

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ PHARMACOLOGY



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-4

УДК 615.065, 57.083.3

Обзор клинических испытаний перспективных биспецифических кандидатов в препараты клеточной CAR-T терапии

А.Р. Сагъдеева¹ , Л.А. Арслан¹ , А.А. Рыбалов² , Е.С. Хазанова² ,
Э.Р. Булатов¹ , А.А. Ризванов^{1,3} , Р.Р. Мифтахова¹ , Р.Н. Мингалеева¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Изварино Фарма»,
Внуковское ш., домовл. 1, стр. 1, г. Москва, 108817, Российская Федерация

³ Академия наук Республики Татарстан,
ул. Баумана, д. 20, г. Казань, 420111, Российская Федерация
Автор для переписки: Р.Н. Мингалеева (rimma.mingaleeva@gmail.com)

Резюме

Актуальность: Терапия CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) клетками показала себя крайне эффективно в лечении онкогематологических заболеваний. В ключевых клинических испытаниях для лечения CD19-положительных опухолей (ZUMA-1, ZUMA-3, JULIET, TRANSCEND) полный ответ составил 58%, 51%, 40%, и 59%, соответственно. Тем не менее, успеху CAR-T терапии препятствуют две основные нерешённые проблемы: острые побочные эффекты и рецидивы онкологических заболеваний. С целью профилактики рецидивов разрабатываются стратегии модификации CAR-конструкта, улучшения экспансии и персистенции CAR-T клеток в организме. В связи с тем, что зачастую рецидивы развиваются на фоне потери экспрессии целевого антигена опухолевыми клетками, использование стратегии нацеливания на два и более опухолевых антигена может значительно снизить частоту рецидивов. **Цель исследования:** В данном обзоре собраны и проанализированы результаты клинических испытаний биспецифических CAR-T препаратов, проведено сравнение ключевых показателей клинического ответа перспективных CAR-T кандидатов с одобренными FDA препаратами данной терапии. **Материалы и методы:** Анализ литературы проводился по материалам баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, на сайте международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov). **Результаты:** Небольшая выборка клинических исследований с опубликованными результатами не позволила нам найти достоверные отличия по основным показателям CAR-T терапии. Тем не менее, выявлена тенденция к увеличению безрецидивной

выживаемости пациентов при использовании биспецифических вариантов CAR-T по сравнению с монопрепаратами. Безрецидивная выживаемость составила 61-90% для CD19/CD20 и 40-85% для CD19/CD22 и 44-61% для моноспецифической анти-CD19 CAR-T терапии. **Заключение:** Рецидивы онкологического заболевания после CAR-T терапии часто возникают вследствие потери антигена опухолевыми клетками, результаты клинических исследований показывают, что стратегия нацеливания препаратов клеточной терапии на два и более антигена может стать эффективной для снижения риска рецидивов, не вызывая при этом ухудшения показателей иммуно- и нейротоксичности препаратов.

Ключевые слова: CAR-T; гематологические опухоли; рецидив; клинические испытания

Благодарности: Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства (ПРИОРИТЕТ-2030) Казанского (Приволжского) федерального университета.

Для цитирования: Сагдеева АР, Арслан ЛА, Рыбалов АА, и др. Обзор клинических испытаний перспективных биспецифических кандидатов в препараты клеточной CAR-T терапии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(3):451-475. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-4

Review of clinical trials of promising bispecific candidates for CAR-T cell therapy

Aisylu R. Sagdeeva¹ , Leysan A. Arslan¹ , Alexey A. Rybalov² ,
Elena S. Khazanova² , Emil R. Bulatov¹ , Albert A. Rizvanov^{1,3} ,
Regina R. Miftakhova¹ , Rimma N. Mingaleeva¹ 

¹ Kazan Federal University,
18 Kremlyovskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Izvarino Pharma,
bld. 1, 1 Vnukovskoye Hgw., Moscow, 108817, Russia

³ Tatarstan Academy of Sciences,
20 Bauman St., Kazan, 420111, Russia

Corresponding author: Rimma N. Mingaleeva (rimma.mingaleeva@gmail.com)

Abstract

Background: CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-Cell) therapy has proven to be highly effective in the treatment of oncohematological diseases. In pivotal clinical trials for CD19-positive tumors (ZUMA-1, ZUMA-3, JULIET, TRANSCEND), complete response rates were 58%, 51%, 40%, and 59%, respectively. However, the success of CAR-T therapy is limited by two major unresolved challenges: acute side effects and cancer recurrence. To prevent recurrence, strategies are being developed to modify the CAR construct and enhance the expansion and persistence of CAR-T cells in the body. Since recurrences often occur due to loss of target antigen expression by tumor cells, targeting two or more tumor antigens may significantly reduce recurrence rates. **Aim of the study:** This review compiles and analyzes results from clinical trials of bispecific CAR-T therapies and compares key clinical response rates of promising CAR-T candidates with those of approved CAR-T therapies. **Materials and methods:** Relevant literature was reviewed using PubMed, Scopus, Web of Science, and ClinicalTrials.gov databases. **Results:** The limited number of clinical trials did not allow for identification of significant differences in primary outcomes of CAR-T therapy. Nevertheless, a trend toward increased relapse-free survival was observed in patients treated with

bispecific CAR-T variants compared to monospecific therapies. Recurrence-free survival rates ranged from 61% to 90% for CD19/CD20-targeted therapies, 40% to 85% for CD19/CD22-targeted therapies, and 44% to 61% for monospecific anti-CD19 CAR-T therapy. **Conclusion:** Cancer recurrence after CAR-T therapy is frequently associated with antigen loss by tumor cells. Clinical trial results suggest that targeting two or more antigens with CAR-T therapies may be an effective approach to reduce recurrence risk without increasing immune or neurotoxicity.

Keywords CAR-T; haematological tumours; recurrence; clinical trials

Acknowledgements: The work was carried out within the framework of the Strategic Academic Leadership Programme (PRIORITY-2030) of Kazan Federal University.

For citation: Sagdeeva AR, Arslan LA, Rybalov AA, et al. Review of clinical trials of promising bispecific candidates for CAR-T cell therapy. Research Results in Biomedicine. 2025;11(3):451-475. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-3-0-4

Список сокращений

БРВ – безрецидивная выживаемость;

ВКЛ – В-клеточная лимфома;

ВКР – В-клеточный рецептор;

В-ОЛЛ – острый лимфоцитарный лейкоз В-клеток;

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барра;

ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома;

ИКАНС – синдром нейротоксичности, ассоциированной с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS);

ИЛ – интерлейкин;

ЛХ – лимфома Ходжкина;

МКЛ – мантийноклеточная лимфома;

НК – натуральные киллеры;

НХЛ – неходжскинская лимфома;

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз;

СК – стволовые клетки;

МГНЗ – моноклональная гаммапатия неопределенного значения;

ММ – множественная миелома;

ПК – плазматические клетки;

ПМВКЛ – первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома;

р/р – рецидивирующая / рефрактерная;

СВЦ – синдром высвобождения цитокинов;

ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз;

ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз;

ФЛ – фолликулярная лимфома;

ОВ – общая выживаемость;

ОО – общий ответ;

ПО – полный ответ.

Введение. Начиная с конца прошлого века в лечении онкологических заболеваний (ОЗ) стали появляться таргетные препараты, способные уничтожать опухолевые клетки путем нацеливания на специфические молекулярные мишени. Согласно данным

Национального Института Онкологии (National Cancer Institute, NCI) одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США для терапии ОЗ получили более 300 препаратов таргетной терапии [1].

Изначально развивавшаяся как подтип таргетной терапии, иммунотерапия стала следующим рубежом в борьбе с опухолями. Моноклональные антитела, направленные на специфические мишени, показали свою эффективность против многих типов ОЗ [2]. Революционной формой иммунотерапии стала CAR-T клеточная терапия, в основе которой лежит использование химерного антигенного рецептора (CAR). Ниша CAR-T терапии на данный момент – пациенты на поздних стадиях ОЗ, резистентные к другим типам лекарственной терапии. CAR-T клетки показали беспрецедентные результаты в лечении рецидивирующих и рефрактерных

(р/р) гематологических злокачественных опухолей.

Гематологические злокачественные новообразования характеризуются неконтролируемым ростом гемопоэтических и лимфоидных клеток и составляют 6,6% всех случаев онкологических заболеваний во всем мире [3]. По состоянию на начало 2024 года одобрение FDA получили шесть CAR-T препаратов, два из которых направлены на лечение В-клеточных лейкозов, четыре – на различные подтипы лимфом, тогда как два препарата разработаны для лечения множественной миеломы (MM) (Рис. 1).

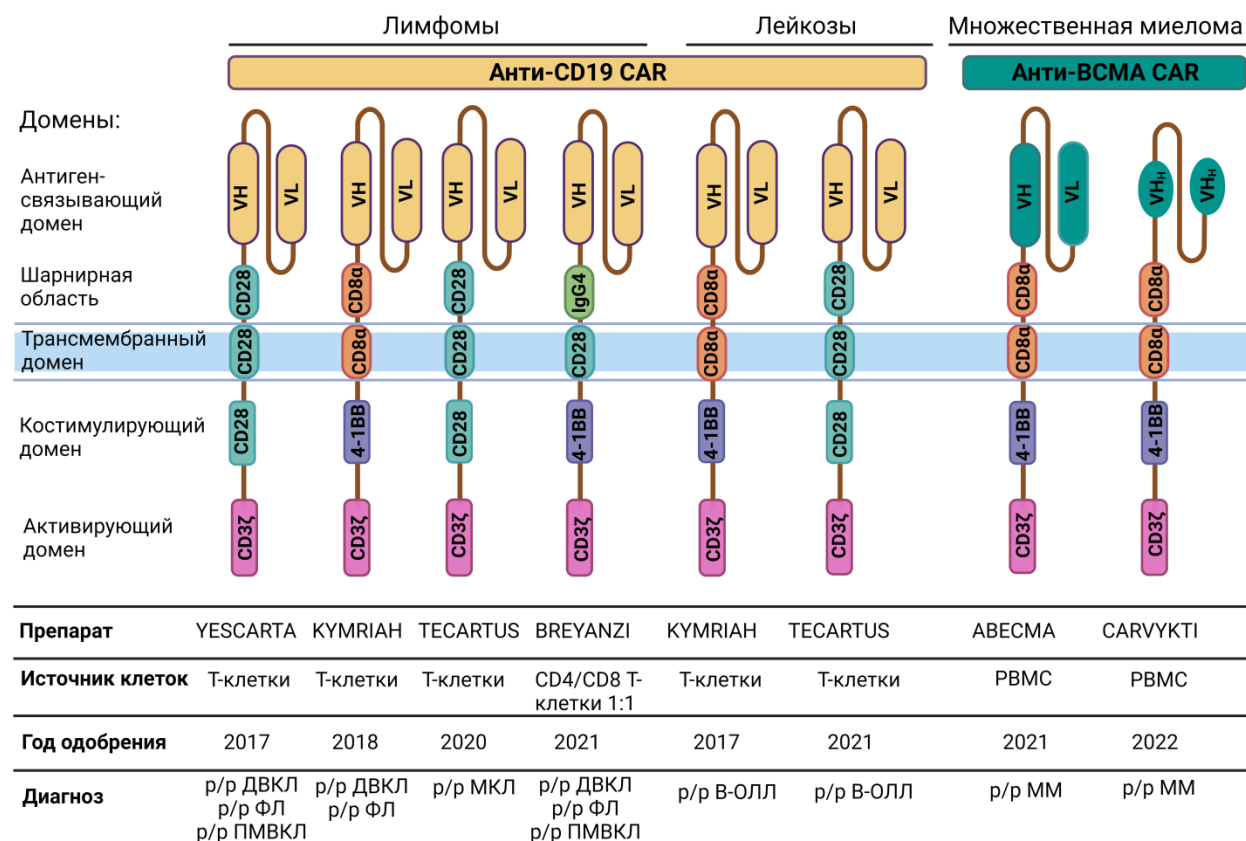


Рис. 1. Перечень и структура CAR-T препаратов, одобренных FDA

Fig. 1. List and structure of CAR-T Drugs Approved by the FDA

Во всех одобренных FDA препаратах, нацеленных на CD19, антигенсвязывающий домен CAR представлен одним и тем же фрагментом моноклонального антитела мыши FMC63. Препараты Yescarta (аксикабтаген

циклолейсел) и Tecartus (брексукабтаген аутолейсел) имеют в своей основе одинаковый CAR, но отличаются технологией производства: в схеме получения Tecartus присутствует дополнительный этап по удалению из

продукта лейкафереза злокачественных клеток. В препарате Kymriah (тисагенлеклейсел) CAR имеет другие шарнирные, трансмембранный и костимуляторный домены. Технология производства Breyanzi (лизокабтаген маралейсел) предполагает доставку определенного соотношения CD4⁺ к CD8⁺ Т-клеток. Антигенсвязывающий домен CAR в обоих препаратах против ММ нацелен на антиген созреваания В-клеток (BCMA): в препарате Abecma (идекаптаген виклейсел) он представлен одноцепочечным вариабельным фрагментом мыши 11D5-3, тогда как в препарате Carvykti (цилтакабтаген аутолейсел) состоит из двух связанных между собой антигенузнающих участков однодоменных антител ламы (VHH). Kymriah, Breyanzi, Abecma и Carvykti имеют лентивирусную систему доставки, тогда как Yescarta и Tecartus используют ретровирусные вектора [4].

Перспективность CAR-T терапии подтверждается высоким клиническим ответом: при лечении неходжкинских лимфом общий ответ (ОО) на терапию Kymriah составил 52%, на Breyanzi – 61%, на Yescarta – 82%, на Tecartus – 85% [5], при лечении ММ общий ответ на терапию Abecma и Carvykti составил 72% [6] и 98% [7], соответственно. Однако все еще остро стоит проблема рецидивов для пациентов, достигших ремиссии после CAR-T терапии. Например, медиана безрецидивной выживаемости у пациентов, получивших Abecma, составляет 8,8 мес [8], у пациентов, получивших Breyanzi – 6,8 мес, у пациентов, получивших Yescarta – 5,9 мес [5].

Накоплено множество доказательств того, что успешность лечения онкогематологических заболеваний зависит от исходных параметров заболевания и от ответа на полученную ранее терапию [9]. Стратификация пациентов по таким параметрам как опухолевая нагрузка, наличие или отсутствие экстрамедуллярного заболевания, полученная ранее терапия

позволит предсказать ответ на CAR-T терапию и увеличить продолжительность ремиссии [1]. Помимо учета индивидуальных параметров пациента, важно оптимизировать протоколы пре- и постинфузионного лечения, процесс производства CAR-T клеток и дизайн CAR-конструкта [4]. Для увеличения продолжительности ремиссии исследователи предлагают изменить каркас CAR в направлении оптимизации шарнирного, трансмембранного и костимуляторного доменов, а также нацелить CAR на несколько антигенов. В данном обзоре мы подробно разберем результаты клинических испытаний (КИ) моделей CAR-T, нацеленных на два и более антигена, и сравним клинические ответы моноспецифических и биспецифических CAR-T.

Цель исследования. Собрать и проанализировать результаты КИ биспецифических CAR-T, провести сравнение ключевых показателей клинического ответа с показателями одобренных FDA моноспецифических препаратов для CAR-T-терапии онкогематологических заболеваний.

Материалы и методы исследования. Для изучения механизмов резистентности к CAR-T-терапии и вариантов дизайна биспецифических CAR-T клеток проводился анализ литературы в базах данных PubMed, Scopus, WoS. Также был проведен поиск клинических исследований для оценки эффективности и безопасности биспецифических CAR-T-препаратов на сайте международного реестра клинических исследований Национального института здоровья США <https://clinicaltrials.gov/>. Статистическую обработку полученных данных проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (One Way ANOVA) с помощью встроенного пакета в программе GraphPad Prism 8. Статистически достоверными считались значения при $p \leq 0,05$. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

Результаты и их обсуждение

Причины возникновения рецидивов

Рецидивы возникают как из исходных CD19⁺ клеток, так и из CD19⁻ клеток опухоли. CD19⁻ -рецидивы (20-30% пациентов) являются следствием опухолевой гетерогенности и возникают в присутствии прекрасно функционирующих CAR-T клеток [10]. Так, у части пациентов с В-ОЛЛ (и взрослых, и детей) уже на момент постановки диагноза есть клоны клеток, в которых экспрессируются альтернативные формы CD19, например, дефектные по экзону 2, кодирующему эпитоп [11]. У таких пациентов после воздействия CAR-T клеток на CD19⁺

опухолевые клетки остается живым пул CD19⁻ клеток, который продолжает существовать и в итоге становится доминантным [12].

К рецидивам от CD19⁺ клеток (70-80% пациентов) могут приводить недостаточная экспансия и персистенция CAR-T клеток, а также различные модификации антигена. Воздействие на антиген может быть следствием: (1) приобретенных мутаций в антигене или альтернативного сплайсинга мРНК антигена, (2) снижения уровня экспрессии антигена, (3) переключения фенотипа клеточной линии, (4) потери или маскировки эпитопа, (5) трогицитоза (Рис. 2).

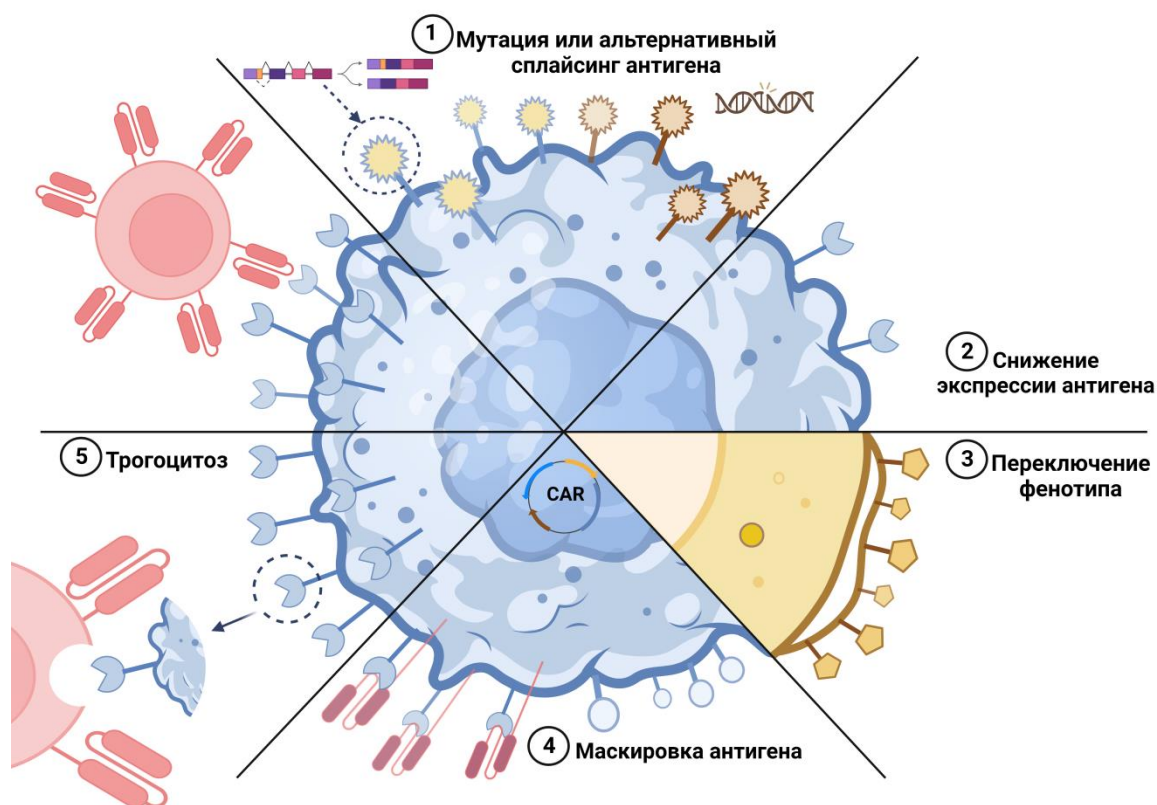


Рис. 2. Механизмы потери антигена, обусловленной CAR-T терапией [12]

Fig. 2. Mechanisms of antigen loss due to CAR-T therapy

Основной причиной потери антигена CD19 считается альтернативный сплайсинг, в результате иммунного пресса под действием CAR-T терапии клетки с альтернативными формами CD19 становятся доминантными (Рис. 2(1)) [13]. Мутации и альтернативный сплайсинг

приводят к изменению исходной мишени, модулируя связывание CAR-T и опухолевой клетки. При этом иногда образуются варианты таргетного белка, которые не позволяют ему выходить на поверхность, но сохраняют при этом часть своих функций [13]. Снижение экспрессии

также является частой характеристикой, приобретенной в процессе терапии (Рис. 2(2)). Для приобретения устойчивости к CAR-T терапии опухолевым клеткам не всегда требуется полностью удалить антиген, иногда достаточно снизить его плотность ниже порогового уровня [14].

Также показано, что при длительном воздействии на организм, которое характерно для CAR-T клеток, возможно перепрограммирование В-клеточной линии в миелоидный фенотип, что сопровождается потерей множества лимфоидных маркеров (Рис. 2(3)) [15]. В клиническом исследовании по применению анти-CD19 CAR-T терапии для лечения В-ОЛЛ у 7 пациентов, имеющих транслокацию гена *MLL*, была достигнута полная ремиссия у всех пациентов. Однако, в течение 1 месяца после инфузии у 2 из 7 пациентов был диагностирован ОМЛ, клонально связанный с клетками В-ОЛЛ и отрицательный на CD19 [16]. Также описан случай переключения линий после лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) с трансформацией по Рихтеру с помощью CAR-T клеток к CD19: спустя 6 месяцев у пациента возникла плазмобластная лимфома без остаточных маркеров В-лимфоидной дифференцировки [17]. Авторы указывают на то, что селективно воздействуя на CD19, можно изменить дифференцировку лимфоидной ткани или способствовать клональной экспансии опухолевых клеток со статусом дифференцировки, отличным от основного пула опухолевых клеток.

В статье Ruella *et al.* впервые был описан случай рецидива лейкоза после лечения CD19 CAR-T клетками вследствие экспрессии CAR опухолевой клеткой [18]. Последовательность CAR была непреднамеренно введена в опухолевую В-клетку во время производства Т-клеток, и его продукт связался с эпитопом CD19 на поверхности опухолевой клеток, маскируя его от распознавания и придавая устойчивость к CD19 CAR-T клеткам (Рис. 2(4)).

Интересным вариантом взаимодействия CAR-T и опухолевых клеток является трогоцитоз, при котором CAR-T клетки, контактируя с опухолевыми клетками, встраивают часть мембраны этих клеток с целевым антигеном CD19 на свою поверхность (Рис 2(5)). В результате этого снижается плотность антигена на опухолевых клетках, что приводит к неэффективному лизису опухоли. Кроме того, такие CD19⁺ CAR-T клетки сами становятся мишенями CAR-T клеток, на поверхности которых нет этого антигена [19].

Применение монотаргетной CAR-T терапии приводит к потере антигена вне зависимости от изначальной мишени терапии. Так, у пациентов с рецидивами после анти-CD19 CAR-T препаратов, возникшими из-за наличия CD19⁺ клонов опухолевых клеток, в процессе применения анти-CD22 CAR-T были выявлены CD22⁺ клетки лейкоза [20]. В противовес этому, одновременное воздействие на несколько антигенов может не только снизить риск возникновения рецидива в результате потери антигена, но и повысить продолжительность ответа и эффективность терапии [20]. Воздействовать на два и более антигена одновременно можно разными способами. Например, комбинируя CAR-T терапию с моноклональными антителами к другой мишени. Так, в КИ NCT04002401 исследуется комбинация Yescarta и ритуксимаба, моноклонального антитела к CD20 [21]. Биспецифические антитела и биспецифические CAR-T представляют собой другой вариант воздействия на две мишени в одном цикле терапии.

Варианты дизайна биспецифических CAR-T клеток

Принцип, лежащий в основе работы биспецифических CAR-T, заключается в том, что при снижении или потере одного антигена на поверхности опухолевых клеток, CAR-T клетки сохраняют способность узнавать и уничтожать опухолевые клетки за счет связывания со вторым антигеном. А при наличии на

опухолевых клетках двух и более пан-В-клеточных маркеров (например, CD19 и CD20/CD22/CD123), значительно

повышается эффективность CAR-T терапии за счет воздействия на два антигена.

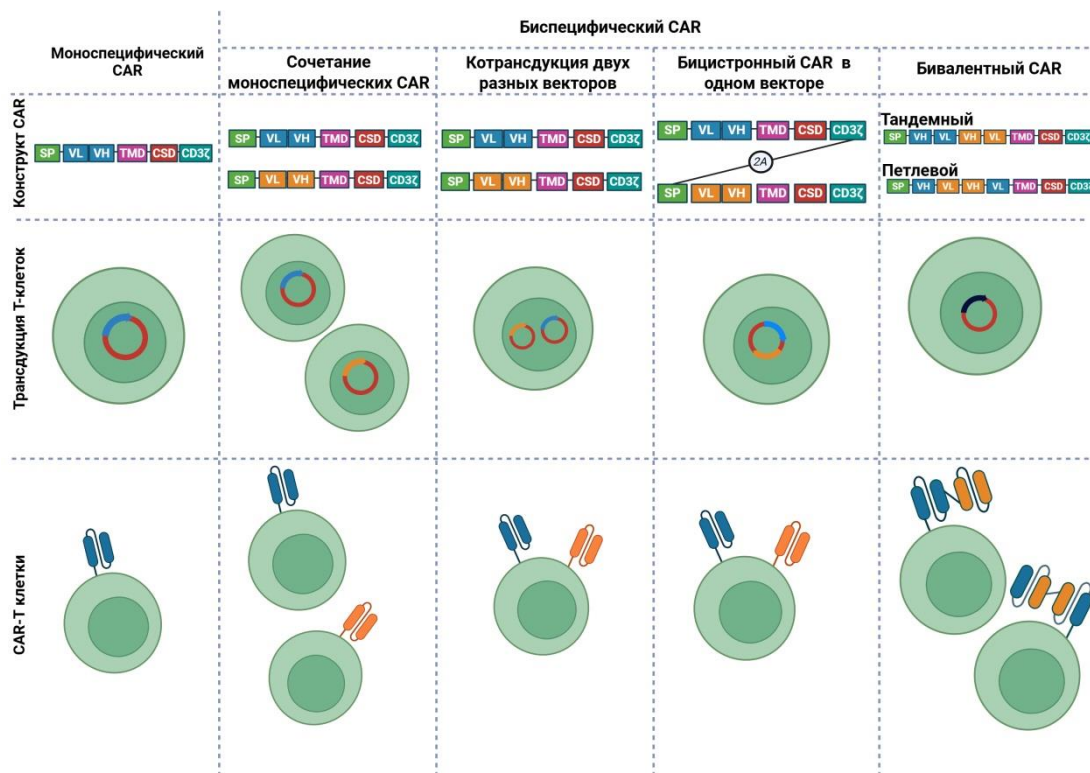


Рис. 3. Схема моноспецифического и биспецифических CAR. CAR с двойной мишенью можно разделить на три категории: смешанные CAR, бицистронные CAR и бивалентные CAR

Fig. 3. Scheme of monospecific and bispecific CARs. Dual-targeted CARs can be divided into three categories: mixed CARs, bicistronic CARs, and bivalent CARs

Есть несколько способов реализации биспецифических CAR-T (Рис. 3):

1) коктейль/последовательное использование двух продуктов моноспецифических CAR-T клеток, индивидуально трансдуцированных двумя разными векторами;

2) биспецифические CAR-T клетки, полученные путем совместной трансдукции двух векторов, каждый из которых кодирует один индивидуальный CAR или путем трансдукции бицистронного вектора для введения двух отдельных CAR, каждый из которых имеет свой антигенсвязывающий домен;

3) биспецифические CAR-T клетки, экспрессирующие один двухвалентный

CAR с двумя антигенсвязывающими доменами. Бивалентный CAR можно разделить на две разные структуры, поместив тяжелую (VH) и легкую (VL) цепь антигенсвязывающего домена scFv в разном порядке, т.е. с VL-VH одного scFv, непосредственно связанного с VL-VH другого scFv, определенного как бивалентный tandemный CAR или с VL-VH одного scFv, разделенных VL-VH другого scFv, определяемого как двухвалентный петлевой CAR.

Наиболее оптимальный вариант получения биспецифических CAR еще предстоит определить, в данный момент разные варианты исследуются в КИ. При этом важно помнить, что при выборе

антигенов для биспецифических CAR-T необходимо учитывать синергизм и комплементарность двух мишеней.

Мишени для CAR-T при В-клеточных и плазмоклеточных злокачественных заболеваниях в КИ

Первые CAR-конструкты, дошедшие до стадии одобрения FDA, имеют антиген-распознающую область антитела к CD19. Данный мембранный белок, принадлежащий к суперсемейству иммуноглобулинов, участвует в процессах

дифференцировки и созревания В-клеток, его экспрессия теряется на стадии созревания до плазматических клеток (ПК). CD19 можно встретить на поверхности большинства В-клеточных злокачественных опухолей (включая ХЛЛ, В-ОЛЛ и многих НХЛ), что делает его хорошей мишенью для нацеливания CAR-T.

В таблице 1 представлены мишени, для которых иницированы КИ.

Таблица 1

Мишени для CAR-T терапии при В-клеточных и плазмоклеточных злокачественных новообразованиях

Table 1

Targets for CAR-T therapy in B-cell and plasma cell malignancies

Мишень	Экспрессия в клетках	Заболевание	Количество КИ на clinicaltrials.gov (по состоянию на 06.12.23)
CD19	В-клетки, СК, ММ	ВКЛ, ММ, МГНЗ	602
BCMA	ПК, некоторые зрелые В-клетки	ММ	178
BAFF-R	В-клетки (кроме ПК), Т-клетки памяти	ОЛЛ	2
CD20	пре-В-клетки и зрелые В-клетки	ХЛЛ, ВКЛ	93
CD22	В-клетки	НХЛ, ОЛЛ, ВКЛ (включая ДВККЛ и ФЛ)	104
CD30	подмножество активированных Т- и В-лимфоцитов	ВКЛ, ЛХ, НХЛ	29
CD37	зрелые В-клетки	ВКЛ, ОМЛ, НХЛ, ХЛЛ, ММ	9
CD38	Т-клетки, В-клетки, НК, ПК, моноциты	ОМЛ, ММ, ОЛЛ, ВКЛ	21
CD70	АПК, активированные Т- и В-клетки	ОМЛ, НХЛ, ММ	23
CD79B	В клетки	ВКЛ, ОЛЛ, НХЛ	6
CD123	базофилы, плазмацитоидные ДК	ОМЛ, ОЛЛ, БПДКН	37
CD138	эпителиальные клетки, гепатоциты, ПК	ММ	7
GPRC5D	эпителиальные клетки волосяных фолликулов, ПК, В-клетки	ММ и ПКЛ	16
LMP1	ВЭБ-инфицированные клетки	Гематологические опухоли	1
ROR1	различные клетки в процессе эмбриогенеза	ХЛЛ, ВКЛ (включая ДВККЛ и МКЛ), ОЛЛ	8
SLAMF7 (CS1)	В- и Т-клетки, ДК, НК, моноциты	ММ	11

Мишени, указанные в таблице 1, рассматриваются как для создания моноспецифических, так и для разработки биспецифических вариантов CAR-T. Согласно данным международного реестра КИ Национального института здоровья США (clinicaltrials.gov) максимальное количество КИ зарегистрировано для комбинаций CD19/CD22, CD19/CD20 и CD19/BCMA.

CD22 (Siglec-2) представляет собой трансмембранный белок, который экспрессируется на ранних стадиях онтогенеза В-клеток и сохраняется до дифференцировки в ПК; на поверхности злокачественных В-клеток, особенно в маргинальной зоне, мантийных и фолликулярных В-клетках. Препараты на основе антител, нацеленных на CD22, такие как инотузумаб озогамидин и пинатузумаб

ведотин, оказались успешными в лечении В-НХЛ и В-ОЛЛ.

Биспецифические CAR против CD19/CD22 при В-клеточных злокачественных новообразованиях исследуют для лечения ОЛЛ, НХЛ, ДВКЛ,

МКЛ, ФЛ. Для данных мишеней на конец 2023 года зарегистрировано (clinicaltrials.gov) всего 55 КИ в 1 фазе и 37 КИ во 2 фазе. Результаты некоторых КИ, проведенных в Китае и США, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты КИ биспецифических CAR-T, нацеленных на CD19/CD22

Table 2

Results of clinical trials of bispecific CAR-T targeting CD19/CD22

Мишень	CD19/CD22					
КИ	ChiCTR1800015575	NCT03233854		ChiCTR-OPN-16009847	ChiCTR2000032211	NCT03289455
Страна	Китай	США		Китай	Китай	
Фаза	1	1		1	2	
Диагноз	р/р ВКЛ	р/р В-ОЛЛ	р/р ВКЛ	р/р ВКЛ	детский р/р В-ОЛЛ гематологический рецидив	р/р В-ОЛЛ экстрамедуллярный рецидив
Дизайн CAR-T	тандемный	петлевой		смешанный	бицистронный	
Количество пациентов	16	17	21	42	194	31
ОО, %	87,5	100	62	90,5	99	100
ПО, %	62,5	88	29	81	НИ ¹	НИ
Медиана наблюдения, мес	13	9,3	10	24,3	НИ	НИ
ОВ, %	77,3	НИ		90,5	НИ	НИ
БРВ, %	40,2	НИ		85,7	73,5	68,6
Медиана ОВ, мес	НД ²	11,8	22,5	НД	НИ	НИ
Медиана БРВ, мес	8	5,8	3,2	НД	НИ	НИ
СВЦ, %	100	76		96	88	
1-2 степени	94	71		91	59,6	
3-4 степени	6	5		5	28,4	
ИКАНС, %	0	37		21	20,9	
1-2 степени	0	27		16	НИ	
3-4 степени	0	10		5	НИ	
Публикация	[22]	[23]		[24]	[25]	

Примечание: ¹ – НИ – нет информации, ² – НД – не достигнута.

Note: ¹ – НИ – no information, ² – НД – not reached.

Исследование под идентификационным номером ChiCTR2000032211 – наиболее крупное из выявленных нами. В нем приняли участие 225 детей с р/р ОЛЛ: 194 – с гематологическим рецидивом и 31 – экстрамедуллярным рецидивом. ОО составил 99 и 100%, БРВ – 73,5 и 68,6 %, соответственно. У 28,4 % пациентов наблюдался СВЦ 3 степени и выше [25].

В других, описанных в таблице 2, КИ ОО варьировал от 62 до 100%, полный

ответ (ПО) наблюдался у 29-88% пациентов [22-26]. Процент общей выживаемости варьировал от 53,7 до 90,5. БРВ – от 25,8 до 85,7%. СВЦ тяжелой степени наблюдался у 5-28% пациентов. Наиболее выраженная нейротоксичность наблюдалась в исследовании NCT03233854 и составила 37% [23]. В исследовании ChiCTR-OPN-16009847 наблюдалась лимфоцитопения четвертой степени у всех пациентов [24].

CD20 уже несколько десятилетий является мишенью для моноклональных

антител и считается неотъемлемой частью лечения зрелых В-клеточных злокачественных опухолей [27]. Он представляет собой негликозилированный трансмембранный фосфопротеин массой 33-37 кДа, который экспрессируется только В-клетками [28]. Как и CD22, CD20 экспрессируется в большинстве В-клеточных лейкозов и лимфом, что делает его привлекательной мишенью для клеточной иммунотерапии [27]. Преимуществом CD20 как мишени для CAR-T является низкая частота потери этого антигена, несмотря на повторные циклы терапии, нацеленной на CD20 [29].

По данным Национального института здоровья США с комбинацией антигенов-мишеней CD19/CD20 на конец 2023 года было инициировано 39 КИ на 1 фазе и 21 КИ на 2 фазе. В таблице 3 собраны результаты шести исследований по CD19/CD20 CAR-T терапии. Наиболее крупное из них – NCT03097770 [32]. В нем приняло участие 87 пациентов. ОО

составил 78%, ПО наблюдался у 70% пациентов. Общая выживаемость наблюдалась у 79% и составила 1 год, тогда как БРВ – у 61% и составила 1 год. У 10% испытуемых наблюдался СВЦ высокой степени, а у 17% – нейротоксичность 2 и более степени. Лейкопения наблюдалась у 81%, а тромбоцитопения – у 56% пациентов.

Согласно исследованиям, описанным в таблице 3, ОО на анти CD19/CD20 CAR-T терапию варьировал в среднем от 78 до 90%, полный ответ от 60 до 84% [30-34]. Медиана общей выживаемости в одном исследовании не достигла 8 месяцев, а в другом исследовании составила 20,3 месяцев. БРВ варьировала от 6,6 до 27,6 месяцев. Показатели СВЦ ≥ 3 степени были относительно низкими во всех исследованиях и не превышали 10%. Нейротоксичность ≥ 3 степени была максимальной в исследовании NCT03019055 и наблюдалась у 14% пациентов [30].

Таблица 3 (начало)

Перечень КИ биспецифических CAR-T препаратов, нацеленных на CD19/CD20

Beginning of Table 3

List of clinical trials of bispecific CAR-T drugs targeting CD19/CD20

Мишень	CD19/CD20					
КИ	NCT03019055	NCT04186520	NCT03097770	NCT04317885, NCT04655677, NCT04696432, NCT04693676	NCT04007029	
Страна	США	США	Китай	Китай	США	
Фаза	1	1/2	1/2	1	1	
Диагноз	р/р ВКЛ	р/р МКЛ	р/р НХЛ	р/р НХЛ	р/р ВКЛ	
Дизайн CAR-T	тандемный	тандемный	тандемный	тандемный	тандемный	
Количество пациентов	26	10	87	28	5	10
ОО, %	82	100	78	92	80	90
ПО, %	64	60	70	84	80	70
Медиана наблюдения, мес	10,1	18	27,7	5,3	11,1	17
ОВ, %	НИ ¹	90	79	НИ	НИ	НИ
БРВ, %	НИ	90	61	87,3 (6 месяцев)	НИ	НИ
Медиана ОВ, мес	20,3	НД ²	НД	НИ	7,8	НД
Медиана БРВ, мес	НИ	НД	27,6	НИ	6,6	18
СВЦ, %	64	100	70	96	100	Не выше 1 степени
1-2 степени	59	100	60	92	100	
3-4 степени	5	0	10	4	0	0

Таблица 3 (окончание)

Перечень КИ биспецифических CAR-T препаратов, нацеленных на CD19/CD20

End of Table 3

List of clinical trials of bispecific CAR-T drugs targeting CD19/CD20

Мишень	CD19/CD20					
КИ	NCT03019055	NCT04186520	NCT03097770	NCT04317885, NCT04655677, NCT04696432, NCT04693676	NCT04007029	
ИКАНС, %	32	20	17	НИ	0	0
1-2 степени	18	10	15	НИ	0	0
3-4 степени	14	10	2	НИ	0	0
Публикация	[30]	[31]	[32]	[33]	[34]	[29]

Примечание: ¹ – НИ – нет информации, ² – НД – не достигнута.Note: ¹ – НИ – no information, ² – НД – not reached.

В таблице 4 представлено несколько вариантов других перспективных биспецифических CAR-T. Среди них результаты КИ доступны для мишеней BCMA/CD38, BCMA/CS1 и BCMA/TACI.

Таблица 4

Перечень КИ биспецифических CAR-T клеток, нацеленных на разные перспективные мишени

Table 4

List of clinical trials of bispecific CAR-T cells targeting different promising targets

Мишень	Заболевание	Количество КИ
CD19/CD79b	В-клеточные злокачественные новообразования	2 (bi-4SCAR)
CD19/CD123		1 (bi-4SCAR)
CD19/CD38		1 (bi-4SCAR)
CD19/CD30		1 (bi-4SCAR)
BCMA/CD38	ММ	1
BCMA/TACI	ММ	2
BCMA/GPRC5D	ММ	3
BCMA/CS1	ММ	1
CLL-1/CD33	ОМЛ	7
CLL-1/CD123	ОМЛ	3
CD33/CD123	ОМЛ	2

Для пациентов с ММ наиболее распространенной мишенью является антиген созревания В-клеток (BCMA, CD269, TNFRSF17). Экспрессия BCMA специфична для ПК и не была обнаружена в других тканях человека так же, как и на поверхности первичных CD34⁺ гемопоэтических клеток. BCMA присутствует практически на всех клетках ММ [35].

BCMA является членом суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли. Его связывание и стимуляция способствует росту и пролиферации ПК в костном мозге, его сверхэкспрессия имеет прогностическое

значение при миеломе [36]. BCMA может находиться как в связанном с мембраной состоянии, так и в растворенной форме. Сывороточный уровень BCMA является диагностическим маркером при ММ [37]. Было показано снижение уровня растворимого BCMA в сыворотке крови после курса анти-BCMA CAR-T терапии и, наоборот, увеличение концентрации при прогрессировании заболевания.

Препараты CAR-T против BCMA отличаются высокой эффективностью. Тем не менее, проблема терапевтической устойчивости, которую связывают с гетерогенностью опухоли и потерей

антигена, диктует необходимость разработки модификаций CAR, нацеленных на BCMA.

Новым подходом лечения MM является использование анти-CD19 CAR-T клеток в виде монотерапии или в комбинации с анти-BCMA CAR-T клетками. В 2015 году пациенту с MM после аутологичной трансплантации СК ввели CAR-T, нацеленные на CD19, что привело к полному ответу, отсутствию признаков прогрессирования и измеримого моноклонального белка в сыворотке или моче при наблюдении в течение 12 месяцев [38]. Были опубликованы результаты КИ NCT02135406, согласно которым анти-CD19 CAR-T терапия эффективна в лечении пациентов с р/р MM, несмотря на отсутствие экспрессии CD19 в 99,95% неопластических ПК [39]. Авторы предположили, что данная CAR-T терапия воздействует на минорные субпопуляции клеток миеломы с фенотипом опухолевых стволовых клеток, которые экспрессируют CD19 [8]. Альтернативным объяснением эффективности такой терапии может быть то, что анти-CD19 CAR-T клетки воздействуют на незлокачественные CD19-положительные В-клетки, а они сами по себе могут воздействовать на противоопухолевый иммунитет, секретируя ростовые факторы [40]. Дальнейшие попытки использовать анти-CD19 CAR-T клетки для лечения MM привели к противоречивым результатам. Например, в КИ NCT02135406 только у 2 из 10 испытуемых наблюдался положительный клинический ответ от применения анти-CD19 CAR-T терапии [41]. Это может быть следствием вынужденного использования более низкой дозы CAR-T, либо отсутствием CD19⁺ популяции у отдельных пациентов. Авторы указывают на то, что, вероятно, данный поверхностный иммунофенотип не является надежной прогностической характеристикой, поскольку варьирует от пациента к пациенту и зависит от истории самого заболевания.

Противоречивые данные были получены и в ходе исследования, описанного в статье Garfall *et al.*, где была

оценена безопасность и целесообразность комбинации анти-BCMA и анти-CD19 CAR-T, а также возможность использования CAR-T в более ранних линиях терапии (Табл. 5) [42]. Фрагмент антитела к CD19 в данном КИ был представлен гуманизированной формой - huCART-19. Ответ на CAR-T терапию сравнивали у пациентов после нескольких линий терапии (фаза А) и у пациентов с высоким риском после ответа на начальную терапию (фаза В). Пациенты фазы А получали анти-BCMA CAR-T совместно с анти-CD19 CAR-T, а пациенты фазы В получали либо только анти-BCMA CAR-T, либо совместно анти-BCMA и анти-CD19 CAR-T (Табл. 5). СВИЦ был низкой степени тяжести, однако было установлено, что использование CAR-T клеток в ранних линиях терапии миеломы может дать лишь небольшие, а не трансформационные улучшения по сравнению с их применением в более поздних линиях терапии. Кроме того, авторы не обнаружили клинического эффекта от добавления huCART19 к анти-BCMA CAR-T, что возможно связано с тем, что CD19 не является значимой мишенью для большинства пациентов.

В публикации Du *et al.* представлены результаты по применению биспецифических CAR-T клеток, нацеленных на BCMA и CD19 [43]. ОО составил 93,1% (27/29), ПО – 82,8%, медиана БРВ – 38 месяцев (95% ДИ 11,8-НД). СВИЦ наблюдался у 86,2% пациентов, у 6,9% в тяжелой степени. Нейротоксичность не была выявлена.

В работе Wang *et al.* была оценена эффективность и безопасность комбинации анти-BCMA и анти-CD19 CAR-T клеток среди пациентов с р/р MM [44]. ОО составил 92% (57/62), а ПО наблюдался у 37 пациентов (60%). Медиана БРВ составила 18,3 месяца (95% ДИ от 9,9 до 26,7), а медиана общей выживаемости не была достигнута. СВИЦ был выявлен у 95% пациентов, из них 10% пациентов были диагностированы с СВИЦ 3 степени или выше. Нейротоксичность была выявлена у семи пациентов (11%), в том числе ≥ 3 степени тяжести у 3%.

Таблица 5

Результаты исследования биспецифических CAR-T к BCMA

Table 5

Results of the study of bispecific CAR-T to BCMA

Мишень	BCMA/ CD19				BCMA/CD38			BCMA/CS1	BCMA/TAC1	
КИ	NCT03549442			NCT04236011, NCT04182581	ChiCTR-OIC- 17011272	ChiCTR180 0018143	ChiCTR190002 6286	ChiCTR18000 17051	NCT046620 99	NCT04657861 и NCT03287804
Страна	США			Китай	Китай	Китай	Китай	Китай	Китай	Китай
Фаза	1			1	2	1	1	2	1	2
Диагноз	ММ (фаза А: 3 линии терапии)	ММ (фаза Б: 1-2 линии терапии)		p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ	p/p ММ
Дизайн CAR-T	CAR-T BCMA+hu CART CD19	CAR-T BCMA	CAR-T BCMA+hu CART CD19	BCMA/CD19 CAR-T	Комби-нация CD19 и BCMA CAR-T	Гуманизиро ванный тандемный BCMA/CD3 8 CAR-T	Тандемный BCMA/CD38 CAR-T	Гуманизиро ванный BCMA CAR-T и мышинный CD38 CAR-T	Мышинный тандемный BCMA/CS1 CAR-T	НИ
Количество пациентов	10	10	10	29	62	23	16	22	16	11
ОО, %	10 из 15 пациентов – частичный ответ; из 26: 9 – улучшили категорию ответа, 4 - ПО			93,1	92	87	87,5	90,9	81	45,5
ПО, %				82,8	60	52	81,2	54,5	37,5	0
Медиана наблюдения, мес	35,3	25,1	26,8	12	21,3	9	11,5	24	9,6	24
ОВ, % (1 год)	НИ ¹			НИ	92	93	75	НИ	83,9	НИ
БРВ, % (1 год)	НИ			НИ	89	68	68,8	НИ	55,2	НИ
Медиана ОВ, мес	16,1	НД ²		НД	НД	НД	НИ	НИ	НД	12,3
Медиана БРВ, мес	5,3	15	10	38	18,3	17,2	НИ	НИ	НД	5
СВЦ, % (всего)	90			86,2	95	87	75	100	38	45,5
1-2 степени	90			79,3	85	65	43,7	72,7	32	45,5
3-4 степени	0			6,9	10	22	31,3	27,3	6	0
ИКАНС, % (всего)	3			0	11	0	НИ	13,6	0	0
1-2 степени	3			0	8	НИ	НИ	13,6	НИ	0
3-4 степени	0			0	3	НИ	НИ	0	НИ	0
Публикация	[42]			[43]	[44]	[45]	[46]	[47]	[48]	[49]

Примечание: ¹ – НИ– нет информации, ² – НД – не достигнута.Note: ¹ – НИ– no information, ² – НД – not reached..

CD38 относится к подтвержденным опухолевым антигенам при ММ. Также в качестве мишени его используют для лечения Т-клеточного ОЛЛ и ОМЛ (NCT03067571 и NCT03384654) [33]. Эффективны моноклональные антитела к CD38 (например, даратумумаб, изатуксимаб).

Анализ результатов тестирования CAR-T клеток, нацеленных на BCMA и CD38, представлен в таблице 5 на основании данных трех КИ [45-47]. Общая выживаемость варьировала от 87 до 90% в трех исследованиях. ПО наблюдался более чем у 52% испытуемых. ОВ для 1 года составляла 75-93%, БРВ – 55-68%. СВЦ тяжелой степени наблюдался у 22-30% испытуемых, получавших BCMA/CD38 CAR-T клетки. Нейротоксичность была зафиксирована в одном исследовании, характеризовалась легкой степенью и составила 13%. Цитопения наблюдалась у большинства испытуемых.

Однако следует отметить, что экспрессия CD38, как правило, наблюдается в небольшом количестве на клетках миеломы и снижается при прогрессировании заболевания [36]; таким образом, ожидаемо появление резистентности к анти-CD38 CAR-T. Кроме того, существует вероятность развития токсичности on-target/off-tumor, поскольку CD38 также экспрессируется на активированных Т-клетках, НК-клетках и нормальных клетках предстательной железы, нейронов и мышц.

Интерес к антигену CS1 вызван тем, что он часто гиперэкспрессируется в клетках миеломы, его используют для создания CAR-T клеток как в моноформе, так и для получения биспецифических CAR-T. В статье Li *et al.* приведены результаты тестирования анти-BCMA/CS1 CAR-T (NCT04662099) [48]. ОО составил 81%, строгий полный ответ – 37,5% при медиане наблюдения 9 месяцев медианы общей выживаемости и безрецидивной выживаемости не были достигнуты, у одного пациента был зафиксирован СВЦ высокой степени тяжести.

AUTO2 – CAR Т-клетка, предназначенная для одновременного воздействия на BCMA и TACI с помощью новой CAR-конструкции, использующей усеченную форму лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL), в качестве домена, нацеленного на опухоль. В КИ 1 фазы были включены пациенты с р/р ММ в рамках эскалации дозы. В общей сложности 11 пациентов достигли минимального срока наблюдения и были оценены по конечным точкам безопасности. У пяти пациентов наблюдался СВЦ первой степени, а случаев нейротоксичности не было. Среди пациентов, получивших дозу $\geq 225 \times 10^6$ клеток, ОО составил 45,5 % в этой ранней фазе исследования [49].

Триспецифические CAR также вошли на стадию КИ. В работе Fousek *et al.* представлено сравнение двух моделей триспецифических CAR: первая модель (TriCAR) представляет собой три моновалентных CAR второго поколения, которые нацелены на антигены CD19, CD20 и CD22, вторая модель – два CAR, первый из которых нацелен на CD19, а второй (SideCAR) представляет собой бивалентный CAR, нацеленный на CD20 и CD22 [50]. В данном исследовании было показано, что триспецифические CAR являются более эффективными вариантами, чем моновалентный CAR в лечении CD19-негативных опухолевых клеток при ОЛЛ.

Сравнительный анализ эффективности биспецифических модификаций CAR-T

Для оценки эффективности биспецифических CAR-T нами был проведен статистический анализ основных показателей представленных КИ, включая ОО, ПО, БРВ, СВЦ в целом и 3-4 степени отдельно для модификаций CAR-T, направленных на элиминацию CD19+ клеток (данные не представлены). В ходе анализа было выбрано два варианта биспецифических CAR-T (CD19/CD20, CD19/CD22), которые в дальнейшем сравнивали с одобренными FDA анти-CD19 CAR-T препаратами (Рис. 4).

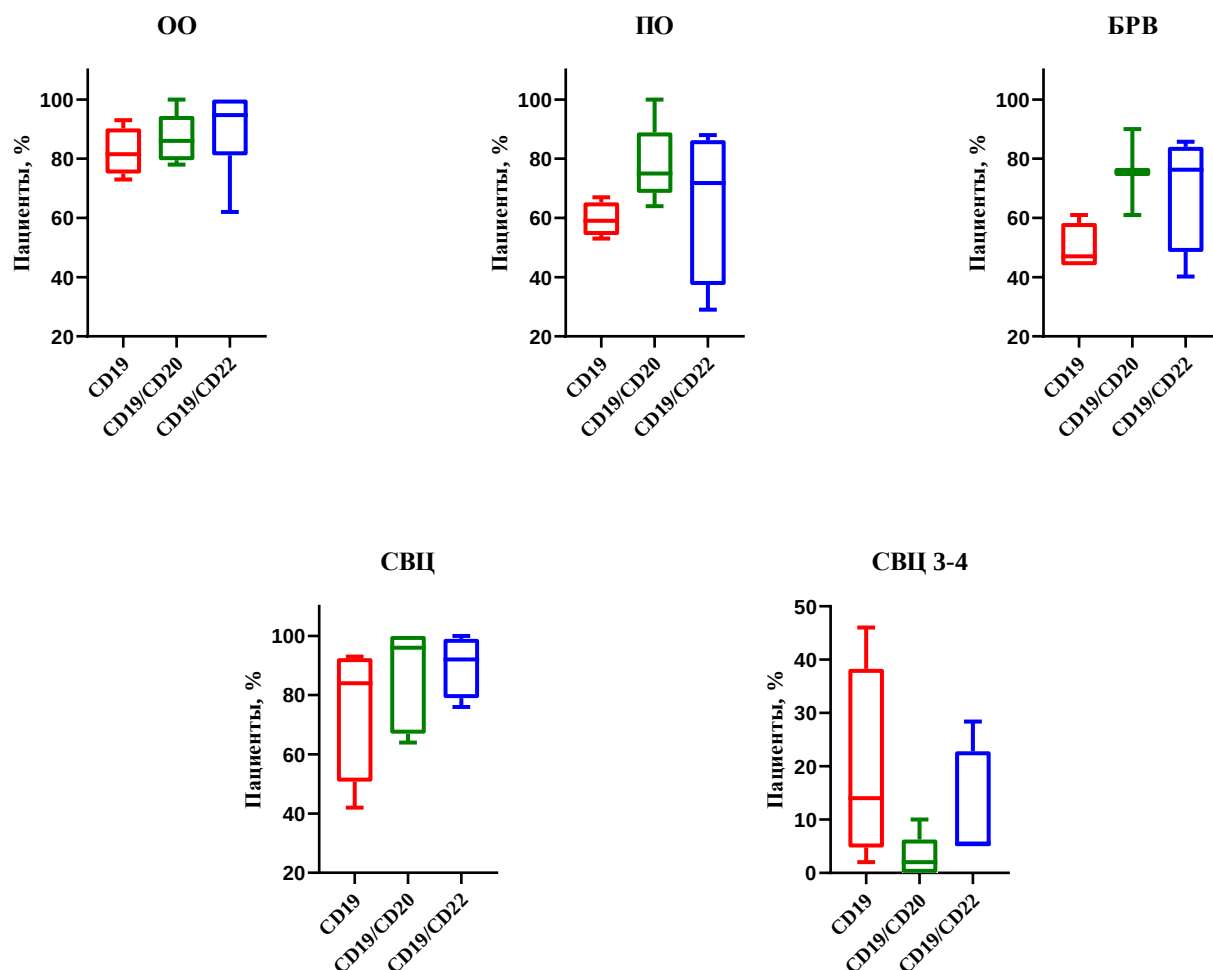


Рис. 4. Сравнение показателей клинического ответа биспецифических CAR-T и препаратов, одобренных FDA. Сравнение проводилось по общему ответу (ОО), полному ответу (ПО), безрецидивной выживаемости (БРВ), синдрому высвобождения цитокинов в общем (СВЦ) и 3-4 степеней (СВЦ 3-4). Представлены данные для анти-CD19 CAR-T препаратов (CD19) и биспецифических CAR-T (CD19/CD22 и CD19/CD20). Для препаратов Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi в анализ включали значения показателей, указанные в статьях [51-54], соответственно. Значения, включенные в анализ по биспецифическим CAR-T, указаны в таблицах 2 и 3

Fig. 4. Comparison of clinical response rates between bispecific CAR-T and FDA-approved drugs. Comparisons occurred for overall response (OR), complete response (CR), disease-free survival (RFS), overall cytokine release syndrome (CRS), and grades 3–4 (CRS 3–4). Data are presented for anti-CD19 CAR-T drugs (CD19) and bispecific CAR-T drugs (CD19/CD22 and CD19/CD20). For the drugs Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, the analysis included the values of the indicators specified in the articles [51–54], respectively. The values included in the bispecific CAR-T analysis are shown in Tables 2 and 3

При анализе КИ мы не смогли обнаружить достоверные отличия по основным показателям CAR-T терапии. При этом стоит отметить, что БРВ пациентов, получивших биспецифические

варианты CAR-T, составила 61-90% для CD19/CD20 и 40-85% для CD19/CD22 по сравнению с 44-61% для моноспецифической анти-CD19 CAR-T терапии.

Заключение. Несмотря на высокие показатели ремиссии, достигнутые при использовании CAR-T клеток для терапии гематологических злокачественных новообразований, у значительной доли пациентов возникает рецидив заболевания. Результаты КИ показали, что снижение экспрессии антигена-мишени и ограниченная персистенция CAR-T клеток являются основными причинами развития рецидива заболевания. Риск развития иммуно- и нейротоксичности после введения CAR-T клеток также является препятствием, которое необходимо преодолеть для улучшения показателей терапии.

Описанные задачи привели к созданию нескольких десятков стратегий оптимизации CAR-T препаратов. В данном обзоре мы рассмотрели один из вариантов модификации CAR-T терапии В-клеточных и плазмоклеточных злокачественных новообразований – биспецифические CAR-T. Мы собрали имеющиеся данные о результатах КИ биспецифических CAR-T, одной из мишеней которых является CD19 или BCMA. Для таких модификаций, как CD19/CD20 и CD19/CD22 была оценена их эффективность по сравнению с одобренными FDA препаратами. К сожалению, нам не удалось обнаружить достоверных отличий между группами, что связано с небольшим количеством КИ для каждой группы, однако БРВ имеет тенденцию на увеличение в группах с биспецифическими CAR-T по сравнению с монопрепаратами к CD19. А значит стратегия использования биспецифических CAR-T может стать эффективной для снижения риска рецидивов, связанных с потерей антигена. Данный подход может быть использован для расширения списка целевых опухолей и увеличения общего количества пациентов, направленных на CAR-T терапию.

Информация о финансировании

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для

выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (Проект № FZSM-2022-0016).

Financial support

The work was carried out using funds from a subsidy allocated to Kazan Federal University to fulfill a State Assignment in the field of scientific activity (Project No. FZSM-2022-0016).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. NIC [Электронный ресурс]. List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list>
2. Hou J, He Z, Liu T, et al. Evolution of molecular targeted cancer therapy: mechanisms of drug resistance and novel opportunities identified by CRISPR-Cas9 screening. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:755053. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.755053>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
4. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20:359-371. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>
5. Crees ZD, Ghobadi A. Cellular therapy updates in B-cell lymphoma: the state of the CAR-T. *Cancers*. 2021;13(20):5181. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13205181>
6. ABECMA [Электронный ресурс]. Proven CAR T Cell Therapy Power in the Patients You're Likely to See [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://www.abecmahcp.com/efficacy>
7. CARVYCTI [Электронный ресурс]. EFFICACY OUTCOMES FROM THE PIVOTAL CARTITUDE-1 STUDY [дата обращения:

- 25.12.2023]. URL: <https://www.carvykti.hcp.com/efficacy>
8. Garfall A, Cohen A, Susanibar-Adaniya S, et al. CAR T cells targeting BCMA and CD19 for newly diagnosed and relapsed multiple myeloma patients responding to current therapy [Электронный ресурс]. Blood Cancer Discovery. 2022 [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://oak.novartis.com/id/eprint/47478>
9. Jain A, Jain A, Malhotra P. Re-defining prognosis of hematological malignancies by dynamic response assessment methods: lessons learnt in chronic myeloid leukemia, Hodgkin lymphoma, diffuse large b cell lymphoma and multiple myeloma. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:447-457. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01213-7>
10. Aparicio-Pérez C, Carmona M, Benabdellah K, et al. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. Frontiers in Immunology. 2023;14:1165870. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165870>
11. Fischer J, Paret C, El Malki K, et al. CD19 isoforms enabling resistance to CART-19 immunotherapy are expressed in B-ALL patients at initial diagnosis. Journal of Immunotherapy. 2017;40(5):187-195. DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000169>
12. Xie D, Jin X, Sun R, et al. Relapse mechanism and treatment strategy after chimeric antigen receptor T-cell therapy in treating B-cell hematological malignancies. Technology in Cancer Research and Treatment. 2022;21:15330338221118413. DOI: <https://doi.org/10.1177/15330338221118413>
13. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. Cancer Discovery. 2015;5(12):1282-1295. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1020>
14. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nature Medicine. 2018;24(1):20-28. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4441>
15. Jacoby E, Nguyen SM, Fountaine TJ, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. Nature Communications. 2016;7(1):12320. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms12320>
16. Gardner R, Wu D, Cherian S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. Blood. 2016;127(20):2406-2410. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665547>
17. Evans A, Burack R, Rothberg PG, et al. Evolution to Plasmablastic Lymphoma (PBL) after CAR-T Cell Therapy in a Case of SLL/CLL with Richter's Transformation. Blood. 2014;124(21):5660-5660. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.5660.5660>
18. Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. Nature Medicine. 2018;24(10):1499-1503. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0201-9>
19. Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. Nature. 2019;568(7750):112-116. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1054-1>
20. Cronk RJ, Zurko J, Shah NN. Bispecific chimeric antigen receptor T cell therapy for B cell malignancies and multiple myeloma. Cancers. 2020;12(9):2523. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12092523>
21. Strati P, Leslie LA, Shiraz P, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in combination with rituximab (Rtx) for the treatment (Tx) of refractory large B-cell lymphoma (R-LBCL): Outcomes of the phase 2 ZUMA-14 study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):7567-7567. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7567
22. Wei J, Zhang Y, Zhao H, et al. CD19/CD22 Dual-Targeted CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Safety and Efficacy Study. Cancer Immunol Res. 2021; 9 (9): 1061–1070. DOI: <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0675>
23. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nature Medicine. 2021;27(8):1419-1431. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0>
24. Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. Transplantation and Cellular

Therapy. 2021;27(11):910.e1-910.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.012>

25. Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1670-1683. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01214>

26. Roddie C, Lekakis LJ, Marzolini MA, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 with bicistronic CAR-T cells in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(20):2470-2482. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018598>

27. Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01245>

28. Le Jeune C, Thomas X. Antibody-based therapies in B-cell lineage acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2015;94(2):99-108. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12408>

29. Larson SM, Walthers CM, Ji B, et al. CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T cells for the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Discovery*. 2023;13(3):580-597. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0964>

30. Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Medicine*. 2020;26(10):1569-1575. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1081-3>

31. Shah NN, Furqan F, Szabo A, et al. Results from a Phase 1/2 Study of Tandem, Bispecific Anti-CD20/Anti-CD19 (LV20. 19) CAR T-Cells for Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9318-9319. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158695>

32. Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1–2 trial. *Leukemia*. 2022;36(1):189-196. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01345-8>

33. Liang A, Zhou L, Li P, et al. Safety and efficacy of a novel anti-CD20/CD19 bi-specific CAR T-cell therapy (C-CAR039) in relapsed or refractory (r/r) B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-

NHL). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):2507-2507. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2507

34. Ghafouri SN, Walthers C, Roshandell M, et al. Abstract CT007: CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T-cells for the treatment of relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Cancer Research*. 2021;81(13_Supplement):CT007. DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT007>

35. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):2048-2060. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422>

36. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>

37. Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *British Journal of Haematology*. 2012;158(6):727-738. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x>

38. Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(11):1040-1047. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504542>

39. Garfall AL, Maus MV, Lacey SF, et al. Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-modified autologous T cells (CTL019) in advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:8517-8517. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8517

40. Shimabukuro-Vornhagen A, Schloesser HA, von Bergwelt-Baildon MS. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(2):193-194. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1512760>

41. Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang WT, et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory multiple myeloma. *JCI Insight*. 2018;3(8):e120505. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120505>

42. Garfall AL, Cohen AD, Susanibar-Adaniya SP, et al. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for

multiple myeloma responding to initial or later-line therapy. *Blood Cancer Discovery*. 2023;4(2):118-133. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0074>

43. Du J, Fu WJ, Jiang H, et al. Updated results of a phase I, open-label study of BCMA/CD19 dual-targeting fast CAR-T GC012F for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):8005. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8005

44. Wang Y, Cao J, Gu W, et al. Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD19 chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(20):2246-2256. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01676>

45. Mei H, Li C, Jiang H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021;14(1):161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01170-7>

46. Tang Y, Yin H, Zhao X, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2022;41(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02214-z>

47. Zhang H, Liu M, Xiao X, et al. A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD38 CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia and Lymphoma*. 2022;63(6):1418-1427. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2030476>

48. Li C, Wang X, Wu Z, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma: an updated clinical study. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):4573-4574. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170686>

49. Lee L, Lim WC, Galas-Filipowicz D, et al. Limited efficacy of APRIL CAR in patients with multiple myeloma indicate challenges in the use of natural ligands for CAR T-cell therapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2023;11(6):e006699. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006699>

50. Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression. *Leukemia*. 2021;35(1):75-89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0792-2>

51. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(5):439-448. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>

52. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-2544. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>

53. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1331-1342. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>

54. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *The Lancet*. 2020;396(10254):839-852. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)

References

1. NIC [Электронный ресурс]. List of Targeted Therapy Drugs Approved for Specific Types of Cancer [дата обращения: 25.12.2023]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/approved-drug-list>

2. Hou J, He Z, Liu T, et al. Evolution of molecular targeted cancer therapy: mechanisms of drug resistance and novel opportunities identified by CRISPR-Cas9 screening. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:755053. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.755053>

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

4. Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: What we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023;20:359-371. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00754-1>

5. Crees ZD, Ghobadi A. Cellular therapy updates in B-cell lymphoma: the state of the CAR-T. *Cancers*. 2021;13(20):5181. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13205181>

6. ABECMA [Электронный ресурс]. Proven CAR T Cell Therapy Power in the Patients You're Likely to See [дата обращения:

- 25.12.2023]. URL:
<https://www.abecmahcp.com/efficacy>
7. CARVYCTI [Электронный ресурс]. EFFICACY OUTCOMES FROM THE PIVOTAL CARTITUDE-1 STUDY [дата обращения: 25.12.2023]. URL:
<https://www.carvykti.hcp.com/efficacy>
8. Garfall A, Cohen A, Susanibar-Adaniya S, et al. CAR T cells targeting BCMA and CD19 for newly diagnosed and relapsed multiple myeloma patients responding to current therapy [Электронный ресурс]. Blood Cancer Discovery. 2022 [дата обращения: 25.12.2023]. URL:
<https://oak.novartis.com/id/eprint/47478>
9. Jain A, Jain A, Malhotra P. Re-defining prognosis of hematological malignancies by dynamic response assessment methods: lessons learnt in chronic myeloid leukemia, Hodgkin lymphoma, diffuse large b cell lymphoma and multiple myeloma. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2020;36:447-457. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s12288-019-01213-7>
10. Aparicio-Pérez C, Carmona M, Benabdellah K, et al. Failure of ALL recognition by CAR T cells: a review of CD 19-negative relapses after anti-CD 19 CAR-T treatment in B-ALL. Frontiers in Immunology. 2023;14:1165870. DOI:
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1165870>
11. Fischer J, Paret C, El Malki K, et al. CD19 isoforms enabling resistance to CART-19 immunotherapy are expressed in B-ALL patients at initial diagnosis. Journal of Immunotherapy. 2017;40(5):187-195. DOI:
<https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000169>
12. Xie D, Jin X, Sun R, et al. Relapse mechanism and treatment strategy after chimeric antigen receptor T-cell therapy in treating B-cell hematological malignancies. Technology in Cancer Research and Treatment. 2022;21:15330338221118413. DOI:
<https://doi.org/10.1177/15330338221118413>
13. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. Cancer Discovery. 2015;5(12):1282-1295. DOI:
<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1020>
14. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nature Medicine. 2018;24(1):20-28. DOI:
<https://doi.org/10.1038/nm.4441>
15. Jacoby E, Nguyen SM, Fountaine TJ, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. Nature Communications. 2016;7(1):12320. DOI:
<https://doi.org/10.1038/ncomms12320>
16. Gardner R, Wu D, Cherian S, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. Blood. 2016;127(20):2406-2410. DOI:
<https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665547>
17. Evans A, Burack R, Rothberg PG, et al. Evolution to Plasmablastic Lymphoma (PBL) after CAR-T Cell Therapy in a Case of SLL/CLL with Richter's Transformation. Blood. 2014;124(21):5660-5660. DOI:
<https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.5660.5660>
18. Ruella M, Xu J, Barrett DM, et al. Induction of resistance to chimeric antigen receptor T cell therapy by transduction of a single leukemic B cell. Nature Medicine. 2018;24(10):1499-1503. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0201-9>
19. Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, et al. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. Nature. 2019;568(7750):112-116. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1054-1>
20. Cronk RJ, Zurko J, Shah NN. Bispecific chimeric antigen receptor T cell therapy for B cell malignancies and multiple myeloma. Cancers. 2020;12(9):2523. DOI:
<https://doi.org/10.3390/cancers12092523>
21. Strati P, Leslie LA, Shiraz P, et al. Axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in combination with rituximab (Rtx) for the treatment (Tx) of refractory large B-cell lymphoma (R-LBCL): Outcomes of the phase 2 ZUMA-14 study. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):7567-7567. DOI:
https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7567
22. Wei J, Zhang Y, Zhao H, et al. CD19/CD22 Dual-Targeted CAR T-cell Therapy for Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphoma: A Safety and Efficacy Study. Cancer Immunol Res. 2021; 9 (9): 1061–1070. DOI:
<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0675>
23. Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. Nature Medicine. 2021;27(8):1419-1431. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01436-0>

24. Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021;27(11):910.e1-910.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.08.012>
25. Wang T, Tang Y, Cai J, et al. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(9):1670-1683. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01214>
26. Roddie C, Lekakis LJ, Marzolini MA, et al. Dual targeting of CD19 and CD22 with bicistronic CAR-T cells in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood*. 2023;141(20):2470-2482. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018598>
27. Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1245. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01245>
28. Le Jeune C, Thomas X. Antibody-based therapies in B-cell lineage acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Haematology*. 2015;94(2):99-108. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12408>
29. Larson SM, Walthers CM, Ji B, et al. CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T cells for the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Discovery*. 2023;13(3):580-597. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0964>
30. Shah NN, Johnson BD, Schneider D, et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nature Medicine*. 2020;26(10):1569-1575. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1081-3>
31. Shah NN, Furqan F, Szabo A, et al. Results from a Phase 1/2 Study of Tandem, Bispecific Anti-CD20/Anti-CD19 (LV20. 19) CAR T-Cells for Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9318-9319. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-158695>
32. Zhang Y, Wang Y, Liu Y, et al. Long-term activity of tandem CD19/CD20 CAR therapy in refractory/relapsed B-cell lymphoma: a single-arm, phase 1–2 trial. *Leukemia*. 2022;36(1):189-196. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01345-8>
33. Liang A, Zhou L, Li P, et al. Safety and efficacy of a novel anti-CD20/CD19 bi-specific CAR T-cell therapy (C-CAR039) in relapsed or refractory (r/r) B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):2507-2507. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2507
34. Ghafouri SN, Walthers C, Roshandell M, et al. Abstract CT007: CD19/CD20 bispecific chimeric antigen receptor (CAR) in naïve/memory T-cells for the treatment of relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Cancer Research*. 2021;81(13_Supplement):CT007. DOI: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT007>
35. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):2048-2060. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2422>
36. Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement. *Blood Cancer Journal*. 2021;11(4):84. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00469-5>
37. Sanchez E, Li M, Kitto A, et al. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *British Journal of Haematology*. 2012;158(6):727-738. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x>
38. Garfall AL, Maus MV, Hwang WT, et al. Chimeric antigen receptor T cells against CD19 for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(11):1040-1047. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504542>
39. Garfall AL, Maus MV, Lacey SF, et al. Safety and efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-modified autologous T cells (CTL019) in advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33:8517-8517. DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8517
40. Shimabukuro-Vornhagen A, Schloesser HA, von Bergwelt-Baildon MS. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(2):193-194. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1512760>
41. Garfall AL, Stadtmauer EA, Hwang WT, et al. Anti-CD19 CAR T cells with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation

for refractory multiple myeloma. JCI Insight. 2018;3(8):e120505. DOI:

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.120505>

42. Garfall AL, Cohen AD, Susanibar-Adaniya SP, et al. Anti-BCMA/CD19 CAR T cells with early immunomodulatory maintenance for multiple myeloma responding to initial or later-line therapy. Blood Cancer Discovery. 2023;4(2):118-133. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0074>

43. Du J, Fu WJ, Jiang H, et al. Updated results of a phase I, open-label study of BCMA/CD19 dual-targeting fast CAR-T GC012F for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):8005. DOI:

https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8005

44. Wang Y, Cao J, Gu W, et al. Long-term follow-up of combination of B-cell maturation antigen and CD19 chimeric antigen receptor T cells in multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(20):2246-2256. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01676>

45. Mei H, Li C, Jiang H, et al. A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma. Journal of Hematology and Oncology. 2021;14(1):161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01170-7>

46. Tang Y, Yin H, Zhao X, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2022;41(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02214-z>

47. Zhang H, Liu M, Xiao X, et al. A combination of humanized anti-BCMA and murine anti-CD38 CAR-T cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Leukemia and Lymphoma. 2022;63(6):1418-1427. DOI:

<https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2030476>

48. Li C, Wang X, Wu Z, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma: an updated clinical study. Blood. 2022;140(Supplement 1):4573-4574. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170686>

49. Lee L, Lim WC, Galas-Filipowicz D, et al. Limited efficacy of APRIL CAR in patients with multiple myeloma indicate challenges in the use of natural ligands for CAR T-cell therapy. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2023;11(6):e006699. DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-006699>

50. Fousek K, Watanabe J, Joseph SK, et al. CAR T-cells that target acute B-lineage leukemia irrespective of CD19 expression. Leukemia. 2021;35(1):75-89. DOI:

<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0792-2>

51. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine. 2018;378(5):439-448. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>

52. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2017;377(26):2531-2544. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>

53. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2020;382(14):1331-1342. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>

54. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. The Lancet. 2020;396(10254):839-852. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0)

Статья поступила в редакцию 23 февраля 2024 г.

Поступила после доработки 16 апреля 2024 г.

Принята к печати 9 августа 2024 г.

Received 23 February 2024

Revised 16 April 2024

Accepted 9 August 2024

Информация об авторах

Айсылу Разяповна Сагдеева, научный сотрудник НИЛ «Трансляционная онкология»; аспирант по научной специальности 1.5.4 – Биохимия Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: AyRSagdeeva@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9318-2004>.

Лейсан Айдаровна Арслан, научный сотрудник НИЛ «Трансляционная онкология»; аспирант по научной специальности 1.5.4 – Биохимия Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail:

LeyAMingazova@kpfu.ru, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>.

Алексей Алексеевич Рыбалов, руководитель направления ООО «Изварино Фарма», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: Alexey.Rybalov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6807-069X>.

Елена Сергеевна Хазанова, PhD, директор по стратегическому развитию ООО «Изварино Фарма», г. Москва, Российская Федерация, E-mail: Elena.Khazanov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2764-1457>.

Эмиль Рафаэлевич Булатов, PhD, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии; ведущий научный сотрудник НИЛ «Индустриальная биофармацевтика»; ведущий научный сотрудник НИЛ «Биомедицинские технологии» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: bulatovemil@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-0032>.

Альберт Анатольевич Ризванов, доктор биологических наук, член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан, Академик-секретарь Отделения медико-биологических наук Академии наук Республики Татарстан; профессор кафедры генетики; главный научный сотрудник и заведующий НИЛ «OpenLab Генные и клеточные технологии» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: Albert.Rizvanov@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>.

Регина Рифкатовна Мифтахова, PhD, доцент кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии; ведущий научный сотрудник и заведующий НИЛ «Трансляционная онкология» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: ReRMiftahova@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>.

Римма Ниязовна Мингалева, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «OpenLab Генные и клеточные технологии» Института Фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский

(Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация, E-mail: rimma.mingaleeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-3853>.

Information about the authors

Aisylu R. Sagdeeva, Research Associate at the Translational Oncology Research Laboratory; PhD candidate in the scientific specialty 1.5.4 – Biochemistry at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: AyRSagdeeva@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9318-2004>.

Leisan A. Arslan, Research Associate at the Translational Oncology Research Laboratory; PhD candidate in the scientific specialty 1.5.4 – Biochemistry at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: LeyAMingazova@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8317-4695>.

Aleksey A. Rybalov, Head of Department at Izvarino Pharma LLC, Moscow, Russian Federation, E-mail: Alexey.Rybalov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6807-069X>.

Elena S. Khazanova, PhD, Director of Strategic Development at Izvarino Pharma LLC, Moscow, Russian Federation, E-mail: Elena.Khazanov@izvarino-pharma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2764-1457>.

Emil R. Bulatov, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology; Leading Research Associate at the Industrial Biopharmaceuticals Research Laboratory; Leading Research Associate at the Biomedical Technologies Research Laboratory of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: bulatovemil@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2961-0032>.

Albert A. Rizvanov, Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the Tatarstan Academy of Sciences, Academic Secretary of the Department of Medical and Biological Sciences of the Tatarstan Academy of Sciences; Professor of the Department of Genetics; Chief Researcher and Head of the OpenLab Gene and Cell Technologies Research Laboratory at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: Albert.Rizvanov@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9427-5739>.

Regina R. Miftakhova, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology; Leading Research Associate and Head of the Translational Oncology Research Laboratory at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: ReRMiftakhova@kpfu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-1968>.

Rimma N. Mingaleeva, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Associate at the OpenLab Gene and Cell Technologies Research Laboratory at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation, E-mail: rimma.mingaleeva@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3804-3853>.