

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG**EU-Zulassung für Kymriah® (Tisagenlecleucel) von Novartis
Erste patientenindividuelle CAR-T Zelltherapie für Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) ALL und für Erwachsene mit r/r DLBCL**

- Die EU-Zulassung der ersten CAR^A-T Zelltherapie mit Tisagenlecleucel für r/r ALL^B und r/r DLBCL^C erfolgte auf Basis der Ergebnisse der klinischen Zulassungsstudien ELIANA^D und JULIET^E.
- In der ELIANA-Studie lag die Gesamtüberlebensrate bei Kindern und jungen Erwachsenen mit einer r/r B-Zell-ALL nach 6 Monaten bei 90% und nach 12 Monaten bei 76%.¹
- In der JULIET-Studie lag die Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit einem r/r DLBCL nach 12 Monaten bei 49%.²

Nürnberg, 27.08.2018 – Die Europäische Kommission hat der patientenindividuellen CAR-T Zelltherapie mit Tisagenlecleucel die EU-Zulassung erteilt und folgt der Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP^F) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA^{G, 3}. Tisagenlecleucel ist die erste in Europa zugelassene CAR-T Zelltherapie für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) und zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

r/r ALL und r/r DLBCL sind aggressive und komplexe Erkrankungen des lymphatischen Systems, die unbehandelt schnell zum Tod führen und für die bisher nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung standen.⁴⁻⁷ Mit der EU-Zulassung von Tisagenlecleucel erweitert sich das therapeutische Spektrum für diese beiden Patientengruppen um ein effektives und innovatives Behandlungsverfahren.

Novartis wird Tisagenlecleucel in Deutschland schrittweise einführen - zunächst zur Behandlung der pädiatrischen ALL, anschließend zur Behandlung von DLBCL.

Ester Banque, General Manager, Germany, Novartis Oncology: „Es erfüllt uns mit Stolz und Ehrfurcht, Patienten in einer ausweglosen Situation eine Chance auf Leben zu geben und so die Geschichte der Krebstherapie entscheidend mit zu gestalten. Die Zulassung von Tisagenlecleucel ist ein Meilenstein in unserer Unternehmensgeschichte und die frühzeitige Investition in die CAR-T Zell Forschung wird nun belohnt. In Kooperation mit unseren führenden deutschen Studienzentren ist es gelungen, diese Zulassung entscheidend voranzutreiben.“

^A CAR: Chimeric Antigen Receptor.

^B ALL: Akute lymphatische Leukämie.

^C DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom.

^D ELIANA: Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL.

^E JULIET: Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients.

^F Committee for Medicinal Products for Human Use.

^G EMA: European Medicines Agency.

CAR-T Zelltherapie: Umprogrammierte T-Zellen eliminieren Tumorzellen

Tisagenlecleucel ist eine CAR-T Zelltherapie, bei der dem Patienten T-Zellen durch Leukapherese entnommen und in vitro gentechnisch modifiziert werden.^{8,9} Für die Umprogrammierung der T-Zellen wird ein chimärer Antigen-Rezeptor (CAR) verwendet, der es den T-Zellen ermöglicht, Tumorzellen und Zellen mit einem spezifischen Oberflächenmarker zu erkennen und zu binden. Diese Bindung kann die CAR-T Zelle aktivieren und somit den Zelltod der Tumorzelle herbeiführen. Für jeden Patienten werden die CAR-T Zellen in einem aufwendigen Verfahren individuell hergestellt und vervielfältigt. Anschließend werden sie mittels einer einmaligen intravenösen (i.v.) Infusion zurück in den Blutkreislauf des Patienten infundiert, wo sie die Tumorzellen identifizieren und eliminieren können. Tisagenlecleucel nutzt die co-stimulatorische 4-1BB-Domäne als Teil des chimären Antigen-Rezeptors, um die Expansion und Persistenz der Zellen zu steigern.

Die Herstellung erfolgt aktuell in Morris Plains (USA) und – hauptsächlich für klinische Studien – am Fraunhofer Institut (Leipzig).

ELIANA: Lang anhaltende Remissionsraten bei r/r B-Zell-ALL

Professor Dr. Peter Bader, Hauptprüfer in der Zulassungsstudie ELIANA, stellvertretender Direktor und Leiter des Schwerpunktes Stammzelltransplantation und Immunologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinikum Frankfurt/Main, fasste im Rahmen einer Pressekonferenz die aktuellen Ergebnisse der ELIANA-Studie¹ zusammen. Insgesamt 75 Patienten mit r/r B-Zell-ALL erhielten eine einmalige Infusion mit Tisagenlecleucel. Die Gesamtansprechrate (ORR^H), definiert als komplette Remission (CR^I) und komplette Remission mit unvollständiger Wiederherstellung des hämatopoetischen Systems (CRi^J), betrug nach 3 Monaten (primärer Studienendpunkt) 81% (95%-Konfidenzintervall [KI]: 71% – 89%).¹ Insgesamt 60% der Patienten erreichten unter Tisagenlecleucel eine komplette Remission, weitere 21% eine CR mit unvollständiger Wiederherstellung des hämatopoetischen Systems, bei all diesen Patienten konnte zusätzlich keine minimale Resterkrankung (MRD^K) nachgewiesen werden.¹ Das Gesamtüberleben (OS^L) lag nach 6 Monaten bei 90% (95%-KI: 81% – 95%) und nach 12 Monaten bei 76% (95%-KI: 63% – 86%).¹

„Mit der CAR-T Zelltherapie wurde zum ersten Mal eine neue und eigene Qualität in der Behandlung von Patienten mit einer ALL eingeführt. Insofern ist es ein noch nie dagewesenes äußerst effektives Therapieprinzip. Man könnte also von der beginnenden Ära der CAR-T Zelltherapie sprechen. Den wahren Stellenwert der Therapie wird erst die Zukunft zeigen. Ich glaube, diese Therapieform wird für viele Patienten, die derzeit nicht erfolgreich behandelt werden können, eine große Chance darstellen, gesund zu werden“, so Prof. Bader.

JULIET: Durchbruch in der Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL

Professor Dr. Peter Borchmann, Oberarzt der Klinik I für Innere Medizin, Uniklinikum Köln, und Leiter der klinischen Prüfung in der JULIET-Studie, verwies auf den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit r/r DLBCL, die bereits zwei oder mehr Therapielinien erhalten haben. Mit konventionellen Therapien erreichen nur 8% dieser Patienten eine CR¹⁰, bei einem medianen OS von lediglich 4,4 Monaten.¹¹ Neue Möglichkeiten zeigten die kürzlich vorgestellten Follow-up-Daten der JULIET-Studie auf: Von den 111 Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden konnten, wurde eine Gesamtansprechrate von 52% (95%-KI: 41% – 62%) erzielt, wobei 40% der Patienten eine CR und 12% der Patienten eine partielle Remission (PR^M) erreichten.² Nach 12 Monaten betrug das OS 49% (95%-KI: 38,5% – 59%) und das rezidivfreie Überleben bei Patienten in kompletter Remission 78,5%.² Als prognostisch wichtiger Meilenstein können die Remissionsraten nach 3 Monaten angesehen werden: Von den Patienten, die nach 3 Monaten eine komplette oder partielle Remission erreicht hatten, waren 83% nach 12 Monaten weiterhin progressionsfrei. Von den Patienten, die

^H ORR: Overall Response Rate.

^I CR: Complete Remission.

^J CRi: Complete Remission with incomplete hematologic recovery.

^K MRD: Minimal Residual Disease.

^L OS: Overall Survival.

^M PR: Partial Remission.

initial eine partielle Remission aufwiesen, gingen im weiteren Studienverlauf 54% in eine komplette Remission über.²

Günstiges Nutzen-Risiko-Profil in beiden Studien

Die CAR-T Zelltherapie mit Tisagenlecleucel zeigte in beiden Studien ein insgesamt günstiges Nutzen-Risiko-Profil.^{1,2} Nebenwirkungen traten meist innerhalb von 8 Wochen nach Infusion auf und waren behandelbar. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren unter anderem Zytokinsturm (Cytokin-Release Syndrom, CRS; ELIANA: 77%, JULIET: 58%) sowie neurologische Ereignisse (ELIANA: 40%; JULIET: 21%). Es traten keine auf Tisagenlecleucel zurückzuführenden Todesfälle auf.^{1,2}

Tisagenlecleucel im Behandlungsalltag

PD Dr. Udo Holtick, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Uniklinikum Köln, wies darauf hin, dass die CAR-T Zelltherapie mit Tisagenlecleucel an ausgewiesenen Studienzentren erfolgen sollte. Der Prozess der patientenindividuellen CAR-T Zellherstellung ist sehr aufwendig und beinhaltet zahlreiche Schnittstellen, u. a. zwischen behandelnden Ärzten, Apotheken, Transfusionsmedizin der Klinik und der Einrichtung zur Bearbeitung menschlicher Zellen. Dies erfordert nicht nur eine sorgfältige Koordination des eingebundenen Personals, sondern auch detaillierte Schulungen aller verantwortlichen Personen. Nach den Worten von Dr. Holtick, Verantwortlicher für die Apheresen in der JULIET-Studie an der Uniklinik Köln, könne die Etablierung eines CAR-T Koordinators dazu beitragen, diese hohen Qualitätsansprüche zum Wohle der Patienten optimal zu meistern.

Eine für den Behandlungsalltag wichtige Besonderheit der CAR-T Zelltherapie mit Tisagenlecleucel ist die Möglichkeit, den optimalen Zeitpunkt für die Therapie wählen zu können: Bei Patienten, die potenziell für eine CAR-T Zelltherapie in Frage kommen, kann bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Entnahme der T-Zellen mittels Leukapherese und Kryokonservierung der T-Zellen erfolgen. Das Apharesat kann dann für bis zu 30 Monate bis zum Therapiestart kryokonserviert werden. Dies ermöglicht eine flexiblere Therapieinitiierung entsprechend der Blutwerte des Patienten und des Gesundheitszustandes - basierend auf der Entscheidung der behandelnden Ärzte, erklärte PD Dr. Holtick.

Fazit der Experten

Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit r/r ALL sowie erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL besteht ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten. Für diese Patienten gibt es nun nach der EU-Zulassung der patientenindividuellen CAR-T Zelltherapie mit Tisagenlecleucel eine wertvolle Therapieoption, die eine therapeutische Innovation für diese prognostisch ungünstigen Erkrankungen darstellt.

Zeichen inklusive Leerzeichen: 9.766

Quelle: Novartis Oncology Pressemitteilung „EU-Zulassung für Kymriah® (Tisagenlecleucel) von Novartis

Erste patientenindividuelle CAR-T Zelltherapie für Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) ALL und für Erwachsene mit r/r DLBCL“, 27.08.2018;

Autor: Novartis Pharma GmbH.

Zusatzinformationen:

Über die ELIANA- und JULIET-Studien

Die ELIANA-Studie untersucht die Anwendung von Tisagenlecleucel als einmalige Infusion bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL. In der aktuellen Auswertung der Studie sind 92 Patienten eingeschlossen, 75 davon erhielten eine Tisagenlecleucel-Infusion¹. Die mediane Dauer von der Infusion bis zum Datenschnitt lag bei 13,1 Monaten¹. In der Wirksamkeits-Analyse lag die Gesamtremissionsrate bei 81% (95%- KI: 71% – 89%). Davon erreichten 60% der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) sowie 21% eine CR mit unvollständiger Wiederherstellung des hämatopoetischen Systems (CRI)¹. Das Gesamtüberleben lag nach 6 Monaten bei 90%, nach 12 Monaten bei

76%¹.

In der JULIET-Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) untersucht. Die Daten zeigen ein anhaltendes Ansprechen mit einer Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) von 52% (95%-KI: 41% – 62%) bei 111 behandelten Patienten. Hierbei erreichten 40% eine CR sowie 12% eine partielle Remission (PR) bei mindestens dreimonatiger Beobachtungsdauer oder vorherigem Ausscheiden aus der Studie.² Das rezidivfreie Überleben zum Zeitpunkt 6 Monate nach erstem Ansprechen betrug 73,5% (95%-KI: 52 % – 87 %). 6 Monate nach Infusion hielten von 46 auswertbaren Patienten 37% ihr Ansprechen, darunter 30% eine CR.¹²

Über die CAR-T Zelltherapie^{8,9}

Die CAR-T Zelltherapie ist eine neuartige immunzelluläre Therapie. Sie nutzt körpereigene T-Zellen des Patienten, um bestimmte Krebsarten zu bekämpfen. Dazu werden die Zellen mittels Leukapherese entnommen und in vitro gentechnisch so umprogrammiert, dass sie mittels ihres chimären Antigenrezeptors Krebszellen und andere Zellen erkennen, die ein spezielles Antigen auf der Zelloberfläche tragen. Nach einer lymphodepletierenden Chemotherapie werden die umprogrammierten Zellen dem Patienten per Infusion infundiert, wo sie sich vermehren und die Immunreaktion starten können.

Über Tisagenlecleucel¹²

Im August 2017 wurde mit Tisagenlecleucel die erste CAR (chimeric antigen receptor)-T Zelltherapie in den USA verfügbar. Tisagenlecleucel erhielt in den USA unter dem Produktnamen Kymriah[®] die FDA-Zulassung für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Im Mai 2018 erfolgte die FDA Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Tisagenlecleucel ist die einzige CAR-T Zelltherapie, die in Europa für r/r ALL und r/r DLBCL zugelassen wurde. Die EU-Zulassung basiert auf den Ergebnissen der klinischen Zulassungsstudien ELIANA¹ und JULIET². Es handelt sich um eine einmalig zu verabreichende innovative immunzelluläre Therapie, bei der die eigenen gentechnisch veränderten Zellen des Patienten im Kampf gegen die Krebszellen eingesetzt werden. Tisagenlecleucel nutzt die co-stimulatorische 4-1BB-Domäne als Teil des chimären Antigen-Rezeptors, um die Expansion und Persistenz der Zellen zu steigern.

Über Novartis

Novartis bietet innovative medizinische Lösungen an, um damit auf die sich verändernden Bedürfnisse von Patienten und Gesellschaften einzugehen. Novartis, mit Hauptsitz in Basel (Schweiz), verfügt über ein diversifiziertes Portfolio, um diese Bedürfnisse so gut wie möglich zu erfüllen: Mit innovativen Arzneimitteln, kostengünstigen generischen Medikamenten sowie Biopharmazeutika und Produkten für die Augenheilkunde. Novartis hat weltweit führende Positionen in diesen Bereichen inne. Im Jahr 2017 erzielte der Konzern einen Nettoumsatz von USD 49,1 Milliarden und wies Kosten für Forschung und Entwicklung in Höhe von rund USD 9,0 Milliarden aus. Die Novartis Konzerngesellschaften beschäftigen rund 124.000 Mitarbeiter (Vollzeitstellenäquivalente). Die Produkte von Novartis werden in rund 155 Ländern weltweit verkauft. Weitere Informationen finden Sie im Internet unter www.novartis.com oder www.novartis.de.

Referenzen

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med* 2018; 378: 439–448.
2. Borchmann P et al. An Updated Analysis of JULIET, a Global Pivotal Phase 2 Trial of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *EHA Learning Center*. Borchmann P. Jun 16, 2018; 214521
3. European Medicines Agency: Summary of opinion, 28 June 2018, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004090/WC500251211.pdf (Letzter Zugriff: 29.06.2018).
4. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5): 200–204.
5. American Cancer Society. What is Acute Lymphocytic Leukemia? Online verfügbar unter <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8669.00.pdf>. Letzter Zugriff am 19. Juli 2018.
6. Fardell JE, Vetsch J, Trahair T et al. Health-related quality of life of children on treatment for acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(9). DOI: 10.1002/pbc.26489.
7. Chao MP. Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-hodgkins lymphoma –novel and emerging therapies. *Cancer Manag Res* 2013; 5: 251–269.
8. Abken H. CAR-T-Zellen: Wie Designer-Immunzellen gegen den Krebs scharfgemacht werden können. *Trillium Immunologie* 2017; 1(1): 43–47.
9. Tran E, Longo DL, Urba WJ. A Milestone for CAR T Cells. *New Engl J Med* 2017; 377: 2593–2596.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800–1808.
11. Van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(1): 51–57.
12. Schuster SJ, et al. ASH 2017. Abstract 577.
13. Informationen der FDA zu Kymriah. Online verfügbar unter: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm573706.htm>. Letzter Zugriff am 22. Juli 2018.

###

Kontakte

Pia Nothing

Senior Communications Manager
External Affairs &
Communications Oncology

T +49 911 273 13712
M +49 172 654 41 46
pia.nothing@novartis.com
www.novartis.de
www.novartisoncology.de

Novartis Pharma GmbH

External Affairs & Communications Oncology
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
GERMANY

Mag. Doris Madlberger

Head External Affairs
Patient Relations &
Communications Oncology

T +49 911 273 12940
M +49 173 301 97 43
doris.madlberger@novartis.com
www.novartis.de
www.novartisoncology.de

Novartis Pharma GmbH

External Affairs & Communications Oncology
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
GERMANY

Novartis Pharma GmbH

Geschäftsführer: Dr. Sidonie Golombowski-Daffner (Vorsitzende), Ester Banque, Tobias Glück, Remo Inglin

Vorsitzender des Aufsichtsrates: Marie-France Tschudin

Sitz der Gesellschaft: Nürnberg · Registergericht: Nürnberg · HRB-Nr. 14500