	NR	64.6 (52.4-74. 4)	79.4 (68.8-86. 7)
五类药物难治性的, 41	95.1	NE	17	NR	66.7	74.7

[0532]

[0533]

(42%)	(83.5-99.4)	(14.4-NE)	(85.0)		(49.4-79.3)	(57.9-85.6)
细胞遗传学风险						
标准风险, 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)	81.8 (70.0-89.3)
高风险, 23 (24%)	100.0 (85.2-100)	NE	14 (82.4)	NR	56.5 (34.3-73.8)	78.0 (55.5-90.2)
ISS III 期, 14 (14%)	100.0 (76.8-100)	13.8 (5.1-NE)	6 (100.0)	14.6 (6.1-NE)	34.3 (9.4-61.6)	48.2 (20.8-71.2)
骨髓浆细胞						
≤ 30%, 58 (60%)	98.3 (90.8-100)	21.8 (21.8-NE)	28 (96.6)	22.8 (22.8-NE)	69.6 (55.5-80.0)	82.6 (70.0-90.2)
> 30%至<60%, 17 (18%)	100.0 (80.5-100)	NE	14 (87.5)	NR	75.6 (37.8-92.3)	91.7 (53.9-98.8)
≥ 60%, 21 (22%)	95.2 (76.2-99.9)	NE (5.5-NE)	14 (87.5)	NR	50.6 (27.5-69.9)	71.4 (47.2-86.0)
基线 BCMA 肿瘤表达						
≥中值, 31 (32%)	96.8 (83.3-99.9)	21.8 (15.9-NE)	16 (94.1)	22.8 (22.8-NE)	71.8 (50.4-85.2)	86.8 (68.6-94.9)
<中值, 31 (32%)	100.0 (88.8-100)	NE	22 (95.7)	NR	70.8 (51.4-83.6)	79.2 (59.0-90.2)
基线浆细胞瘤 [†] 19 (20%)	100.0 (82.4-100)	6.8 (4.0-NE)	10 (90.9)	13.8 (5.3-NE)	46.8 (23.7-67.0)	64.5 (35.6-83.0)

[0534] *在MRD可评估的患者中;在第28天和第6、12、18和24个月时通过下一代测序(clonoSEQ, Adaptive Biotechnologies)在所有治疗患者中在 10^{-5} 阈值下在可评估样品中评估MRD,而不管在血液或尿液中测量的疾病状态。[†]包括基于骨的和髓外的浆细胞瘤。

[0535] DOR,反应持续时间;LOT,疗法线,MRD,微量残留病;NE,不可估计;NR,未达到;ORR,总体反应率;OS,总生存期;PFS,无进展存活。

表 29A: 总生存期; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组; 亚组分析 (A 部分)

		黑人/非裔 美国人	三种先前 疗法线	>=4 种先 前疗法线	三类难治性 的	五类药物 难治性的	细胞遗传 学高风险	细胞遗传 学标准风 险
分析组: 所有治疗	>65 岁	17	17	80	85	41	23	68
总生存期								
事件数 (%)	8 (2.9%)	5 (29.4%)	4 (23.5%)	19(23.8%)	20 (23.5%)	11(26.8%)	6 (26.1%)	16(23.5%)
审查数 (%)	27(77.1%)	12(70.6%)	13(76.5%)	61(76.3%)	65 (76.5%)	30(73.2%)	17(73.9%)	52(76.5%)
Kaplan-Meier 估计值 (月数)								
25%分位数 (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 (12.48, NE)
中值 (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%分位数 (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 个月总生存率% (95% CI)	94.3(79.0, 98.5)	88.2(60.6, 96.9)	100.0 (100.0, 100.0)	92.5(84.1, 96.6)	94.1 (86.4, 97.5)	90.2(76.1, 96.2)	91.3(69.5, 97.8)	95.6(86.9, 98.6)
12 个月总生存率% (95% CI)	85.7(69.0, 93.8)	88.2(60.6, 96.9)	88.2(60.6, 96.9)	87.5(78.0, 93.1)	87.1 (77.9, 92.6)	87.8(73.2, 94.7)	87.0(64.8, 95.6)	88.2(77.8, 93.9)
18 个月总生存率% (95% CI)	82.9(65.8, 91.9)	82.4(54.7, 93.9)	88.2(60.6, 96.9)	80.0(69.4, 87.2)	80.0 (69.8,87.0)	75.5(59.3, 86.0)	78.3(55.4, 90.3)	82.3(71.0, 89.6)
21 个月总生存率% (95% CI)	79.8(62.2, 89.8)	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 个月总生存率% (95% CI)	70.9(45.4, 86.1)	57.0(18.0, 83.2)	81.4(52.6, 93.6)	71.9(57.7, 82.1)	72.7 (59.4, 82.2)	68.0(45.9, 82.6)	73.7 (50.5 87.2)	73.6(58.2, 84.0)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计; BM=骨髓; PC=浆细胞。

表 29B: 总生存期; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组; 亚组分析 (B 部分)

		基线 BM PC ISS III 期	基线 BM PC <= 30%	基线 BM PC >30 至 < 60%	基线 BM PC >= 60%	基线肿瘤 BCMA 表达 <中值	基线肿瘤 BCMA 表达 >=中值	存在基线浆 细胞瘤
分析组: 所有治疗		14	58	17	21	31	31	19
总生存期								
事件数 (%)	7 (50.0%)	13 (22.4%)	1 (5.9%)	8 (38.1%)	8 (25.8%)	6 (19.4%)	8 (42.1%)	
审查数 (%)	7 (50.0%)	45 (77.6%)	16 (94.1%)	13 (61.9%)	23 (74.2%)	25 (80.6%)	11 (57.9%)	
Kaplan-Meier 估计值 (月数)								
25%分位数 (95% CI)	9.26 (3.98, 14.62)	27.24 (13. 73, NE)	NE (16.62, NE)	12.48 (3.25, NE)	22.80(10.02, NE)	27.24 (9.26, NE)	12.25 (3.91, 23.59)	
中值 (95% CI)	NE (8.31, NE)	NE (27.24,NE)	NE(NE, NE)	NE (12.48, NE)	NE (22.80, NE)	NE (27.24,NE)	23.59(12.25, NE)	

[0538]

75%分位数 (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 个月总生存率%(95% CI)	92.9 (59.1, 99.0)	96.6 (86.9,99.1)	100.0(100.0, 100.0)	85.7 (62.0, 952)	93.5 (76.6, 98.3)	96.8 (79.2, 99.5)	89.5 (64.1, 97.3)
12 个月总生存率% (95% CI)	64.3 (34.3, 83.3)	89.7 (78.4, 95.2)	100.0(100.0, 100.0)	76.2 (51.9, 89.3)	90.3 (72.9, 96.8)	90.3 (72.9, 96.8)	78.9 (53.2,91.5)
18 个月总生存率% (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 (61.9,90.8)	87.1 (69.2, 95.0)	68.0 (42.1, 84.2)
21 个月总生存率% (95% CI)	50.0 (22.9, 72.2)	81.0 (68.3, 89.0)	94.1 (65.0, 99.1)	65.5 (40.6, 82.0)	77.3 (58.2, 88.5)	87.1 (69.2, 95.0)	61.8 (36.0, 79.8)
24 个月总生存率% (95% CI)	NE(NE, NE)	75.9 (59.1, 86.5)	94.1 (65.0, 99.1)	52.4 (12.4, 75.6)	67.6 (40.8, 84.3)	80.9 (58.2, 92.0)	46.4 (15.8, 72.6)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计; BM=骨髓; PC=浆细胞。

表 30A: 无进展存活; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组; 亚组分析 (A 部分)

[0539]

	>65 岁	黑人/非裔美国人	三种先前疗法线	≥4 种先前疗法线	三类难治性的	五类药物难治性的	细胞遗传学高风险	细胞遗传学标准风险
分析组: 所有治疗	35	17	17	80	85	41	23	68
无进展存活								
事件数 (%)	10(28.6%)	7 (41.2%)	5 (29.4%)	31(38.8%)	31(36.5%)	13(31.7%)	11(47.8%)	23(33.8%)
审查数 (%)	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 估计值 (月数)								
25% 分位数 (95% CI)	15.28 (4.99, NE)	10.35 (32.5, NE)	22.80 (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)
中值 (95% CI)	NE(25.23, NE)	NE (7.69, NE)	NE(13.80, NE)	NE(21.45, NE)	NE(25.23, NE)	NE (NE, NE)	21.09 (10.84, NE)	NE(22.80, NE)
75% 分位数 (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 个月无进展存活率% (95% CI)	85.7(69.0, 93.8)	88.2(60.6, 96.9)	94.1(65.0, 99.1)	86.3(76.5, 92.1)	88.2(79.2, 93.5)	87.8 (732, 94.7)	82.6(60.1, 93.1)	91.2(81.4, 95.9)
12 个月无进展存活率% (95% CI)	82.9(65.8, 91.9)	64.7(37.7, 82.3)	88.2(60.6, 96.9)	73.8(62.6, 82.0)	76.5(65.9, 84.1)	75.6(59.4, 86.1)	69.6(46.6, 84.2)	79.4(67.7, 87.3)
18 个月无进展存活率% (95% CI)	74.0(55.9, 85.5)	58.2(31.7, 77.5)	75.6(47.3, 90.1)	65.0(53.4, 74.3)	65.7(54.5, 74.7)	68.3(51.7, 80.2)	56.5(34.3, 73.8)	70.4(57.9, 79.8)
21 个月无进展存活率% (95% CI)	74.0(55.9, 85.5)	58.2(31.7, 77.5)	75.6(47.3, 90.1)	65.0(53.4, 74.3)	65.7(54.5, 74.7)	68.3(51.7, 80.2)	56.5(34.3, 73.8)	70.4(57.9, 79.8)
24 个月无进展存活率% (95% CI)	74.0(55.9, 85.5)	58.2(31.7, 77.5)	66.2(35.5, 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, 75.5)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计; BM=骨髓; PC=浆细胞。

[0540]

表 30B: 无进展存活; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组; 亚组分析 (B 部分)

[0541]

	ISS III 期	基线 BM	基线 BM	基线 BM	基线肿瘤	基线肿瘤	存在基线浆 细胞瘤
		基线 BM	PC	基线 BM	BCMA 表	BCMA 表	
		PC <= 30%	>30 至< 60%	PC ≥ 60%	达 <中值	达 ≥中值	
分析组: 所有 治疗	14	58	17	21	31	31	19
无进展存活 事件数 (%)	8 (57.1%)	19 (32.8%)	6 (35.3%)	10 (47.6%)	11 (35.5%)	9 (29.0%)	10 (52.6%)
审查数 (%)	6 (42.9%)	39 (67.2%)	11 (64.7%)	11 (52.4%)	20 (64.5%)	22 (71.0%)	9 (47.4%)
Kaplan-Meier 估计值 (月 数)							
25%分位数 (95% CI)	6.51(3.9, 8, 14.62)	13.80(6.93, 25.23)	21.09 (6.97.NE)	6.51 (0.95, 12.85)	13.80 (5.42, 25.23)	16.79 (4.99, NE)	5.32 (3.25, 7.69)
中值 (95% CI)	14.95(6.08, NE)	NE (25.23, NE)	NE (16 79, NE)	NE (6.51.NE)	NE (21.45, NE)	NE (22.80, NE)	13.80(5.32, NE)
75%分位数 (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 个月无进 展存活率% (95% CI)	85.7 (53.9, 96.2)	87.9 (76.3, 94.1)	100.0 (100.0, 100.0)	81.0 (56.9, 92.4)	90.3 (72.9, 96.8)	90.3 (72.9, 96.8)	73.7 (47.9, 88.1)
12 个月无进 展存活率% (95% CI)	57.1 (28.4, 78.0)	77.6 (64.6, 86.3)	88.2 (60.6, 96.9)	66.7 (42.5, 82.5)	80.6 (61.9, 90.8)	80.6 (61.9, 90.8)	52.6 (28.7, 71.9)
18 个月无进 展存活率% (95% CI)	42.9 (17.7, 66.0)	70.7 (57.2, 80.6)	76.5 (48.8, 90.4)	51.6 (28.7, 70.4)	71.0 (51.6, 83.7)	74.1 (54.7, 86.1)	47.4 (24.4, 67.3)
21 个月无进 展存活率% (95% CI)	42.9 (17.7, 66.0)	70.7 (57.2, 80.6)	76.5 (48.8, 90.4)	51.6 (28.7, 70.4)	71.0 (51.6, 83.7)	74.1 (54.7, 86.1)	47.4 (24.4, 67.3)
24 个月无进 展存活率% (95% CI)	NE (NE, NE)	66.5 (51.1, 78.1)	54.6 (23.0, 78.0)	51.6 (28.7, 70.4)	63.9 (41.2, 79.7)	67.3 (44.8, 82.3)	47.4 (24.4, 67.3)

关键词: CI=置信区间; NE=不可估计; BM=骨髓; PC=浆细胞。

[0542]

表 31: 治疗突发细胞因子释放综合征 (CRS) 事件总结; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组; 亚组分析

	>-65 岁	黑人/非裔 美国人	三种先前疗 法线	≥4 种先 前疗法线	三类难治 性的	五类药物 难治性的	细胞遗传 学高风险	细胞遗传学 标准风险
分析组: 所有治疗	35	17	17	80	85	41	23	68
患有 CRS 的受试者 数量	34 (97.1%)	16(94.1%)	17(100.0%)	75(93.8%)	81(95.3%)	40(97.6%)	22(95.7%)	64 (94.1%)
最大毒性级别								

	1 级	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 级	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 级	0	1 (5.9%)	2 (11.8%)	1 (1.3%)	3 (3.5%)	0	1 (4.3%)	2 (2.9%)
	4 级	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	01 (1.5%)
	5 级	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	1 (4.3%)	0
从 CAR-T 细胞的初始输注到 CRS 首次发作的时间 (天数)									
	N	34	16	17	75	81	40	22	64
	平均值 (SD)	6.4 (2.24)	6.0 (2.28)	6.9 (2.01)	6.5 (2.25)	6.5 (2.19)	6.6 (2.00)	6.0 (2.42)	6.8 (2.04)
	中值	6.5	6.5	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
	范围	(2; 12)	(2; 10)	(2; 10)	(1 ; 12)	(1; 12)	(2; 10)	(2; 10)	(1; 12)
CRS 持续时间 (天数)									
	N	34	16	17	75	81	40	22	64
			10.3						
	平均值 (SD)	7.5 (16.03)	(23.22)	4.5 (2.27)	6.0(10.95)	5.9(10.57)	7.2(14.79)	9.0(19.17)	4.6 (2.55)
	中值	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	范围	(1; 97)	(2; 97)	(2; 10)	(1; 97)	(1; 97)	(1; 97)	(2; 97)	(1; 14)
	四分位距	(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 天	30 (88.2%)	13(81.3%)	15 (88.2%)	66(88.0%)	70(86.4%)	35(87.5%)	18(81.8%)	58 (90.6%)
采用支持性措施治疗 CRS 的受试者数量									
[0543]	量	33 (94.3%)	15(88.2%)	17(100.0%)	71(88.8%)	77(90.6%)	38(92.7%)	22(95.7%)	62 (91.2%)
	抗 IL6 受体托珠单抗	29 (82.9%)	7 (41.2%)	12 (70.6%)	56(70.0%)	58(68.2%)	31(75.6%)	17(73.9%)	48 (70.6%)
	IL-1 受体拮抗剂	5 (14.3%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	17(21.3%)	16(18.8%)	6 (14.6%)	7 (30.4%)	10 (14.7%)
	阿那白滞素								
	皮质类固醇	8 (22.90/4)	3 (17.6%)	1 (5.90/4)	20(25.0%)	18(21.2%)	9 (22.0%)	10(43.5%)	10 (14.7%)
	静脉输液	10 (28.6%)	2 (11.8%)	3 (17.6%)	26(32.5%)	26(30.6%)	14(34.1%)	6 (26.1%)	21(30.90%)
	使用血管加压药	1 (2.90/4)	1 (5.90/4)	2 (11.8%)	2 (2.5%)	4 (4.7%)	0	1 (4.3%)	3 (4.4%)
	使用氧气	4 (11.4%)	2 (11.8%)	1 (5.90/4)	5 (6.3%)	6 (7.1%)	3 (7.3%)	2 (8.7%)	4 (5.9%)
	喷气	0	0	0	0	0	0	0	0
	鼻套管低流量 (≤ 6 L/min)	4 (11.4%)	2 (11.8%)	1 (5.90/4)	5 (6.3%)	6 (7.1%)	3 (7.3%)	2 (8.7%)	4 (5.9%)
	鼻套管低流量 (> 6 L/min)	0	1 (5.90/4)	1 (5.90/4)	0	1 (1.2%)	0	1 (4.3%)	0
	面罩	0	0	0	0	0	0	0	0
	非再吸入性面罩	0	0	0	0	0	0	0	0
	文丘里面罩	0	0	0	0	0	0	0	0
	其他	0	0	0	0	0	0	0	0
	正压	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	1 (4.3%)	0
	双水平气道正压	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	1 (4.3%)	0
	插管/机械通气	1 (2.9%)	1 (5.9%)	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	1 (4.3%)	0
	其他	0	0	0	0	0	0	0	0
	镇痛药/抗炎药	27 (77.1%)	13(76.5%)	14 (82.4%)	58(72.5%)	62(72.9%)	32(78.0%)	18(78.3%)	50 (73.5%)

[0544]

抗感染药物	18 (51.4%)	8 (47.1%)	10 (58.8%)	38(47.5%)	41(48.2%)	21(51.2%)	14(60.9%)	30 (44.1%)
抗癫痫药物	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	1 (4.3%)	0
其他	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 结果								
N	34	16	17	75	81	40	22	64
恢复或缓解	33 (97.1%)	15(93.8%)	17(100.0%)	74(98.7%)	80(98.8%)	39(97.5%)	21(95.5%)	64(100.0%)
致命	1 (2.9%)	1 (6.3%)	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.5%)	1 (4.5%)	0

关键词: BM =骨髓; CRS =细胞因子释放综合征; PC =浆细胞

*包括治疗 CRS 和 CRS 症状的支持性措施。

注意: 百分比以所有治疗分析组中的受试者数量作为分母计算, 除了 CRS 的结果和 CRS 的持续时间, 其百分比以所有治疗分析组中的患有 CRS 的受试者数量作为分母计算。

注意: CRS 最初在 1b 期中通过 Lee 标准 (Lee 等人 2014) 分级, 在 2 期中通过 ASTCT 共识分级系统 (Lee 等人 2019) 分级, 并基于 eCRF 中的数据将 1b 期中的级别转换为 ASTCT。本表中呈现了 1b 期和 2 期的 ASTCT 毒性级别。

注意: 从 CAR-T 细胞的初始输注到 CRS 首次发作的时间计算为 CRS 首次发作日期-CAR-T 细胞的初始输注日期+1。

表 32: 西达基奥仑赛输注后发作的免疫效应细胞相关神经毒性 (ICANS) 的总结; 中值随访时间为 18 个月的所有治疗分析组; 亚组分析

	>-65 岁	黑人/非裔美国人	三种先前疗法线	>=4 种先前疗法线	三类难治性的	五类药物难治性的	细胞遗传学高风险	细胞遗传学标准风险
分析组: 所有治疗	35	17	17	80	85	41	23	68
患有 ICANS 的受试者数量	10(28.6%)	0	2 (11.8%)	14(17.5%)	15(17.6%)	8 (19.5%)	2 (8.7%)	12(17.6%)
最大毒性级别								
1 级	6 (17.1%)	0	2 (11.8%)	8 (10.0%)	9 (10.6%)	5 (12.2%)	1 (4.3%)	8 (11.8%)
2 级	2 (5.7%)	0	0	4 (5.0%)	4 (4.7%)	2 (4.9%)	1 (4.3%)	3 (4.4%)
3 级	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.5%)
4 级	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	0	0
5 级	0	0	0	0	0	0	0	0
从 JNJ-68284528 的初始输注到 ICANS 首次发作的时间								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
平均值 (SD)	7.3 (2.36)	-	6.0 (2.83)	7.4 (2.28)	7.2 (2.37)	7.9 (1.25)	6.0(2.83)	7.8 (2.17)
中值	7.5	-	6.0	8.0	8.0	8.0	6.0	8.0
范围	(4; 12)	-	(4; 8)	(3; 12)	(3; 12)	(6; 10)	(4; 8)	(3; 12)
ICANS 持续时间 (天数)								
N	10	0	2	14	15	8	2	12
平均值 (SD)	4.5 (2.80)	-	6.0 (2.83)	4.8 (3.02)	5.1 (2.92)	4.5 (2.33)	5.0(2.83)	4.3 (2.87)
中值	3.5	-	6.0	4.0	4.0	4.0	5.0	4.0
范围	(1; 9)	-	(4; 8)	(1; 12)	(1; 12)	(1; 9)	(3; 7)	(1; 12)
治疗 ICANS 的受试者数量	6 (17.1%)	0	0	10(12.5%)	10(11.8%)	7 (17.1%)	2 (8.7%)	7 (10.3%)
IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素	2 (5.7%)	0	0	3 (3.8%)	3 (3.5%)	2 (4.9%)	1 (4.3%)	1 (1.5%)
抗 IL6 受体托珠单抗	2 (5.7%)	0	0	4 (5.0%)	4 (4.7%)	3 (7.3%)	1 (4.3%)	2 (2.9%)
皮质类固醇	6 (17.1%)	0	0	9 (11.3%)	9 (10.6%)	6 (14.6%)	2 (8.7%)	6 (8.8%)
地塞米松	6 (17.1%)	0	0	9 (11.3%)	9 (10.6%)	6 (14.6%)	2 (8.7%)	6 (8.8%)
甲泼尼龙琥珀酸钠	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	0	0
左乙拉西坦	1 (2.9%)	0	0	2 (2.5%)	2 (2.4%)	2 (4.9%)	1 (4.3%)	0

[0545]

[0546]

派替啶	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.4%)	0	1 (1.5%)
ICANS 结果								
恢复或缓解	10(28.6%)	0	2 (11.8%)	14(17.5%)	15(17.6%)	8 (19.5%)	2 (8.7%)	12(17.6%)
并发 CRS								
是	9 (25.7%)	0	2 (11.8%)	13(16.3%)	14(16.5%)	8 (19.5%)	2 (8.7%)	11(16.2%)
否	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.5%)
ICANS 先于 CRS	0	0	0	0	0	0	0	0
ICANS 在 CRS 之后	1 (2.9%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.5%)

关键词：BM =骨髓；CRS =细胞因子释放综合征；ICANS =免疫效应细胞相关神经毒性；PC =浆细胞，TE =治疗突发

注意：根据 ASTCT 共识分级系统（Lee 等人 2019）或 NCI-CTCAE 5.0 版评价 ICANS。对于 1b 期的 2 名受试者，报告的术语 CAR-T 细胞相关脑病综合征(CRES)。这些事件在公开 ASTCT 共识分级系统之前报告,并根据 NCI-CTCAE 5.0 版进行分级。根据 NCI-CTCAE 5.0 版，这 2 名受试者的最大毒性级别分别为 1 级和 3 级。

注意：百分比以所有治疗分析组中的受试者数量作为分母计算。

注意：ICANS 治疗包括对 ICANS 和 ICANS 症状施用的治疗。

注意：如果在这些各自事件的持续时间中存在重叠，则 ICANS 和 CRS 被认为是并发的。

[0547]

实例8:经批准的 药物产品标签经批准的 药物产品标签：

处方信息的强调点

这些强调点不包括安全有效地使用 CARVYKTI 所需的所有信息。参见 CARVYKTI 的完整处方信息。

用于静脉输注的 CARVYKTI™ (西达基奥仑赛) 混悬液
美国首次批准: 2022

警告: 细胞因子释放综合征、神经毒性、HLH/MAS 以及长期和复发性血细胞减少

有关完整的黑框警告, 请参见完整的处方信息。

• **细胞因子释放综合征 (CRS)**, 包括致命或危及生命的反应, 发生在 CARVYKTI 治疗后的患者中。不要对活动性感染或炎症性疾病患者施用 CARVYKTI。使用托珠单抗或托珠单抗和皮质类固醇治疗重度或危及生命的 CRS。(2.2, 2.3, 5.1)

• **免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)** 可能是致命的或危及生命的, 发生在 CARVYKTI 治疗后, 包括 CRS 发作前、与 CRS 同时、CRS 消退后或没有 CRS。监测 CARVYKTI 治疗后的神经事件。根据需要提供支持性护理和/或皮质类固醇。(2.2, 2.3, 5.2)

• **帕金森病和吉兰-巴雷综合征及其相关并发症导致致命或危及生命的反应**, 在 CARVYKTI 治疗后发生。(5.2)

• **噬血细胞性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征 (HLH/MAS)**, 包括致命和危及生命的反应, 在 CARVYKTI 治疗后的患者中发生。HLH/MAS 可与 CRS 或神经毒性一起发生。(5.3)

• **CARVYKTI 治疗后发生长期和/或复发性血细胞减少**, 伴有出血和感染, 需要干细胞移植以恢复造血。(5.5)

• **CARVYKTI 只能通过风险评估和缓解策略 (REMS) (称为 CARVYKTI REMS) 下的受限项目获得。**(5.4)

适应症和用法

CARVYKTI 是一种定向 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 的基因修饰的自体 T 细胞免疫疗法, 适用于治疗接受过四种或更多种先前疗法后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者, 所述先前疗法包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体。(1)

剂量和施用

仅供自体使用。仅供静脉使用。

• 在输注 CARVYKTI 之前, 施用环磷酰胺和氟达拉滨的淋巴清除方案。(2.2)

• 不要使用白细胞清除过滤器。(2.2)

• 输注前验证患者身份。(2.2)

包括血小板减少、中性粒细胞减少、贫血、转氨酶升高和低白蛋白血症。(6)

要报告疑似不良反应, 请致电 1-800-526-7736 联系 Janssen Biotech, Inc. (1-800-JANSSEN) 或致电 1-800-FDA-1088

• 用对乙酰氨基酚和 H1-抗组胺药进行预先用药。(2.2)

• 避免预防性使用全身皮质类固醇。(2.2)

• 输注前确认托珠单抗的可用性。(2.2, 5.1)

• CARVYKTI 的剂量基于嵌合抗原受体 (CAR) 阳性活 T 细胞的数量。(2.1)

• 推荐剂量范围为 $0.5-1.0 \times 10^6$ 个 CAR 阳性活 T 细胞/kg 体重, 每次单剂量输注最大剂量为 1×10^8 个 CAR 阳性活 T 细胞。(2.1)

• 在 REMS 认证的医疗机构施用 CARVYKTI。(2.2)

剂型和强度

• CARVYKTI 是一种用于静脉输注的细胞混悬液。(3)

• 单剂量的 CARVYKTI 在一个输液袋中含有 $0.5-1.0 \times 10^6$ 个 CAR 阳性活 T 细胞/kg 体重的细胞混悬液。(3)

禁忌

无 (4)

警告和注意事项

• **长期和复发性血细胞减少:** 输注 CARVYKTI 后, 患者可能表现出 ≥ 3 级血细胞减少。在血细胞减少部分或完全恢复后, 可能会发生一次或多次 3 级或更高级别的血细胞减少复发。在 CARVYKTI 输注前后监测血细胞计数。长期中性粒细胞减少与感染风险增加有关。(5.5)

• **感染:** 监测患者的感染体征和症状; 适当治疗。(5.6)

• **低丙种球蛋白血症:** 监测并考虑免疫球蛋白替代疗法。(5.7)

• **过敏反应:** 发生过敏反应。输注过程中监测过敏反应。(5.8)

• **继发性恶性肿瘤:** 如果使用 CARVYKTI 治疗后发生继发性恶性肿瘤, 请致电 1-800-526-7736 联系 Janssen Biotech, Inc.。(5.9)

• **对驾驶和使用机器能力的影响:** 建议患者在接受 CARVYKTI 后至少 8 周内以及在出现任何新的神经毒性发作时, 避免驾驶和从事危险职业或活动, 例如操作重型或潜在危险的机器。(5.10)

不良反应

最常见的非实验室不良反应 (发生率大于 20%) 是发热、细胞因子释放综合征、低丙种球蛋白血症、低血压、肌肉骨骼疼痛、疲劳、感染-病原体未指明、咳嗽、发冷、腹泻、恶心、脑病、食欲下降、上呼吸道感染、头痛、心动过速、头晕、呼吸困难、水肿、病毒感染、凝血障碍、便秘和呕吐。最常见的实验室不良反应 (发生率大于或等于 50%)

或 www.fda.gov/medwatch 联系 FDA。

有关患者咨询信息和用药指南, 请参见 17。

修订日期: 02/2022

完整的处方信息：内容*

[0550]

警告：细胞因子释放综合征、神经毒性、HLH/MAS 以及长期和复发性血细胞减少		6.1 临床试验经验
		6.2 免疫原性
1 适应症和用法		7 药物相互作用
2 剂量和施用		8 在特定群体中使用
2.1 剂量		8.1 怀孕
2.2 施用		8.2 哺乳
2.3 严重不良反应的管理		8.3 具有生殖潜力的女性和男性
3 剂型和强度		8.4 儿童使用
4 禁忌		8.5 老年使用
5 警告和注意事项		11 描述
5.1 细胞因子释放综合征		12 临床药理学
5.2 神经毒性		12.1 作用机制
5.3 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）/巨噬细胞活化综合征（MAS）		12.2 药效学
5.4 CARVYKTI REMS		12.3 药代动力学
5.5 长期和复发性血细胞减少		13 非临床毒理学
5.6 感染		13.1 致癌、诱变、生育能力受损
5.7 低丙种球蛋白血症		14 临床研究
5.8 超敏反应		15 参考文献
5.9 继发性恶性肿瘤		16 如何供应/储存和处理
5.10 对驾驶和使用机器能力的影响		17 患者咨询信息
6 不良反应		*未列出完整处方信息中省略的部分或小节。

*未列出完整处方信息中省略的部分或小节。

[0551] 完整的处方信息警告：细胞因子释放综合征、神经毒性、HLH/MAS以及长期和复发性血细胞减少细胞因子释放综合征 (CRS)，包括致命或危及生命的反应，发生在CARVYKTI治疗后的患者中。不要对活动性感染或炎症性疾病患者施用CARVYKTI。用托珠单抗或托珠单抗和皮质类固醇治疗重度或危及生命的CRS[参见剂量和施用(2.2, 2.3)、警告和注意事项(5.1)]。

[0552] 免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS) 可能是致命的或危及生命的，发生在CARVYKTI治疗后，包括CRS发作前、与CRS同时、CRS消退后或没有CRS。监测CARVYKTI治疗后的神经事件。根据需要提供支持性护理和/或皮质类固醇[参见剂量和施用(2.2, 2.3)、警告和注意事项(5.2)]。

[0553] 帕金森病和吉兰-巴雷综合征及其相关并发症导致致命或危及生命的反应，在CARVYKTI治疗后发生[参见警告和注意事项(5.2)]。

[0554] 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征 (HLH/MAS)，包括致命和危及生命的反应，在CARVYKTI治疗后的患者中发生。HLH/MAS可与CRS或神经毒性一起发生[参见警告和注意事项(5.3)]。

[0555] CARVYKTI治疗后发生长期和/或复发性血细胞减少，伴有出血和感染，需要干细胞移植以恢复造血[参见警告和注意事项(5.5)]。

[0556] CARVYKTI只能通过风险评估和缓解策略 (REMS) (称为CARVYKTI REMS程序) 下的受

限项目获得[参见警告和注意事项(5.4)]。

[0557] 1适应症和用法

[0558] CARVYKTI是一种定向B细胞成熟抗原(BCMA)的基因修饰的自体T细胞免疫疗法,适用于治疗接受过四种或更多种先前疗法线后的复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者,所述先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体。

[0559] 2剂量和施用

[0560] 仅供自体使用。仅供静脉使用。

[0561] 2.1剂量

[0562] CARVYKTI作为单剂量输注提供,其在一个输液袋中含有嵌合抗原受体(CAR)阳性活T细胞的混悬液。

[0563] 推荐剂量范围为 $0.5-1.0 \times 10^6$ 个CAR阳性活T细胞/kg体重,每次输注最大剂量为 1×10^8 个CAR阳性活T细胞。

[0564] 2.2施用

[0565] CARVYKTI仅供自体使用。患者的身份必须与CARVYKTI盒和输液袋上的患者标识符匹配。如果患者专用标签上的信息与预期患者不匹配,请勿输注CARVYKTI。

[0566] 为患者准备CARVYKTI输注

[0567] 在开始淋巴清除化疗方案之前确认CARVYKTI的可用性。

[0568] 预处理

[0569] 施用淋巴清除化疗方案:每天环磷酰胺 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉(IV)和氟达拉滨 $30\text{mg}/\text{m}^2$ IV,持续3天。

[0570] 有关肾功能损害剂量调整的信息,请参见环磷酰胺和氟达拉滨的处方信息。

[0571] 如果患者因既往桥接疗法(包括临床上显著的活动性感染、心脏毒性和肺毒性)或既往同种异体干细胞移植患者的活动性移植抗宿主病而出现严重不良反应,则必须延迟淋巴清除方案。如果CARVYKTI给药延迟超过14天,并且患者已从第一次淋巴清除方案的毒性中恢复,则考虑重复淋巴清除方案。

[0572] 淋巴清除化疗方案完成后2至4天施用CARVYKTI输注。

[0573] 如果患者有以下任一种情况,应延迟CARVYKTI输注:

[0574] • 临床上显著的活动性感染或炎症性障碍。

[0575] • 环磷酰胺和氟达拉滨调理的 ≥ 3 级非血液学毒性,但3级恶心、呕吐、腹泻或便秘除外。CARVYKTI输注应延迟,直到这些事件消退至 ≤ 1 级。

[0576] 预先用药

[0577] 在CARVYKTI输注前30-60分钟,向所有患者施用以下输注前药物:

[0578] • 退热药(口服或静脉对乙酰氨基酚 650 至 1000mg)。

[0579] • 抗组胺药(口服或静脉苯海拉明 25 至 50mg 或等效物)。

[0580] 避免预防性使用全身皮质类固醇,因为它们的使用可能会干扰CARVYKTI的活性。

[0581] CARVYKTI的接受

[0582] • 所有批准用于输注的场所将支持液氮气相所需的储存条件。

[0583] • CARVYKTI在液氮气相运输箱中直接运送到与输注中心相关的细胞实验室或临床药房。

[0584] • 使用运输箱上的患者标识符确认患者身份。

[0585] • 如果患者预计无法准备当天施用,在运输箱到期之前,将CARVYKTI转移到现场的液氮气相储存中。

[0586] 输注用CARVYKTI的准备

[0587] 在准备使用之前,不要解冻产品。协调CARVYKTI解冻和输注的时间。提前确认输注时间并调整解冻开始时间,以便在患者准备好时可以输注CARVYKTI。解冻后,CARVYKTI输注必须在室温/环境温度(20°C至25°C)下2.5小时内完成。

[0588] 在解冻产品之前,确认在输注前和恢复期间有托珠单抗和急救设备可用。

[0589] 1. 确认患者身份:在准备CARVYKTI之前,将患者身份与CARVYKTI盒上的患者标识符进行匹配。如果患者专用标签上的信息与预期患者不匹配,不要从盒中取出CARVYKTI输液袋。如果标签和患者标识符之间有任何差异,请致电1-800-526-7736联系Janssen Biotech, Inc.。

[0590] 2. 确认患者身份后,从盒中取出CARVYKTI产品袋,并检查盒标签上的患者信息与袋标签上的患者信息是否匹配。

[0591] 3. 在解冻前检查产品袋是否有任何破坏容器完整性的地方,例如破裂或裂缝。如果袋子受损,不要施用,请致电1-800-526-7736联系Janssen Biotech, Inc.。

[0592] 4. 解冻前将输液袋放在可密封的塑料袋(优选无菌的)中。

[0593] 5. 使用水浴或干解冻方法在37°C±2°C下解冻CARVYKTI,直到输液袋中看不到冰。从解冻开始到解冻完成的总时间不应超过15分钟。

[0594] 6. 从可密封塑料袋中取出输液袋并擦干。轻轻混合袋中内容物,以分散细胞物质团块。如果仍然可见细胞团块,继续轻轻混合袋中的内容物。小团块的细胞物质应通过温和的手动混合分散。输注前,不要将CARVYKTI预过滤到不同的容器中、洗涤、旋转或重新悬浮在新培养基中。

[0595] 7. 不要重新冷冻或冷藏解冻的产品。

[0596] 施用

[0597] • 仅用于自体输注。

[0598] • 不要使用白细胞清除过滤器。

[0599] • 确保在输注前和恢复期间至少有两剂托珠单抗和急救设备可用。

[0600] • 中心静脉通路可用于输注CARVYKTI,并鼓励外周通路不良的患者使用。

[0601] 1. 使用输液袋上的患者标识符确认患者身份。如果患者专用标签上的信息与预期患者不匹配,请勿输注CARVYKTI。

[0602] 2. 输注前用生理盐水灌注输注装置的管道。

[0603] 3. 解冻后,使用装有在线过滤器的输注装置在2.5小时内通过静脉输注施用CARVYKTI袋的全部内容物。

[0604] 4. 在CARVYKTI输注过程中轻轻混合袋中的内容物,以分散细胞团块。

[0605] 5. 在输注产品袋中的全部内容物后,用体积等于或大于包括滴管在内的主要施用装置的总容纳体积的生理盐水冲洗施用管路(包括在线过滤器),以确保所有产品都被递送。

[0606] CARVYKTI含有人类血细胞,这些血细胞用复制无能、自失活的慢病毒载体进行基

因修饰。遵循通用预防措施和当地生物安全指南处理和处置CARVYKTI,以避免潜在的传染病传播。

[0607] 输注后监测

[0608] 在REMS认证的医疗机构施用CARVYKTI。

[0609] 在经认证的医疗机构输注CARVYKTI后10天内,至少每天监测患者的细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性的体征和症状。定期监测延迟性神经毒性的体征和症状,持续4周。

[0610] 指导患者在输注后至少4周内保持在经认证的医疗机构附近。

[0611] 指导患者在输注后至少8周内避免驾驶或进行危险活动。

[0612] 2.3严重不良反应的管理

[0613] 细胞因子释放综合征

[0614] 基于临床表现识别CRS[参见警告和注意事项(5.1)]。评估和治疗发烧、缺氧和低血压的其他病因。考虑实验室测试来监测弥散性血管内凝血、血液学参数以及肺、心脏、肾脏和肝功能。如果疑似CRS,根据表1中的建议进行管理。

[0615] 应密切监测经历CRS的患者的心脏和其他器官功能,直至症状消退。考虑对经历CRS的患者使用左乙拉西坦进行抗癫痫预防。

[0616] 经历2级或更高CRS的患者(例如,对液体无反应的低血压或需要补充氧合的缺氧)应通过连续遥测术和脉搏血氧测定法进行监测。

[0617] 对于重度或危及生命的CRS,考虑重症监护室水平监测和支持疗法。

[0618] 对于一线干预(如托珠单抗或托珠单抗和皮质类固醇)难治性的CRS,考虑替代治疗方案(即更高的皮质类固醇剂量、替代抗细胞因子药剂,例如抗IL1和/或抗TNF α 、抗T细胞疗法)。难治性CRS的特征是发烧、终末器官毒性(例如缺氧、低血压)在一线干预后12小时内未改善或发生HLH/MAS。

[0619] 如果在CRS期间疑似并发神经毒性,则施用:

[0620] • 根据基于表1和2中CRS和神经毒性级别的更具侵袭性的干预的皮质类固醇

[0621] • 根据表1中CRS级别的托珠单抗

[0622] • 根据表2中神经毒性的抗癫痫药物

[0623] 表1:CRS级别和管理指南

[0624]

CRS 级别 ^a	托珠单抗 ^b	皮质类固醇 ^c
1 级 温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^c	在以下患者中： 早期发烧（如果在输注后不到 72 小时发作） 可考虑 1 小时内托珠单抗 8 mg/kg 静脉（IV）（不超过 800 mg）	N/A
2 级 症状需要适度干预并对该干预有反应。 温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ^c 以及：	在 1 小时内施用托珠单抗 8 mg/kg IV（不超过 800 mg）。如果对至多 1 升的静脉输液或增加补充氧气没有反应，	每 12-24 小时考虑地塞米松 10 mg IV。

[0625] 表1:CRS级别和管理指南

[0626]

CRS 级别 ^a	托珠单抗 ^b	皮质类固醇 ^f
低血压, 不需要血管加压药, 和/或 缺氧, 需要通过插管 ^e 或 气吸氧, 或, 2 级器官毒性。 ^g	则根据需要每 8 小时重复托 珠单抗。	
	如果在 24 小时内没有改善或进展迅速, 重复托珠单抗并增 加地塞米松的剂量和频率 (每 6 至 12 小时 20 mg IV)。 如果 24 小时内没有改善或持续快速进展, 则每 12 小时改用 甲泼尼龙 2 mg/kg IV。 2 剂托珠单抗后, 考虑替代抗细胞因子药剂。 ^d 24 小时内不要超过 3 剂托珠单抗, 或总共 4 剂。	
3 级 症状需要侵袭性干预并对该 干预有反应。 温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ 以及: 低血压, 需要一种含或不含 血管加压素的血管加压药, 和/或 缺氧, 需要通过高流量鼻插 管 ^e 、面罩、非再呼吸面罩或 文丘里面罩吸氧, 或, 3 级器官毒性或 4 级转氨酶 升高。	按照 2 级	每 12 小时施用地塞米松 10 mg IV。
	如果在 24 小时内没有改善或进展迅速, 重复托珠单抗并增 加地塞米松的剂量和频率 (每 6 至 12 小时 20 mg IV)。 如果 24 小时内没有改善或持续快速进展, 则每 12 小时改用 甲泼尼龙 2 mg/kg IV。 2 剂托珠单抗后, 考虑替代抗细胞因子药剂。 ^d 24 小时内不要超过 3 剂托珠单抗, 或总共 4 剂。	
4 级 危及生命的症状。 需要呼吸机支持、连续静脉- 静脉血液透析 (CVVHD)。 温度 $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\text{c}}$ 以及:	按照 2 级	每 6 小时施用地塞米松 20 mg IV。
	2 剂托珠单抗后, 考虑替代抗细胞因子药剂 ^d 。24 小时内不 要超过 3 剂托珠单抗, 或总共 4 剂。	

[0627] 表1:CRS级别和管理指南

	CRS 级别 ^a	托珠单抗 ^b	皮质类固醇 ^f
[0628]	低血压, 需要多种血管加压药 (不包括血管加压素), 和/或 缺氧, 需要正压(例如 CPAP、BiPAP、插管和机械通气), 或, 4 级器官毒性 (不包括转氨酶升高)。	如果 24 小时内没有改善, 考虑甲泼尼龙 (1-2 g IV, 需要时每 24 小时重复; 根据临床指征逐渐减少) 或其他免疫抑制剂 (例如其他抗 T 细胞疗法)。	

[0629] ^a基于ASTCT 2019分级系统 (Lee等人,2019),修改为包括器官毒性。

[0630] ^b详见托珠单抗处方信息。

[0631] ^c归因于CRS。发烧可能并不总是与低血压或缺氧同时出现,因为它可能被例如退热药或抗细胞因子疗法 (例如托珠单抗或类固醇) 的干预所掩盖。不发烧不影响CRS管理决策。在这种情况下,CRS管理受低血压和/或缺氧以及不可归因于任何其他原因的更严重症状驱动。

[0632] ^d靶向细胞因子的单克隆抗体可根据无反应CRS的机构实践进行考虑。

[0633] ^e低流量鼻插管≤6L/min;高流量鼻插管>6L/min。

[0634] ^f继续使用皮质类固醇,直到事件为1级或更低;如果皮质类固醇总暴露量大于3天,则逐渐减少类固醇。

[0635] ^g根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准 (NCI CTCAE) 5.0版进行器官毒性分级。

[0636] 神经毒性

[0637] 监测患者的神经毒性 (ICANS和其他神经毒性) 的体征和症状 (表2)。排除神经体征或症状的其他病因。为重度或危及生命的神经毒性提供重症监护和支持疗法。非ICANS神经毒性请参见第5.2节。如果疑似ICANS,根据表2中的建议进行管理。

[0638] 如果在神经毒性事件期间疑似并发CRS,则施用:

[0639] • 根据基于表1和2中CRS和神经毒性级别的更具侵袭性的干预的皮质类固醇

[0640] • 根据表1中CRS级别的托珠单抗

[0641] • 根据表2中神经毒性的抗癫痫药物

[0642] 表2: ICANS管理指南

ICANS 级别 ^a	皮质类固醇
1 级 ICE 得分 7-9 ^b 或意识水平降低：自发醒来。	考虑每 12 至 24 小时地塞米松 ^c 10 mg IV，持续 2 至 3 天。 考虑非镇静抗癫痫药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫。
2 级 ICE 得分-3-6 ^b 或意识水平降低：被声音唤醒	每 12 小时施用地塞米松 ^c 10 mg IV，持续 2-3 天，或对于持续症状而言更长时间。 如果皮质类固醇总暴露量大于 3 天，考虑逐渐减少类固醇。 如果 24 小时后没有改善或神经毒性恶化，则将地塞米松的剂量和/或频率增加到每 6 小时至多 20 mg IV。 考虑非镇静抗癫痫药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫。
3 级 ICE 得分-0-2 ^b （如果 ICE 得分为 0，但患者可唤醒（例如，清醒时伴有整体失语症）并能够进行评估） 或意识水平降低：仅在触觉刺激下醒来， 或任一种癫痫发作： - 任何快速消退的临床癫痫发作，局灶性或全身性，或 - EEG 上的非惊厥性癫痫发作，通过干预消退， 或颅内压（ICP）升高：神经成像上的局灶性/局部水肿 ^d 。	每 6 小时施用地塞米松 10 mg-20 mg IV。 如果 24 小时后没有改善或神经毒性恶化，将地塞米松剂量增加到每 6 小时至少 20 mg IV， 或增加到高剂量甲泼尼龙（1-2 g/天，需要时每 24 小时重复；根据临床指征逐渐减少） 考虑非镇静抗癫痫药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫。 如果疑似脑水肿，考虑过度换气和高渗治疗。给予高剂量甲泼尼龙（1-2 g，需要时每 24 小时重复；根据临床指征逐渐减少）。
4 级 ICE 得分-0 ^b （患者无法唤醒且无法进行 ICE 评估）	每 6 小时施用地塞米松 ^c 20 mg IV。 如果 24 小时后没有改善或神经毒性恶化，增加到高剂量甲泼尼龙（1-2 g/天，需要时

[0644] 表2: ICANS管理指南

	ICANS 级别 ^a	皮质类固醇
[0645]	或任一种意识水平降低： • 患者无法唤醒或需要剧烈或重复的触觉刺激才能唤醒，或 • 木僵或昏迷， 或任一种癫痫发作： • 危及生命的长期癫痫发作 (> 5 min)，或 • 重复性临床或电性癫痫发作，其间没有恢复到基线， 或运动发现 ^c ： • 深度局灶性运动无力，如轻偏瘫或轻截瘫， 或 ICP 升高/脑水肿，伴有以下体征/症状： • 神经成像上的弥漫性脑水肿，或 • 去脑或去皮质僵直，或 • 脑神经 VI 麻痹，或 • 视神经乳头水肿，或 • 库欣三联	每 24 小时重复；根据临床指征逐渐减少）。考虑非镇静抗癫痫药物(例如左乙拉西坦)预防癫痫。 如果疑似 ICP 升高/脑水肿，考虑过度换气和高渗治疗。给予高剂量甲泼尼龙 (1-2 g/天，需要时每 24 小时重复；根据临床指征逐渐减少)，并考虑神经内科和/或神经外科会诊。

[0646] 注意：ICANS 分级和管理由最严重的事件 (ICE 得分、意识水平、癫痫发作、运动发现、ICP 升高/脑水肿) 决定，不能归因于任何其他原因。

[0647] ^a ASTCT 2019 神经毒性分级标准 (Lee 等人, 2019)。

[0648] ^b 如果患者可唤醒并能够进行免疫效应细胞相关脑病 (ICE) 评估，则评估：方向 (以年、月、城市、医院为导向 = 4 分)；命名 (命名 3 个对象，例如，指向时钟、笔、按钮 = 3 分)；遵循命令 (例如，“给我看 2 根手指”或“闭上眼睛伸出舌头” = 1 分)；写作 (写出标准句子的能力 = 1 分)；和注意力 (从 100 开始每隔十个数倒数 = 1 分)。如果患者无法唤醒且无法进行 ICE 评估 (4 级 ICANS) = 0 分。

[0649] ^c 所有提及地塞米松施用均为地塞米松或等效物。

[0650] ^d 伴有或不伴有相关水肿的颅内出血不被视为神经毒性特征，并被排除在 ICANS 分级之外。可以根据 NCI CTCAE v5.0 进行分级。

[0651] ^e 与免疫效应细胞疗法相关的震颤和肌阵挛可根据 NCI CTCAE v5.0 进行分级，但它们不影响 ICANS 分级。

[0652] 3 剂型和强度

[0653] CARVYKTI 是一种用于静脉输注的细胞混悬液。

[0654] 单剂量的 CARVYKTI 在一个输液袋中含有 $0.5-1.0 \times 10^6$ 个 CAR 阳性活 T 细胞/kg 体重的细胞混悬液，至多 1×10^8 个 CAR 阳性活 T 细胞 [参见如何供应/储存和处理 (16)]。

[0655] 4 禁忌

[0656] 无。

[0657] 5 警告和注意事项

[0658] 5.1 细胞因子释放综合征

[0659] 细胞因子释放综合征,包括致命或危及生命的反应,发生在CARVYKTI治疗后。95% (92/97) 接受西达基奥仑赛的患者发生CRS。5% (5/97) 的患者发生3级或更高CRS (2019ASTCT级别)¹,1名患者报告5级CRS。CRS发作的中值时间为7天(范围:1至12天)。除了一名患者CRS持续时间为97天并随后出现致命结果外,所有患者的CRS中位持续时间为4天(范围:1至40天)。在经历CRS的患者中,CRS的最常见表现包括发热(100%)、低血压(43%)、天冬氨酸转氨酶(AST)升高(22%)、发冷(15%)、丙氨酸转氨酶升高(14%)和窦性心动过速(11%)。与CRS相关的3级或更高事件包括AST和ALT升高、高胆红素血症、低血压、发热、缺氧、呼吸衰竭、急性肾损伤、弥漫性血管内凝血、HLH/MAS、心绞痛、室上性和室性心动过速、不适、肌痛、C反应蛋白增加、铁蛋白、血碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转氨酶[参见不良反应(6.1)]。

[0660] 根据临床表现鉴定CRS。评估和治疗发烧、缺氧和低血压的其他病因。据报道,CRS与HLH/MAS的发现有关,并且综合征的生理学可能重叠。HLH/MAS是一种潜在的危及生命的病症。对于治疗后仍出现CRS进展性症状或难治性的CRS的患者,评估HLH/MAS的证据。请参见第5.3节;噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)/巨噬细胞活化综合征(MAS)。

[0661] 97名患者中有69名(71%) 在输注西达基奥仑赛后接受托珠单抗和/或皮质类固醇治疗CRS。44名(45%) 患者在不使用皮质类固醇的情况下接受托珠单抗,其中33名(34%) 接受单剂,11名(11%) 接受1剂以上;24名患者(25%) 接受托珠单抗和皮质类固醇,1名患者(1%) 仅接受皮质类固醇。

[0662] 确保在输注CARVYKTI之前至少有两剂托珠单抗可用。

[0663] 在REMS认证的医疗机构输注CARVYKTI后10天内,至少每天监测患者的CRS的体征和症状。在输注后至少4周内监测患者的CRS体征或症状。出现CRS的第一个体征时,立即开始支持性护理、托珠单抗或托珠单抗和皮质类固醇治疗,如表1所示[参见给药和施用(2.3)]。

[0664] 如果任何时候出现CRS的体征或症状,建议患者立即就医[参见患者咨询信息(17)]。

[0665] 5.2 神经毒性

[0666] CARVYKTI治疗后发生神经毒性,可能是重度,危及生命或致命的。神经毒性包括ICANS、神经毒性伴有帕金森病体征和症状、吉兰-巴雷综合征、周围神经病变和颅神经麻痹。就这些神经毒性的体征和症状以及其中一些毒性的延迟发作性质向患者提供咨询。如果任何时候出现任何这些神经毒性的体征或症状,指导患者立即就医以进行进一步评估和管理[参见患者咨询信息(17)]。

[0667] 总体而言,26% (25/97) 的患者输注西达基奥仑赛后发生以下所述的一种或多种神经毒性亚型²,其中11% (11/97) 的患者经历3级或更高事件。在2项正在进行的研究中也观察到这些神经毒性亚型[参见不良反应(6.1)]。

[0668] 免疫效应细胞相关的神经毒性综合征(ICANS)

[0669] 接受CARVYKTI的患者在CARVYKTI治疗后可能经历致命或危及生命的ICANS,包括在CRS发作前、与CRS同时、在CRS消退后或在没有CRS的情况下。

[0670] 在接受西达基奥仑赛的患者中,有23% (22/97) 发生ICANS,包括3% (3/97) 中3级

或4级事件和2% (2/97) 中5级(致命)事件。2名患者在最后已知的存活日期发生持续的3级和1级ICANS, 一名患者在因具有帕金森病特征的神经毒性死亡时发生持续的1级ICANS。ICANS发作的中值时间为8天(范围:1至28天)。22名患者中有17名(77%) ICANS消退, 中位消退时间为6天(范围:2至143天)。所有患者的ICANS中位持续时间为7.5天(范围:2至927天), 包括那些患有致命ICANS、在其他原因死亡时ICANS持续或在最后已知存活日期ICANS持续的患者。所有22名ICANS患者均患有CRS。ICANS发作发生在16名患者的CRS期间, 3名患者在CRS发作之前, 3名患者在CRS事件之后。

[0671] ICANS最常见($\geq 5\%$)表现包括脑病(23%)、失语症(8%)和头痛(6%)。

[0672] 在REMS认证的医疗机构输注CARVYKTI后10天内, 至少每天监测患者的ICANS的体征和症状。排除ICANS症状的其他原因。在输注后至少4周内监测患者的ICANS体征或症状, 并及时治疗。神经毒性应根据需要通过支持性护理和/或皮质类固醇进行管理[参见剂量和施用(2.3)]。

[0673] 帕金森病

[0674] 在CARTITUDE-1研究中25名经历任何神经毒性的患者中, 有5名男性患者具有神经毒性, 伴有几种与ICANS不同的帕金森病的体征和症状。神经毒性伴有帕金森病已在西达基奥仑赛的其他正在进行的试验中报道。患者有帕金森病和非帕金森病症状, 包括震颤、运动迟缓、不自主运动、刻板、自发运动丧失、面具脸、冷漠、平淡、疲劳、僵硬、精神运动迟钝、显微书写障碍、书写障碍、失用症、无精打采、困惑、困倦、意识丧失、延迟反射、反射亢进、记忆丧失、吞咽困难、大便失禁、跌倒、弯腰姿势、缓慢步态、肌肉无力和消瘦、运动功能障碍、运动和感觉丧失、运动不能性缄默症和额叶释放体征。症状对一名或多名患者中尝试的以下一种或多种治疗无反应-全身化疗、鞘内化疗和类固醇、多巴胺能药物、全身皮质类固醇、血浆置换以及静脉免疫球蛋白和达沙替尼。1名患者在未接受帕金森病治疗、免疫抑制剂或化疗的情况下经历部分消退伴有残余步态障碍。CARTITUDE-1中5名患者的帕金森病中位发作为输注西达基奥仑赛后43天(范围:15至108天)。1名患者在施用西达基奥仑赛后247天死于神经毒性伴有帕金森病; 两名患有持续性帕金森病的患者在施用西达基奥仑赛后162和119天死于感染性原因; 在其余2名患者中, 帕金森病症状在施用西达基奥仑赛后持续至多530天。1、2、1和1名患者中的最大毒性级别分别为2、3、4和5。所有5名患者都有既往CRS病史($n=4$, 2级; $n=1$, 3级), 而5名患者中有4名有既往ICANS($n=3$, 1级; $n=1$, 2级)。

[0675] 监测患者的帕金森病体征和症状, 这些体征和症状可能会通过支持性护理措施延迟发作并管理。用于治疗帕金森病的药物在CARVYKTI治疗后改善或消退帕金森病症状的疗效信息有限。

[0676] 吉兰-巴雷综合征

[0677] 尽管使用静脉免疫球蛋白治疗, 但在另一项正在进行的西达基奥仑赛研究中发生了吉兰-巴雷综合征(GBS)后的致命结果。报道的症状包括与GBS的米勒-费雪(Miller-Fisher)变体一致的症状、脑病、运动无力、言语障碍和多神经根神经炎。

[0678] 监测GBS。评估出现GBS周围神经病变的患者。根据GBS的严重程度, 考虑采用支持性护理措施并结合免疫球蛋白和血浆置换治疗GBS。

[0679] 周围神经病变

[0680] CARTITUDE-1中有6名患者出现周围神经病变。这些神经病变表现为感觉神经病

变、运动神经病变或感觉运动神经病变。症状发作的中位时间为62天(范围:4至136天),周围神经病变的中位持续时间为256天(范围:2至465天),包括持续性神经病变患者。在这6名患者中,2名患者出现3级周围神经病变,3名出现神经病变消退。1名患者使用皮质类固醇治疗与周围神经病变的改善无关。在其他正在进行的西达基奥仑赛试验中,经历周围神经病变的患者也经历颅神经麻痹或GBS。

[0681] 颅神经麻痹

[0682] CARTITUDE-1中有3名患者(3.1%)经历颅神经麻痹。3名患者均为第7颅神经麻痹;一名患者同时有第5颅神经麻痹。中位发病时间为输注西达基奥仑赛后26天(范围:21至101天)。所有3名患者均接受全身皮质类固醇,症状消退;1名患者除皮质类固醇外还接受了伐昔洛韦。中位消退时间为症状发作后70天(范围:1至79天)。在正在进行的西达基奥仑赛试验中,还报道了颅神经麻痹患者第3和第6颅神经麻痹、双侧第7颅神经麻痹的发生、改善后的颅神经麻痹恶化以及周围神经病变的发生。

[0683] 监测患者的颅神经麻痹体征和症状。根据体征和症状的严重程度和进展,考虑使用全身皮质类固醇进行管理。

[0684] 5.3噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(HLH)/巨噬细胞活化综合征(MAS)

[0685] 1名患者(1%) 在输注西达基奥仑赛后99天发生致命HLH。在HLH事件之前是长期CRS,持续97天。

[0686] HLH/MAS的表现包括低血压、缺氧伴有弥漫性肺泡损伤、凝血病、血细胞减少和多器官功能障碍,包括肾功能障碍。

[0687] HLH是一种危及生命的疾病,如果不及早发现和治疗,死亡率很高。HLH/MAS的治疗应按照机构标准实施。

[0688] 5.4CARVYKTI REMS

[0689] 由于CRS和神经毒性的风险,CARVYKTI只能通过风险评估和缓解策略(REMS)(称为CARVYKTI REMS)下的受限项目获得[参见黑框警告、警告和注意事项(5.1,5.2)]。CARVYKTI REMS所需的组件:

[0690] • 分配和施用CARVYKTI的医疗机构必须注册并遵守REMS要求。

[0691] • 经认证的医疗机构必须能够在现场立即获得托珠单抗。

[0692] • 如果需要治疗CRS,确保每位患者在CARVYKTI输注后2小时内至少有2剂托珠单抗可供输注。

[0693] • 经认证的医疗机构必须确保开具、分配或施用CARVYKTI的医疗保健提供者接受过CRS和神经毒性管理方面的培训。

[0694] 更多信息请访问www.carvyktirems.com或1-844-672-0067。

[0695] 5.5长期和复发性血细胞减少

[0696] 在淋巴清除化疗和CARVYKTI输注后,患者可能会表现出长期和复发性血细胞减少。在研究CARTITUDE-1(N=97)中,30%(29/97)的患者经历了长期3级或4级中性粒细胞减少,41%(40/97)的患者经历了长期3级或4级血小板减少,这些症状在输注西达基奥仑赛后第30天仍未消退。31%(29/95)的患者在1个月后从3级或4级中性粒细胞减少中恢复,西达基奥仑赛输注后的中位恢复时间为1.8个月(范围:1.0至3.7个月)。52%(32/61)的患者在1个月后从3级或4级血小板减少中恢复,西达基奥仑赛输注后的中位恢复时间为1.9个月(范

围:1.1至8.5个月)。

[0697] 一名患者因长期血小板减少接受自体干细胞治疗进行造血重建。

[0698] 在西达基奥仑赛输注后从最初3级或4级血细胞减少中恢复后,63% (61/97)、18% (17/97)、60% (58/97) 和37% (36/97) 出现复发性3级或4级中性粒细胞减少、血小板减少、淋巴细胞减少和贫血。西达基奥仑赛后第60天,31%、12%和6%的患者在从3级或4级血细胞减少初步恢复后,分别复发3级或更高级别的淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和血小板减少[参见不良反应(6.1)]。87% (84/97) 的患者在从3级或4级血细胞减少最初恢复后,有1次、2次或3次或更多次复发3级或4级血细胞减少。6名和11名患者在死亡时分别患有3级或4级中性粒细胞减少和血小板减少。

[0699] 在CARVYKTI输注前后监测血细胞计数。根据当地机构指南,使用生长因子和血液制品输血支持管理血细胞减少。

[0700] 5.6感染

[0701] CARVYKTI不应施用给活动性感染或炎症性障碍患者。CARVYKTI输注后,患者出现重度、危及生命或致命感染[参见不良反应(6.1)]。

[0702] 57名(59%)患者发生感染(所有级别)。23% (22/97) 的患者发生3级或4级感染;17%发生3级或4级未指定病原体感染,7%发生病毒感染,1%发生细菌感染,1%的患者发生真菌感染。总体而言,4名患者有5级感染:肺脓肿(n=1)、脓毒症(n=2)和肺炎(n=1)。

[0703] 在CARVYKTI输注前后监测患者的感染体征和症状,并适当治疗患者。根据标准机构指南,施用预防性、抢占性和/或治疗性抗微生物剂。10%的患者在输注西达基奥仑赛后观察到发热性中性粒细胞减少,并且可能与CRS并发。在发热性中性粒细胞减少的情况下,评估感染情况,并根据医学指示使用广谱抗生素、液体和其他支持性治疗护理进行管理。

[0704] 病毒再活化

[0705] 乙型肝炎病毒(HBV)再活化,在某些情况下会导致爆发性肝炎、肝衰竭和死亡,可发生在低丙种球蛋白血症患者中。

[0706] 在收集细胞用于生产之前,根据临床指南进行巨细胞病毒(CMV)、HBV、丙型肝炎病毒(HCV)和人类免疫缺陷病毒(HIV)或任何其他感染因子(如果临床上有指示)的筛选。

[0707] 根据当地机构指南/临床实践,考虑抗病毒治疗以防止病毒再活化。

[0708] 5.7低丙种球蛋白血症

[0709] 接受CARVYKTI治疗的患者可发生低丙种球蛋白血症。在12% (12/97) 的患者中,低丙种球蛋白血症被报道为不良事件;在92% (89/97) 的接受西达基奥仑赛治疗的患者中,输注后实验室IgG水平降至500mg/dL以下。94% (91/97) 接受西达基奥仑赛治疗的患者在输注后发生低丙种球蛋白血症作为不良反应或实验室IgG水平低于500mg/dL。38%的患者在西达基奥仑赛后接受静脉免疫球蛋白(IVIG),用于不良反应或预防。

[0710] 用CARVYKTI治疗后监测免疫球蛋白水平,并施用IVIG用于IgG<400mg/dL。根据当地机构指南进行管理,包括感染预防措施和抗生素或抗病毒预防。

[0711] 活疫苗的使用

[0712] 在CARVYKTI治疗期间或之后使用活病毒疫苗进行免疫的安全性尚未得到研究。在淋巴清除化疗开始前至少6周、CARVYKTI治疗期间以及CARVYKTI治疗后免疫恢复之前,不建议接种活病毒疫苗。

[0713] 5.8超敏反应

[0714] 5% (5/97) 的患者在输注西达基奥仑赛发生超敏反应。所有反应均为1级, 症状包括潮红 (n=4)、胸部不适 (n=2)、心动过速 (n=1)、喘息 (n=1)、震颤 (n=1) 和烧灼感 (n=1)。严重的超敏反应, 包括过敏反应, 可能是由于CARVYKTI中的二甲基亚砜 (DMSO)。输注后2小时内应仔细监测患者的严重反应的体征和症状。根据超敏反应的严重程度及时治疗并适当管理患者。

[0715] 5.9继发性恶性肿瘤

[0716] 接受CARVYKTI治疗的患者可能会发生继发性恶性肿瘤。终生监测继发性恶性肿瘤。如果发生继发性恶性肿瘤, 请致电1-800-526-7736联系Janssen Biotech, Inc. 进行报告并获取有关收集患者样品以检测T细胞来源的继发性恶性肿瘤的说明。

[0717] 5.10对驾驶和使用机器能力的影响

[0718] 由于潜在的神经事件, 包括精神状态改变、癫痫发作、神经认知能力下降或神经病变, 接受CARVYKTI的患者在输注CARVYKTI后8周内可能有意识或协调性改变或下降的风险。建议患者在初始阶段以及新发任何神经毒性时, 避免驾驶和从事危险的职业或活动, 例如操作重型或潜在危险的机械。

[0719] 6不良反应

[0720] 以下具有临床意义的不良反应也在标签的其他地方进行了描述:

[0721] • 细胞因子释放综合征 [参见警告和注意事项 (5.1)]。

[0722] • 神经毒性 [参见警告和注意事项 (5.2)]。

[0723] • 噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (HLH) / 巨噬细胞活化综合征 (MAS) [参见警告和注意事项 (5.3)]。

[0724] • 长期和复发性血细胞减少 [参见警告和注意事项 (5.5)]。

[0725] • 感染 [参见警告和注意事项 (5.6)]。

[0726] • 低丙种球蛋白血症 [参见警告和注意事项 (5.7)]。

[0727] • 超敏反应 [参见警告和注意事项 (5.8)]。

[0728] 6.1临床试验经验

[0729] 由于临床试验是在广泛变化的条件下进行的, 因此在一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能与另一种药物的临床试验中的不良反应率直接进行比较, 并且可能无法反映在实践中观察到的不良反应率。

[0730] 本节中描述的安全性数据反映了CARTITUDE-1研究 (美国队列) 中97名患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的成年患者对西达基奥仑赛的暴露, 并包括17名 (18%) 生产失败的患者, 因为他们接受的西达基奥仑赛不符合产品发布规范, 或者没有足够的数据来确认CARVYKTI的产品发布规范。患者接受西达基奥仑赛的剂量范围为0.51至 0.95×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg体重 [参见临床研究 (14)]。有CNS病史 (如癫痫发作或脑血管缺血) 或需要持续接受慢性免疫抑制治疗的患者被排除在外。中位随访时间为18个月。研究群体的中位年龄为61岁 (范围: 43至78岁); 36% 为65岁或以上, 59% 为男性。东部肿瘤合作组 (ECOG) 基线时的体能状态为40% 的患者为0, 56% 的患者为1, 4% 的患者为2。接受西达基奥仑赛治疗的患者中有3名在基线时肌酐清除率为 $<45\text{mL/min}$ 。有关研究群体的详细信息, 参见临床研究 (14)。

[0731] 警告和注意事项部分的安全性数据还反映了两项正在进行的开放标签研究中对西达基奥仑赛的暴露情况,包括一项非随机多队列研究(CARTITUDE-2)中患有既往未经治疗且复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者和一项随机对照研究(CARTITUDE-4)中患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者。

[0732] 最常见(大于或等于10%)的3级或4级非实验室不良反应是感染-病原体未指明(17%)、肺炎(11%)、发热性中性粒细胞减少(10%)和低血压(10%)。

[0733] 最常见的非实验室不良反应(发生率大于或等于20%)包括发热、细胞因子释放综合征、低丙种球蛋白血症、低血压、肌肉骨骼疼痛、疲劳、未指明病原体感染、咳嗽、发冷、腹泻、恶心、脑病、食欲下降、上呼吸道感染、头痛、心动过速、头晕、呼吸困难、水肿、病毒感染、凝血障碍、便秘和呕吐。

[0734] 55%的患者发生严重不良反应。最常见的非实验室(大于或等于5%)严重不良反应包括CRS(21%)、脓毒症(7%)、脑病(10%)和肺炎(7%)。9%的患者发生致命不良反应。

[0735] 表3总结了至少10%接受西达基奥仑赛治疗的患者发生的不良反应。

[0736] 表4描述了最常见的3级或4级实验室异常。

[0737] 表3: CARTITUDE-1研究(N=97)中至少10%接受西达基奥仑赛治疗的患者中观察到的不良反应

[0738]

系统器官分类 (SOC) 优选术语	任何级别 (%)	3 级或更高 (%)
血液和淋巴系统疾病		
凝血病 ^a	22	2.1
发热性中性粒细胞减少	10	10
心脏病		
心动过速 ^b	27	1
胃肠道疾病		
腹泻 ^c	33	1
恶心	31	1
便秘	22	0
呕吐	20	0
一般疾病和施用部位病症		
发热	96	5
疲劳	47	7
发冷	33	0
水肿 ^e	23	0
免疫系统疾病		
细胞因子释放综合征 ^f	95	5
低丙种球蛋白血症 ^g	94	2
感染和侵扰^h		
感染-病原体未指明 ⁱ	41	17
上呼吸道感染 ^j	28	3
病毒感染 ^k	23	7
肺炎 ^l	12	11
脓毒症 ^m	10	7
细菌感染 ⁿ	10	3
代谢与营养障碍		
食欲下降	29	1
肌肉骨骼和结缔组织障碍		
肌肉骨骼疼痛 ^o	48	2
神经系统疾病		

[0739] 表3: CARTITUDE-1 研究 (N=97) 中至少10%接受西达基奥仑赛治疗的患者中观察到的不良反应

	系统器官分类 (SOC)	任何级别 (%)	3 级或更高 (%)
	优选术语		
[0740]	脑病 ^p	30	6
	头痛	27	0
	头晕 ^q	23	1
	运动功能障碍 ^r	16	3
	精神疾病		
	失眠	13	0
	呼吸系统、胸部和纵隔疾病		
	咳嗽 ^s	39	0
	呼吸困难 ^t	23	3
	鼻塞	15	0
	缺氧	12	4
	血管疾病		
	低血压 ^u	51	10
	高血压	19	6
	出血 ^v	15	4

[0741] 使用MedDRA23.0版报告不良反应

[0742] ^a凝血病包括活化部分凝血活酶时间延长、凝血病、弥散性血管内凝血、低纤维蛋白原血症、国际标准化比率增加和凝血酶原时间延长。还包括调查SOC中报告的术语。

[0743] ^b心动过速包括窦性心动过速和心动过速。

[0744] ^c腹泻包括结肠炎和腹泻。

[0745] ^d疲劳包括无力、疲劳和不适。

[0746] ^e水肿包括面部水肿、全身性水肿、局限性水肿、外周水肿、眶周水肿、周围肿胀、肺水肿和阴囊水肿。

[0747] ^f细胞因子释放综合征包括细胞因子释放综合征和全身炎症反应综合征。

[0748] ^g低丙种球蛋白血症包括CARVYKTI输注后低丙种球蛋白血症不良事件 (12%) 和/或实验室IgG水平低于500mg/dL的受试者 (92%)。

[0749] ^h感染和侵扰系统器官分类不良事件按病原体类型和选定的临床综合征分组。

[0750] ⁱ感染-病原体未指明包括肢体脓肿、非典型肺炎、菌血症、支气管炎、结膜炎、感染性小肠结肠炎、毛囊炎、胃肠炎、肺脓肿、肺混浊、骨髓炎、中耳炎、腮腺炎、直肠周围脓肿、肺炎、皮疹脓疱、鼻炎、脓毒症、脓毒症休克、鼻窦炎、皮肤感染、软组织感染、牙齿感染、上呼吸道感染和尿路感染。

[0751] ^j上呼吸道感染包括人类鼻病毒检测呈阳性、鼻炎、鼻病毒感染、鼻窦炎、上呼吸道感染和病毒性上呼吸道感染。还包括调查SOC中报告的术语。上呼吸道感染也可能归入病表3: CARTITUDE-1研究 (N=97) 中至少10%接受西达基奥仑赛治疗的患者中观察到的不良反应

	系统器官分类 (SOC)	任何级别 (%)	3 级或更高 (%)
	优选术语		
[0752]			

[0753] 原体类别。

[0754] ^k病毒感染包括腺病毒检测呈阳性、冠状病毒感染、巨细胞病毒综合征、巨细胞病毒血症、肠道病毒感染、病毒性胃肠炎、带状疱疹、播散性带状疱疹、流感样疾病、口腔疱疹、副流感病毒感染、鼻病毒感染、病毒性尿路感染和病毒性上呼吸道感染。

[0755] ^l肺炎包括非典型肺炎、肺脓肿、肺混浊、杰氏肺囊虫肺炎、肺炎和吸入性肺炎。

[0756] ^m脓毒症包括菌血症、细菌性脓毒症、假单胞菌菌血症、脓毒症、脓毒症休克和葡萄球菌菌血症。

[0757] ⁿ细菌感染包括肢体脓肿、胆囊炎、急性胆囊炎、艰难梭菌结肠炎、艰难梭菌感染、细菌性小肠结肠炎、骨髓炎、直肠周围脓肿、软组织感染、葡萄球菌感染和牙齿感染。

[0758] ^o肌肉骨骼疼痛包括关节痛、背痛、骨痛、关节僵硬、肌肉拉伤、肌肉骨骼胸痛、肌肉骨骼不适、肌肉骨骼疼痛、肌肉骨骼僵硬、肌痛、颈部疼痛、非心源性胸痛和四肢疼痛。

[0759] ^p脑病包括健忘症、思维迟钝、混乱状态、意识水平降低、注意力障碍、脑病、免疫效应细胞相关神经毒性综合征、嗜睡、记忆障碍、精神障碍、精神状态改变、非感染性脑炎和嗜睡。

[0760] ^q头晕包括头晕、晕厥前兆和晕厥。

[0761] ^r运动功能障碍包括运动功能障碍、肌肉痉挛、肌肉紧绷、肌肉无力和肌阵挛。

[0762] ^s咳嗽包括咳嗽、有痰性咳嗽和上呼吸道咳嗽综合征。

[0763] ^t呼吸困难包括急性呼吸衰竭、呼吸困难、劳力性呼吸困难、呼吸衰竭和呼吸急促。

[0764] ^u低血压包括低血压和直立性低血压。

[0765] ^v出血包括结膜出血、挫伤、瘀斑、鼻出血、眼挫伤、便血、咯血、输液部位血肿、口腔挫伤、瘀点、术后出血、肺出血、视网膜出血和硬膜下血肿。

[0766] 在不到10%的接受西达基奥仑赛治疗的患者中发生的其他临床上重要的不良反应包括以下：

[0767] • 心脏病：心律失常^a (8%)、胸痛^b (7%)

[0768] • 眼部疾病：复视 (1%)

[0769] • 胃肠道疾病：吞咽困难 (1%)

[0770] • 免疫系统疾病：噬血细胞性淋巴组织细胞增多症 (1%)、超敏反应 (5%)

[0771] • 感染和侵扰：尿路感染^c (4.1%)

[0772] • 受伤、中毒和手术并发症：跌倒 (3.1%)

[0773] • 代谢与营养障碍：肿瘤溶解综合征 (1%)

[0774] • 肌肉骨骼和结缔组织障碍：姿势异常 (1%)

[0775] • 神经系统疾病：失语症^d (8%)、共济失调^e (8%)、震颤 (6%)、麻痹^f (4.1%)、帕金森病 (4.1%)、周围神经病变 (6%)、显微书写障碍 (4.1%)、书写障碍 (3.1%)、面部表情减少 (3.1%)、运动迟缓 (2.1%)、齿轮状强直 (1%)、脑血管意外 (1%)、癫痫发作 (1%)、言语迟钝 (1%)、眼球震颤 (1%)

[0776] • 精神疾病：谵妄^g (5%)、抑郁症^h (4.1%)、精神运动迟钝 (1%)

[0777] • 肾脏和泌尿系统疾病：肾功能衰竭ⁱ (7%)

[0778] • 皮肤和皮下组织：皮疹^j (8%)

[0779] • 血管疾病：血栓形成^k (5%)

[0780] ^a心律失常包括心房颤动、心房扑动、室上性心动过速、室性早搏、室性心动过速。

[0781] ^b胸痛包括心绞痛、胸部不适和胸痛。

[0782] ^c尿路感染包括尿路感染和病毒性尿路感染。

[0783] ^d失语症包括失语症、构音障碍和言语障碍。

[0784] ^e共济失调包括共济失调、平衡障碍和步态障碍。

[0785] ^f麻痹包括颅神经麻痹、面神经麻痹和腓神经麻痹。

[0786] ^g谵妄包括躁动、幻觉、易怒、个性改变和不安。

[0787] ^h抑郁症包括抑郁症和平淡情绪。

[0788] ⁱ肾功能衰竭包括急性肾损伤、血肌酐升高、慢性肾病和肾功能损害。

[0789] ^j皮疹包括红斑、皮疹、斑丘疹和皮疹脓疱。

[0790] ^k血栓形成包括深静脉血栓形成和器械相关血栓形成。

[0791] 实验室异常

[0792] 表4显示了根据实验室数据的最常见的3级或4级实验室异常,发生在至少10%的患者中。

[0793] 表4:研究CARTITUDE-1 (N=97) 中至少10%接受西达基奥仑赛治疗的患者的3级或4级实验室异常

	实验室异常	3 级或 4 级 (%)
	淋巴细胞减少	99
	中性粒细胞减少	98
[0794]	白细胞减少	98
	贫血	72
	血小板减少	63
	天冬氨酸转氨酶升高	21

[0795] 使用NCI不良事件通用术语标准5.0版对实验室异常进行分级。实验室

[0796] 异常按级别列中的递减频率进行排序。

[0797] 在不到10%的接受西达基奥仑赛治疗的患者中发生的其他临床上重要的3级或4级实验室异常(基于实验室数据)包括:纤维蛋白原减少、低白蛋白血症、丙氨酸转氨酶升高、低钠血症、低钙血症、 γ 谷氨酰转氨酶升高、碱性磷酸酶升高、低钾血症、血胆红素升高。

[0798] 6.2免疫原性

[0799] CARVYKTI的免疫原性已使用经验证的测定法进行评估,用于在给药前和输注后的多个时间点检测针对抗BCMACAR的胞外部分的结合抗体。在研究CARTITUDE-1中,97名患者中有19名(19.6%)的抗产品抗体呈阳性。

[0800] 没有明确的证据表明观察到的抗产品抗体会影响CARVYKTI的初始扩增和持久性动力学、功效或安全性。

[0801] 7药物相互作用

[0802] HIV和用于制造CARVYKTI的慢病毒具有有限的短跨度的相同遗传物质(RNA)。因此,一些商业HIV核酸检测(NAT)可能会在接受CARVYKTI的患者中产生假阳性结果。

[0803] 8 在特定群体中使用

[0804] 8.1 怀孕

[0805] 风险总结

[0806] 没有关于在孕妇中使用CARVYKTI的可用数据。尚未对CARVYKTI进行动物生殖和发育毒性研究,以评估施用给孕妇时是否会对胎儿造成伤害。目前尚不清楚CARVYKTI是否有可能转移到胎儿并引起胎儿毒性。根据作用机制,如果转导细胞穿过胎盘,可能会引起胎儿毒性,包括B细胞淋巴细胞减少和低丙种球蛋白血症。因此,不建议孕妇或有生育潜力但未避孕的妇女使用CARVYKTI。应告知孕妇,可能会对胎儿造成风险。CARVYKTI治疗后的妊娠应与主治医师讨论。

[0807] 在美国普通群体中,临床公认的妊娠中重大出生缺陷和流产的估计背景风险分别为2%-4%和15%-20%。

[0808] 8.2 哺乳

[0809] 风险总结

[0810] 没有关于母乳中存在CARVYKTI、对母乳喂养婴儿的影响以及对产奶量的影响的信息。应考虑母乳喂养对发育和健康的益处,以及母亲对CARVYKTI的临床需求,以及CARVYKTI或潜在母体疾病对母乳喂养婴儿的任何潜在不利影响。

[0811] 8.3 具有生殖潜力的女性和男性

[0812] 妊娠测试

[0813] 在开始接受CARVYKTI治疗之前,应验证育龄女性的妊娠状态。

[0814] 避孕

[0815] 没有足够的数据提供关于接受CARVYKTI治疗后避孕持续时间的建议。

[0816] 在临床试验中,建议有生育潜力的女性患者采用高效的避孕方法,并指示有生育潜力伴侣或其伴侣怀孕的男性患者使用屏障避孕方法,直到患者接受CARVYKTI输注一年后。

[0817] 有关接受淋巴清除化疗的患者需要避孕的信息,参见淋巴清除化疗的处方信息。

[0818] 不孕

[0819] 没有关于CARVYKTI对生育能力影响的数据。

[0820] 8.4 儿童使用

[0821] CARVYKTI在儿童患者中的安全性和有效性尚未确定。

[0822] 8.5 老年使用

[0823] 在研究CARTITUDE-1中接受西达基奥仑赛的97名患者中,28%为65至75岁,8%为75岁或以上。CARTITUDE-1不包括足够数量的65岁及以上的患者,以确定其有效性是否与年轻患者不同。在62名65岁以下的患者中,所有级别和3级及更高的神经毒性分别发生在19% (12/62) 和6% (4/62) 中。在35名≥65岁患者中,所有级别和3级及更高的神经毒性分别发生在37% (13/35) 和20% (7/35) 中。

[0824] 11 描述

[0825] CARVYKTI (西达基奥仑赛) 是一种定向BCMA的基因修饰的自体T细胞免疫疗法。CARVYKTI由患者的外周血单个核细胞制备,这些细胞是通过标准的白细胞分离术获得的。单个核细胞富集T细胞,并通过用复制无能慢病毒载体转导进行离体基因修饰,以表达包含

抗BCMA靶向结构域的嵌合抗原受体 (CAR), 该结构域由连接到4-1BB共刺激结构域和CD3- ζ 信号传导结构域的两个单结构域抗体组成。

[0826] 将转导的抗BCMA CAR T细胞在细胞培养物中扩增, 洗涤, 配制成混悬液并冷冻保存。该产品必须通过无菌测试, 然后才能作为冷冻混悬液在患者专用输液袋中运输。将产品解冻, 然后输注回患者体内, 其中抗BCMA CAR T细胞可以识别并消除表达BCMA的靶细胞。[参见剂量和施用(2.2), 如何供应/储存和处理(16)]。

[0827] 除T细胞外, CARVYKTI还可能含有自然杀伤(NK)细胞。该制剂含有5%二甲基亚砜(DMSO)。

[0828] 12 临床药理学

[0829] 12.1 作用机制

[0830] CARVYKTI是一种定向BCMA的基因修饰的自体T细胞免疫疗法, 涉及使用编码识别和消除表达BCMA的细胞的嵌合抗原受体 (CAR) 的转基因对患者自身的T细胞进行重编程。CARVYKTI CAR蛋白具有两个被设计以赋予对人BCMA的高亲合力的靶向BCMA的单结构域抗体, 4-1BB共刺激结构域和CD3- ζ (CD3 ζ) 信号传导胞内结构域。在与表达BCMA的细胞结合后, CAR促进T细胞活化、扩增和靶细胞的消除。

[0831] 12.2 药效学

[0832] 单次输注西达基奥仑赛, CAR阳性T细胞的扩增与血清可溶性BCMA、血清M蛋白和/或游离轻链的减少同时发生。在所有患者中, IL-6、IL-10、IFN- γ 和IL-2受体 α 的水平在输注后增加, 并在第7-14天达到峰值。所有细胞因子的血清水平通常在输注后2-3个月内恢复到基线水平。

[0833] 12.3 药代动力学

[0834] 在97名接受单次输注的多发性骨髓瘤患者中评估西达基奥仑赛的药代动力学(PK), 中位剂量为 0.71×10^6 个CAR阳性活T细胞/kg (范围: 0.51×10^6 至 0.95×10^6 个细胞/kg)。

[0835] 单次输注后, 西达基奥仑赛表现出初始扩增阶段, 随后快速下降, 然后缓慢下降。然而, 观察到高度的个体间变异性。

[0836] 表5: 西达基奥仑赛在多发骨髓瘤患者中的药代动力学参数

参数	汇总统计	N=97
C_{max} (拷贝/ μ g 基因组 DNA)	中值 (范围), n	47806 (7189 - 115234), 97
[0837] t_{max} (天数)	中值 (范围), n	12.7 (8.7 - 329.8), 97
AUC_{0-28d} (拷贝*天/ μ g 基因组 DNA)	中值 (范围), n	371569 (58691 - 2024126), 97
$t_{1/2}$ (天数)	中值 (范围), n	15.3 (3.0 - 95.4), 42

[0838] 细胞扩增后, 所有患者均观察到西达基奥仑赛的持久期。在分析时 (n=65), 外周血中CAR转基因水平恢复到给药前基线水平的中值时间为约输注后100天 (范围: 28至365天)。

[0839] 骨髓中可检测到的西达基奥仑赛暴露表明西达基奥仑赛从体循环分布到骨髓。与血液转基因水平类似, 骨髓转基因水平随时间下降, 并表现出高度的个体间变异性。

[0840] 一些患者需要托珠单抗、皮质类固醇和阿那白滞素来管理CRS。在施用托珠单抗、

皮质类固醇和阿那白滞素后,西达基奥仑赛继续扩增并持续存在。在接受托珠单抗治疗CRS的患者($n=68$)中,西达基奥仑赛中位 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-28d} 分别为未接受托珠单抗治疗CRS的患者($n=29$)的168%和209%。在接受皮质类固醇治疗CRS的患者($n=21$)中,西达基奥仑赛中位 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-28d} 分别为未接受皮质类固醇治疗CRS的患者($n=76$)的186%和307%。此外,在接受阿那白滞素治疗CRS的患者($n=18$)中,西达基奥仑赛中位 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-28d} 分别为未接受阿那白滞素治疗CRS的患者($n=79$)的139%和232%。

[0841] 特定群体

[0842] 西达基奥仑赛的药代动力学($C_{\max}$ 和 AUC_{0-28d})不受年龄(43至78岁)、性别、体重、种族、轻度肝功能障碍[总胆红素 $\leq$ 正常上限(ULN)和天冬氨酸转氨酶 $>$ ULN]或(ULN $<$ 总胆红素 ≤ 1.5 倍ULN)或天冬氨酸转氨酶 $>$ ULN)或轻度肾功能障碍($60\text{mL/min} \leq$ 肌酐清除率[CRCL]) $<90\text{mL/min}$)的影响。没有对CARVYKTI进行正式的肾脏和肝脏损伤研究。

[0843] 13非临床毒理学

[0844] 13.1致癌、诱变、生育能力受损

[0845] 没有对CARVYKTI进行基因毒性或致癌性研究,因为它们没有被指示。用健康供体和多发性骨髓瘤患者生产的CARVYKTI的体外研究表明,没有证据表明细胞因子非依赖性生长,并且在与致癌转化相关的基因附近没有优先整合。

[0846] 尚未进行任何研究来评估CARVYKTI对生育能力的影响。

[0847] 14临床研究

[0848] 在CARTITUDE-1 (NCT03548207)中评估了西达基奥仑赛的功效,这是一项在复发性或难治性多发性骨髓瘤成年患者中进行的开放标签、单臂、多中心试验,这些患者既往接受过至少3种先前疗法线,先前疗法线包含蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗CD38单克隆抗体[参见不良反应(6.1)]。

[0849] 在单采或免疫抑制剂持续治疗前6个月内有已知活动或既往重大中枢神经系统(CNS)疾病史的患者,包括CNS多发性骨髓瘤、浆细胞白血病、异基因干细胞移植、肌酐清除率 $<40\text{mL/min}$ 、绝对淋巴细胞浓度 $<300/\mu\text{L}$ 、绝对中性粒细胞计数 <750 个细胞/ mm^3 、血小板计数 $<50,000/\text{mm}^3$ 、肝转氨酶 >3 倍正常上限、心脏射血分数 $<45\%$ 或有活动性严重感染的患者,均排除在试验之外。

[0850] 在113名接受白细胞分离术的患者中,16名患者因疾病进展($n=2$)、死亡($n=9$)或退出研究($n=5$)而未接受西达基奥仑赛。功效可评估群体中有97名患者接受了西达基奥仑赛,包括17名(18%)生产失败的患者,因为他们接受的西达基奥仑赛不符合CARVYKTI产品发布规范,或者接受的西达基奥仑赛没有足够的数据来确认CARVYKTI的产品发布规范。

[0851] 在97名功效可评估患者中,中位年龄为61岁(范围:43至78岁),59%为男性,71%为白人,18%为黑人。大多数患者(86%)为国际分期系统(ISS)I期或II期。在基线细胞遗传学数据可用的91名患者中,24%的患者存在高风险细胞遗传学(存在 $t(4:14)$ 、 $t(14:16)$ 或 $17p13\text{ del}$)。13%的患者患有髓外疾病。

[0852] 先前疗法线的中位数为6(范围:3至18),其中82%的患者接受过4种或更多种先前疗法线,90%的患者先前接受过自体干细胞移植(ASCT),8%的患者接受过同种异体移植。99%的患者对他们最后一种先前疗法线是难治性的,88%对蛋白酶体抑制剂(PI)、免疫调节剂和抗CD38抗体是难治性的。

[0853] 在生产过程中,大多数接受西达基奥仑赛治疗的患者(75%)接受了桥接疗法,以控制其多发性骨髓瘤。从白细胞分离术到产品上市的中值时间为32天(范围:27至66天)。

[0854] 最常用的桥接疗法药物($\geq 20\%$ 的患者)包括地塞米松:62名患者(64%),硼替佐米:26名患者(27%),环磷酰胺:22名患者(23%)和泊马度胺:21名患者(22%)。

[0855] 功效是根据独立审查委员会(IRC)使用国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准评估的总体反应率、完全反应率和反应持续时间确定的(见表6)。首次反应的中值时间为1个月(范围:0.9至10.7个月)。

[0856] 表6:使用IMWG标准基于IRC的CARTITUDE-1功效结果总结

西达基奥仑赛治疗 (N=97)	
总体反应率 (sCR^a + VGPR + PR) n (%)	95 (97.9)
95% CI (%)	(92.7, 99.7)
严格的完全反应 (sCR) ^a n (%)	76 (78.4)
95% CI ^b (%)	(68.8, 86.1)
非常好的部分反应 (VGPR) n (%)	16 (16.5)
95% CI ^b (%)	(9.7, 25.4)
部分反应 (PR) n (%)	3 (3.1)
95% CI ^b (%)	(0.6, 8.8)
反应持续时间 (DOR)	
反应者数量	95
DOR (月数): 中值 (95% CI) ^c	21.8 (21.8, NE)
sCR ^a 的反应者数量	76
如果最佳反应是 sCR ^a 的 DOR (月数): 中值 (95% CI)	NE (21.8, NE)
^c	

[0858] 表6:使用IMWG标准基于IRC的CARTITUDE-1功效结果总结

西达基奥仑赛治疗 (N=97)	
VGPR 或更好反应的反应者数量	92
如果最佳反应是 VGPR 或更好反应的 DOR (月数): 中值 (95% CI) ^c	21.8 (21.8, NE)

[0860] 注意:基于18个月中位随访时间。

[0861] a所有完全反应都是严格的CR。

[0862] b准确的95%置信区间。

[0863] c Kaplan-Meier估计值。

[0864] CI=置信区间;IRC=独立审查委员会;IMWG=国际骨髓瘤工作组;NE=不可估计。

[0865] 113名接受白细胞分离术的患者的IRC评估的总体反应率为84% (95%CI:76,90),

严格CR率为67% (95%CI:58,76),VGPR率为14% (95%CI:8,22) 以及PR率为3% (95%CI:1,8)。

[0866] 15参考文献

[0867] 1Lee 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.

[0868] 2National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events(NCI CTCAE)v 5.0;2017.

[0869] 16如何供应/储存和处理

[0870] CARVYKTI提供在一个含有5%DMSO中的基因修饰的自体T细胞的冷冻混悬液的输液袋中,作为:

[0871] • 在输液袋和金属盒中70mL混悬液(NDC 57894-111-01)

[0872] 或

[0873] • 在输液袋和金属盒中30mL混悬液(NDC 57894-111-02)

[0874] 每个CARVYKTI输液袋都单独包装在铝制冷冻盒中。

[0875] 收到后,将患者身份与盒和输液袋上的患者标识符进行匹配。

[0876] 在-120°C以下储存和运输,例如在液氮气相中低温储存的容器中。

[0877] 将CARVYKTI储存在包含保护输液袋的盒的原始包装中。

[0878] 输注前解冻CARVYKTI[参见剂量和施用(2)]。

[0879] 17患者咨询信息

[0880] 建议患者阅读FDA批准的患者标签(用药指南)。

[0881] 确保患者了解生产失败的风险[18%, (临床研究中为17/97)]。如果生产失败,可以尝试第二次生产CARVYKTI。此外,在患者等待产品时,可能需要额外的抗癌治疗(淋巴清除除外),并可能增加输注前期间不良反应的风险,这可能会延迟或阻止CARVYKTI的施用。

[0882] 告知患者,在输注后的前10天内,他们将在REMS认证的医疗机构每天接受监测,并指导患者在输注后至少4周内留在经认证的医疗机构附近。

[0883] 输注前,告知患者以下风险,如果出现以下体征或症状,请立即就医:

[0884] 细胞因子释放综合征(CRS)

[0885] CRS的体征或症状,包括发烧、发冷、疲劳、头痛、心动过速、低血压、缺氧、头晕/头重脚轻或器官毒性[参见警告和注意事项(5.1),不良反应(6.1)]。

[0886] 神经毒性

[0887] 与神经事件相关的体征或症状,其中一些发生在输注后数天、数周或数月,包括[参见警告和注意事项(5.2),不良反应(6.1)]:

[0888] ICANS:例如失语症、脑病、意识水平低下、癫痫发作、谵妄、书写障碍

[0889] 帕金森病:例如震颤、显微书写障碍、运动迟缓、僵硬、缓慢步态、弯腰姿势、面具脸、冷漠、平淡、嗜睡、困倦

[0890] 吉兰-巴雷综合征:例如运动无力和多神经根神经炎

[0891] 周围神经病变:例如周围运动和/或感觉神经功能障碍

[0892] 颅神经麻痹:例如面神经麻痹、面部麻木

[0893] 长期和复发性血细胞减少

[0894] 与骨髓抑制相关的体征或症状,包括中性粒细胞减少、血小板减少、贫血或发热性中性粒细胞减少,持续数周或数月。与骨髓抑制相关的体征或症状可能复发[参见警告和注意事项(5.5),不良反应(6.1)]。

[0895] 感染

[0896] 与感染相关的体征或症状[参见警告和注意事项(5.6),不良反应(6.1)]。

[0897] 超敏反应

[0898] 与超敏反应相关的体征或症状,包括潮红、胸闷、心动过速和呼吸困难[参见警告和注意事项(5.8)]。

[0899] 告知患者需要:

[0900] • 在CARVYKTI输注前后定期监测血细胞计数[参见警告和注意事项(5.5)]。

[0901] • 如果被诊断为继发性恶性肿瘤,请致电1-800-526-7736联系Janssen Biotech, Inc.[参见警告和注意事项(5.9)]。

[0902] • 在治疗后至少8周内以及在出现任何新的神经毒性发作时,避免驾驶和从事危险职业或活动,例如操作重型或潜在危险的机器[参见警告和注意事项(5.10)]。

[0903] • 在接种活病毒疫苗之前,告诉医生他们使用CARVYKTI的治疗情况[参见警告和注意事项(5.7)]。

[0904] 生产/销售:

[0905] Janssen Biotech, Inc.,

[0906] Horsham, PA 19044, USA

[0907] U.S. License Number 1864

[0908] 销售:

[0909] Legend Biotech

[0910] Somerset, NJ 08873, USA

[0911] ©2022 Janssen Pharmaceutical Companies

[0912]

用药指南 CARVYKTI™ (car-vick-tee) (西达基奥仑赛)	
	在开始 CARVYKTI 治疗之前, 请阅读本用药指南。您对治疗了解得越多, 您就越能积极地接受护理。如果您对自己的健康状况或治疗有疑问, 请咨询您的医疗保健提供者。阅读本用药指南并不能代替与您的医疗保健提供者讨论您的治疗。
	关于 CARVYKTI 我应该知道哪些最重要的信息? CARVYKTI 可能会引起严重或危及生命并可能导致死亡的副作用。如果您遇到以下任何情况, 请立即致电您的医疗保健提供者或寻求紧急帮助:

[0913]

- 发烧（100.4°F/38°C 或更高）
 - 发冷或发抖
 - 心跳加快或不规则
 - 呼吸困难
 - 血压非常低
 - 头晕/头重脚轻
 - 对神经系统的影响，其中一些可能在接受输液后数天或数周发生，最初可能很微妙，例如：
 - o 感到困惑、警觉性降低或迷失方向、说话困难或口齿不清、阅读、写作和理解单词困难、记忆力丧失
 - o 失去协调，影响运动和平衡，动作变慢，笔迹改变
 - o 性格改变，包括表达情绪的能力下降、不太健谈、对活动不感兴趣和面部表情减少
 - o 手脚刺痛、麻木和疼痛、行走困难、腿部和/或手臂无力以及呼吸困难
 - o 面部麻木，面部和眼睛肌肉活动困难
- 重要的是，您要告诉您的医疗保健提供者您已经接受 CARVYKTI，并向他们出示您的 CARVYKTI 患者钱包卡。您的医疗保健提供者可能会给您其他药物来治疗您的副作用。

什么是 CARVYKTI？

- CARVYKTI 是一种用于患有称为多发性骨髓瘤的骨髓癌的成年患者的治疗。当至少四种其他治疗不起作用或停止工作时，就会使用。
- CARVYKTI 是一种由您自己的白细胞制成的药物，这些白细胞已被改变（基因修饰）以识别和攻击您的多发性骨髓瘤细胞。

在接受 CARVYKTI 之前，请告知您的医疗保健提供者您的所有医疗状况，包括您是否有：

- 当前或过去的神经问题（例如癫痫发作、中风、新的或恶化的记忆力丧失）
- 肺部或呼吸问题
- 心脏问题
- 肝脏问题
- 肾脏问题
- 近期或活动性感染
- 血细胞计数低

告诉您的医疗保健提供者您服用的所有药物，包括处方药和非处方药、维生素和草药补充剂。

我将如何接受 CARVYKTI?

- CARVYKTI 由您自己的白细胞制成，因此您的血液将通过称为“白细胞分离术”（loo-kah-fur-ee-sis）的过程收集。该过程可能需要 3 到 6 小时，并且可能需要重复。
- 您的白细胞被送到生产中心来制造 CARVYKTI。从生产现场收到您的细胞并可以运回您的医疗保健提供者大约需要 4-5 周，但时间可能会有所不同。
- 在制作 CARVYKTI 时，您可能会获得其他药物来治疗多发性骨髓瘤。这样您的多发性骨髓瘤就不会恶化。

在您获得 CARVYKTI 之前，您的医疗保健提供者将为您提供 3 天化疗，以为您的身体做好准备。

在服用 CARVYKTI 前 30 至 60 分钟，您可能会服用其他药物。这些可能包括：

- 治疗过敏反应的药物（抗组胺药）
- 退烧药（如对乙酰氨基酚）

当您的 CARVYKTI 准备就绪时，您的医疗保健提供者将通过插入静脉的导管（管子）为您提供 CARVYKTI（静脉输注）。您的 CARVYKTI 剂量将在一个输液袋中给药。输注通常需要约 30-60 分钟。

在获得 CARVYKTI 后，您将在输注后至少 10 天内在您接受治疗的经认证的医疗保健机构进行监测。

您应该计划在接受治疗的地点附近停留至少 4 周。您的医疗保健提供者将检查您的治疗是否有效，并帮助您应对可能发生的任何副作用。如果您出现严重的副作用，您可能会住院，直到您的副作用得到控制并且您可以安全出院。

您的医疗保健提供者将希望进行血液测试以跟踪您的进展。进行血液测试很重要。如果您错过了预约，请尽快致电您的医疗保健提供者重新安排时间。

接受 CARVYKTI 后应避免什么?

- 如果您精神不清醒，在您接受 CARVYKTI 后至少 8 周内，请勿驾驶、或操作重型机械或进行其他可能危险的活动。这是因为治疗会导致记忆和协调问题、嗜睡、困惑、头晕、癫痫发作或您的医疗保健提供者所讨论的其他神经副作用。
- 在 CARVYKTI 治疗前后的一段时间内，您不得接种某些称为活疫苗的疫苗。如果您需要接种任何疫苗，请咨询您的医疗保健提供者。

[0914]

[0915]

• 不要捐献血液、器官、组织或细胞进行移植。
CARVYKTI 可能或合理可能的副作用是什么？ CARVYKTI 最常见的副作用包括： • 发烧（100.4°F/38°C 或更高），发冷 • 头晕或头重脚轻 • 头痛、肌肉或关节疼痛，感觉非常疲倦 • 精神状态改变，困惑 • 感染 • 血液中抗体（免疫球蛋白）水平低 • 咳嗽，呼吸急促 • 腹泻，恶心，食欲下降，便秘 • 心跳加快或不规则 • 凝血问题 CARVYKTI 会引起一种非常常见的副作用，称为细胞因子释放综合征或 CRS，可能是重度或致命的。CRS 的症状包括发烧、呼吸困难、头晕或头重脚轻、恶心、头痛、心跳加快、低血压或疲劳。如果您在接受 CARVYKTI 后出现发烧或任何其他症状，请立即告诉您的医疗保健提供者。 CARVYKTI 会增加可能导致死亡的危及生命的感染风险。如果您出现发烧、发冷或任何感染体征或症状，请立即告诉您的医疗保健提供者。 CARVYKTI 可引起各种神经副作用，其中一些可能是重度或致命的。症状包括但不限于困惑、定向障碍、意识丧失、癫痫发作、说话、阅读或写作困难、震颤、动作变慢、性格改变、癫痫发作、抑郁、手脚刺痛和麻木、腿部和手臂无力以及面部麻木。 CARVYKTI 可以降低一种或多种类型的血细胞（红细胞、白细胞或血小板[帮助血液凝结的细胞]），这可能会使您感到虚弱或疲倦，或增加严重感染或出血的风险。治疗后，您的医疗保健提供者将对您的血液进行检测以检查这一点。如果您发烧、发冷或任何感染体征或症状、感到疲倦、瘀伤或出血，请立即告诉您的医疗保健提供者。 血液中含有 CARVYKTI 可能会导致一些商业人类免疫缺陷病毒（HIV）检测错误地给出 HIV 阳性结果，即使您可能是 HIV 阴性。 这些并不是 CARVYKTI 所有可能的副作用。如果您有任何副作用，请致电您的医疗保健提供者。

	您可以致电 1-800-FDA-1088 向 FDA 报告副作用。
[0916]	关于安全有效使用 CARVYKTI 的一般信息 药物的处方有时用于用药指南中未列出的目的。如果您想了解有关 CARVYKTI 的更多信息，请咨询您的医疗保健提供者。您可以向您的医疗保健提供者询问有关为医疗专业人员编写的 CARVYKTI 的信息。有关更多信息，请访问 www.CARVYKTI.com 或致电 1-800-526-7736。
	CARVYKTI 的成分是什么？ 活性成分：西达基奥仑赛 非活性成分：DMSO

[0917] 生产/销售: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA. U.S. License Number 1864 销售: Legend Biotech, Somerset, NJ 08873, USA. 有关更多信息, 请致电 1-800-526-7736 或访问 www.CARVYKTI.com。

[0918] 本用药指南已获得美国食品和药物管理局的批准。

[0919] 发行日期: 2022年2月

[0920] 以下提供了关于警告和注意事项的额外信息:

[0921] 与 CRS 相关的 3 级或更高事件包括 AST 和 ALT 升高、高胆红素血症、低血压、发热、缺氧、呼吸衰竭、急性肾损伤、弥漫性血管内凝血和出血、HLH/MAS、心绞痛、室上性和室性心动过速、不适、肌痛、C 反应蛋白增加、铁蛋白、血碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转移酶 [参见不良反应 (6.1)]。

[0922] 在另一项正在进行的 CARVYKTI 研究中, 一名 CRS 和疑似 HLH/MAS 患者在血小板减少、凝血障碍和抗凝的情况下发生了致命的腹膜后出血。

[0923] CARVYKTI 治疗后发生神经毒性, 可能是重度, 危及生命或致命的。神经毒性包括 ICANS、神经毒性伴有帕金森病体征和症状、吉兰-巴雷综合征、免疫介导的脊髓炎、周围神经病变和颅神经麻痹。就这些神经毒性的体征和症状以及其中一些毒性的延迟发作性质向患者提供咨询。如果任何时候出现任何这些神经毒性的体征或症状, 指导患者立即就医以进行进一步评估和管理 [参见患者咨询信息 (17)]。

[0924] 在 CARTITUDE-1 研究中 25 名经历任何神经毒性的患者中, 有 5 名男性患者具有神经毒性, 伴有几种与 ICANS 不同的帕金森病的体征和症状。神经毒性伴有帕金森病已在西达基奥仑赛的其他正在进行的试验中报道。患者有帕金森病和非帕金森病症状, 包括震颤、运动迟缓、不自主运动、刻板、自发运动丧失、面具脸、冷漠、平淡、疲劳、僵硬、精神运动迟钝、显微书写障碍、书写障碍、失用症、无精打采、困惑、困倦、意识丧失、延迟反射、反射亢进、记忆丧失、吞咽困难、大便失禁、跌倒、弯腰姿势、缓慢步态、肌肉无力和消瘦、运动功能障碍、运动和感觉丧失、运动不能性缄默症和额叶释放体征。症状对一名或多名患者中尝试的以下一种或多种治疗无反应-全身化疗、鞘内化疗和类固醇、多巴胺能药物、全身皮质类固醇、血浆置换以及静脉免疫球蛋白和达沙替尼。1 名患者在未接受帕金森病治疗、免疫抑制剂或化疗的情况下经历部分消退伴有残余步态障碍。CARTITUDE-1 中 5 名患者的帕金森病中位发作为输注西达基奥仑赛后 43 天 (范围: 15 至 108 天)。1 名患者在施用西达基奥仑赛后 247 天

死于神经毒性伴有帕金森病;两名患有持续性帕金森病的患者在施用西达基奥仑赛162天和119天死于感染性原因;在其余2名患者中,帕金森病症状在施用西达基奥仑赛持续至多530天。1、2、1和1名患者中的最大毒性级别分别为2、3、4和5。所有5名患者都有既往CRS病史($n=4$, 2级; $n=1$, 3级),而5名患者中有4名有既往ICANS($n=4$, 1级)。

[0925] 免疫介导的脊髓炎:在另一项正在进行的研究中,3级脊髓炎在用CARVYKTI治疗后25天发生。报告的症状包括下肢和下腹感觉减退伴有括约肌控制受损。使用皮质类固醇和静脉免疫球蛋白改善症状。脊髓炎在死于其他原因时仍在继续。

[0926] 在另一项正在进行的CARVYKTI研究中,一名4级HLH/MAS患者在治疗后12天在凝血病和血小板减少的情况下出现致命脑内和胃肠道出血[参见警告和注意事项(5.1)]。发生HLH/MAS的患者发生严重出血的风险增加。监测HLH/MAS患者的血液学参数,并按照机构指南进行输血。

[0927] CARVYKTI的其他研究中报道的5级感染包括支气管肺曲霉病、杰氏肺囊虫肺炎和CMV结肠炎(伴有HSV-1肝炎)。另一名患者因脑曲霉病而患上霉菌性动脉瘤,并死于蛛网膜下腔出血。

[0928] 在一项复发性或难治性多发性骨髓瘤的随机对照研究中(CARTITUDE-4),与标准治疗组相比,接受西达基奥仑赛治疗的患者的致死性COVID-19感染率增加。就预防措施的重要性向患者提供咨询。遵循免疫功能低下COVID-19患者的疫苗接种和管理机构指南。

[0929] 本文引用的所有专利、公开的申请和参考文献的传授内容均通过引用以其全文并入。

[0930] 虽然已经特别显示和描述了示例性实施例,但是本领域技术人员应当理解,在不脱离所附权利要求所涵盖的实施例的范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。

[0931] 序列

[0932] SEQ ID NO:1-西达基奥仑赛CAR CD8 α 信号肽,CD8 α SP氨基酸序列

[0933] MALPVTALLLPLALLLHAARP

[0934] SEQ ID NO:2-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1氨基酸序列

[0935] QVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESVAVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQGTQVTVSS

[0936] SEQ ID NO:3-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,G4S接头氨基酸序列

[0937] GGGGS

[0938] SEQ ID NO:4-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2氨基酸序列

[0939] EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNKNTVVLQMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMISIRPDYWGQGTQVTVSS

[0940] SEQ ID NO:5-西达基奥仑赛CAR CD8 α 铰链氨基酸序列

[0941] TTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD

[0942] SEQ ID NO:6-西达基奥仑赛CAR CD8 α 跨膜氨基酸序列

[0943] IYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYC

[0944] SEQ ID NO:7-西达基奥仑赛CAR CD137胞内氨基酸序列

[0945] KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL

[0946] SEQ ID NO:8-西达基奥仑赛CAR CD3 ζ 胞内氨基酸序列

- [0947] RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE
AYSEIGMKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
- [0948] SEQ ID NO:9-西达基奥仑赛CAR CD8 α 信号肽CD8 α SP核酸序列
- [0949] ATGGCTCTGCCCCGTACCGCTCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCTGCTGCAC GCTGCTCGCCCT
- [0950] SEQ ID NO:10-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH1核酸序列
- [0951] CAGGTCAAACCTGGAAGAATCTGGCGGAGGCCTGGTGCAGGCAGGACGGAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCA
GCATCCGAGCACACCTTCAGCTCCACGTGATGGGCTGGTTTCGGCAGGCCCCAGGCAAGGAGAGAGAGAGCGTGCG
CGTGATCGGCTGGAGGGACATCTCCACATCTTACGCCGATTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACG
CCAAGAAGACACTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAAGCCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCAGCAAGGAGA
ATCGACGCAGCAGACTTTGATTCTGGGGCCAGGGCACCCAGGTGACAGTGTCTAGC
- [0952] SEQ ID NO:11-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,G4S接头 (SEQ ID NO:3) 核酸
序列
- [0953] GGAGGAGGAGGATCT
- [0954] SEQ ID NO:12-西达基奥仑赛CAR BCMA结合结构域,VHH2核酸序列
- [0955] GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGAGGCGGCCCTGGTGCAGGCCGGAGGCTCTCTGAGGCTGAGCTGTGCA
GCATCCGGAAGAACCTTCACAATGGGCTGGTTTAGGCAGGCACCAGGAAAGGAGAGGGAGTTCGTGGCAGCAATCAG
CCTGTCCCCTACCCTGGCCTACTATGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTTTACCATCTCCCGCGATAACGCCAAGAATA
CAGTGGTGTCTGCAGATGAACTCCCTGAAACCTGAGGACACAGCCCTGTACTATTGTGCCGCCGATCGGAAGAGCGTG
ATGAGCATTAGACCAGACTATTGGGGGCAGGGAACACAGGTGACCGTGAGCAGC
- [0956] SEQ ID NO:13-西达基奥仑赛CAR CD8 α 铰链核酸序列
- [0957] ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGC
CCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGAT
- [0958] SEQ ID NO:14-西达基奥仑赛CAR CD8 α 跨膜核酸序列
- [0959] ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTAC
TGTTATCACCTTTACTGC
- [0960] SEQ ID NO:15-西达基奥仑赛CAR CD137胞内核酸序列
- [0961] AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAA
GAGGAAGATGGCTGTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
- [0962] SEQ ID NO:16-西达基奥仑赛CAR CD3 ζ 胞内核酸序列
- [0963] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAG
CTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGGAAAGCC
GAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGATTG
GGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACC
TACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA
- [0964] SEQ ID NO:17-西达基奥仑赛CAR氨基酸序列
- [0965] MALPVTALLLPLALLHAARPQVKLEESGGGLVQAGRSLRLSCAASEHTFSSHVMGWFRQAPGKERESV
AVIGWRDISTSYADSVKGRFTISRDNAKKTLYLQMNSLKPEDTAVYYCAARRIDAADFDSWGQTQVTVSSGGGGSE
VQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFTMGWFRQAPGKEREFVAAISLSPTLAYYAESVKGRFTISRDNAKNTVVL
QMNSLKPEDTALYYCAADRKSVMISRPDYWGQTQVTVSSTSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV

HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELR
VKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG
ERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

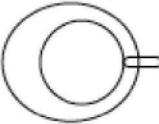
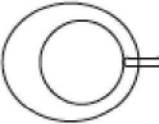
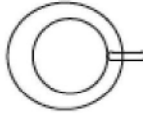
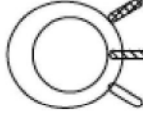
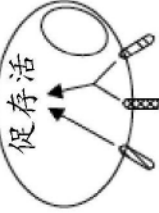
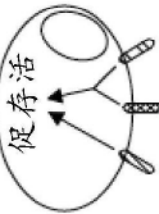
骨髓	血液 BM, 脾脏	淋巴结				骨髓 LN, MALT	多发性骨髓瘤
未成熟 B 细胞	过继性 B 细胞	初始	GC	记忆	浆母细胞	长寿 浆细胞	
							
BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R	BAFF-R BCMA	BAFF-R BCMA TACI	BCMA TACI	BCMA TACI CD138	BCMA +/-TACI CD138

图1

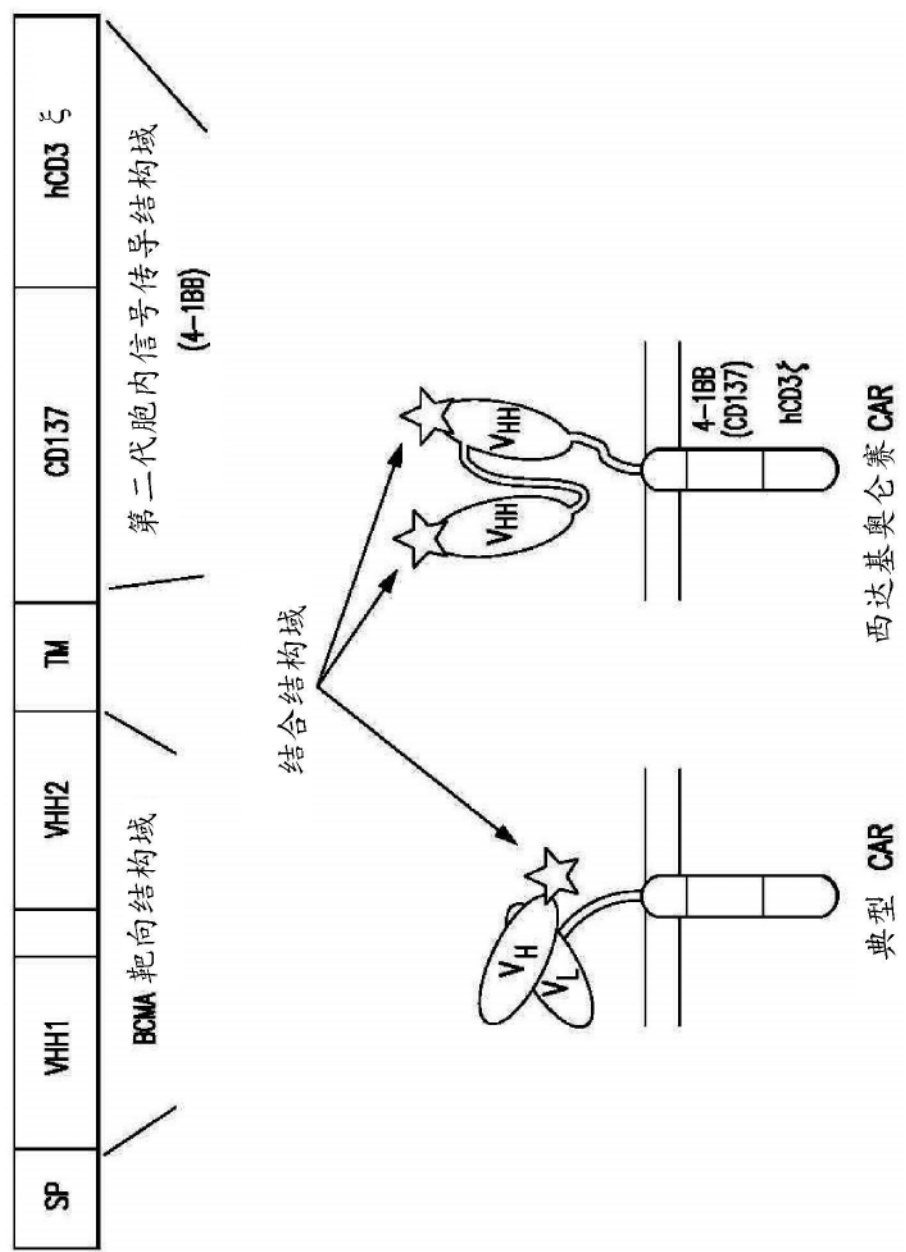


图2

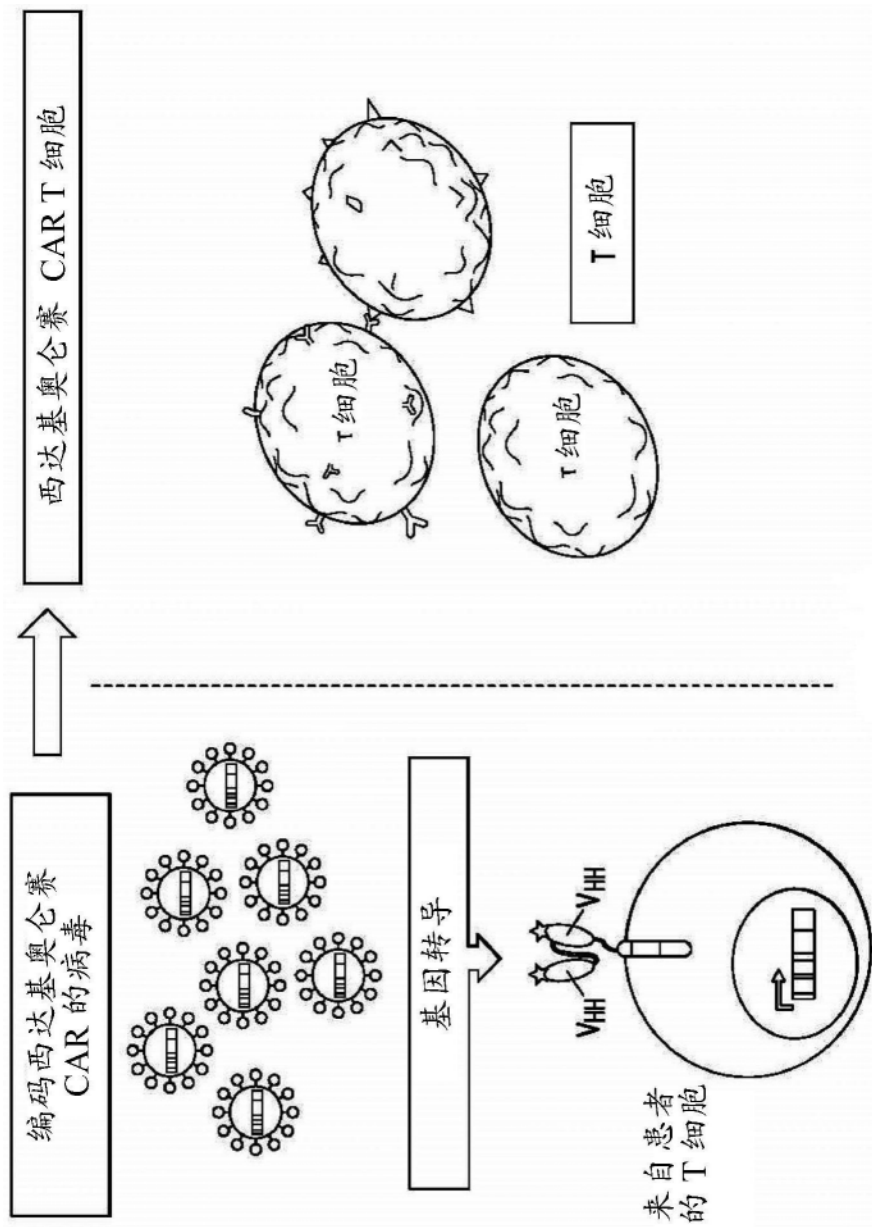


图3

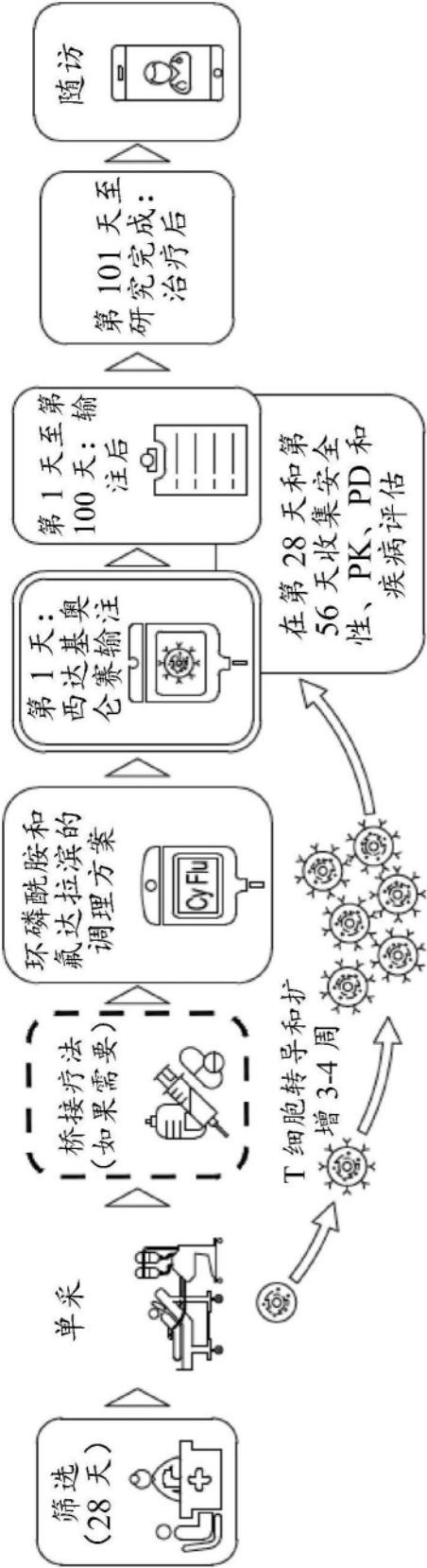


图4

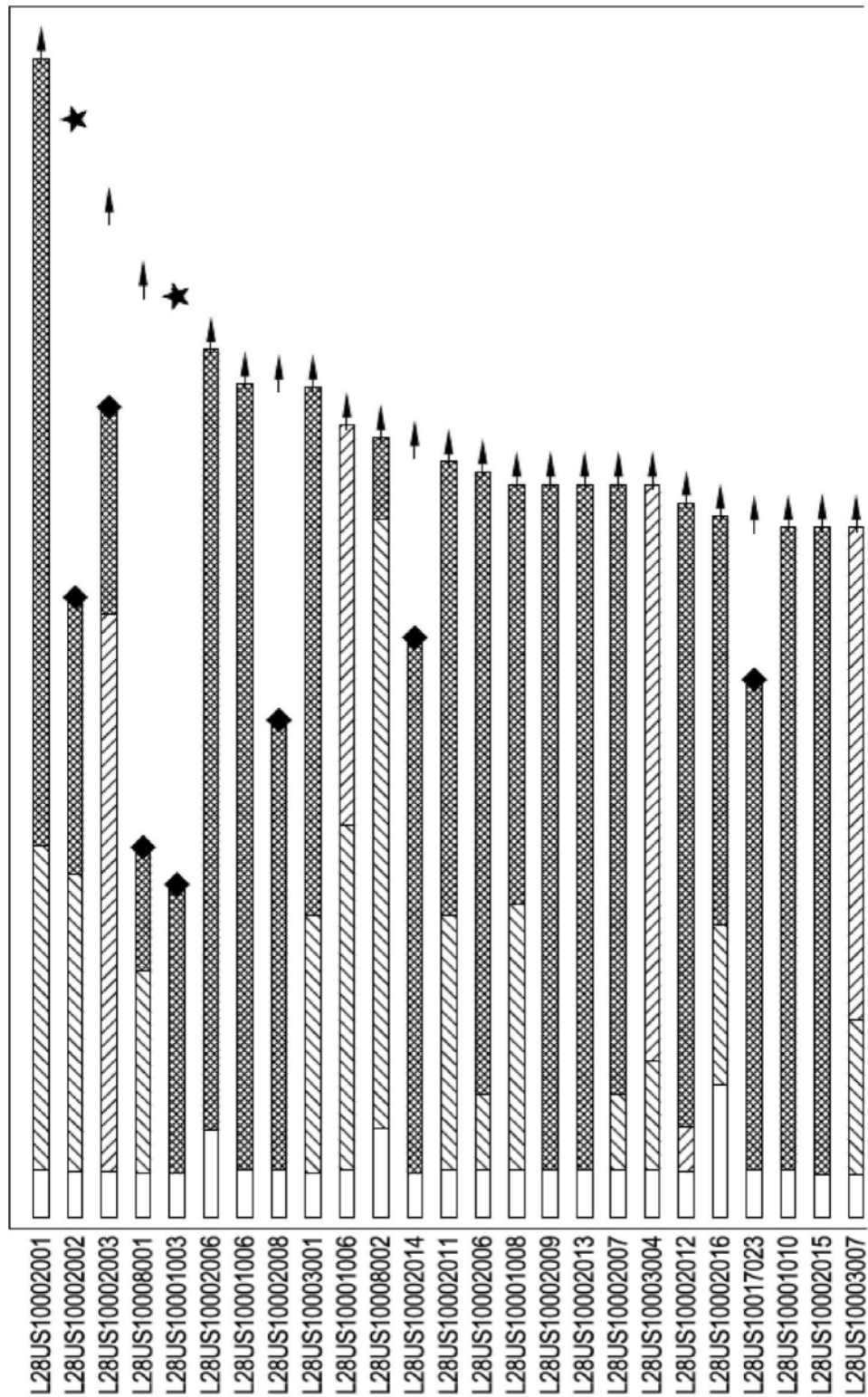


图5A

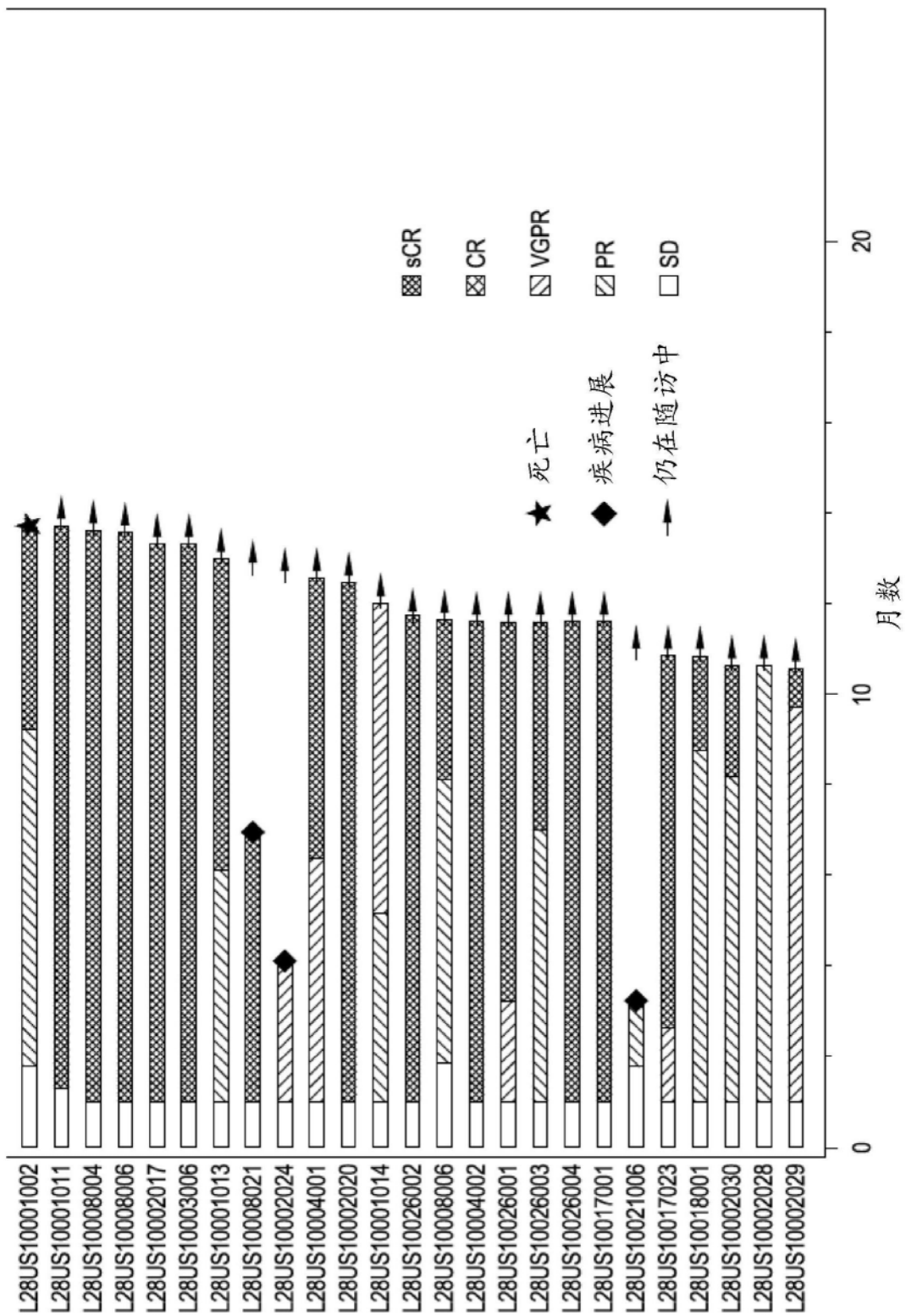


图5A续

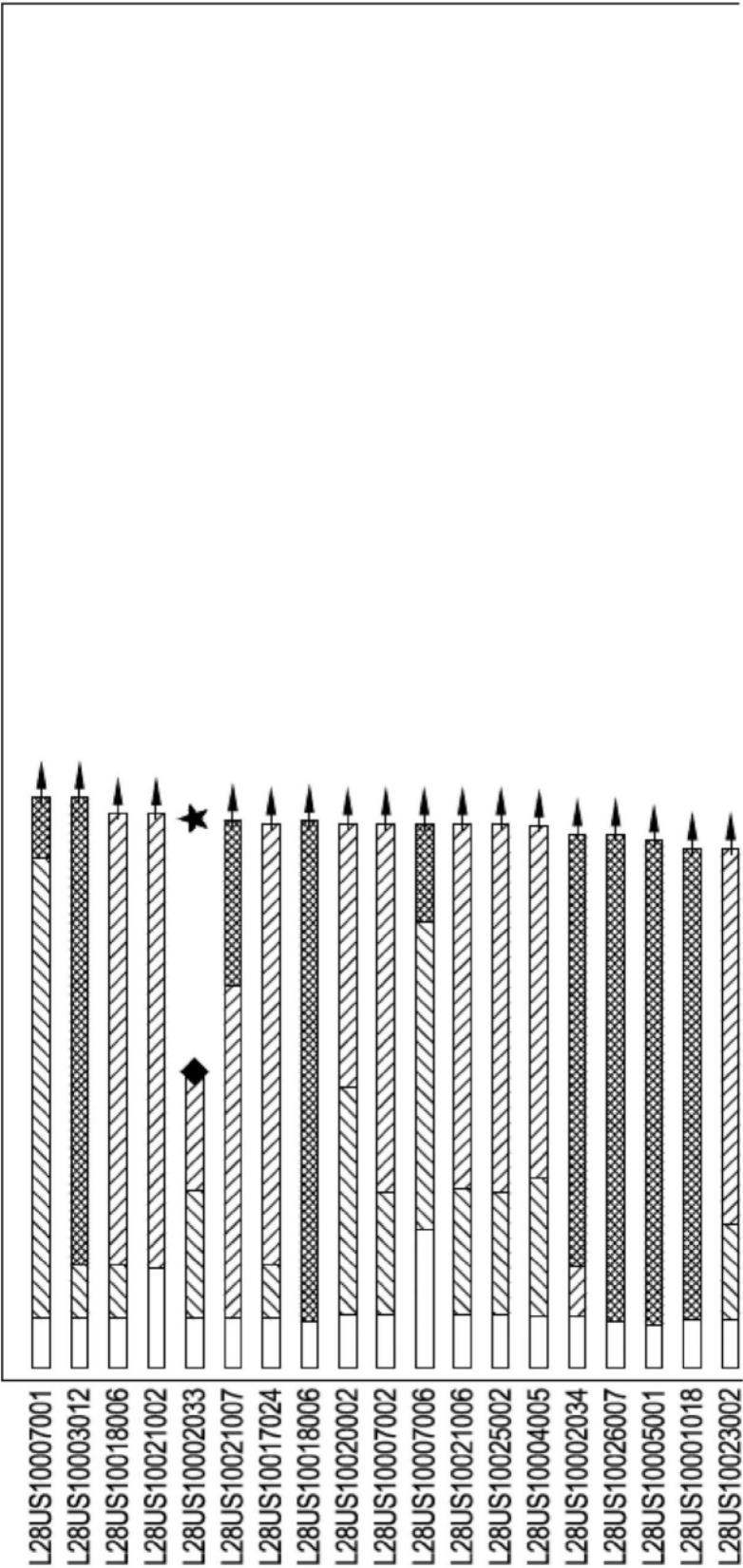


图5B

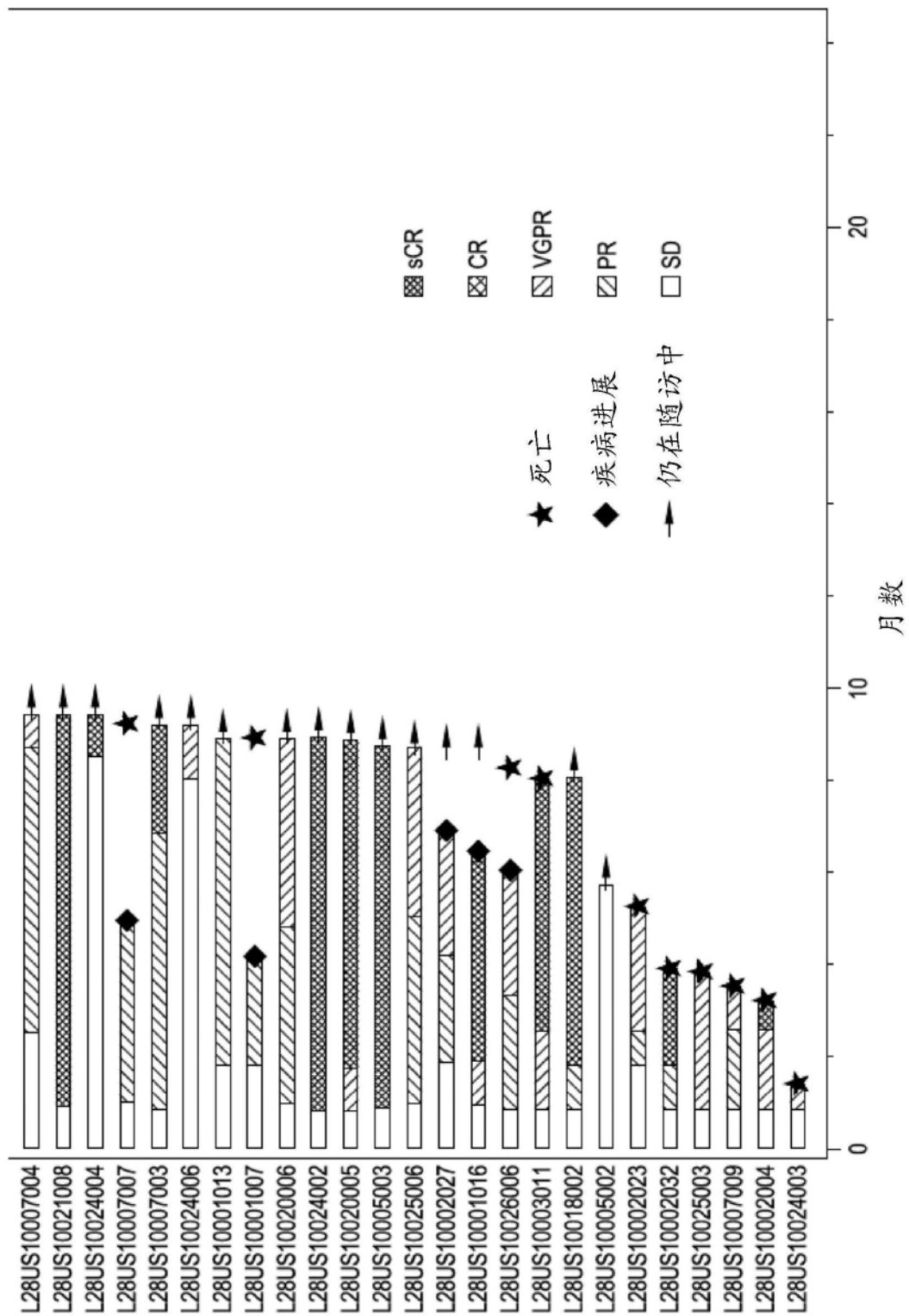


图5B续

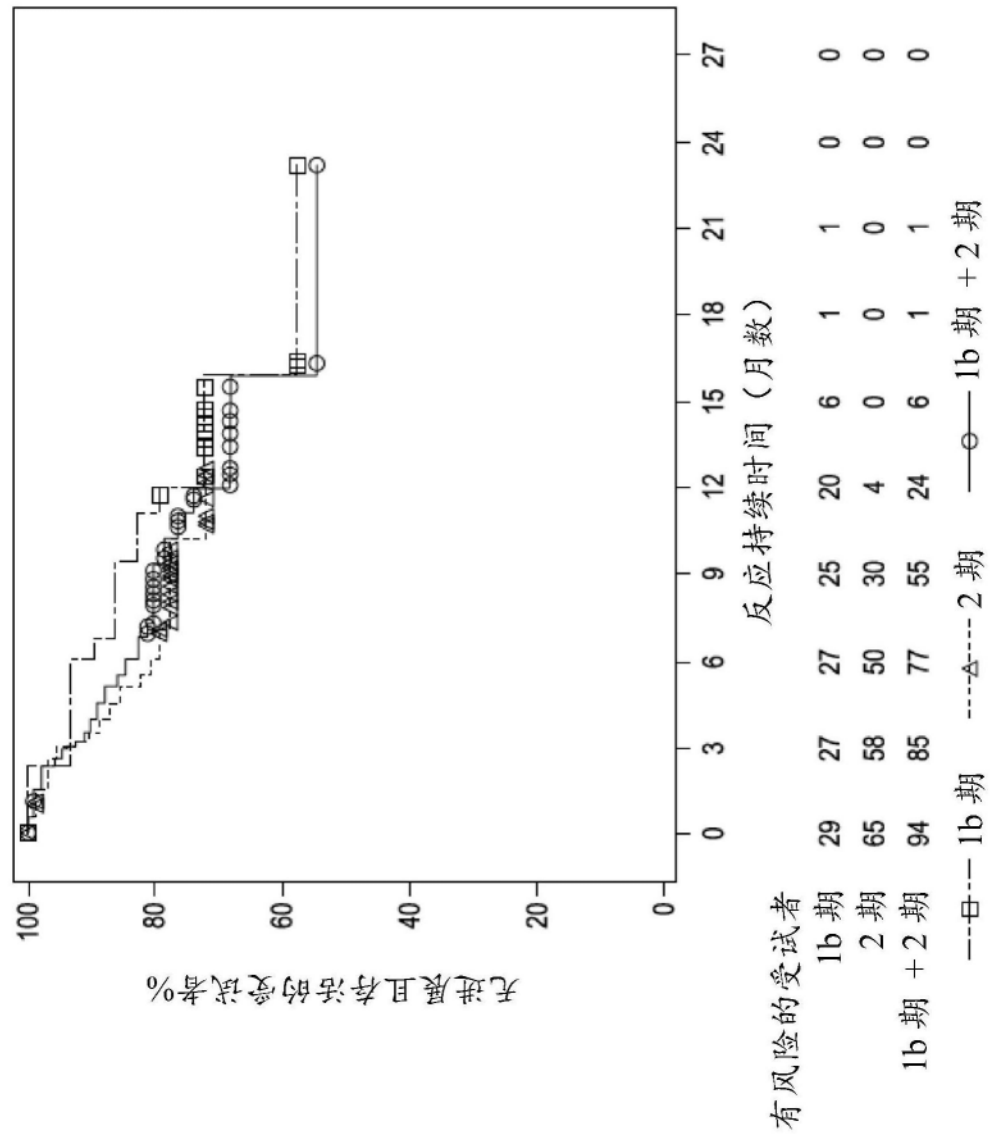


图6

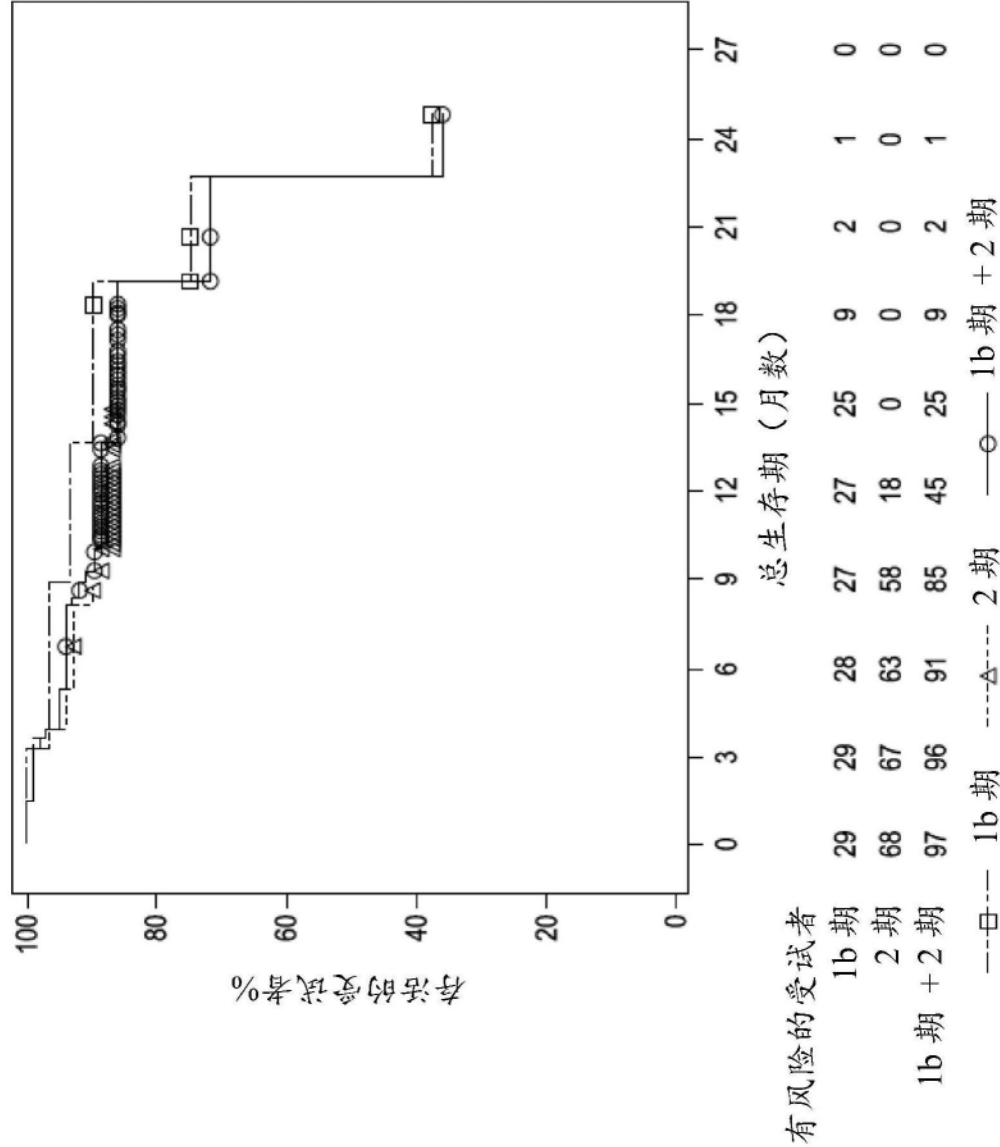


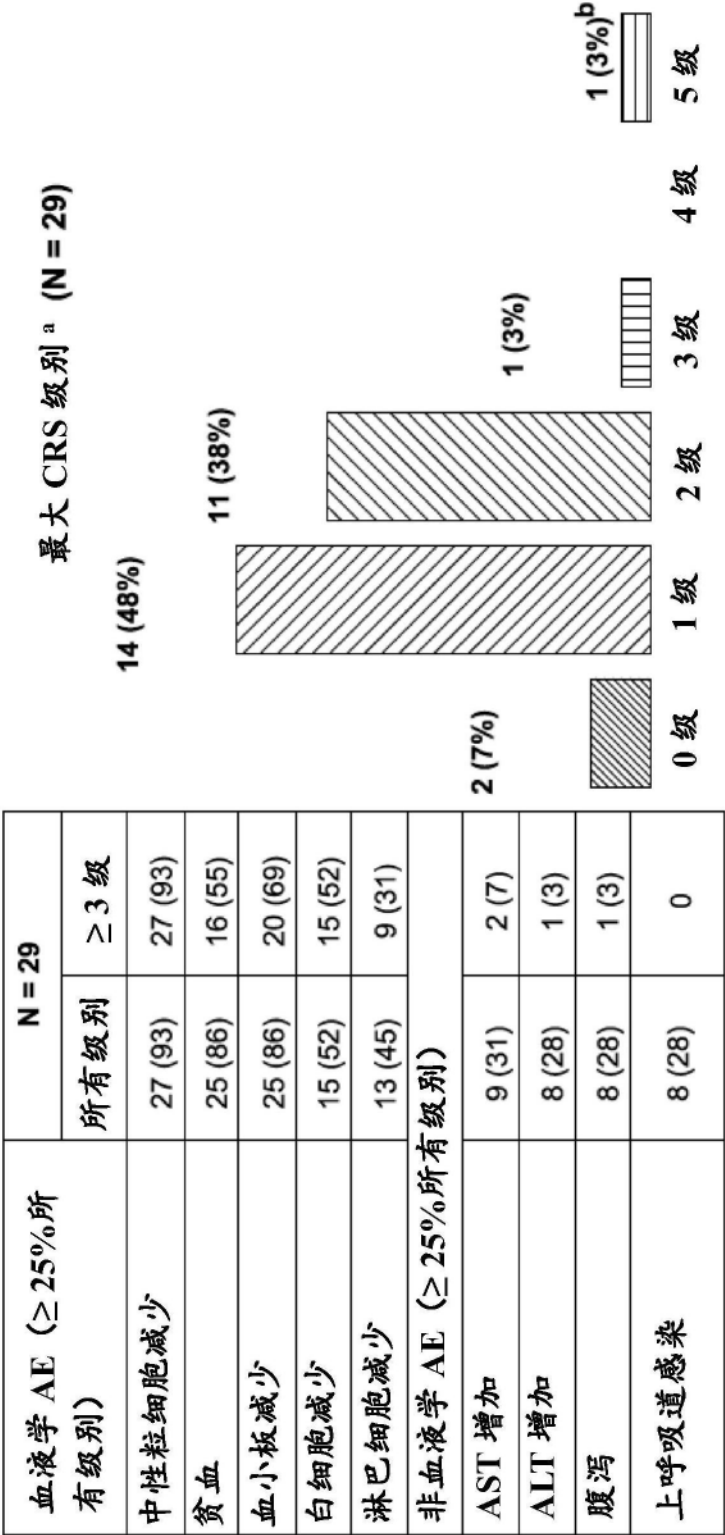
图7

	总共 (N = 29)		总共 (N = 29)
中位年龄, (范围)	60 (50 – 75)	骨髓瘤类型, ^b n (%)	
女性, n (%)	15 (52)	lgG	15 (52)
髓外浆细胞瘤 ≥ 1, n (%)	4 (14)	lgA	1 (3)
骨髓浆细胞 ≥ 60%, n (%)	7 (24)	lgM	1 (3)
自诊断以来的中位年数 (范围)	6 (2 – 16)	lgD	1 (3)
高风险细胞遗传学特征, ^a n (%)	7 (25)	双克隆	1 (3)
del17p	4 (14)	轻链	10 (35)
t(14;16)	2 (7)	先前自体移植, n (%)	25 (86)
t(4;14)	1 (4)	三类暴露, ^c n (%)	29 (100)
中位先前疗法线, n (范围)	5 (3 – 18)	三类难治性的	25 (86)
接受桥接疗法, n (%)	24 (83)	五类暴露, ^d n (%)	21 (72)
		五类难治性的	9 (31)

^a 通过中心 FISH, ^b 通过免疫固定, ^cPI, IMiD 和抗 CD38, ^d ≥ 2 PI, ≥ 2 IMiD 和抗 CD38

图8

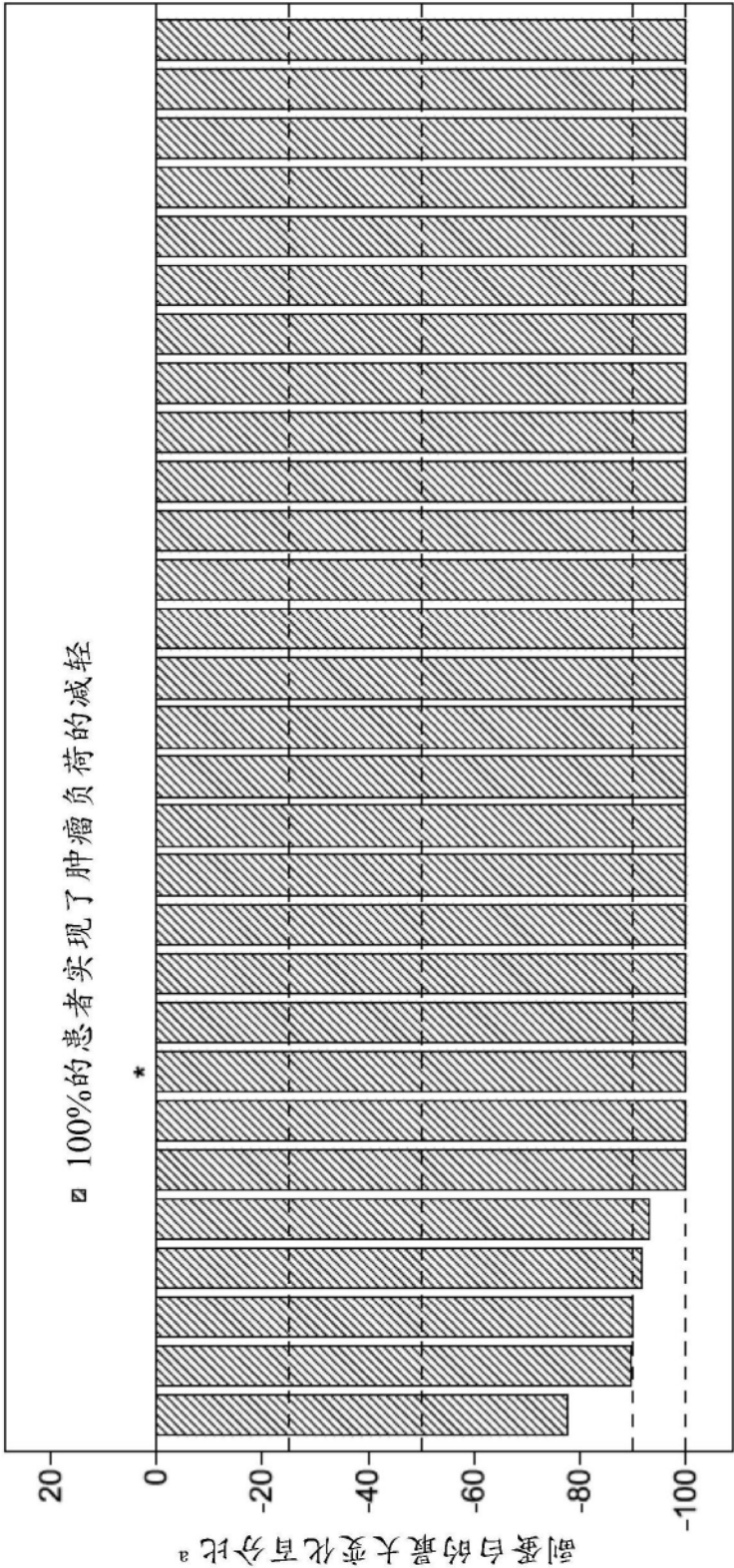
CARTITUDE-1: 安全



^a 根据 Lee 等人 Blood 2014;124:188 进行分级, ^b 同一患者患有延长的 4 级 CRS 的 DLT。AE = 不良事件; ALT = 丙氨酸氨基转移酶; AST = 天冬氨酸转氨酶; CRS = 细胞因子释放综合征

图9

CARTITUDE-1 功效：减轻肿瘤负荷



^a 血清 M 蛋白、尿液 M 蛋白或受累和未受累游离轻链之间的差异 (dFLC)。* 基线时 Bence-Jones 蛋白尿，桥接疗法期间有短暂反应；输出表示 dFLC 值

图10

CARTITUDE-1: 总体反应率

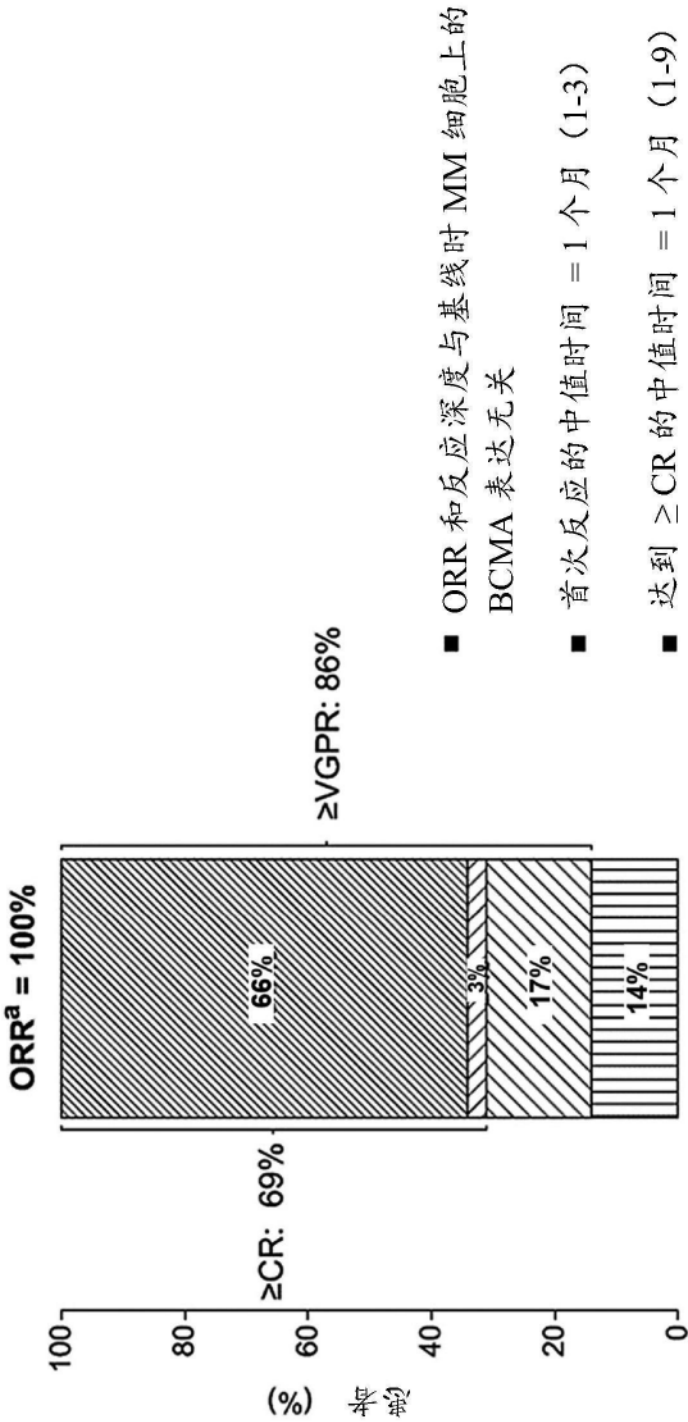


图11

最佳反应^b = ▨ sCR ▩ CR ▤ VGPR □ PR

^aPR 或更好反应；独立审查委员会评估，^b没有患者将疾病稳定或疾病进展作为最佳反应。CR = 完全反应；ORR = 总体反应率；PR = 部分反应；sCR = 严格的完全反应；VGPR = 非常好的部分反应

CARTITUDE-1: 微量残留病

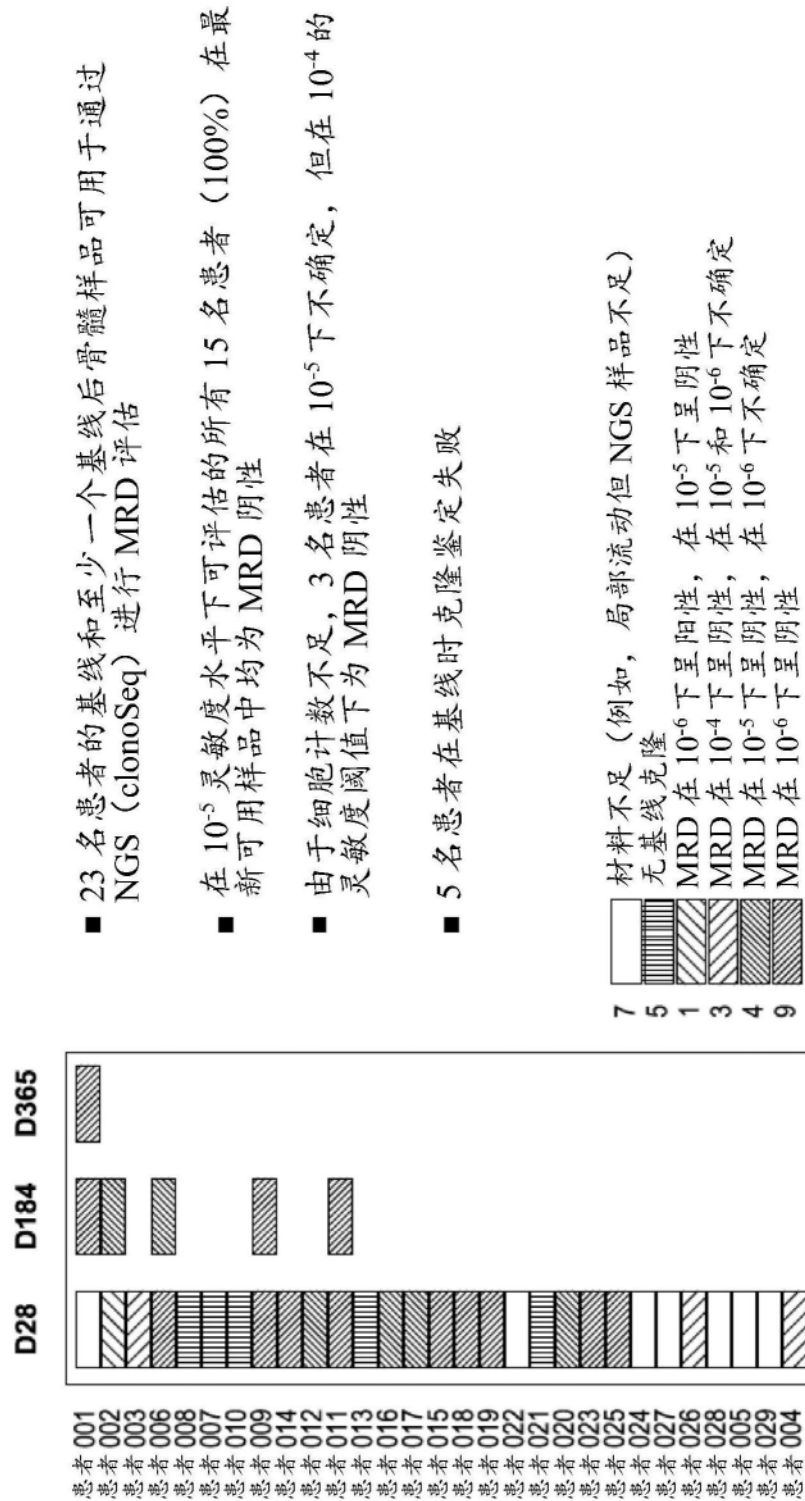


图12

CARTITUDE-1: 反应持续时间

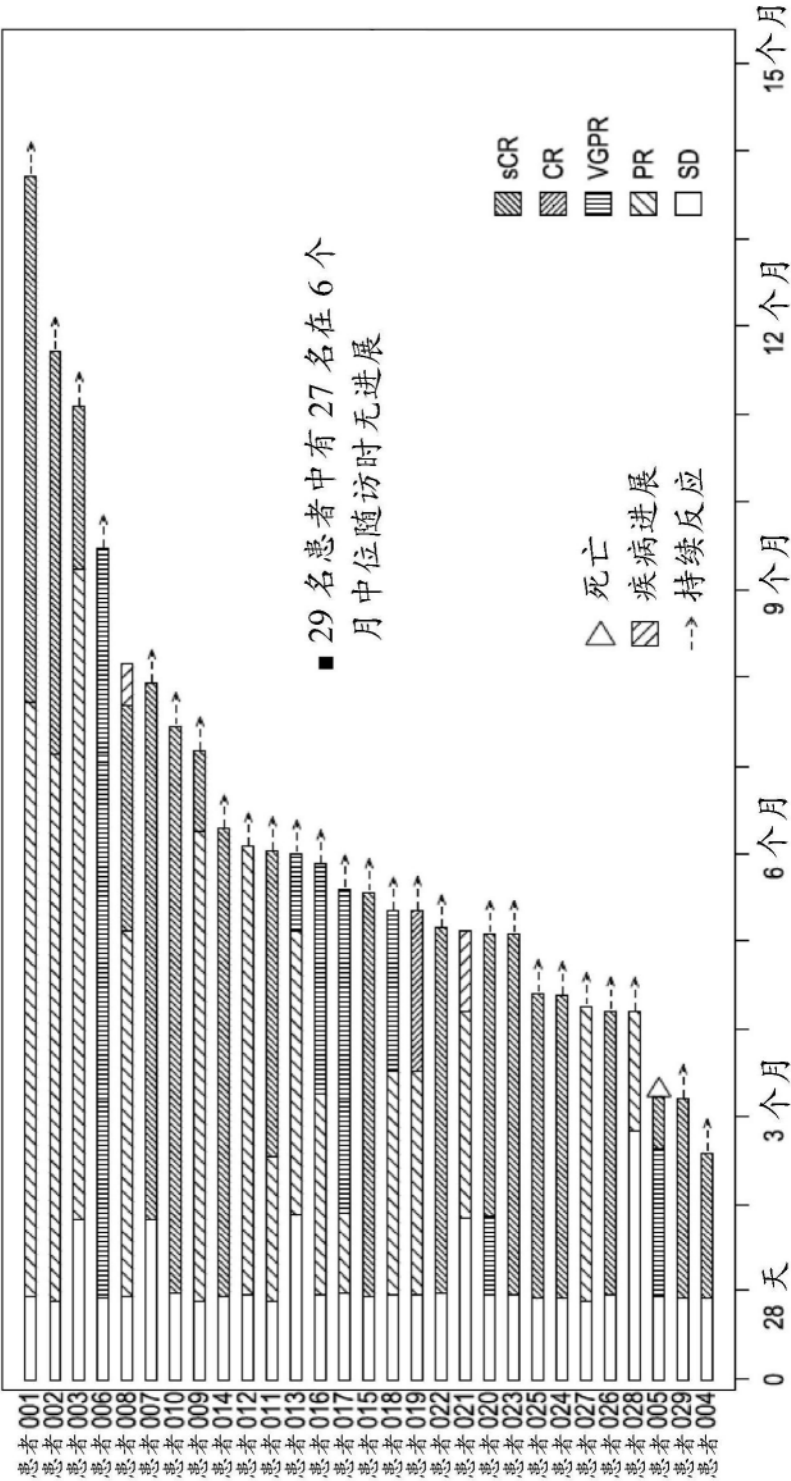
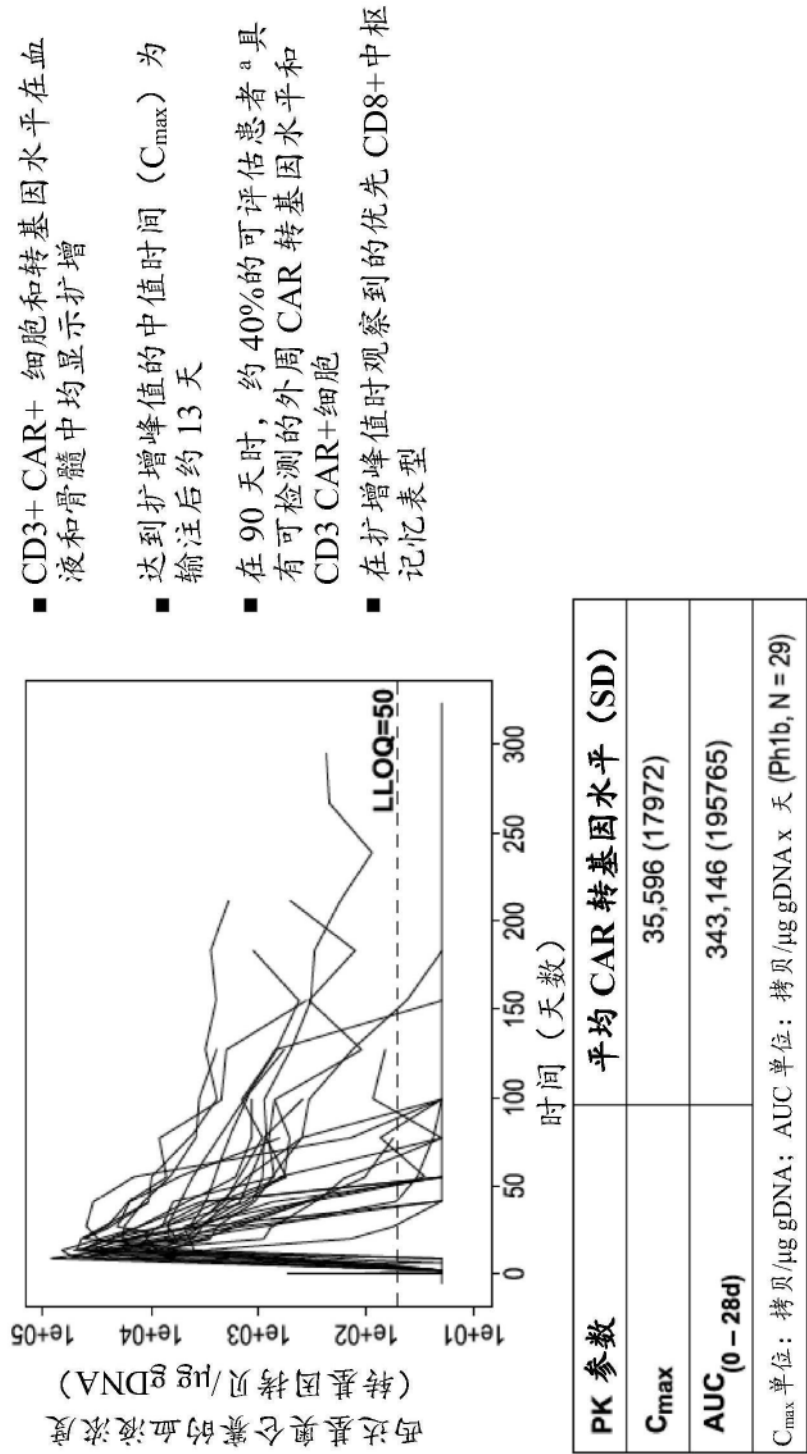


图13

CARTITUDE-1: 西达基奥仑赛扩增和持久性



^a 收集 PK 样品 > 90 天的患者 (n = 25); LLOQ = 定量下限

图14

CARTITUDE-1: 微量残留病

骨髓, n (%)	灵敏度阈值 (NGS)		
	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
第 28 天			
MRD-可评估 ^a	15	12	8
MRD 阴性	15 (100)	12 (100)	7 (88)
第 6 个月			
MRD-可评估	5	5	3
MRD 阴性	5 (100)	5 (100)	3 (100)
第 12 个月			
MRD-可评估	1	1	1
MRD 阴性	1 (100)	1 (100)	1 (100)

^a 可评估的样品是那些已通过校准并具有足够细胞在相应测试阈值下进行评估的样品, MRD = 微量残留病; NGS = 下一代测序

图15

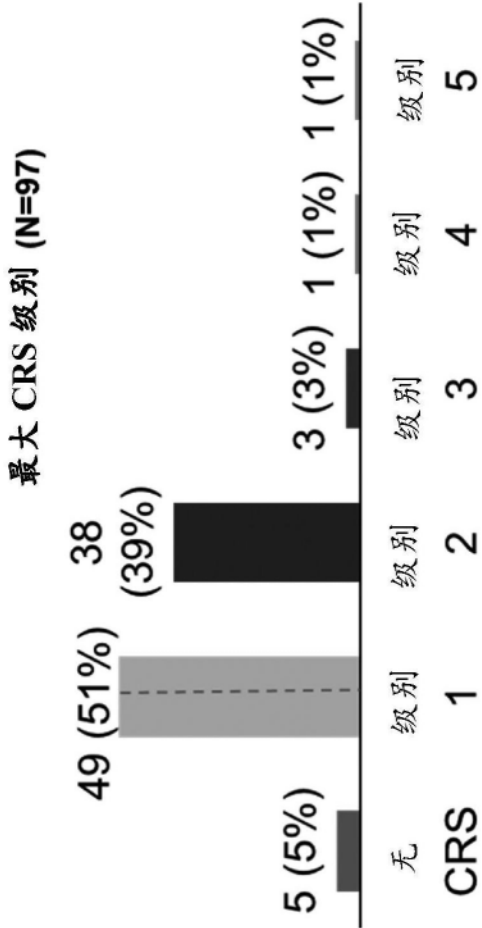
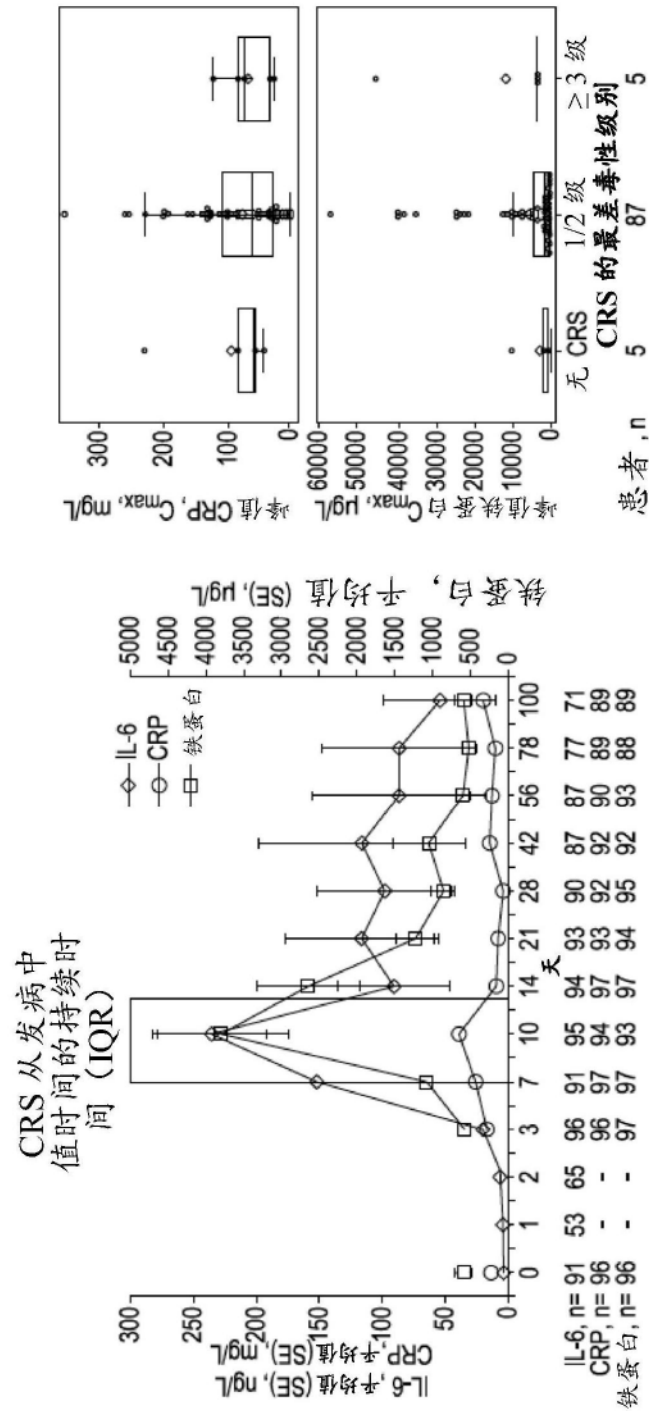


图16

接受西达基奥仑赛治疗的患者的IL-6、CRP和铁蛋白水平



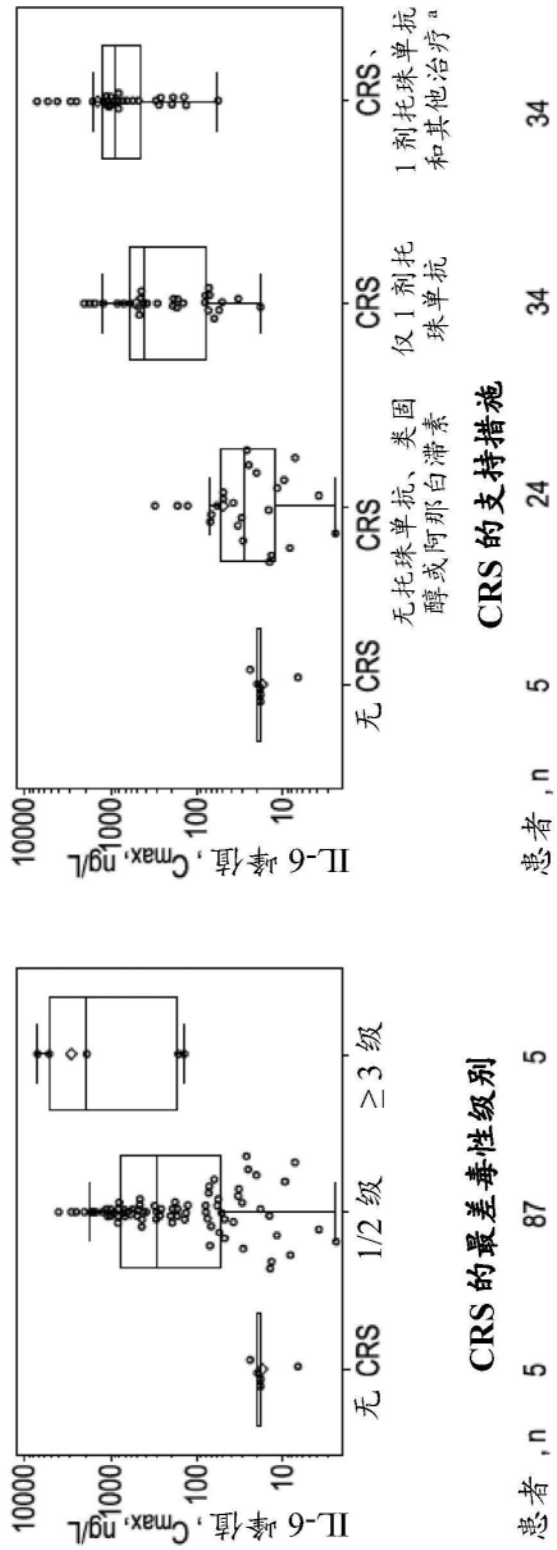
- 在所有患者中，IL-6 水平在西达基奥仑赛输注后第 7-14 天达到峰值，IL-10 和 IFN- γ 水平也是如此
- CRP 和铁蛋白趋势遵循细胞因子水平，可用于监测 CRS
- 未观察到 CRS 严重程度与 CRP 或铁蛋白的基线^a或峰值水平之间存在关联

^a 未显示数据，
BL，基线；C_{max}，最大浓度；CRP，C 反应蛋白；CRS，细胞因子释放综合征；IL，
白蛋白；SE，四分位间距；IQR，标准误差，

图17

144

按 CRS 严重程度和支持措施的 IL-6 峰值水平



CRS 严重程度和支持措施与 IL-6 峰值水平以及 IL-10 和 IFN- γ ^b 峰值水平相关

^a 额外剂量的托珠单抗、类固醇和/或阿那白滞素; ^b 数据未显示
C_{max}, 最大浓度; CRS, 细胞因子释放综合征; IL, 白细胞介素。

图18

按 CRS 严重程度的 IL-10 和 IFN- γ 峰值水平

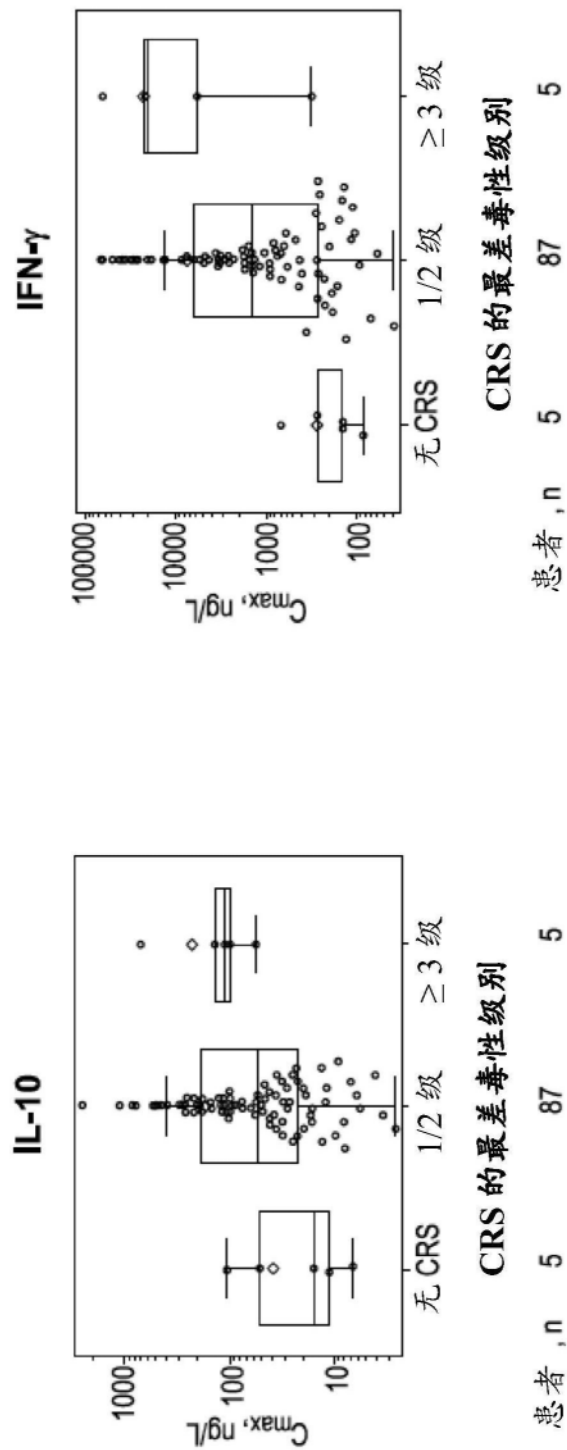


图19

CRS 严重程度与 IL-10 和 IFN- γ 峰值水平相关
其他细胞因子 (包括 IL-2、IL-8、可溶性 IL-2Ra 和 TNF α^a) 的结果相似

^a 未显示数据。
C_{max}, 最大浓度; CRS, 细胞因子释放综合征; IFN, 干扰素; IL, 白细胞介素; TNF, 肿瘤坏死因子。

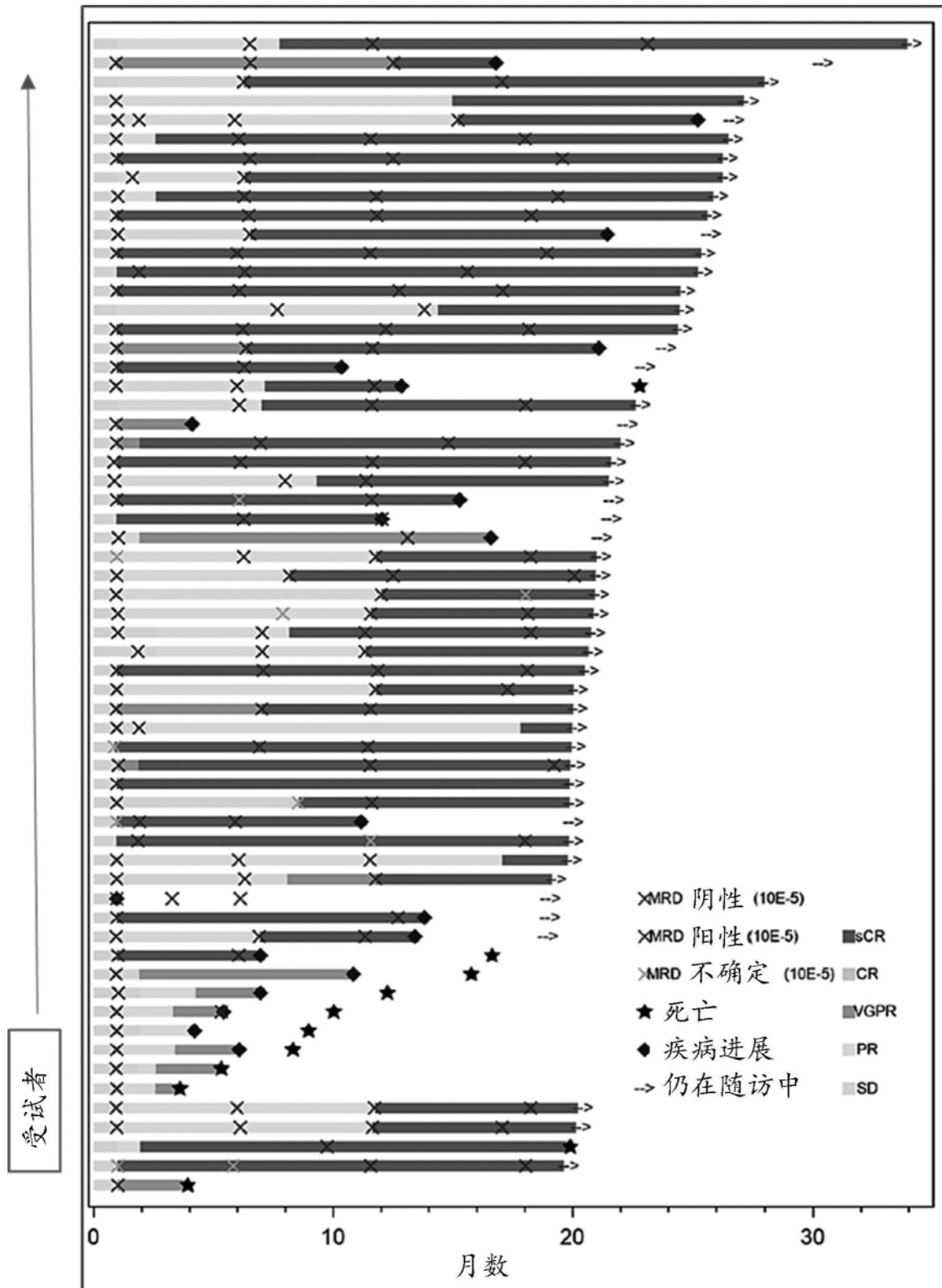


图20

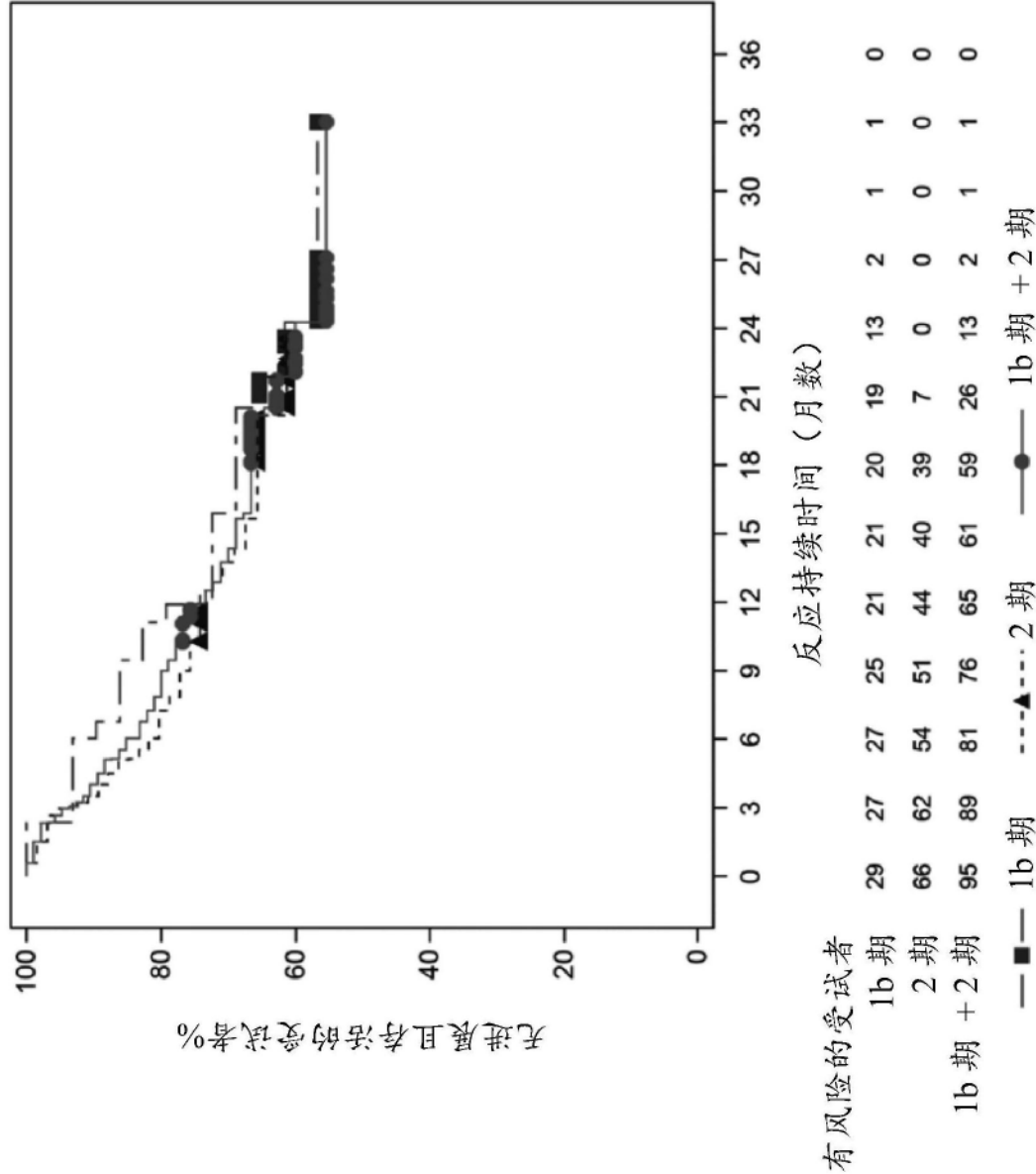


图21

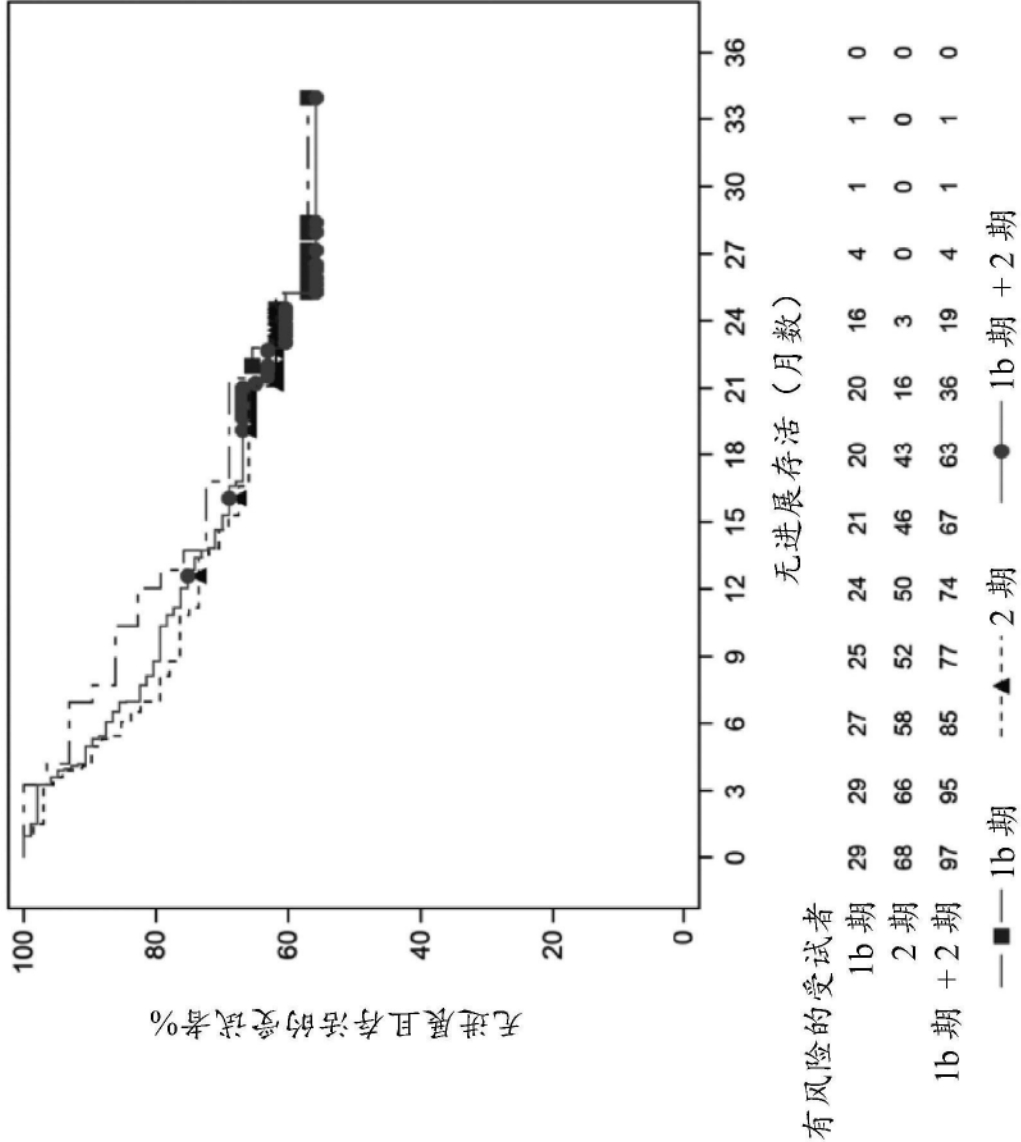


图22

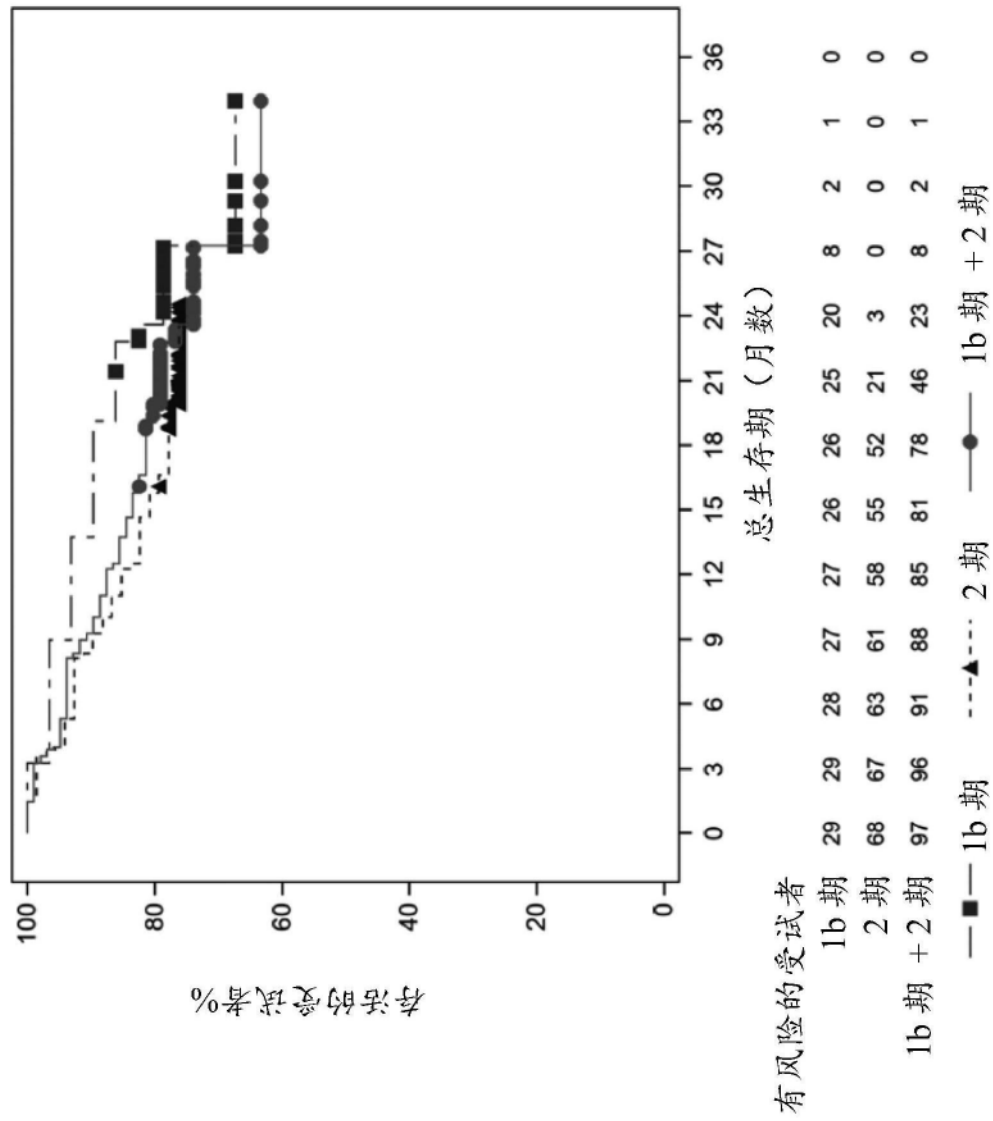


图23

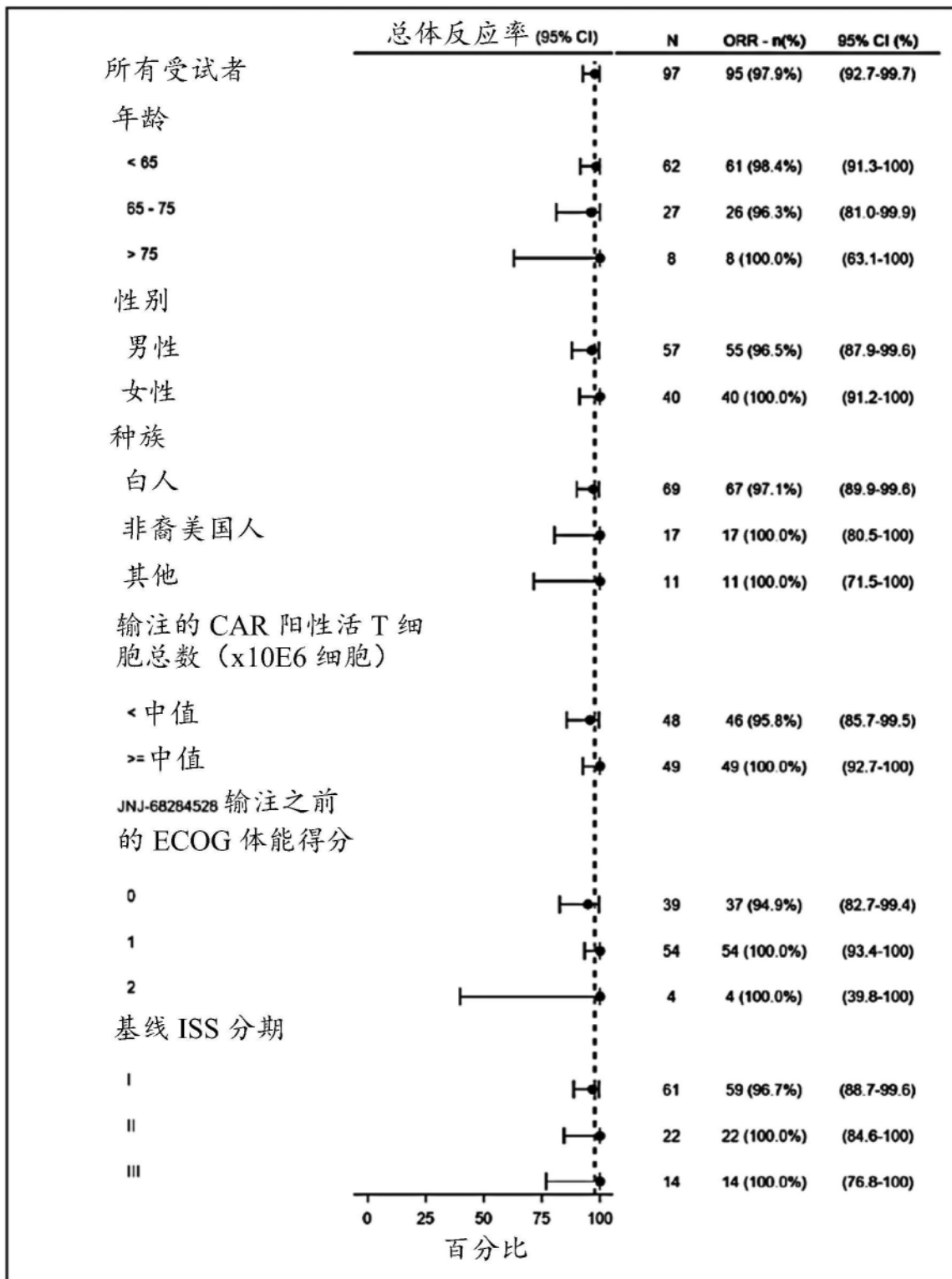


图24A

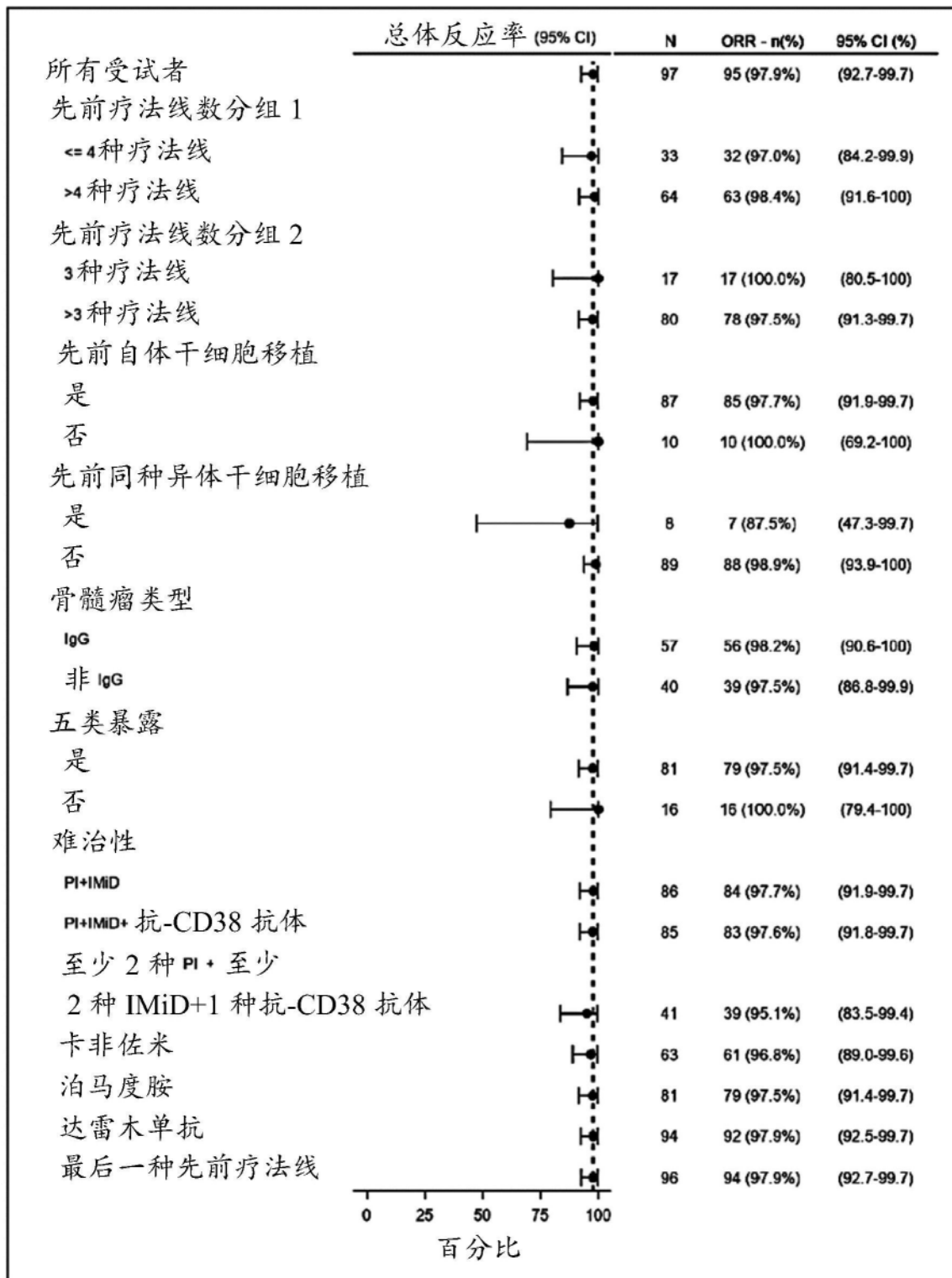


图24B

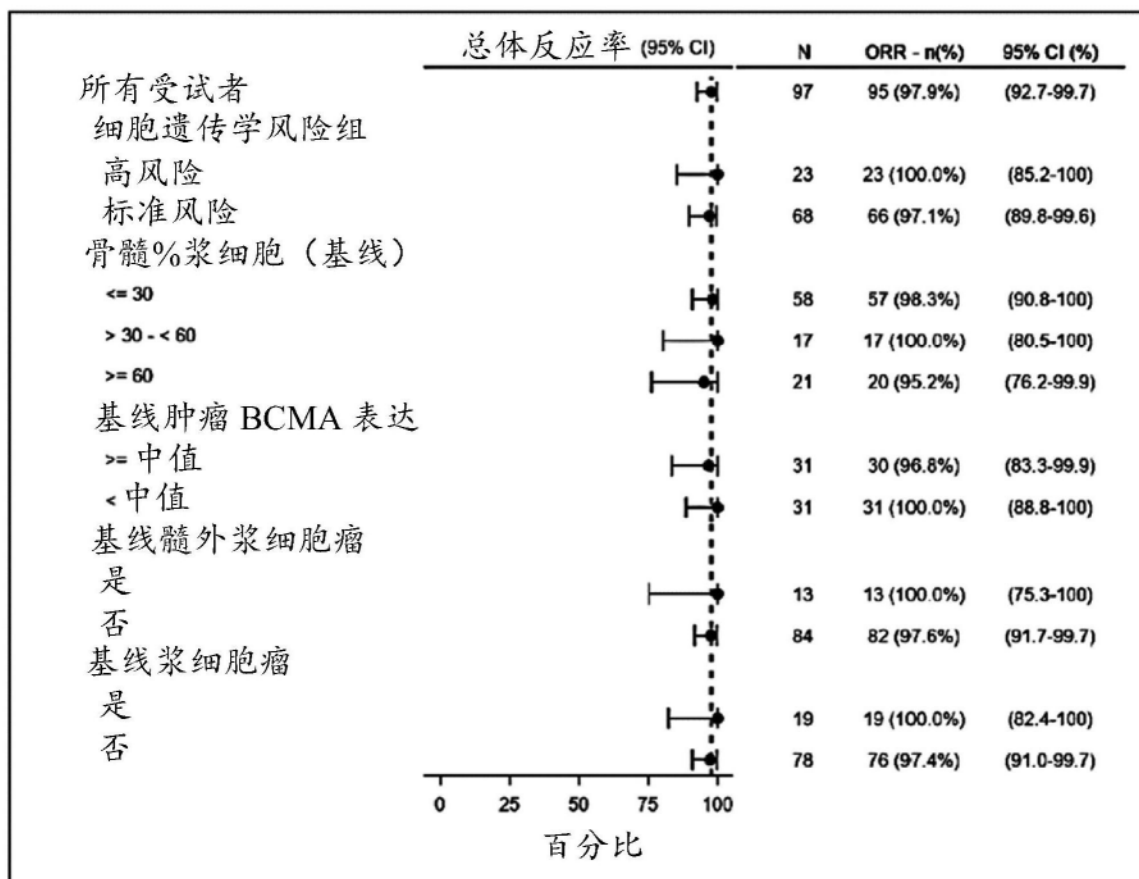


图24C

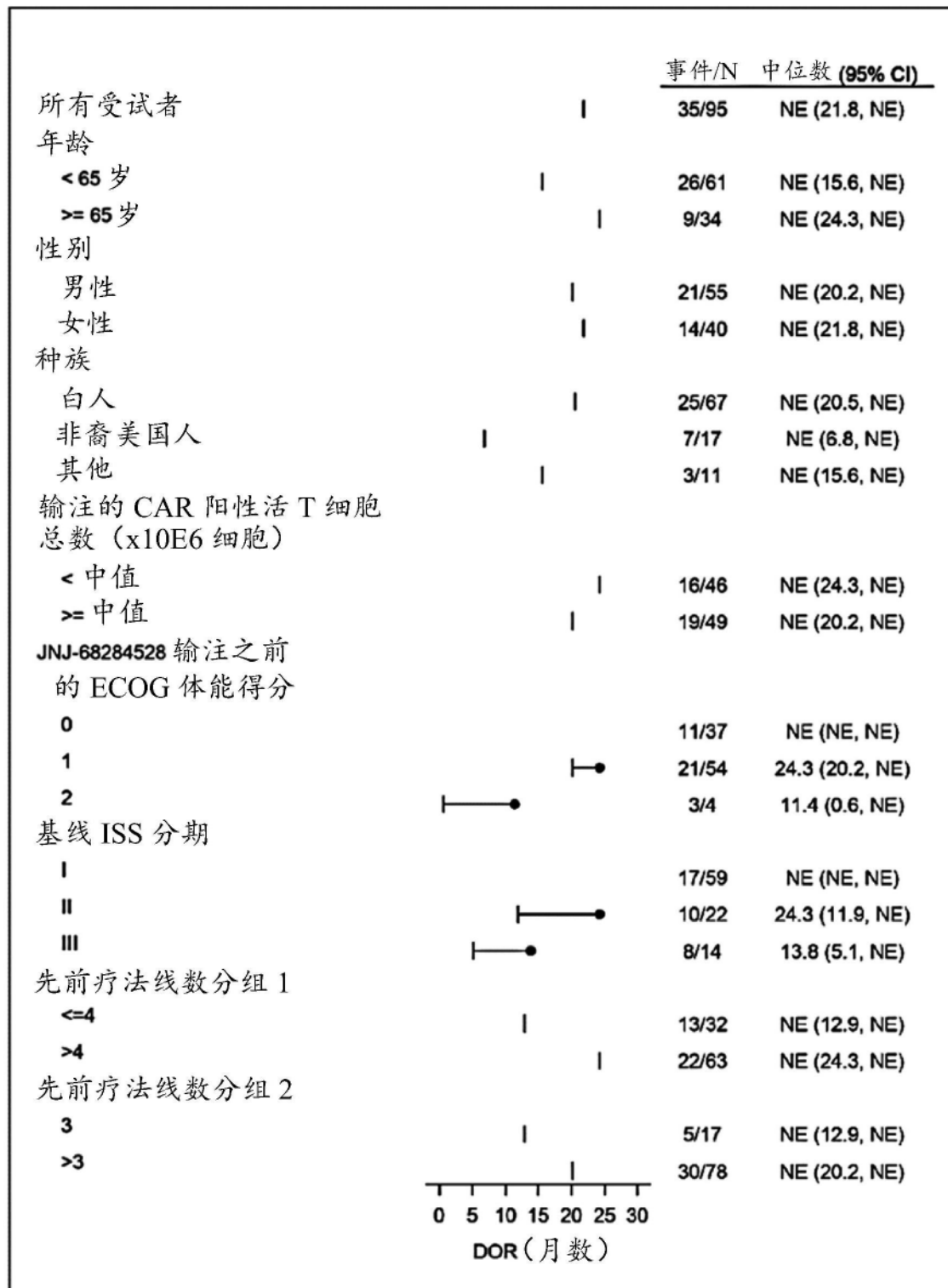


图25A

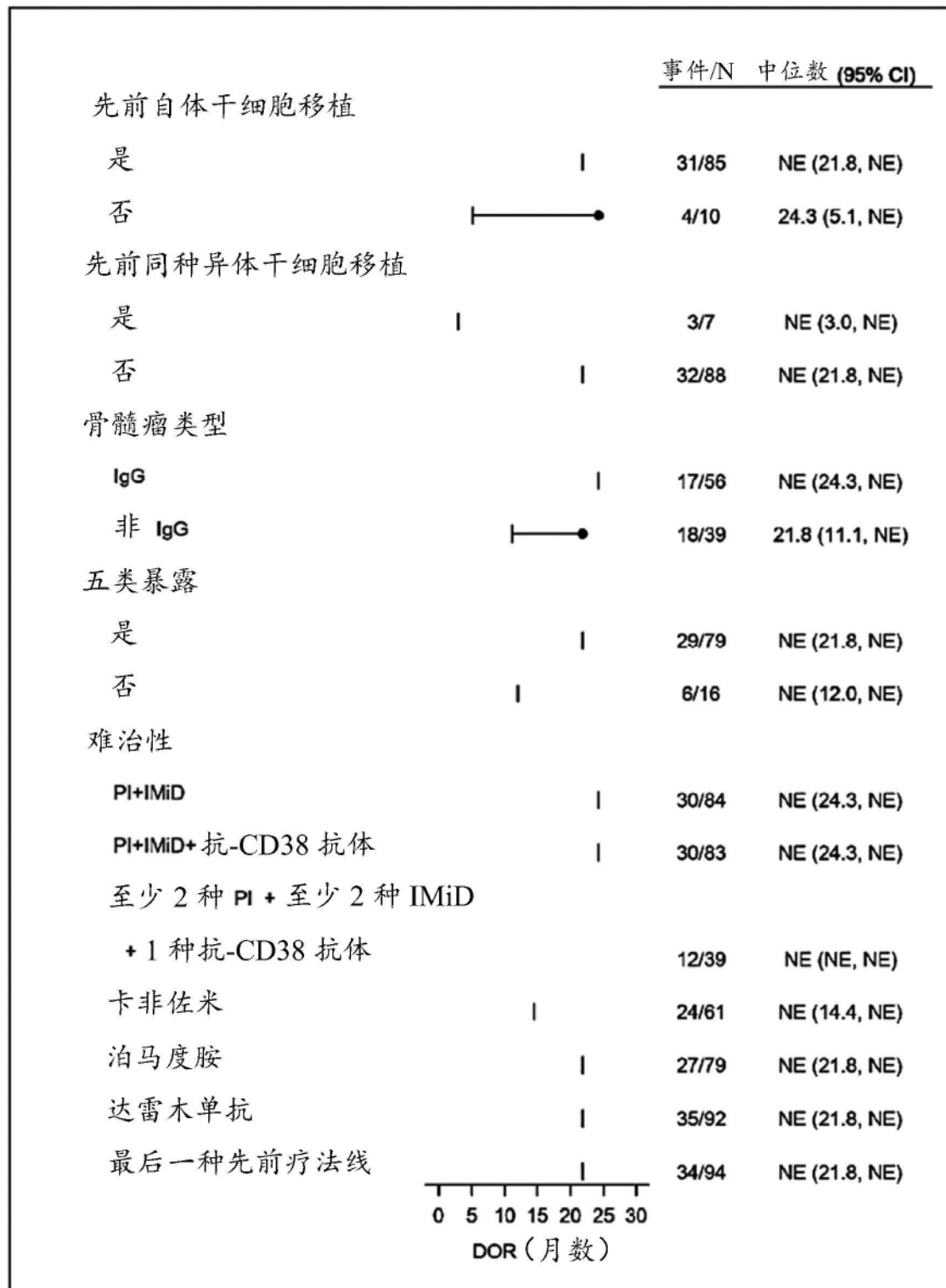


图25B

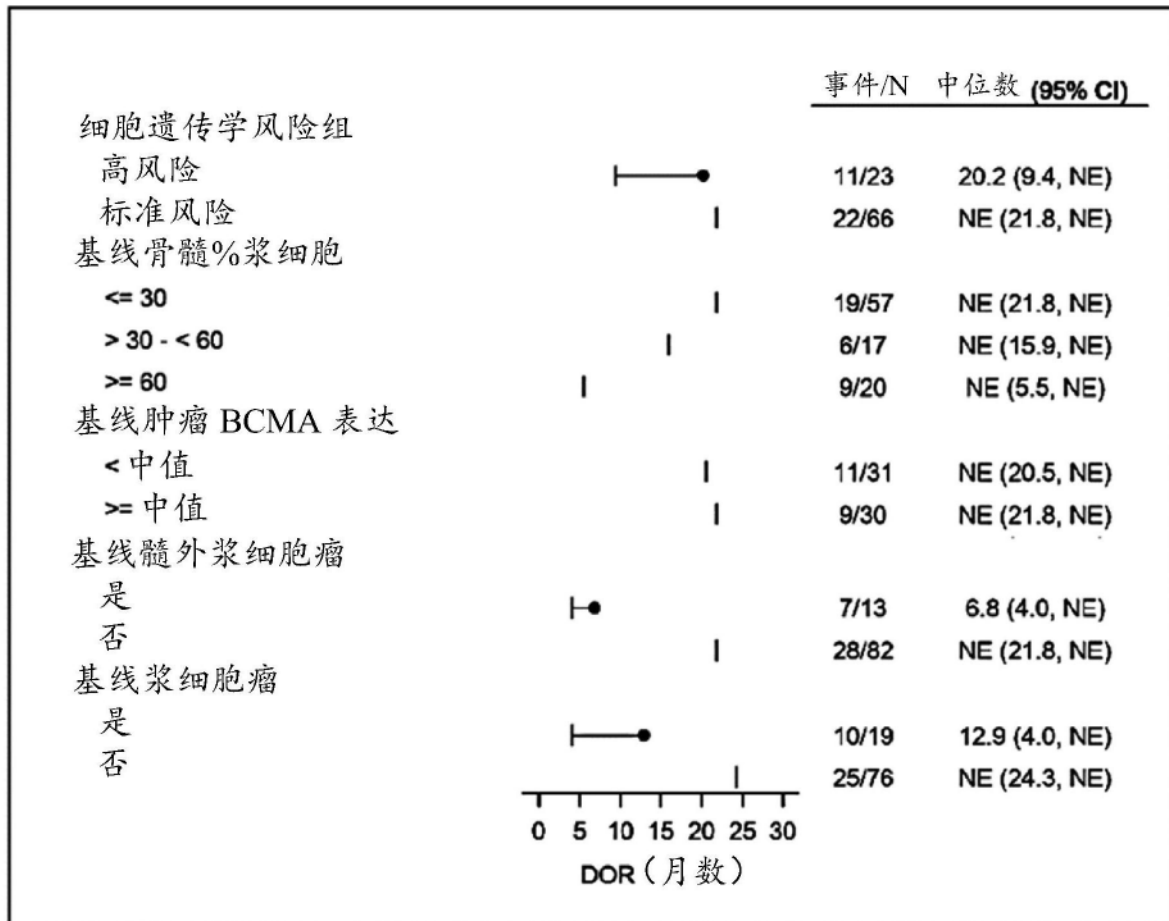


图25C

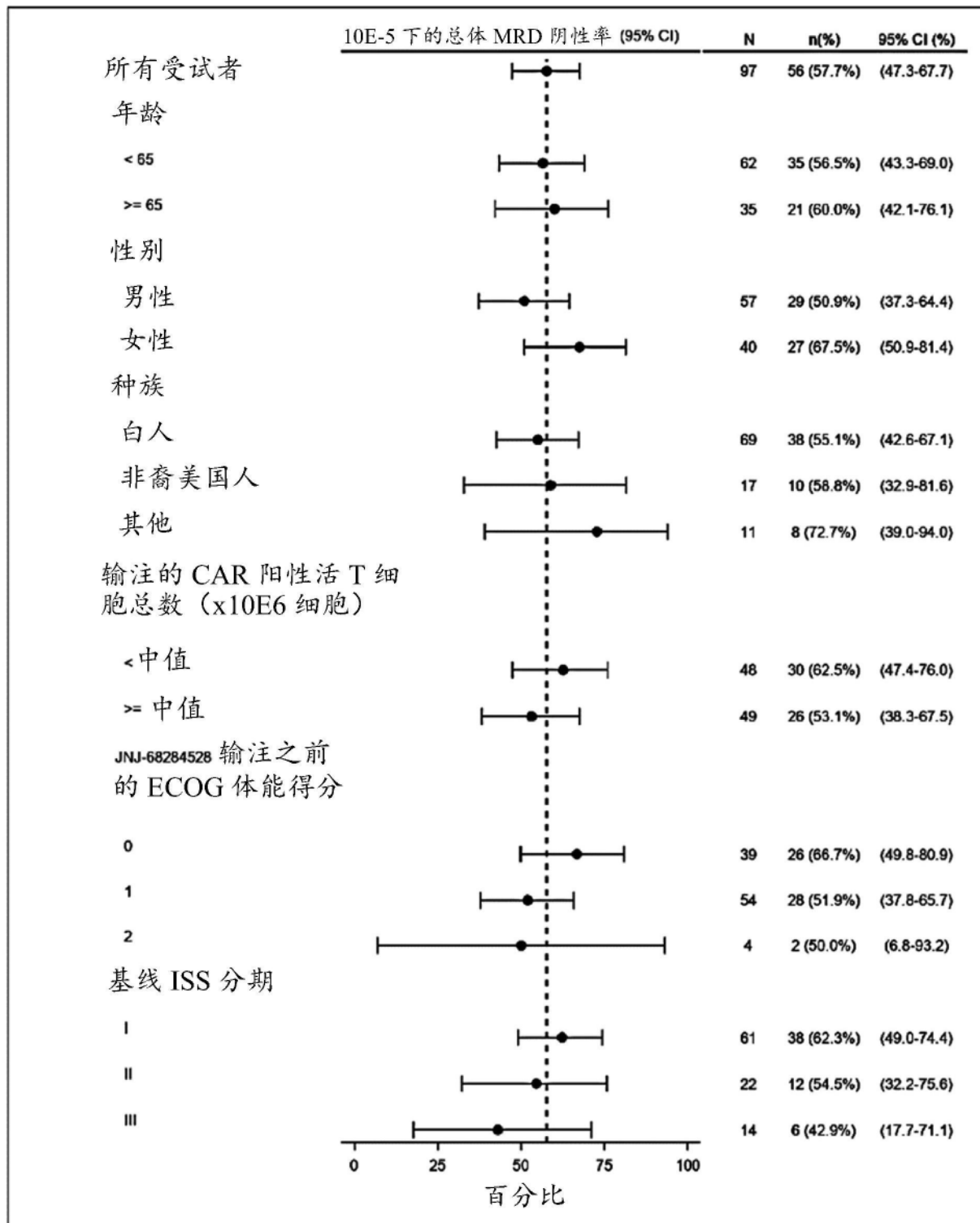


图26A

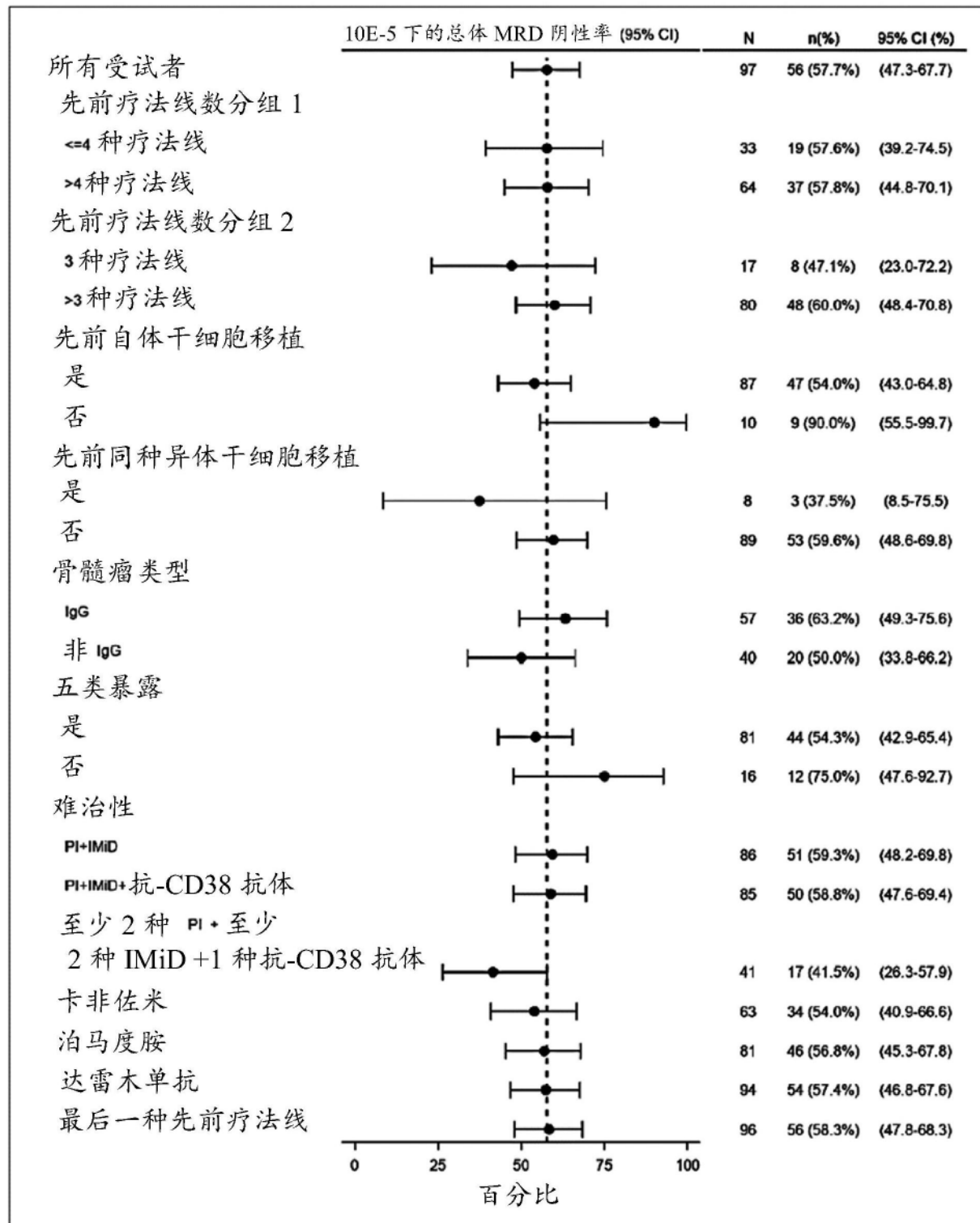


图26B

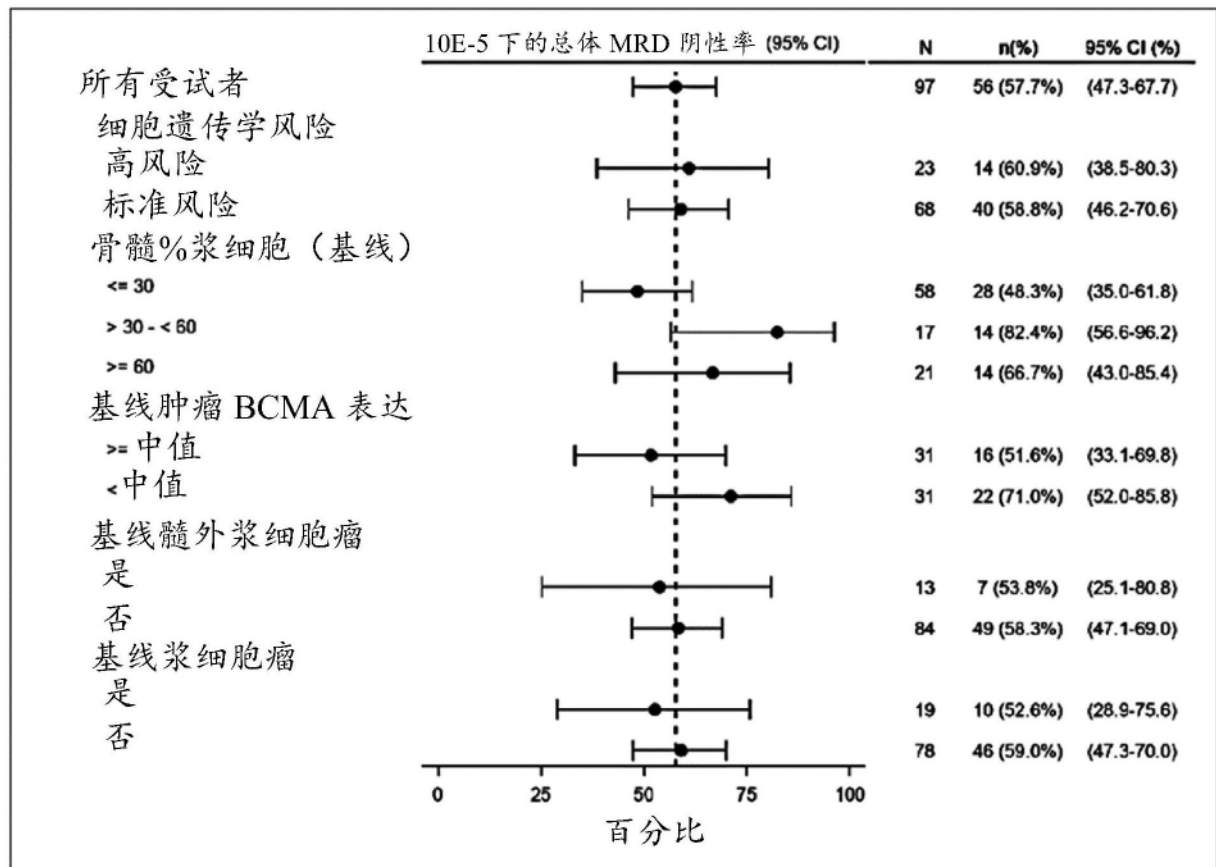


图26C

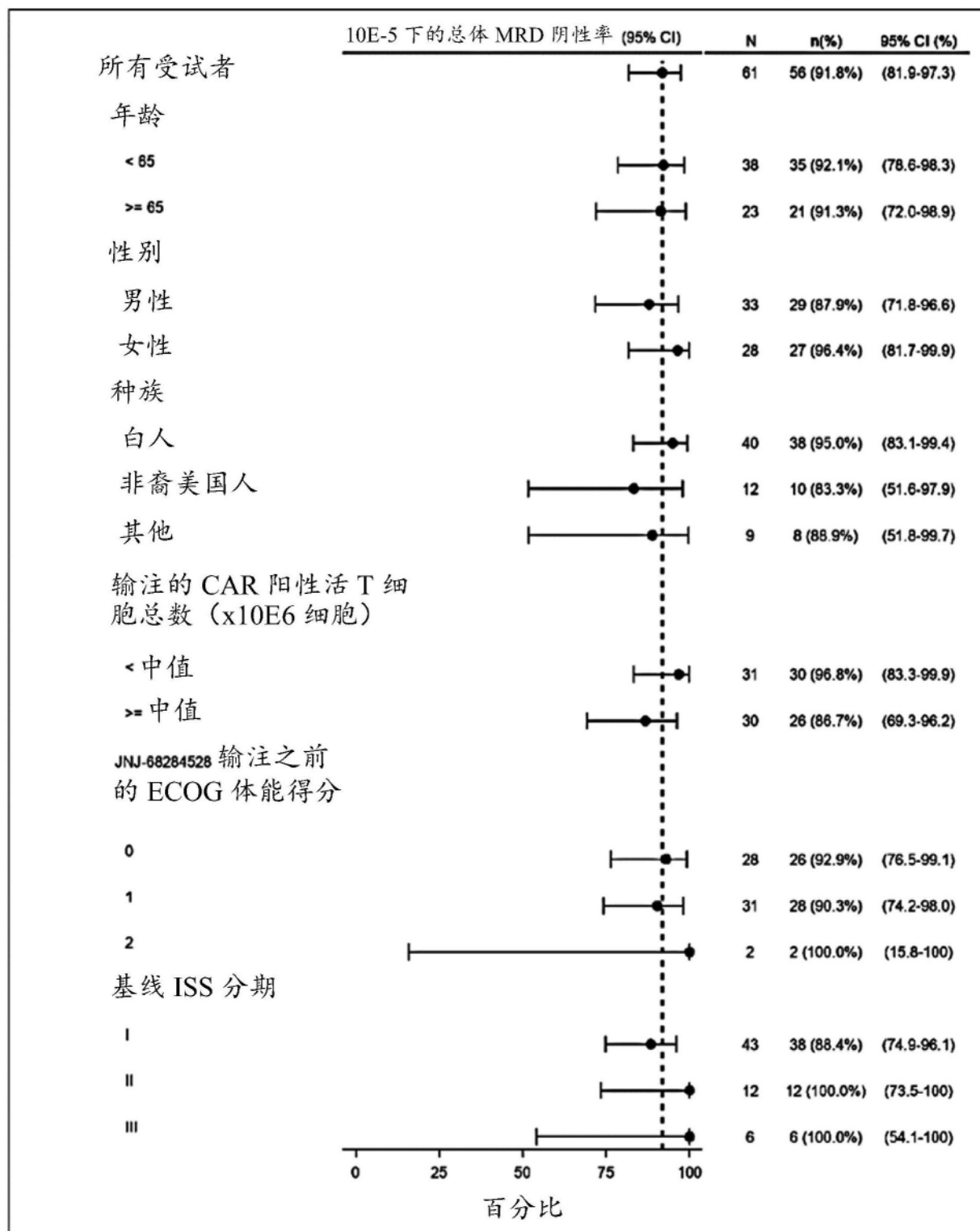


图27A

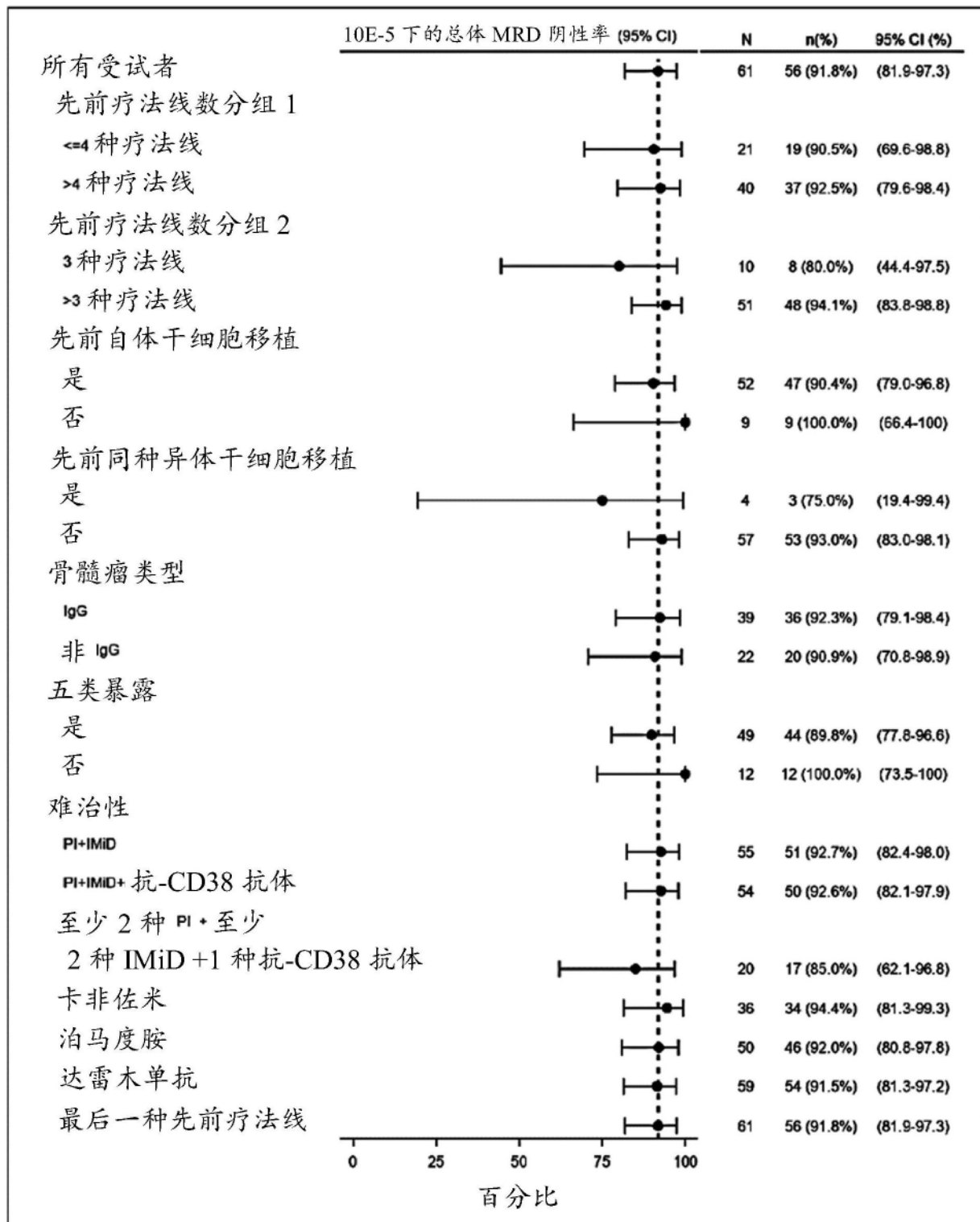


图27B

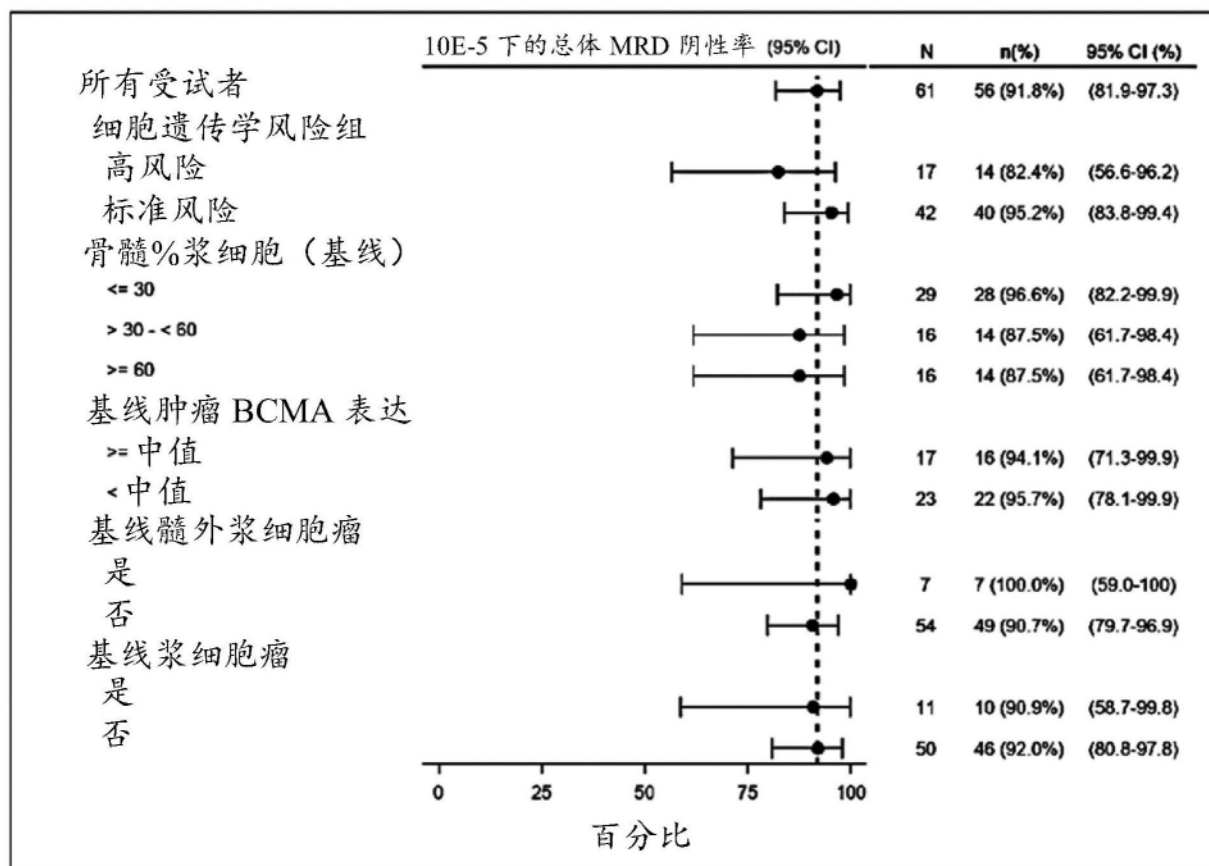


图27C

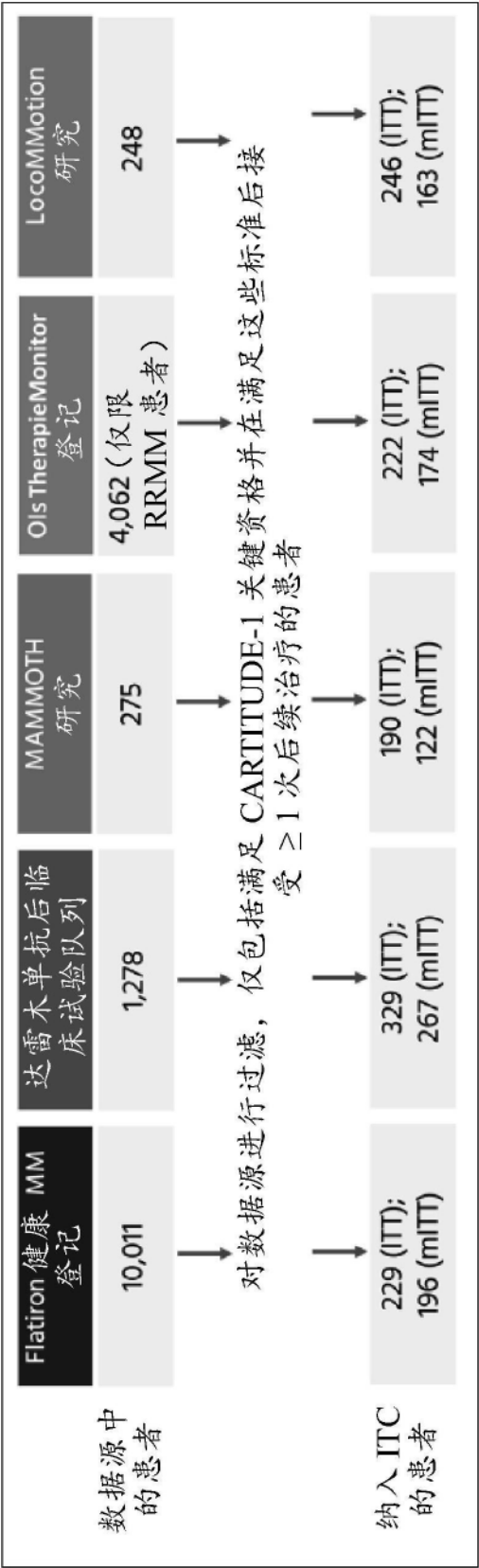


图28

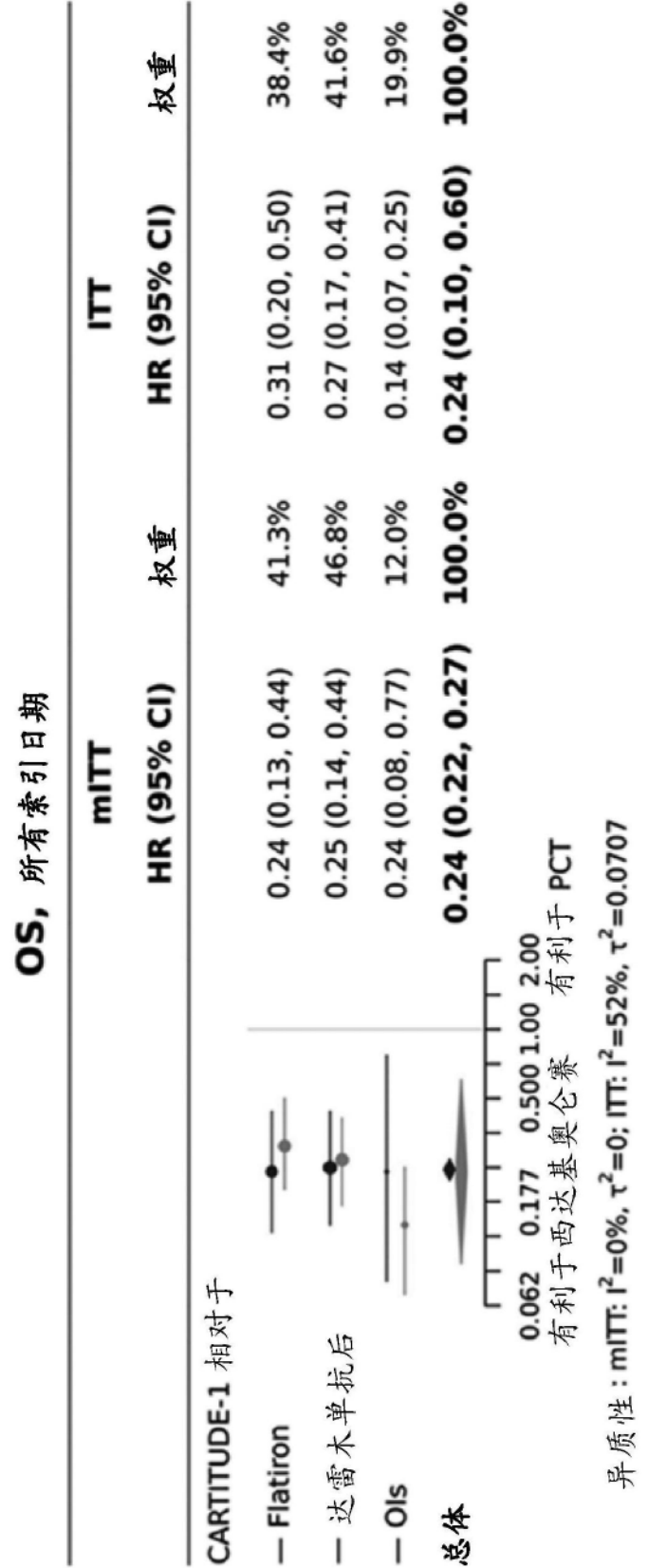


图29A

西达基奥仑赛相对于医生的治疗选择的总生存期

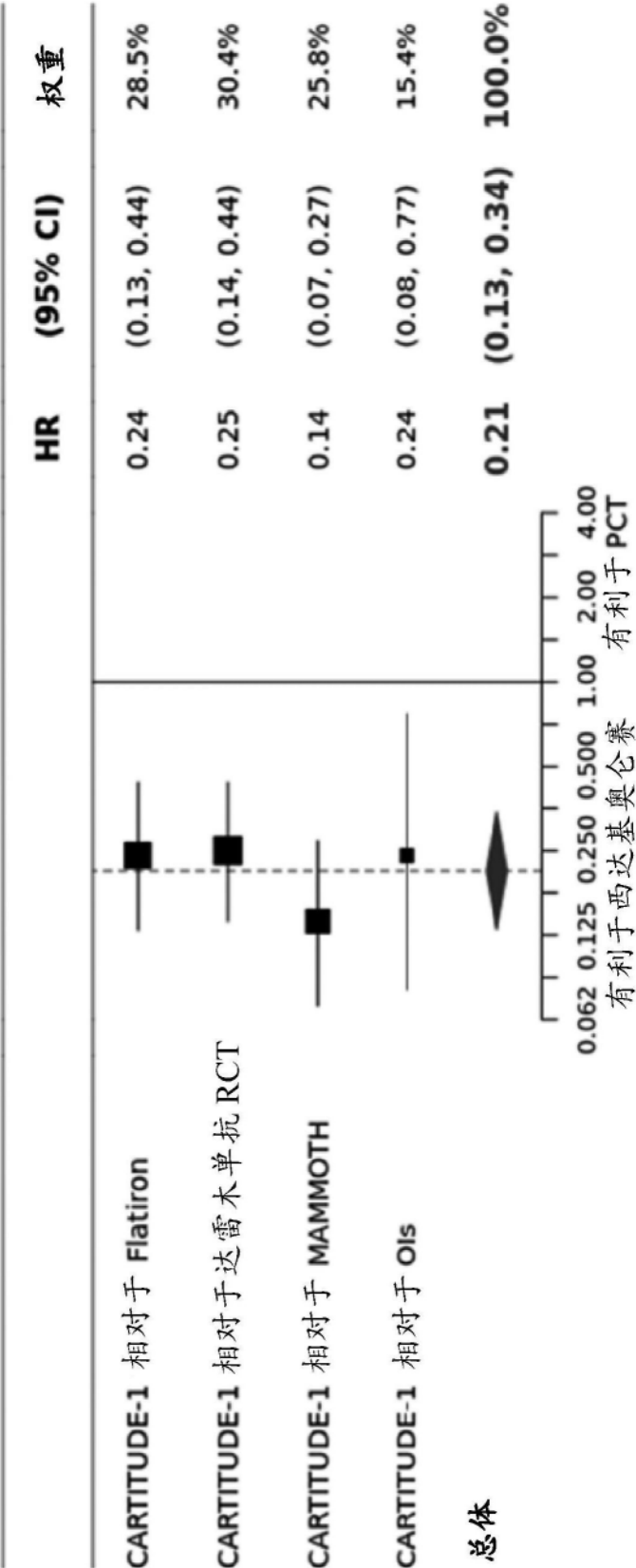


图29B

西达基奥仑赛相对于医生的治疗选择的无进展存活

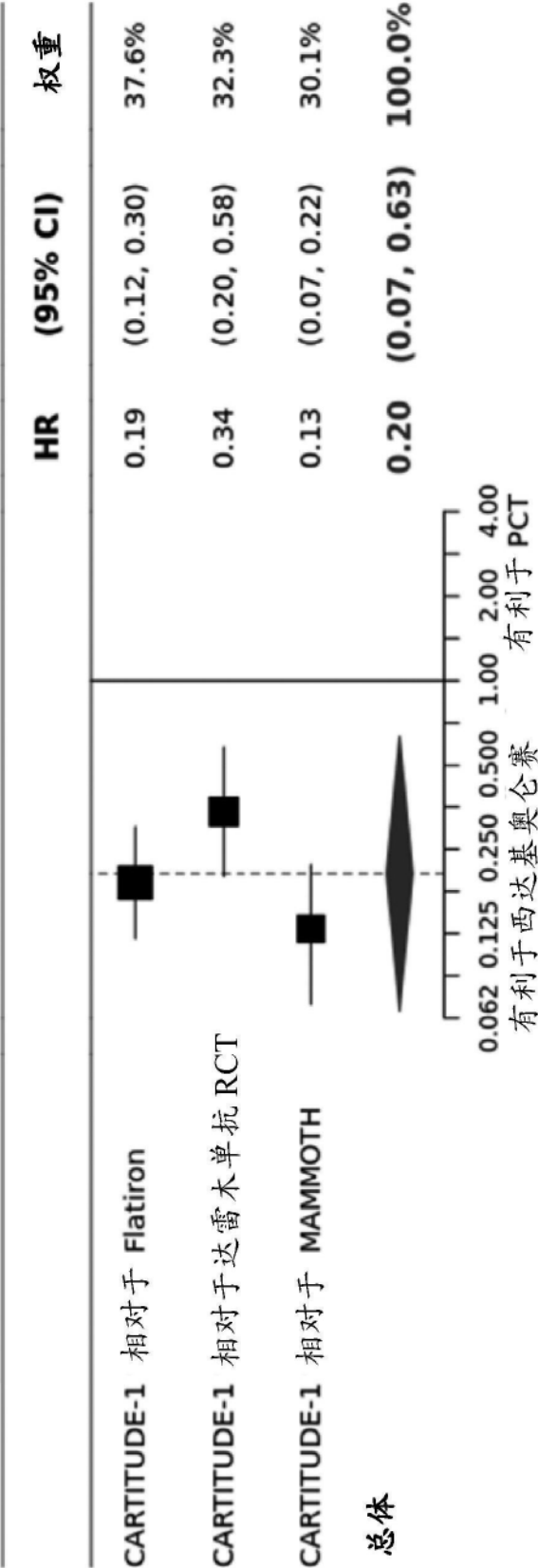


图30

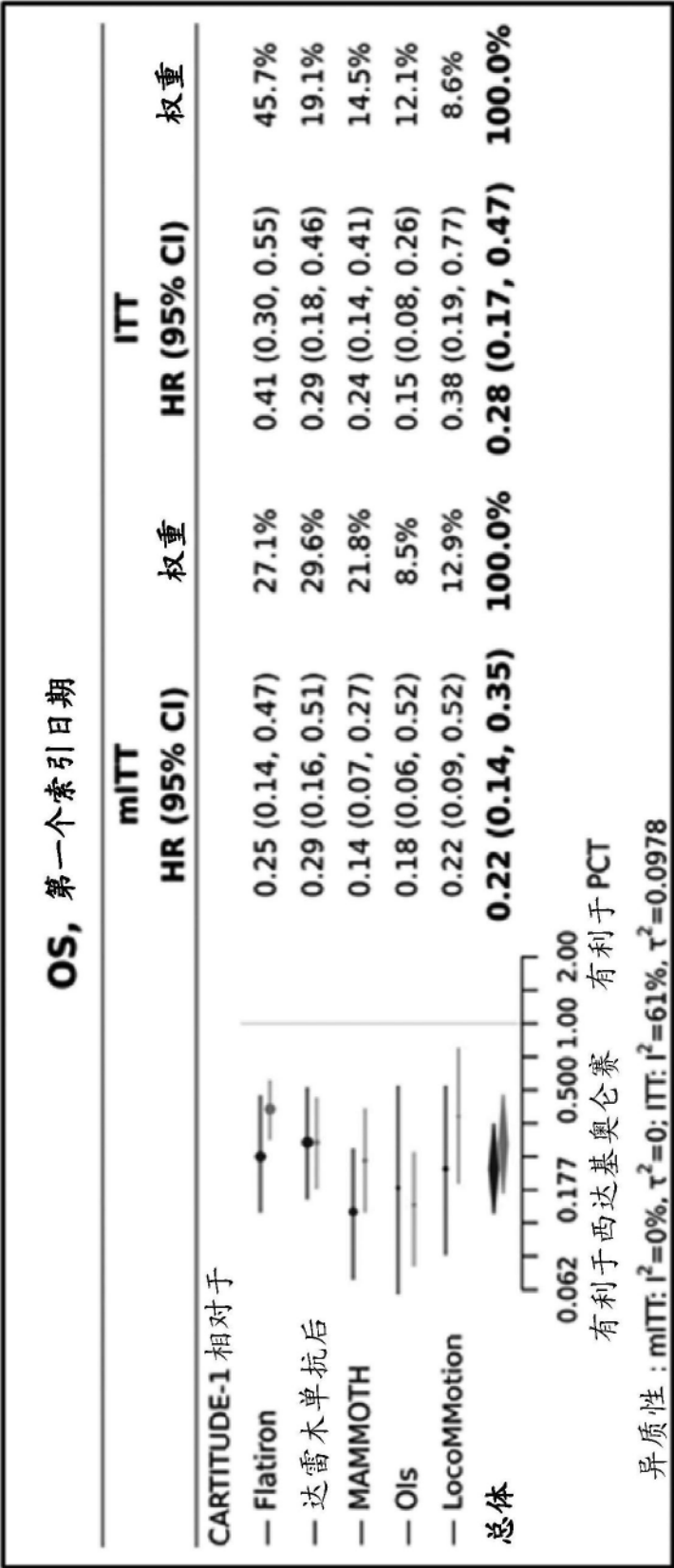


图31

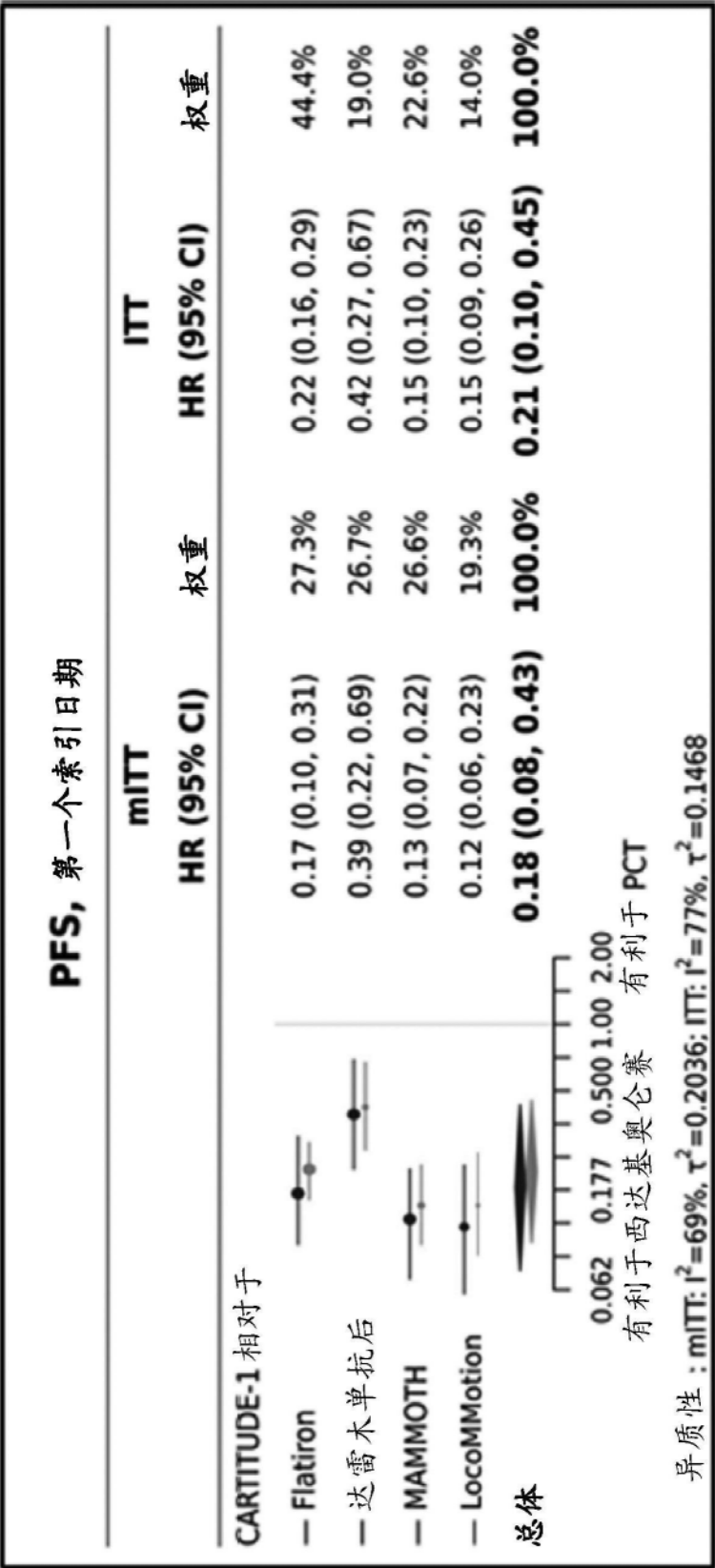


图32