

## CAR-T-Therapie bb2121: Behandlung erster Myelompatienten innerhalb klinischer Studie in Deutschland gestartet

- *Erstmals in Deutschland werden Patienten in späteren Therapielinien, bei denen ein rezidiviertes oder refraktäres multiples Myelom (rrMM) vorliegt, im Rahmen einer klinischen CAR-T-Studie behandelt*
- *KarMMa (bb2121-MM-001) ist eine zulassungsrelevante Phase-2-Studie, in die Patienten an drei führenden Zentren in Deutschland aufgenommen wurden*

### Kontakt für Medienanfragen

Martin Völkl

T: +49 89 451519-230

E: [mvoelkl@celgene.com](mailto:mvoelkl@celgene.com)

[www.celgene.de](http://www.celgene.de)

**München, 14. Februar 2019** – Zum ersten Mal wurden in Deutschland Patienten, bei denen ein rezidiviertes oder refraktäres multiples Myelom (rrMM) vorliegt und die sich daher bereits in späteren Therapielinien befinden, in die Phase-2-CAR-T-Studie KarMMa (bb2121-MM-001; NCT03361748)<sup>1</sup> eingeschlossen. Die Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der neuartigen CAR-T-Zelltherapie bb2121. Das innovative Prüfpräparat wird derzeit von Celgene in Zusammenarbeit mit der Firma bluebird bio in mehreren klinischen Studien erprobt. CAR-T-Zellen stellen einen maßgeschneiderten Behandlungsansatz dar. Sie basieren auf patienteneigenen Immunzellen (T-Zellen), die dem betroffenen Patienten zuvor aus dem peripheren Blut entnommen wurden. Anschließend werden diese Immunzellen genetisch so verändert, dass sie im Fall von bb2121 Myelomzellen am Oberflächenmolekül BCMA (b cell maturation antigen) erkennen und angreifen können. Diese CAR-T-Zellen werden dem betroffenen Patienten anschließend wieder reinfundiert. In Deutschland wird die KarMMa-Studie (bb2121-MM-001) von führenden Myelomexperten am Universitätsklinikum Würzburg unter der Leitung von Prof. Dr. med. Hermann Einsele sowie an den Universitätskliniken Heidelberg (Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt) und Tübingen (Prof. Dr. med. Katja Weisel) durchgeführt. Wissenschaftler gehen davon aus, dass bb2121 vor allem für Patienten mit rrMM in späteren Therapielinien, die nahezu alle anderen Behandlungsoptionen ausgeschöpft haben, eine mögliche weiterführende Alternative darstellen könnte. Die Forschungsbemühungen rund um die CAR-T-Zelltherapie-Kandidaten von Celgene sind ein weiteres Beispiel für das anhaltende Engagement des Unternehmens im Bereich maligner hämatologischer Erkrankungen, die durch einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf gekennzeichnet sind.

„Aufgrund ihrer hohen Innovationskraft haben CAR-T-Therapien wie bb2121 das Potenzial, die Behandlung des multiplen Myeloms und anderer hämatologischer Malignome in den nächsten Jahren nachhaltig und grundlegend zu verändern“, zeigt sich Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Direktor und Leiter der Studie am Universitätsklinikum Würzburg, überzeugt. Die erstmalige Behandlung von MM-Patienten mit dem zu prüfenden CAR-T-Produkt in Deutschland stellt einen wichtigen Schritt in der weiteren klinischen Erforschung immun-

onkologischer Therapien der nächsten Generation dar. Prof. Einsele betont: „Wir haben in den vergangenen Jahrzehnten große Fortschritte in der Behandlung des multiplen Myeloms erzielt. Trotzdem bleibt die Erkrankung, insbesondere in den späteren Linien, unheilbar – mit einem hohen Bedarf für neue Behandlungsoptionen, die bei intensiv vorbehandelten Patienten, die bereits mehrere Rückfälle erlitten haben, die Tumor-gerichtete Immunfunktionen stimulieren und verstärken und bei vielen Patienten noch komplette, ja sogar molekulare Remissionen induzieren können.“

Eine mögliche Zulassung von bb2121 in den nächsten Jahren könnte einen Wendepunkt im Bereich der modernen Immunonkologie markieren und dazu beitragen, insbesondere den therapeutischen Bedarf von MM-Patienten zu decken, die bereits mehrfach und ohne nachhaltigen Erfolg vorbehandelt wurden.

## **Die KarMMa-Studie untersucht bb2121, einen vielversprechenden Anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie-Kandidaten**

bb2121 wird derzeit im Rahmen der KarMMa-Studie geprüft. Dabei handelt es sich um eine internationale, offene, einarmige, multizentrische Phase-2-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit des Anti-BCMA-CAR-T-Zellproduktes bei erwachsenen Patienten mit rrMM untersucht. Die Studienteilnehmer waren zuvor mit immunmodulierenden Substanzen (IMiDs<sup>®</sup>) wie Lenalidomid oder Pomalidomid, mit Proteasominhibitoren und einer Anti-CD38-Antikörpertherapie behandelt worden und hatten unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt.

Insgesamt ist die Studie in drei Phasen gegliedert: In der Vorbereitungsphase werden die Patienten zunächst untersucht und anschließend einer Leukapherese unterzogen. Die eigentliche Behandlungsphase startet mindestens 27 Tage später und umfasst eine chemotherapeutische Lymphodepletion. Darauf folgt das Infundieren der modifizierten und expandierten CAR-T-Zellen.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Gesamtansprechrates (ORR) definiert; die sekundären Endpunkte umfassen unter anderem das progressionsfreie Überleben (PFS), die Ansprechdauer (DOR), das Gesamtüberleben (OS) und nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) sowie aus Patientensicht bewertete Parameter wie die Lebensqualität (QOL). In der Follow-up-Phase werden die Patienten mindestens über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zur Krankheitsprogression unter paralleler Erhebung verschiedener klinischer Aspekte beobachtet. Die Rekrutierung aller in der Studie eingeschlossenen Patienten ist bereits abgeschlossen.

Bei der letzten Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Juni 2018 wurden positive Daten aus einer Phase-1-Studie zu bb2121 präsentiert. Sie zeigten hohe und langanhaltende Ansprechrates und ein medianes progressionsfreies Überleben von fast einem Jahr (PFS: 11,8 Monate; n = 18, Dosis-Eskalationsteil der Studie) in der bereits stark vorbehandelten Patientenpopulation, während keine schwere Neurotoxizität und überwiegend milde Zytokinfreisetzungssyndrome in dieser Gruppe beobachtet wurden.<sup>2</sup> Die anhaltend hohen Ansprechrates und negativen MRD-Befunde unterstreichen, welche Rolle BCMA als vielversprechender Ansatzpunkt zukünftig in der Behandlung dieser unheilbaren Erkrankung spielen könnte.

bb2121 ist ein Prüfpräparat und derzeit noch in keinem Land und für keine Indikation zugelassen.

## **Celgene und das Potenzial der Zelltherapien**

Celgenes Motivation ist es, mit CAR-T-Zelltherapien zunächst Patienten in späteren Therapielinien, denen kaum noch Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, eine zusätzliche, vielversprechende Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen. Dies würde einen weiteren wichtigen Meilenstein in der Therapie hämatologischer Malignome markieren, speziell im Bereich MM. Es wäre eine logische und konsequente Fortführung dessen, was Celgene mit der Entwicklung der IMiDs<sup>®</sup> (wie Lenalidomid und Pomalidomid), die heute das tragende Gerüst der Myelomtherapie bilden, begonnen hat.

Das Unternehmen blickt auf eine lange Erfolgsgeschichte in der Behandlung verschiedener Blutkrebsarten zurück und verfügt über langjährige Erfahrung im Bereich zellulärer Therapien. Abgesehen von bb2121 erforscht Celgene weitere CAR-T-Zelltherapien: Gemeinsam mit bluebird bio arbeitet das Unternehmen an einem Anti-BCMA-CAR-T-Programm (bb21217) der nächsten Generation.<sup>3</sup> Des Weiteren wird der Einsatz des CAR-T-Produkts JCAR017 beim rezidivierten/refraktären B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL) und chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) untersucht. Die Weichen sind somit gestellt, damit Celgene in Zukunft eine Schlüsselrolle im Bereich CAR-T-Therapien einnehmen wird.

\*\*\*

## **Celgenes Engagement in der Hämatologie**

Die Vision von Celgene ist es, innovative Behandlungen für Patienten mit Erkrankungen zu entwickeln, für die ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Daher investiert Celgene seit Jahren regelmäßig mehr als 30 Prozent seines Umsatzes in Forschung und Entwicklung. Das ist mehr als doppelt so viel wie der Industriedurchschnitt. Seit der Gründung fokussiert sich das Unternehmen auf die Therapie hämatologischer Erkrankungen und hat dabei in der Behandlung des multiplen Myeloms neue Wege beschritten. In diesem Bereich hat Celgene zu bedeutenden medizinischen Fortschritten beigetragen: Durch die Entwicklung der IMiDs<sup>®</sup> konnte die Fünf-Jahre-Überlebensrate bei betroffenen Patienten um über 50 % erhöht werden.<sup>4</sup>

Die führende Rolle in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen fußt maßgeblich auf Entwicklungen im Geschäftsbereich Celgene Cellular Therapeutics sowie auf Celgenes langjähriger Erfahrung, starken Partnerschaften (z. B. mit bluebird bio) und strategischen Geschäftsentscheidungen. Mit dem Erwerb von Juno Therapeutics im Jahr 2018 hat Celgene sein Produktportfolio im Bereich der zellulären Therapien entscheidend erweitert. Celgene ist dadurch in der Lage, das Potenzial neuer Therapieansätze voll auszuschöpfen und neue Wege für die Behandlung von Krebserkrankungen zu ebnen, die durch ihre „immune-escape-Mechanismen“ für das Immunsystem teilweise nur schwer zugänglich sind.<sup>5, 6, 7</sup>

## **Über CAR-T-Zelltherapien**

CAR-T-Zelltherapien sind eine neue Art von Krebsimmuntherapie, die patienteneigene T-Zellen nutzt: Dem Patienten werden T-Zellen entnommen und *in vitro* so modifiziert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. CAR-T-Zellen erkennen dann bestimmte Strukturen auf der Oberfläche von Krebszellen, sodass die veränderten Immunzellen nach Reinfusion maligne Antigen-spezifische Zellen im Körper bekämpfen. Das stellt einen neuartigen Ansatz in der Behandlung von verschiedenen, insbesondere hämatologischen

Krebserkrankungen dar. Jede Therapie ist speziell auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten, was die CAR-T-Zelltherapie zu einer bedeutenden Innovation im Bereich personalisierter Medizin macht. Sie kann vor allem für Patienten, deren therapeutische Möglichkeiten bereits ausgeschöpft sind, eine wichtige zusätzliche Behandlungsoption darstellen.

## Über Celgene

Celgene ist ein weltweit agierendes Biopharmazieunternehmen. Die Celgene Corporation wurde 1986 im US-Bundesstaat New Jersey gegründet. Der Fokus des Unternehmens liegt auf der Erforschung, Entwicklung und Vermarktung innovativer Therapien zur Behandlung hämatologischer, onkologischer und schwerer Immun- und Entzündungserkrankungen. Celgene investiert jährlich mehr als 30 Prozent seiner Umsätze in Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten, um mit neuen Therapieoptionen dazu beizutragen, dass Patientinnen und Patienten länger, besser und produktiver leben können. Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Celgene GmbH unter [www.celgene.de](http://www.celgene.de).

---

<sup>1</sup> Studienreferenz NCT03361748: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03361748> (letzter Zugriff: Januar 2019).

<sup>2</sup> Raje N. et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Jahrestagung, Juni 2018, Abstract #8007.

<sup>3</sup> Studienreferenz NCT032742219: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03274219> (letzter Zugriff: Januar 2019).

<sup>4</sup> Kumar SK, et al. Blood. 2008;111:2516–2520.

<sup>5</sup> Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Informationen aus BfArM und PEI, Neue Entwicklung in der Onkologie: CAR-T-Zelltherapie, Ausgabe 4, Dezember 2017.

<sup>6</sup> Hartmann J, et al. EMBO Mol Med 2017;9:1183–1197.

<sup>7</sup> Maus MV, et al. Blood 2014;123:2625–2635.