

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2019年12月19日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2019年12月9日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約したもので、報道関係者の皆様に対する参考資料として提供するものです。本製品は日本国内では2019年3月に承認を取得しています。資料の内容および解釈については英語が優先されます。英語版は<https://www.novartis.com>をご参照ください。

ノバルティスの「キムリア®」、リアルワールド環境下においても、米国内患者で一貫した有効性および安全性を示す

- DLBCL 患者への有効性は、高齢者、および複数の抗がん剤前治療歴を有する患者を含む、幅広い患者集団においても、ピボタル試験と同等の結果を確認した¹⁻³
- ピボタル試験と比較し、DLBCL 患者における既知の有害事象の発現率は低く、特に、重篤なサイトカイン放出症候群（CRS）は4%、神経学的事象は5%であった¹⁻³
- ALL の小児および若年成人では、ピボタル試験と比較し、有効性は同等、安全性ではより良好な結果が得られた⁴
- 「キムリア」の安全性の特長に対する理解と、実臨床での使用経験が、外来での治療も後押しした

2019年12月9日、スイス・バーゼル発 – ノバルティスは本日、「キムリア®」（米国での製品名：Kymriah®、一般的名称 チサゲンレクルユーセル、以下「キムリア」）の米国におけるリアルワールドデータを用いた2つの解析の結果を発表しました。本製品は2つの異なる適応症を有するCAR-T細胞療法として承認されている唯一の製品です。15年計画の市販後調査データをもとに行われたこの一連の解析は、リアルワールドに拡大された患者集団におけるエビデンスにより、「キムリア」のピボタル試験の厳密性を補完しています。ピボタル試験では、r/r DLBCL（再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫）の成人患者を対象としたJULIET試験、およびr/r ALL（再発又は難治性のB細胞性急性リンパ芽球性白血病）の小児および若年成人患者を対象としたELIANA試験の追跡調査24カ月の解析を行いました。リアルワールドデータにおいても、ピボタル試験の結果と一貫した有効性・安全性が示されました。このリアルワールドデータは、2019年12月の第61回米国血液学会議（ASH）で発表されました。

このリアルワールドデータ解析の筆頭著者である、オハイオ州立大学総合がんセンター（OSUCCC – James）のSamantha Jaglowski 医師は次のように述べています。「治療経験の増加に、リアルワールドデータの裏付けが加わることにより、私を含め医師たちが『キムリア』の有効性、そしてその安全性の特長への理解をさらに深めることができました。CAR-T細胞療法に伴う支持療法を効果的に行うことで、外来でこの治療を受けることが容易になり、それによって患者さんだけでなく、病院側の経済的な負担が軽減する可能性があります^{1,7}。」

r/r DLBCL 成人患者さんを対象にした「キムリア」のリアルワールドでの治療経験

有効性

リアルワールド環境下で「キムリア」の投与を受けた患者の有効性は、JULIET 試験と同等でした。この解析では、投与後の追跡期間 3 カ月以上のアウトカムが入手可能な r/r DLBCL 患者 80 名を対象とし、全奏効率（ORR）は 58%であり、そのうち完全奏効（CR）に達した患者の割合は 40%でした。追跡調査期間の中央値は 4.5 カ月でした¹。JULIET 試験の追跡期間 24 カ月の解析では、ORR が 52%、CR は 38%（N=115）でした³。

安全性

CAR-T 細胞療法の有害事象を予測し管理することは、このような比較的新しい画期的な治療を成功させるうえで極めて重要です。今回実施した「キムリア」のリアルワールドデータの解析では（安全性解析対象集団、N=83）、グレード3以上の CRS および神経学的事象の発現率はそれぞれ 4%と 5%でした。これは、JULIET 臨床試験（安全性解析対象集団、N=115）ではそれぞれ 23%と 11%であったところ、安全性がより良好であることが示されました。なお、リアルワールドデータの解析では、CRS のグレード判定には ASTCT ガイドライン、神経学的事象には ICAN ガイドラインが用いられましたが、JULIET 試験では CRS の評価に Penn 尺度、神経学的事象に MedDRA SMQ を用いています^{1,3}。

さらに、JULIET 試験では CRS 患者の 27%にトシリズマブ、19%に副腎皮質ステロイド剤が投与されましたが、リアルワールドデータでは、CRS 患者の 20%と 4%の患者にそれぞれの薬剤が投与されました⁸。リアルワールドデータでは、一部の患者において臨床試験に比べて早い時期にトシリズマブを投与しており、CRS に対する支持療法を早期に開始することにより、グレードの高い重篤な CRS の発現率を低下させる可能性が示されました⁹。治療後に死亡した DLBCL 患者は 14 名で、いずれも疾患の増悪によるものであり、「キムリア」の有害事象に起因した死亡はありませんでした¹。

患者特性および製品特性

リアルワールドデータの解析ではパフォーマンスステータスが不良な患者が多く、平均するとこうした患者は JULIET 試験の被験者と比べて高齢で、より多くのラインの前治療を受けていました。

「キムリア」では、製品の出荷規格の一つとして細胞生存率を設定しています。「キムリア」の商用製品における細胞生存率の規格値は、米国では 80%以上に設定されています。「キムリア」が承認されている米国以外のすべての国では、細胞生

存率の規格値は 70%以上に設定されています。今回の米国でのリアルワールドデータの解析では、評価可能なデータを提供した 102 名の患者のうち 29 名は、細胞生存率が 80%未満の製品が投与されました。細胞生存率が出荷規格値未満の製品を投与された患者の有効性および安全性は、出荷規格を満たす「キムリア」を投与された患者と同等でした¹。

リアルワールドにおける r/r DLBCL に対する「キムリア」の投与を評価したこれらのデータは ASH 年次集会で口述発表されました（抄録番号 766；12 月 9 日月曜、米国東部標準時午後 3 時 30 分）。

ノバルティス オンコロジーのプレジデントである Susanne Schaffert は次のように述べています。「CAR-T 細胞療法を患者さんに提供するパイオニアとして、継続的に CAR-T 細胞療法を発展させ患者さんの未来に良い影響を与えられるよう注力していくという私たちの決意はゆるぎません。私たちは、今後、リアルワールドエビデンスの収集と共有、生産能力の拡大とテクノロジーの向上、『キムリア』をはじめとした CAR-T 細胞療法に関する臨床試験規模の拡大に取り組んでいきます」

小児および若年成人の r/r ALL 患者さんにおける「キムリア」のリアルワールドでの使用経験

ピボタル試験である ELIANA 試験と比較して、リアルワールドデータにおける有効性は同等であり、安全性は良好であることが示されました^{4,6}。小児および若年成人の r/r ALL 患者 146 名を対象として、投与後の追跡期間 3 カ月以上のアウトカムデータをもとに解析を行ったところ、CR に達した患者の割合は 85%でした。なお、ELIANA 試験 (N=79) では 82%でした。リアルワールドデータ解析の追跡調査期間の中央値は 6 カ月でした。また、この解析 (安全性解析対象集団、N=154) では、グレード 3 以上の CRS と神経学的事象の発現率はそれぞれ 14% と 8%でした。なお、ELIANA 試験では 48% と 13%でした。リアルワールドデータの解析では、CRS のグレード判定には ASTCT、神経学的事象には ICAN が用いられましたが、ELIANA 試験では CRS には Penn 尺度、神経学的事象には MedDRA SMQ が用いられました^{4,6}。

チルドレンズ・ホスピタル・オブ・フィラデルフィアのがん免疫療法プログラム・ディレクター、兼細胞医療・移植セクションチーフを務める、ペンシルベニア大学医学大学院小児科学教授 Stephan A. Grupp 医学博士は次のように述べています。

「日常診療の中で、医師がどのように『キムリア』を使用し、患者さんがこの製品に奏効している様子を目にするのは喜ばしいことです。私たちが今見ている有効性データは、かつてピボタル試験で示されたのと同様で、より広範囲な患者集団に及ぶデータです。こうしたデータを収集することによって、『キムリア』投与による有害事象への正確な理解を可能にします。」

これらの r/r ALL の小児患者を対象にした「キムリア」に関するリアルワールドデータは、ASH 年次集会でポスター発表されました（抄録番号 2619、12 月 8 日日曜、米国東部標準時午後 6 時～8 時）。

こうしたリアルワールドデータの収集は、CIBMTR[®]（国際血液・骨髄移植研究センター—全米骨髄バンク[®]/Be The Match[®]）とメディカル・カレッジ・オブ・ウィスコンシンとの共同研究）とノバルティスとが共同で、参加に同意した「キムリア」投

与患者の長期追跡調査をレジストリで行うことで実現しました。細胞生存率が 80% 未満の患者については、既定の拡大アクセスプログラム (Expanded Access Program: EAP) を通して製品が提供され、CIBMTR のレジストリに長期追跡調査記録が保存されます。世界中で「キムリア」を処方された患者の 90%が、出荷規格又は商用規格外製品の投与を受けました。

「キムリア」 (チサゲンレクルユーセル)、旧名 CTL019) 米国重要安全性情報
処方情報全文については、www.kymriah.com をご覧ください。

免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けておりますForm20-Fをご参照ください。

ノバルティスについて

ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。私たちは、医薬品のグローバルリーディングカンパニーとして、革新的な科学とデジタルテクノロジーを駆使し、医療ニーズの高い領域で変革をもたらす治療法の開発を行っており、新薬開発のために、常に世界トップクラスの研究開発費を投資しています。ノバルティスの製品は、世界中の 7 億 5 千万人以上の患者さんに届けられています。また、私たちは、ノバルティスの最新の治療法に多くの人々がアクセスできるように革新的な方法を追求しています。約 10 万 5 千人の社員が世界中のノバルティスで働いており、その国籍は約 140 カ国に及びます。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.com>

以上

参考文献

1. Jaglowski S., et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry [abstract]. In: The 61st ASH Annual Meeting.; December 7-10; Orlando, Florida.
2. Schuster S., et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. December 2018
3. Bachanova V., et. al. Correlative Analyses of Cytokine Release Syndrome and Neurological Events in Tisagenlecleucel-Treated Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients. ICML 2019 abstract #254
4. Grupp S., et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry [abstract]. In: The 61st ASH Annual Meeting.; December 7-10; Orlando, Florida.
5. Maude S., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(5):439-48
6. Grupp S., et al. Updated Analysis of the Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Acute Lymphoblastic Leukemia. 60th American Society of

Hematology Annual Meeting and Exposition. Abstract #112599.

7. Broder M., et al. Economic Burden of Neurologic Toxicities Associated with Treating Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the United States [abstract]. In: The 61th ASH Annual Meeting.; December 7-10; Orlando, Florida.
8. Schuster S., et al. Consensus Grading of Cytokine Release Syndrome (CRS) in Adult Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (r/r DLBCL) Treated with Tisagenlecleucel on the JULIET Study. Poster #4190
9. Novartis Data on file.