

· 综述 ·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2025.12.10001

# CAR-T 细胞治疗在多发性骨髓瘤中的应用

刘洋, 李振宇\*

(徐州医科大学附属医院血液科, 江苏徐州 221002)

**摘要** 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种不可治愈的血液系统恶性肿瘤,尽管新型蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及 CD38 单抗等药物的应用显著延长了患者的生存时间,但复发耐药仍难以避免。细胞免疫治疗,特别是嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T 细胞疗法的快速发展,极大程度的改变了复发/难治性(relapsed/refractory, R/R)MM 患者的治疗现状。FDA 目前已批准了 2 款靶向 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)的 CAR-T 细胞产品,使其用于既往接受过 4 线及以上治疗的 R/R MM 患者。随着临床研究的不断深入,靶向 GPRC5D(G protein-coupled receptor C class Group 5 member D, G 蛋白偶联受体 C 类第 5 组成员 D)的 CAR-T 细胞治疗也显示出其独特的优势。除了应用于难治复发的患者,多项临床试验支持 CAR-T 在 MM 中治疗线数的前移。本文就 CAR-T 细胞治疗在 MM 中开展的关键性临床研究展开综述,旨在为临床应用提供参考。

**关键词** 多发性骨髓瘤;嵌合抗原受体 T 细胞;B 细胞成熟抗原;G 蛋白偶联受体 C 类第 5 组成员 D  
**中图分类号** Q25

## Progress in the Application of CAR-T Cell Therapy in Multiple Myeloma

LIU Yang, LI Zhen-Yu\*

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu, China)

**Abstract** Multiple myeloma (MM) is an incurable hematological malignancy. Although the use of novel proteasome inhibitors, immunomodulators and CD38 monoclonal antibodies has significantly extended the survival time of MM patients, relapse or drug resistance is still difficult to avoid. The rapid development of cellular immunotherapy, especially chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, has greatly changed the treatment status of patients with relapsed/refractory (R/R) MM. The food and drug administration (FDA) has currently approved two CAR-T cell products targeting B cell maturation antigen (BCMA) for R/R MM patients who have previously received 4 or more lines of therapy. With the continuous deepening of clinical research, CAR-T cell therapy targeting G protein-coupled receptor C class Group 5 member D (GPRC5D) has also shown its unique advantages. In addition to its use in refractory and relapsed patients, multiple clinical trials have supported the use of CAR-T in the earlier stages of MM. This article reviews the key clinical studies of CAR-T cell therapy in MM, aiming to provide a reference for clinical applications.

**Key words** multiple myeloma (MM); chimeric antigen receptor T cells (CAR-T); B cell maturation antigen (BCMA); G protein-coupled receptors class C group 5 member D (GPRC5D)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是起源于生发中心后 B 细胞的血液系统恶性肿瘤,尽管新

收稿日期: 2025-01-02; 修回日期: 2025-05-15; 接受日期: 2025-06-10

江苏省卫生健康委医学科研课题(K2023028)资助

\* 通讯作者 E-mail: lizhenyumd@163.com

Received: January 2, 2025; Revised: May 15, 2025; Accepted: June 10, 2025

Supported by Medical Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (K2023028)

\* Corresponding author E-mail: lizhenyumd@163.com

药显著改善了MM患者的生存和生活质量,但该病仍不可治愈,亟待寻求新的治疗手段<sup>[1]</sup>。细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)是机体抗肿瘤免疫的关键组分,可识别肿瘤细胞表面的肿瘤抗原肽-主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I类分子复合物,通过FasL/Fas、颗粒酶等多种途径杀伤肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR) T细胞疗法,通过基因工程技术使识别肿瘤特异性抗原的抗体表达在T细胞表面,对肿瘤抗原的识别绕过了抗原提呈阶段,且无MHC限制性,使其杀伤活性最大化<sup>[3]</sup>。1989年,以色列免疫学家Eshhar最早尝试将识别肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)的抗体,用基因工程的方法人为地表达在T细胞表面<sup>[4]</sup>。此后,经过近20年的不断优化,使得CAR-T细胞在体内能够充分活化,并有足够的存活时间及杀伤能力<sup>[5-9]</sup>。2012年,世界首例白血病患儿在接受CAR-T细胞治疗后获得完全缓解,现已无病存活达12年。2017年8月, FDA批准首个靶向CD19的CAR-T细胞产品用于治疗难治复发性急性B淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)<sup>[10]</sup>,这也标志了CAR-T细胞治疗时代的到来。2021年3月, FDA批准首款靶向B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)的CAR-T细胞产品(Idecabtagene Vicleucel),用于复发/难治性(relapsed/refractory, R/R)MM的治疗<sup>[11]</sup>。目前,国内外共有4款靶向BCMA的CAR-T细胞产品获批上市<sup>[12, 13]</sup>,百余项临床研究致力于评估BCMA及其他靶点的CAR-T细胞用于MM治疗的安全性和有效性。本文主要围绕CAR-T细胞治疗在MM中的应用展开综述。

## 1 嵌合抗原受体的结构和靶抗原的选择原则

嵌合抗原受体主要由抗原识别区、铰链区、跨膜连接区和胞内信号传递区,共4部分构成<sup>[14]</sup>。胞外抗原识别区通常由单克隆抗体的单链可变区(single-chain fragment variable, scFv)构成,依据scFv来源不同主要分为鼠源和人源<sup>[15]</sup>。但临床研究观察到,鼠源scFv会增加CAR-T细胞的免疫源性,产生抗CAR-T的抗体,限制其功能发挥<sup>[16]</sup>。为了克服这种免疫排斥,目前,更多临床研究使用人源scFv以减少CAR-T细胞的免疫原性。跨膜连接区和铰链区的功能在于将CAR连接到T细胞的细胞膜上。

胞内区能介导信号转导,从而调控T细胞的活化、增殖和细胞毒性,对于CAR-T细胞的功能非常重要<sup>[17]</sup>。

第一代CAR胞内区仅有CD3 $\zeta$ 或FcR $\gamma$ 单一的活化基序,在T细胞受抗原刺激活化时,常会发生活化诱导的细胞凋亡和无能。第二代CAR胞内区增加了一个共刺激分子区(CD28、4-1BB、ICOS或OX40),使T细胞充分活化,并提高了CAR-T细胞的细胞因子释放及体内增殖能力。第三代CAR胞内区含有2个共刺激分子,理论上可进一步延长CAR-T细胞的体内存活时间及增强肿瘤杀伤能力<sup>[18]</sup>。第四代CAR又被称为“通用细胞因子介导杀伤的重定向T细胞”,在其胞内区增加了抗肿瘤细胞因子表达区,在T细胞活化后能表达特定细胞因子,吸引并激活固有免疫细胞,进而协同消灭肿瘤细胞<sup>[19]</sup>。

靶抗原的选择原则:(1)靶抗原必须在肿瘤细胞表面表达;(2)在重要的器官和组织细胞(特别是造血干细胞)中不表达;(3)所有的肿瘤细胞均表达靶抗原,或靶抗原是肿瘤细胞维持其肿瘤表型所必不可少的<sup>[20]</sup>。

## 2 靶向B细胞成熟抗原的CAR-T在多发骨髓瘤中的应用

BCMA基因位于染色体16p13.13,属肿瘤坏死因子超家族(tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFSF)成员。BCMA通常表达于浆母细胞、浆细胞和晚期B细胞,而不表达于造血干祖细胞和其他正常组织细胞<sup>[21]</sup>。恶性浆细胞的BCMA表达显著增加,可通过提高抗凋亡蛋白质的表达、促进破骨细胞的活化和血管生成等多种途径促进多发骨髓瘤的发生发展及耐药<sup>[22]</sup>。2013年,美国国家癌症研究所首次制备出含CD28共刺激分子的鼠源BCMA CAR-T细胞,并在临床前模型中展现出良好的疗效<sup>[23]</sup>。

### 2.1 Idecabtagene Vicleucel (艾基维仑赛)

Idecabtagene Vicleucel又称为Idec-cel或bb2121,是以4-1BB为共刺激分子的鼠源BCMA CAR-T细胞产品。2016年研究开启了bb2121在R/RMM患者中的I期临床研究(NCT02658929),由马萨诸塞州总医院、美国国家癌症研究所、斯坦福癌症中心和梅奥诊所等多中心参与,截止至2018年4月,共33名患者接受治疗,其中27%的患者有髓外病变,45%的患者有高危细胞遗传学异常(cytogenet-

ics abnormalities, CAs), 既往接受中位 7 (3~14) 线治疗, 32 例接受过自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT), 79% 的患者对蛋白酶抑制剂 (proteasome inhibitors, PIs) 和免疫调节剂 (immunomodulators, IMiDs) 双重耐药, 治疗的总体缓解率 (overall response rates, ORR) 为 85%, 完全缓解 (complete response, CR) 率为 45%, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 达 11.8 个月, 20% 的患者在输注后 12 个月时仍可检测到 CAR-T 细胞。安全性方面, 76% 的患者发生细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS), 其中 6% 为 3 级, 无 4 或 5 级 CRS 发生。42% 的患者发生神经毒性, 但均经过支持治疗后恢复<sup>[24]</sup>。

在 bb2121 的 II 期多中心、单臂临床研究 (KarMMa-1, NCT03361748) 中, 共 128 例患者接受 CAR-T 输注, 其中 84% 的患者为三重耐药 (PIs, IMiDs 和 CD38 单抗), 35% 的患者有高危 CAs, 39% 的患者合并髓外病变, 既往中位治疗线数为 6 线, 94% 的患者曾接受 ASCT。研究设计 3 个治疗剂量组:  $150 \times 10^6$ ,  $300 \times 10^6$ , 或  $450 \times 10^6$  个 CAR+ T 细胞, 最高治疗剂量组的 ORR 为 81%, 中位 PFS 为 12.1 个月。血液学毒性较为常见, 分别有 91%, 70% 和 63% 的患者发生任何级别的中性粒细胞减少、贫血及血小板减少。69% 的患者发生任意级别的感染, 22% ( $n=28$ ) 为 3 级感染。84% 的患者发生 CRS, 3 级及以上 CRS 发生率仅为 5% ( $n=7$ )。尽管神经毒性发生率为 18%, 但绝大多数为低级别, 仅 4 例 (3%) 发生 3 级神经毒性<sup>[25]</sup>。

为了进一步说明 bb2121 在 R/R MM 患者中的有效性和安全性, 研究开展了 KarMMa-3 研究, 该研究为国际性、随机对照和开放标签的 III 期研究。患者被以 2:1 的比例随机分配接受 bb2121 或 5 种标准方案中的 1 种, 标准方案包括: 达雷妥尤单抗、泊马度胺和地塞米松; 达雷妥尤单抗、硼替佐米和地塞米松; 伊沙佐米、来那度胺和地塞米松; 卡非佐米和地塞米松 或 Elotuzumab、泊马度胺和地塞米松。共有 225 例患者接受了 bb2121 输注, 中位剂量为  $445 \times 10^6$  个 CAR+T 细胞, 126 例患者接受了标准方案治疗。中位随访时间为 18.6 个月, 在意向性治疗人群中, bb2121 组的中位 PFS (13.3 个月) 明显长于标准方案组 (4.4 个月), 疾病进展或死亡的风险降低 51%。CAR-T 治疗组有 58% 的患者发生感染, 标准方案组为 54%, 2 组 3/4 级感染的发生率分别为 24% 和 18%, 5 级感染的发生率分别为 4%

和 2%<sup>[26]</sup>。

基于 bb2121 在早期临床研究中的突出疗效, 该 CAR-T 产品于 2021 年 3 月获美国 FDA 批准上市, 用于接受过  $\geq 4$  线治疗的 R/R MM 成年患者。KarMMa 系列研究也在探索 CAR-T 治疗线数的前移, KarMMa-2 研究旨在评估 bb2121 在一线治疗 (包含或不包含 ASCT) 后进展或未获得足够治疗反应的高危患者中的安全性和有效性。在 2022 年美国血液学会上报告的 KarMMa-2a 队列中, 患者为一线 ASCT 后 18 个月内疾病复发, 接受 bb2121 治疗后 85% 达到骨髓微小残留病灶 (minimal residual disease, MRD) 阴性, 中位 PFS 为 11.4 个月, 中位总生存时间 (overall survival, OS) 未达到<sup>[27]</sup>。目前, 正在进行的 KarMMa-4 研究 (临床研究注册号: NCT04196491) 将探索 bb2121 用于高危初诊骨髓瘤患者的一线治疗。

## 2.2 Ciltacabtagene Autoleucel (西达基奥仑赛)

Ciltacabtagene Autoleucel 又称为 Cilta-cel, JNJ-68284528 或 LCAR-B38 M, 是一种含 4-1BB 共刺激结构域的 BCMA CAR-T 细胞产品, 该 CAR 抗原识别区创新性的由 2 个靶向 BCMA 的单结构域抗体 (又称为 VHH 结构域) 组成。2 个 VHH 结构域串联排列在 CAR 的抗原识别区, 使 CAR-T 细胞与 BCMA 有更强的亲和力<sup>[28]</sup>。

LEGEND-2 (NCT03090659) 是首个在中国开展的 LCAR-B38 M 用于 R/R MM 的 I 期多中心临床研究, 受试者在环磷酰胺为基础的清淋预处理后, 接受了平均剂量为  $0.5 \times 10^6/\text{kg}$  的 LCAR-B38 M (单次或分次) 输注。近期 Xu 等人发表了中位随访 65.4 个月的研究结果<sup>[29]</sup>, 共 74 例患者纳入分析, 既往治疗中位数为 3 线, 28.4% 的患者为 ISS III 期, 29.7% 存在髓外浆细胞瘤。治疗后总的 ORR 为 87.8%, 54 例患者获得 CR, 50 例达 MRD 阴性的缓解。所有患者的 5 年 PFS 率为 21%, 5 年 OS 率为 49.1%。对于获得 CR 的患者, 中位 PFS 和中位 OS 分别为 28.2 个月和 30.6 个月, 而未获得 CR 的患者仅为 4.4 个月和 7.9 个月。研究观察到最长的缓解期为 6.4 年, 其中 3 例达到 MRD 阴性 CR 的患者分别在输注后 68.3、69.5 和 62.4 个月疾病复发, 1 例为单纯髓外复发, 2 例为生化复发, 说明尽管在经历长达 5 年的缓解期后仍有疾病复发进展的风险。在安全性方面, 91.9% 的患者发生 CRS, 大多为低级别且在输注后 30 d 内消退, 但有 3 例患者的 CRS 分别持续 31d、37 d 和 51d。3~4 级中性粒细胞减少症和血小

板减少症的发生率分别为 85.3% 和 58.8%。仅 1 例患者治疗后出现短暂的 1 级免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。

研究随后在美国多中心开展了 Ib/II 期临床研究 (CARTITUDE-1, NCT03548207), 以进一步验证 Cilta-cel 的疗效及安全性<sup>[30]</sup>。该研究中共 97 例患者接受中位剂量  $0.75 \times 10^6/\text{kg}$  的单次 Cilta-cel 输注, 既往治疗中位线数为 6 线。总的 ORR 为 97.9%, 82.5% 的患者获得 sCR, 56% 的患者获得 MRD 阴性的缓解。最新的两年随访数据显示, 中位 PFS 和 OS 均未达到, 在 27 个月时总的 PFS 率和 OS 率分别为 54.9% 和 70.4%。进行亚组分析时发现, ISS III 期、伴有高危 CAs、和高肿瘤负荷的亚组持续缓解时间较短, 27 个月时的 PFS 率和 OS 率更低。安全性方面, 同其他 CAR-T 细胞产品一样, 3~4 级治疗相关不良事件中血液学毒性发生率最高。迟发性造血恢复常见, 该研究中 60 例患者发生 3~4 级血小板减少, 其中 33.3% (20/60) 在第 30 d 恢复至  $\leq 2$  级, 58.3% (35/60) 在第 60 d 恢复。

CARTITUDE-4 研究 (NCT04181827), 是一项 III 期、1:1 随机对照研究, 评估 CAR-T 疗法对比标准挽救治疗 (standard of care, SOC) 在既往 1-3 线治疗后且来那度胺难治性 MM 患者中的疗效和安全性, 主要研究终点是 PFS。在中位随访 15.9 个月时, Cilta-cel 组 ( $n=208$ ) 的 ORR 为 86.4%, SOC 组 ( $n=211$ ) 为 67.3%, CR 及以上缓解率分别为 73.1% 和 21.8%, 12 个月时的 PFS 率分别为 75.9% 和 48.6%。Cilta-cel 组 6 例患者死于疾病进展, SOC 组 30 例患者死于疾病进展。中期分析显示, 与 SOC 组相比, Cilta-cel 组患者的 OS 有统计学和临床意义上的改善<sup>[31]</sup>。该研究结果也显示出了 Cilta-cel 用于 1~3 线治疗患者的良好有效性和安全性。

CARTITUDE-5 研究 (NCT04923893) 是一项在全球开展的 III 期随机对照研究, 评估 VRD 方案治疗后序贯 Cilta-cel 对比 VRD 方案后序贯 RD 维持治疗, 并用于初诊暂不考虑行 ASCT 患者的安全性和有效性<sup>[32]</sup>。CARTITUDE-6 研究 (NCT05257083) 旨在评估 Dara-VRD 方案治疗后序贯 Cilta-cel 对比 Dara-VRD 方案后序贯 ASCT, 并用于初诊 MM 患者的安全性和有效性。未来, 这 2 项研究的完成有助于进一步回答 CAR-T 细胞疗法在 MM 患者一线治疗中的地位。

## 2.3 CT103A (伊基奥仑赛)

CT103A 是一种全人源 BCMA CAR-T, 又称为 Equecabtagene Autoleucel 或 equ-cel。FUMANBA-1 (NCT05066646) 是在中国开展的 Ib/II 期、单臂和多中心临床研究, 评估 CT103A 用于既往接受  $\geq 3$  线治疗的 R/R MM 患者的安全性及有效性, 该研究未排除既往鼠源 BCMA CAR-T 治疗后进展的患者<sup>[33]</sup>。截至 2022 年 9 月, 103 例患者接受 CT103A 治疗 (Ib 期 17 例; II 期 86 例), 中位随访 13.8 个月, 101 例患者可进行疗效评价。至首次反应的中位时间为 16d, 总的 ORR 为 96%, 95% 的患者达到 MRD 阴性, CR 及以上缓解率为 74.3%, 12 个月的 PFS 率为 78.8%。2023 年第 65 届美国血液学会年会上, 国内华中科技大学附属同济医院李春蕊教授就 CT103A 治疗后达到持续 MRD 阴性患者的特征和疗效做了口头汇报, 相较于 MRD 阴性持续  $< 6$  个月组患者, 持续  $\geq 6$  个月组和  $\geq 12$  个月组患者的 PFS 获益显著, 尤其是 MRD 阴性持续  $\geq 12$  个月组, 该报告也显示, CAR-T 细胞的长期存在和长期维持 MRD 阴性具有相关性<sup>[34]</sup>。

FUMANBA-2 研究是将 CT103A 应用于高危初诊 MM 患者的 I 期多中心研究, 患者入组前需完成 4 个周期的诱导治疗, 第 3 个周期治疗结束后评估不符合 ASCT 条件的患者将接受外周血单个核细胞采集, 制备 CAR-T 细胞。截止至 2024 年 1 月, 共有 16 例患者接受 CT103A 输注, 其中 62.5% 为双打击型, 12.5% 为三打击型, 25% 伴有髓外病变, 37.5% 为 R-ISS III 期。中位随访 13.1 个月, 所有患者均达到 MRD 阴性, ORR 为 100%,  $\geq$ CR 率为 93.8%, 12 个月的 PFS 率为 84.4%。研究中未观察到 3 级及以上 CRS 的发生, 也无 ICANS 和神经毒性的发生<sup>[35]</sup>。2023 年 6 月 30 日, CT103A 获得中国药品监督管理局批准上市。

## 3 靶向 GPRC5D 的 CAR-T 在多发性骨髓瘤中的应用

G 蛋白偶联受体 C 类第 5 组成员 D (G protein-coupled receptor C class Group 5 member D, GPRC5D) 是 G 蛋白耦联受体家族的成员, 该受体在正常组织中仅表达于有免疫赦免性的毛囊区域, 但在 MM 细胞系和患者原代细胞中高表达, 与不良预后相关<sup>[36]</sup>。2019 年 Smith 等人构建了含 4-1BB 共刺激分子的 GPRC5D CAR-T 细胞, 体外模型中显示出了与 BCMA CAR-T 相当的特异性和杀伤能力, 并能有

效控制 *BCMA* 抗原丢失所致的肿瘤逃逸<sup>[37]</sup>。

2022 年 09 月 Mailankody 首次报道了 *GPRC5D* CAR-T (MCARH109) 用于 R/R MM 患者的研究, 共设 4 个治疗剂量组 ( $25, 50, 150, 450 \times 10^6$  个 CAR+T 细胞), 17 例患者接受 MCARH109 治疗, 既往中位治疗线数为 6 线, 10 例患者接受过 *BCMA* 靶向治疗, 其中 8 例为 *BCMA* CAR-T 治疗后, 从最后一次 *BCMA* 靶向治疗到 MCARH109 输注的中位时间为 16.4 个月。总的 ORR 为 71%, CR 及以上缓解率为 35%。对于既往 *BCMA* 靶向治疗后的 10 例患者, ORR 为 70%。研究的最大耐受剂量为  $150 \times 10^6$  CAR T 细胞, 在  $450 \times 10^6$  的剂量组, 1 例患者出现 4 级 CRS 和 ICANS, 2 例分别在 6.5 个月和 8.4 个月时发生 3 级小脑疾病。在接受  $25 \times 10^6$  至  $150 \times 10^6$  细胞剂量的 12 例患者中, 无小脑功能障碍、ICANS 或  $\geq 3$  级 CRS 的发生<sup>[38]</sup>。

POLARIS 研究是在浙江大学医学院附属第一医院开展的, 其为使用 *GPRC5D* 靶向 CAR-T 细胞 (OriCAR-017) 的首次人体、单中心、单臂和 I 期临床研究。剂量递增阶段, 设  $1 \times 10^6$ 、 $3 \times 10^6$ 、 $6 \times 10^6$  个 CAR-T 细胞/kg 共 3 个治疗剂量组。10 例患者接受 OriCAR-017 输注, 5 例接受过靶向 *BCMA* 的 CAR-T 治疗。2024 年美国临床肿瘤学会上, 黄河教授报告了该研究的长期随访结果, 总的 ORR 为 100%, sCR 率为 80.0%, 所有患者在第 28 d 都达到了骨髓 MRD 阴性。中位 PFS 为 11.37 个月, 中位 OS 未达到。在高剂量组中, 其中 67% 为 *BCMA* CAR-T 经治患者, 中位 PFS 达到 19.1 个月。CRS 发生率为 100%, 但均为 1~2 级, CRS 发生的中位时间为 2d, 中位持续时间为 6d, 未观察到小脑疾病、ICANS 或剂量限制性毒性的发生<sup>[39]</sup>。

徐州医科大学附属医院开展的靶向 *GPRC5D* 的 CAR-T 细胞疗法, 在 R/R MM 患者 (包括既往接受过靶向 *BCMA* CAR-T 疗法) 中的单中心、单臂和 II 期临床研究同样显示出突出疗效。33 例患者纳入分析, 36% 的患者为 R-ISS III 期, 33% 有髓外病变, 36% 有高肿瘤负荷, 39% 有高危 CAs, 患者既往治疗线数中位数为 4 线。中位随访 5.2 个月, 总的 ORR 为 91%。在既往接受过 *BCMA* CAR-T 治疗的 9 例患者中, ORR 为 100%, 包括 2 例接受过 2 次及以上 *BCMA* CAR-T 治疗且末次治疗失败的患者。CRS 发生率为 76%, 均为 1 级或 2 级。3 例患者出现神经毒性反应, 2 级和 3 级 ICANS 各 1 例, 3 级头痛 1 例。由此可见, 靶向 *GPRC5D* 的 CAR-T 细胞疗

法, 是既往接受靶向 *BCMA* 的 CAR-T 细胞疗法后进展或难治 MM 患者非常有前景的治疗选择<sup>[40]</sup>。

## 4 双靶点 CAR-T 在多发性骨髓瘤中的应用

尽管 CAR-T 治疗在 R/R MM 中取得了重要突破, 短期缓解率高达 80%~100%, 但缓解时间短和复发率高仍然是限制患者长期生存的瓶颈。骨髓瘤细胞的高度异质性、肿瘤抗原表达下调或丢失和 CAR-T 细胞耗竭和缺乏持久性等问题, 仍是 MM 患者 CAR-T 治疗后复发的关键因素<sup>[41]</sup>。多种抗原靶点联合的 CAR-T 治疗可能是克服骨髓瘤细胞异质性及抗原逃逸的可行方法<sup>[42]</sup>。体外动物实验显示, 靶向 *BCMA* 和跨膜激活剂与 CAML 相互作用子 (transmembrane activator and CAML interactor, TACI) 的双特异性 CAR-T 细胞, 可以在肿瘤细胞的 *BCMA* 或 TACI 任何一种抗原丢失时仍保留有效的抗肿瘤活性<sup>[43]</sup>。

### 4.1 靶向 *CD19* 和 *BCMA*

虽然大部分的骨髓瘤细胞缺乏 *CD19* 的表达, 但研究表明, 极少数 *CD19* 阳性的骨髓瘤细胞可能有更加原始的表型, 且与疾病的耐药和进展有关。Nerretter 等人利用单分子敏感的随机光学重构显微技术, 分析了 14 例 MM 患者骨髓瘤细胞表面 *CD19* 的表达情况, 结果发现, 10 例患者的骨髓瘤细胞 (10.3%~80%) 可检测到 *CD19* 的表达, 表达丰度为 13~5 000 个分子/细胞。相比之下, 流式细胞术仅在 2 例患者中检测到极少量的 *CD19* 表达。进一步的体外实验显示, 骨髓瘤细胞表面仅需不到 100 个 *CD19* 分子即可诱发 *CD19* CAR-T 细胞特异性的杀伤效应<sup>[44]</sup>。

GC012F 是一种在新型 FasT CAR-T 平台上开发的靶向 *BCMA* 和 *CD19* 的 CAR-T 细胞疗法, 仅需 22~36 h 即可制备完成, 可以保留较高比例的干细胞样记忆 T 细胞。在 2023 年美国临床肿瘤学会上, 上海长征医院杜鹃教授报告了 GC012F 用于 R/R MM 患者的 I 期临床研究结果, 29 例患者纳入分析, 既往经历中位 5 线治疗。mSMART 定义的高危患者占 89.7%, 髓外病变占 27.6%, 37.9% 接受过 ASCT。研究的总体 ORR 为 93.1%, 严格意义的 CR 率为 82.8% (24/29), MRD 阴性率为 100%, 中位 PFS 为 38.0 个月。CRS 发生率为 86.2%, 仅 2 例为 3 级 CRS, 其余均为 1~2 级 CRS, 未观察到 ICANS 的发生<sup>[45]</sup>。

BC19 CAR-T 是由徐州医科大学自主研发的串

联型双靶(*BCMA/CD19*) CAR-T 细胞,施明等人报告了 BC19 CAR-T 用于 R/R MM 的 I/II 期研究结果,2020 年 6 月至 2022 年 2 月期间,共 50 例患者接受治疗,14% 的患者有髓外病变,68% 具有高危 CAs。患者既往接受中位 4 线治疗,40% 的患者接受过 ASCT,10% (5/50) 接受过 CAR-T 治疗。总的 ORR 为 92% (46/50),86% (6/7) 的髓外病变患者获得缓解。既往 CAR-T 治疗后复发的 5 例患者中,2 例达到 sCR,1 例达到 PR。中位随访 11 个月时,中位 OS 和 PFS 分别为 19.7 个月和 19.7 个月。CRS 发生率为 92% (46/50),仅 4 例患者发生重度 CRS。2 例患者治疗中出现 1 级神经毒性,在对症支持治疗后症状均消失<sup>[46]</sup>。

#### 4.2 靶向 CS1 和 BCMA

CS1 又称为 CD319、SLAMF7 或 CRACC,是一种细胞表面糖蛋白,在初诊及复发 MM 细胞表面均为高表达。华中科技大学胡豫教授开展了单臂 1/2a 期临床试验,旨在评估双特异性 CS1-BCMA CAR-T 细胞治疗 R/R MM 患者的安全性和有效性。截至 2022 年 10 月 30 日,共有 16 例患者接受了 CS1-BCMA CAR-T 细胞输注,38% (6/16) 的患者出现 CRS,5 例为 1~2 级 CRS,研究中未观察到神经毒性。13 例患者获得缓解 (ORR:81%) 且均为 MRD 阴性,其中 6 例 (38%) 为 sCR,3 例 (19%) 为 VGPR,4 例 (25%) 为 PR。中位随访时间为 246d (55~547),中位 OS 未达到,1 年 OS 为 62.22%,中位 PFS 为 9.0 个月 (95%CI, 2.1~NR)<sup>[47]</sup>。

#### 4.3 靶向 GPRC5D 和 BCMA

徐州医科大学附属医院开展的首个人体中评价 BCMA/GPRC5D CAR-T 细胞用于 R/R MM 患者的 I 期单中心、单臂临床研究中,剂量递增阶段,设 4 个剂量组:  $0.5 \times 10^6$ 、 $1.0 \times 10^6$ 、 $2.0 \times 10^6$  和  $4.0 \times 10^6$  CAR-T 细胞/kg。共 21 例患者接受治疗,所有患者既往均未接受过 BCMA 靶向或 GPRC5D 靶向免疫治疗。在最高剂量组,3 例患者中的 2 例发生剂量限制性毒性,因此,  $2.0 \times 10^6$  CAR-T 细胞/kg 被确定为最大耐受剂量。71% 的患者发生 CRS,中位发生时间为 CAR-T 输注后 7d,中位持续时间为 2d,且均为 1~2 级 CRS。仅 1 例 (5%) 患者发生 1 级 ICANS。中位随访 5.8 个月时,总的 ORR 为 86%,12 例 (57%) 为 sCR、1 例 (5%) 为 CR 和 5 例 (24%) 为 VGPR。在剂量扩展队列,接受  $2.0 \times 10^6$  CAR-T 细胞/kg 的 12 例患者中,ORR 为 92% (11/12),其中 9 例 (75%) 为 CR 或 sCR 和 2 例 (17%) 为

VGPR<sup>[48]</sup>。

## 5 CAR-T 后复发的挽救治疗

CAR-T 细胞疗法在 R/R MM 患者的治疗中显示出显著的前景和临床疗效,但治疗后复发也较常见,部分患者尽管经历了长达 5 年的无治疗缓解期,最终仍面临复发,这也体现出 CAR-T 仍然无法治愈骨髓瘤。CAR-T 后复发患者的治疗是一大难点,缺乏有效治疗方案,并且预后数据非常有限。Oekelen 等人分析了 BCMA CAR-T 治疗后的 79 例 MM 患者的 CAR-T 后治疗和治疗结局,一线挽救治疗的 ORR 为 43.4%,中位 PFS 为 3.5 个月,多线挽救治疗后中位 OS 为 17.9 个月<sup>[49]</sup>。值得注意的是,该研究中 44.3% 的患者接受了 T 细胞介导的挽救治疗 (双特异性抗体或 CAR-T)。

肿瘤细胞表面抗原的表达下降或丢失是 CAR-T 治疗后复发的机制之一。对于 BCMA CAR-T 治疗后复发进展的患者,更换靶点的 CAR-T 治疗是有效治疗手段,已有研究显示,靶向 GPRC5D CAR-T 挽救治疗后能再次获得较高的缓解率<sup>[38, 39]</sup>。对于使用鼠源 scFv CAR-T 复发的患者,换用人源 scFv CAR-T 也是可选的应对复发策略。南昌大学第二附属医院开展的全人源 BCMA CAR-T (HRC0202) 治疗 R/R MM 患者的 I 期临床研究中,7 例既往鼠源 BCMA CAR-T 后复发的患者接受了 HRC0202 治疗,71.4% (5/7) 的患者获得 PR 及以上缓解,42.9% (3/7) 的患者获得 CR 及以上缓解,中位 PFS 为 269d (240.8~297.2),中位 OS 未达到<sup>[50]</sup>。武汉同济医院开展的新型全人源 BCMA CAR-T (CT103A) 治疗 R/R MM 的 I 期研究中,4 例使用过鼠源 BCMA CAR-T 治疗的患者,3 例达 sCR,1 例达到 VGPR<sup>[51]</sup>。

双特异性抗体作为另一种 T 细胞介导的免疫疗法,在 CAR-T 治疗后复发的患者中也显示出卓越的成绩。Grajales-Cruz 等人在 22 例既往 BCMA 靶向治疗后复发/难治的 MM 患者中进行了 BCMA-CD3 双抗 (Teclistamab) 的挽救治疗,这些患者中 68% (n=15) 接受过 CAR-T,9% (n=2) 接受过抗体耦联药物 (antibody-drug conjugate, ADC),23% (n=5) 接受过 CAR-T 和 ADC 治疗,Teclistamab 挽救治疗的 ORR 为 63%,CR/sCR 为 36%<sup>[52]</sup>。在 Talquetamab (靶向 GPRC5D-CD3 的双特异性抗体) 联合达雷妥尤单抗+泊马度胺治疗 R/R MM 的 Ib 期 TRIMM-2 研究中,24 例既往 CAR-T 治疗后复发的

患者, ORR 为 83.3% (20/24), CR/sCR 为 70.8% (17/24)<sup>[53]</sup>。Reyes 等人回顾性分析 BCMA CAR-T 复发后挽救治疗结局,在缓解率方面,另一种 BCMA CAR-T 的 ORR 为 89% (8/9), BCMA 双特异性抗体为 60% (12/20), CD38 单抗联合 BCMA 双抗为 80% (4/5)。34 例患者接受了至少一线抗 BCMA 挽救性治疗,后续 BCMA CAR-T 和 BCMA 双抗的中位 PFS 分别为 8.3 个月和 3.6 个月<sup>[54]</sup>。

## 6 问题与展望

CAR-T 细胞治疗已经改变了复发/难治性多发性骨髓瘤的治疗前景。无论是靶向 BCMA、GPRC5D 的单靶点 CAR-T, 还是靶向 BCMA/CD19 的双靶点 CAR-T, 在 R/R MM 患者中均已取得卓越的疗效。由于 CAR-T 细胞治疗是极具个体化的治疗手段, 其疗效受到多种因素的影响。淋巴细胞采集时 T 细胞的质量, Naïve T 细胞所占比例, 与 CAR-T 细胞的体内扩增能力及持久存活有密切关联。2024 年 4 月, 美国 FDA 首次批准西达基奥仑赛用于多发性骨髓瘤的 2 线治疗。CAR-T 细胞治疗作为抗肿瘤治疗的又一利器, 如何在骨髓瘤患者中更好的应用, 带来获益的同时尽可能减少毒性反应。如何进行 BCMA 靶向治疗的排序, 例如 CAR-T、双特异抗体和抗体偶联药物。能否将 CAR-T 纳入骨髓瘤的一线治疗, 一次治疗带来持久缓解, 使患者重归社会。虽然仍有诸多问题等待回答, 相信随着 CAR-T 技术的不断优化、耐药机制的深入探索, 最终能为 MM 患者带来更优的生存。

## 参考文献 (References)

[ 1 ] Cowan A J, Green D J, Kwok M, *et al.* Diagnosis and management of multiple myeloma: a review [J]. *JAMA*, 2022, **327** (5): 464-477

[ 2 ] Hong S, Qian J, Yang J, *et al.* Roles of idiotype-specific t cells in myeloma cell growth and survival: Th1 and CTL cells are tumoricidal while Th2 cells promote tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2008, **68**(20): 8456-8464

[ 3 ] Sterner R C, Sterner R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies[J]. *Blood Cancer J*, 2021, **11** (4): 69

[ 4 ] Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989, **86** (24): 10024-10028

[ 5 ] Irving B A, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways[J]. *Cell*, 1991, **64**(5): 891-901

[ 6 ] Eshhar Z, Waks T, Gross G, *et al.* Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, **90**(2): 720-724

[ 7 ] Finney H M, Akbar A N, Lawson A D. Activation of resting human primary T cells with chimeric receptors: costimulation from CD28, inducible costimulator, CD134, and CD137 in series with signals from the TCR zeta chain [J]. *J Immunol*, 2004, **172** (1): 104-113

[ 8 ] Till B G, Jensen M C, Wang J, *et al.* Adoptive immunotherapy for indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma using genetically modified autologous CD20-specific T cells[J]. *Blood*, 2008, **112**(6): 2261-2271

[ 9 ] Kochenderfer J N, Wilson W H, Janik J E, *et al.* Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19 [J]. *Blood*, 2010, **116**(20): 4099-4102

[ 10 ] O'Leary M C, Lu X, Huang Y, *et al.* FDA approval summary: tisagenlecleucel for treatment of patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, **25**(4): 1142-1146

[ 11 ] Sharma P, Kanapuru B, George B, *et al.* FDA approval summary: idecabtagene vicleucel for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, **28**(9): 1759-1764

[ 12 ] Natrajan K, Kaushal M, George B, *et al.* FDA approval summary: ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, **30**(14): 2865-2871

[ 13 ] Gahvari Z, Brunner M, Schmidt T, *et al.* Update on the current and future use of CAR-T to treat multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2024, **112**(4): 493-503

[ 14 ] Rafiq S, Hackett C S, Brentjens R J. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, **17**(3): 147-167

[ 15 ] Bailey S R, Maus M V. Gene editing for immune cell therapies [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, **37**(12): 1425-1434

[ 16 ] Maus M V, Haas A R, Beatty G L, *et al.* T cells expressing chimeric antigen receptors can cause anaphylaxis in humans[J]. *Cancer Immunol Res*, 2013, **1**(1): 26-31

[ 17 ] Alabanza L, Pegues M, Geldres C, *et al.* Function of novel anti-CD19 chimeric antigen receptors with human variable regions is affected by hinge and transmembrane domains[J]. *Mol Ther*, 2017, **25**(11): 2452-2465

[ 18 ] Roselli E, Boucher J C, Li G, *et al.* 4-1BB and optimized CD28 co-stimulation enhances function of human mono-specific and bi-specific third-generation CAR T cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, **9**(10): e003354

[ 19 ] Ma L, Zhang K, Xu J, *et al.* Building a novel TRUCK by harnessing the endogenous IFN-gamma promoter for cytokine expression[J]. *Mol Ther*, 2024, **32**(8): 2728-2740

[ 20 ] Wei J, Han X, Bo J, *et al.* Target selection for CAR-T therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, **12**(1): 62

[ 21 ] Cho S F, Anderson K C, Tai Y T. Targeting B cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: potential uses of BCMA-based immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, **9**: 1821

[ 22 ] O'Connor B P, Raman V S, Erickson L D, *et al.* BCMA is essential for the survival of long-lived bone marrow plasma cells [J]. *J Exp Med*, 2004, **199**(1): 91-98

[ 23 ] Brudno J N, Maric I, Hartman S D, *et al.* T cells genetically modified to express an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of poor-prognosis relapsed multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, **36**(22): 2267-2280

[ 24 ] Raje N, Berdeja J, Lin Y, *et al.* Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, **380**(18): 1726-1737

[ 25 ] Munshi N C, Anderson L J, Shah N, *et al.* Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2021, **384**(8): 705-716

[ 26 ] Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, *et al.* Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2023, **388**(11): 1002-1014

[ 27 ] Usmani S, Patel P, Hari P, *et al.* KarMMa-2 cohort 2a: efficacy and safety of idecabtagene vicleucel in clinical high-risk multiple myeloma patients with early relapse after frontline autologous stem

- cell transplantation[J]. *Blood*, 2022, **140**(Suppl 1): 875-877
- [28] Xu J, Chen L J, Yang S S, *et al.* Exploratory trial of a biepitopic CAR T-targeting B cell maturation antigen in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(19): 9543-9551
- [29] Xu J, Wang B Y, Yu S H, *et al.* Long-term remission and survival in patients with relapsed or refractory multiple myeloma after treatment with LCAR-B38M CAR T cells: 5-year follow-up of the LEGEND-2 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, **17**(1): 23
- [30] Martin T, Usmani S Z, Berdeja J G, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma; CARTITUDE-1 2-year follow-up[J]. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(6): 1265-1274
- [31] Cohen Y, Martinez-Lopez J, Khan A M, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl vs standard of care in patients with functional high-risk multiple myeloma: CARTITUDE-4 subgroup analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2024, **42**(16\_suppl): 7504
- [32] Anderson L J, Dhakal B, Jain T, *et al.* Chimeric antigen receptor T cell therapy for myeloma: where are we now and what is needed to move chimeric antigen receptor T cells forward to earlier lines of therapy? Expert panel opinion from the american society for transplantation and cellular therapy[J]. *Transplant Cell Ther*, 2024, **30**(1): 17-37
- [33] Wang D, Wang J, Hu G, *et al.* A phase I study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2021, **137**(21): 2890-2901
- [34] Li C, Wang D, Song Y, *et al.* CT103A, a novel fully human BCMA-targeting CAR-T cells, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: Updated results of phase 1b/2 study (FUMANBA-1)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(16\_suppl): 8025
- [35] Chen L J, Shao X, Jin Y Y, *et al.* Eque-cel, a novel fully human bcma-targeting car-t therapy in patients with high risk newly diagnosed multiple myeloma [J]. *EHA Library*, 2024, **422310**: S206
- [36] Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, *et al.* Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, **42**(9): 953-960
- [37] Smith E L, Harrington K, Staehr M, *et al.* GPRC5D is a target for the immunotherapy of multiple myeloma with rationally designed CAR T cells[J]. *Sci Transl Med*, 2019, **11**(485): eaau7746
- [38] Mailankody S, Devlin S M, Landa J, *et al.* GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2022, **387**(13): 1196-1206
- [39] Zhang M, Wei G, Zhou L, *et al.* GPRC5D CAR T cells (OriCAR-017) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (POLARIS): a first-in-human, single-centre, single-arm, phase 1 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2023, **10**(2): e107-e116
- [40] Xia J, Li H, Yan Z, *et al.* Anti-G protein-coupled receptor, class C group 5 member D chimeric antigen receptor T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(14): 2583-2593
- [41] Ruella M, Korell F, Porazzi P, *et al.* Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor-T cells in haematological malignancies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, **22**(12): 976-995
- [42] Brillembourg H, Martinez-Cibrian N, Bachiller M, *et al.* The role of chimeric antigen receptor T cells targeting more than one antigen in the treatment of B-cell malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2024, **204**(5): 1649-1659
- [43] Larson R C, Kann M C, Graham C, *et al.* Anti-TACI single and dual-targeting CAR T cells overcome BCMA antigen loss in multiple myeloma[J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 7509
- [44] Paiva B, Puig N, Cedena M T, *et al.* Differentiation stage of myeloma plasma cells; biological and clinical significance[J]. *Leukemia*, 2017, **31**(2): 382-392
- [45] Du J, Fu W J, 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)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, **41**(16\_suppl): 8005
- [46] Shi M, Wang J, Huang H, *et al.* Bispecific CAR T cell therapy targeting BCMA and CD19 in relapsed/refractory multiple myeloma: a phase I/II trial[J]. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 3371
- [47] Li C, Xu J, Luo W, *et al.* Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2024, **38**(1): 149-159
- [48] Zhou D, Sun Q, Xia J, *et al.* Anti-BCMA/GPRC5D bispecific CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, single-centre, phase 1 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2024, **11**(10): e751-e760
- [49] Van Oekelen O, Nath K, Mouhieddine T H, *et al.* Interventions and outcomes of patients with multiple myeloma receiving salvage therapy after BCMA-directed CAR T therapy[J]. *Blood*, 2023, **141**(7): 756-765
- [50] Wang Q, Wei R, Guo S, *et al.* An alternative fully human anti-BCMA CAR-T shows response for relapsed or refractory multiple myeloma with anti-BCMA CAR-T exposures previously [J]. *Cancer Gene Ther*, 2024, **31**(3): 420-426
- [51] Wang D, Wang J, Hu G, *et al.* A phase I study of a novel fully human BCMA-targeting CAR (CT103A) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2021, **137**(21): 2890-2901
- [52] Grajales-Cruz A F, Castaneda O, Hansen D K, *et al.* Teclistamab induces favorable responses in patients with relapsed and refractory multiple myeloma after prior BCMA-directed therapy[J]. *Blood*, 2023, **142**(Suppl 1): 3351
- [53] Bahlis N J, van de Donk N, Reece D, *et al.* Talquetamab (tal) daratumumab (dara) pomalidomide (pom) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): results from the phase 1b TRIMM-2 study[J]. *Clin Lymph Myelom Leuk*, 2024, **24**(S1): 27
- [54] Reyes K R, Liu Y C, Huang C Y, *et al.* Salvage therapies including retreatment with BCMA-directed approaches after BCMA CAR-T relapses for multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2024, **8**(9): 2207-2216