



Arzneimittelzulassung im Bereich seltener Erkrankungen

Die regulatorische Perspektive

Dr. Martina Schüßler-Lenz

Klinische Assessorin

Abteilung Hämatologie, Gen- und Zelltherapie

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Federal Institute for Vaccines and Biomedicines



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

Paul-Ehrlich-Institut



Disclaimer

Die in dieser Präsentation geäußerten Ansichten sind die persönlichen Ansichten des bzw. der Präsentierenden. Sie dürfen nicht als Auffassung des Paul-Ehrlich-Instituts verstanden oder zitiert werden. Der bzw. die Präsentierende hat keine Fördermittel oder Zuschüsse erhalten, weder von Unternehmen noch von Verbänden, die Unternehmen vertreten.

Die Vervielfältigung und Verbreitung von Informationen und Daten dieser Präsentation (Text, Bild, Grafik) sind ohne vorherige schriftliche Zustimmung des Präsentierenden sowie des Referats Medien- und Öffentlichkeitsarbeit des Paul-Ehrlich-Instituts (presse@pei.de) untersagt. Dies gilt auch für die auszugsweise Vervielfältigung und Verbreitung. Eine Haftung für die Aktualität und Vollständigkeit der zur Verfügung gestellten Informationen wird nicht übernommen.

Neue Behandlungsmöglichkeiten für seltene Erkrankungen

Gentherapie, EU Zulassungen seit 2018

<i>Ex vivo</i> genetisch modifizierte Zellen			
T-cells	(Shortened) Indication	Approval	OD
Kymriah®	B-ALL, NHL subtype	MA	✓
Yescarta®	NHL subtype	MA	✓
Tecartus®	B-ALL, NHL subtype	cMA	✓
Abecma®	NHL multiple myeloma	cMA	✓
Breyanzi®	NHL subtypes	MA	✓
Carvykti®	NHL multiple myeloma	cMA	✓
CD34+ cells			
Zynteglo®	β-thalassaemia	cMA	✓
Skysona®	Adrenoleukodystrophy	MA	✓
Libmeldy®	Metachromatic LD	MA	✓

<i>In vivo</i> Gentherapie			
rAAV vector	(Shortened) Indication	Approval	OD
Luxturna®	Retinal dystrophy	MA	✓
Zolgensma®	Spinal muscular atrophy	cMA	✓
Upstaza®	AADC deficiency	Exceptional	✓
Roctavian®	Haemophilia A	cMA	✓
Hemgenix®	Haemophilia B	cMA	✓

Marketing authorisations	n=14	Bedingte Zulassung
Orphan designations	n=14,	
Conditional MA (cMA)	n=7	
Full MA	n=6	
exceptional circumstance	n=1	

Arzneimittelzulassung im Bereich seltener Erkrankungen

Die regulatorische Perspektive

- Gen-und Zelltherapien für Patienten mit seltenen Erkrankungen
- Evidenz bei Zulassung
- Standardzulassung, bedingte Zulassung
- Klinische Daten nach Zulassung

Rechtsrahmen und Regulation von Gen- und Zelltherapien

Neuartige Therapien, Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)

ATMP Verordnung (EC) No1394/2007

- ATMPs sind Arzneimittel basierend auf Zellen, Geweben, rekombinanten Nucleinsäuren
- Heterogen, spezifische Betrachtungen in der Zulassung
- Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit, Sicherheit wie für andere Arzneimittel
- Bewertung bei Zulassung im Ausschuß für neuartige Therapien (CAT, EMA)

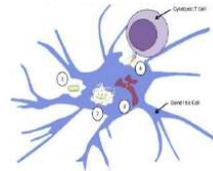
Gentherapeutika



→ Rekombinante Nucleinsäure

AAV Vektoren, genetisch modifizierte Zellen wie CAR-T-Zellen

Somatische Zelltherapeutika



→ Pharmako-immunologisch...

Expandierte allogene mesenchymale Stammzellen, Therapie von Analfisteln

biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

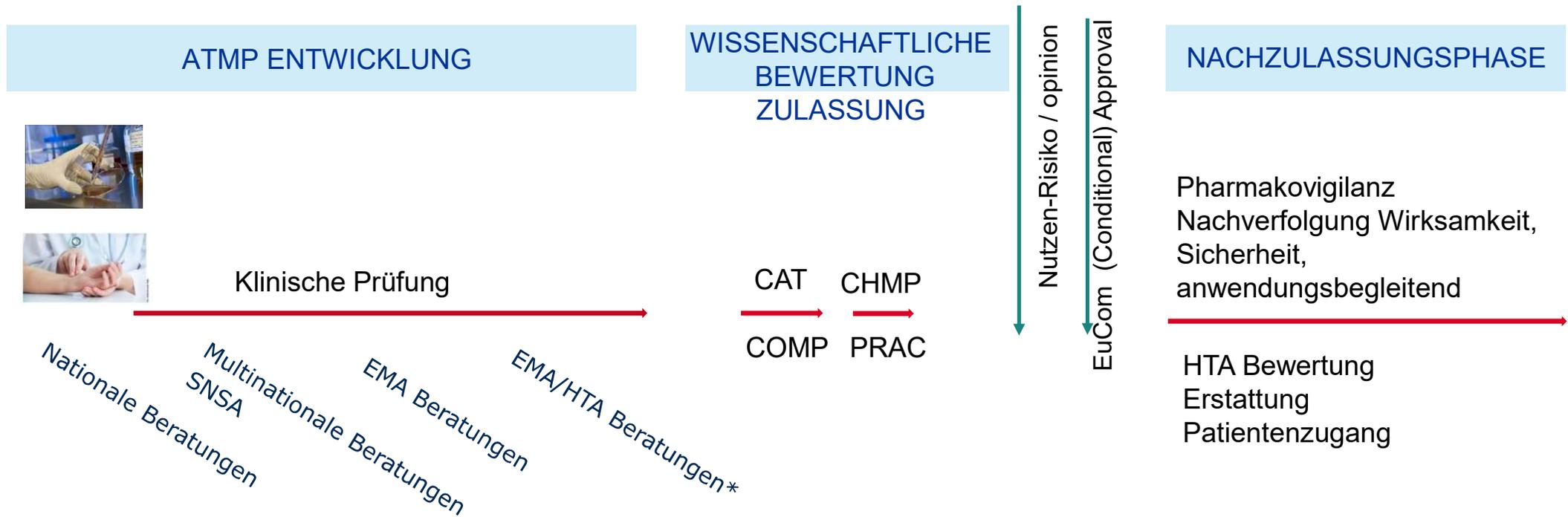


→ Regeneration, Ersatz

Kultivierte, expandierte Chondrozyten
Regeneration von Knorpeldefekten

ATMP

Lebenszyklus und Ankunft in der Versorgung



Wissenschaftliche Bewertung für Genehmigung/Zulassung durch Experten der nationalen Arzneimittelbehörden

CAT: Committee for Advanced Therapies
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
COMP: Committee for Orphan Medicinal Products

Orphan Regulation in the EU

Designation criteria

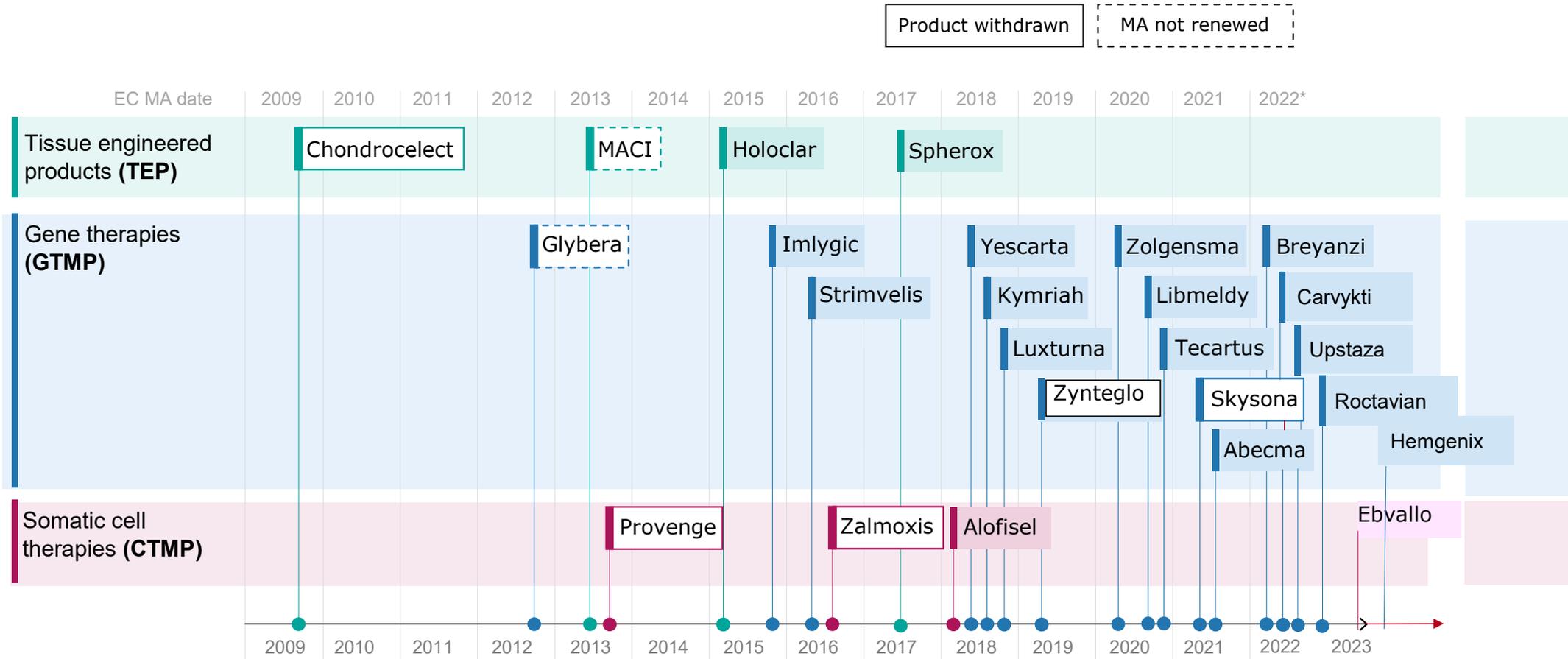
- RARITY (prevalence) / RETURN OF INVESTMENT (Art 3.1 (a) of 141/2000)
 - Medical condition affecting not more than 5 in 10,000 in the Community (around 250,000 people)
 - Without incentives it is unlikely that the marketing of the product would generate sufficient return to justify the necessary investment
- SERIOUSNESS
 - Life –threatening or chronically debilitating
- ALTERNATIVE METHODS AUTHORISED (Art 3.1(b)of 141/2000)
 - If satisfactory method exist the sponsor should establish that the product will be of significant benefit
- Incentives
 - 10-year market exclusivity (+ 2 if paediatric). Protection against **similar** products (principle molecular structure, MOA, indication)
 - Other products for the same disease may be marketed!

Aufgaben im „European medicines regulatory network“

Bewertung - Koordination

- Assessoren/Teams der nationalen Arzneimittelbehörden
 - Beratung national (Innovationsbüro), EMA scientific advice, EMA/HTA parallele Beratungen
 - Bewertung klinischer Prüfungen (EMA Portal-> CTIS-> BfArM/PEI)
 - Gutachter von Zulassungsverfahren in EMA Ausschüssen (Rapporteure), CHMP, CAT, PRAC...-> Fachinformation, Auflagen bei Zulassung: risikominimierende Maßnahmen, Qualifizierung Therapiezentren, Folgestudien
 - Austausch zu Arzneimitteln mit HTAs, in EMA Konferenzen mit FDA, PMDA, Health Canada ...
- Europäische Arzneimittelagentur EMA
 - Organisation und Koordination aller EU Teams
 - Arbeitsgruppen wie scientific advice working party (SAWP)
 - EMA-HTA Austausch
 - Ausschüsse CHMP, CAT etc
 - Organisation und Koordination von externen Experten, Ärzten, Patientenvertretern
 - Scientific Advisory und ad-hoc Expertengruppen
 - Aufsetzen und Verbesserung von EU-Portal/CTIS für klinische Prüfungen
 - Organisation von stakeholder meetings...

In der EU zugelassene ATMPs, 11/2023

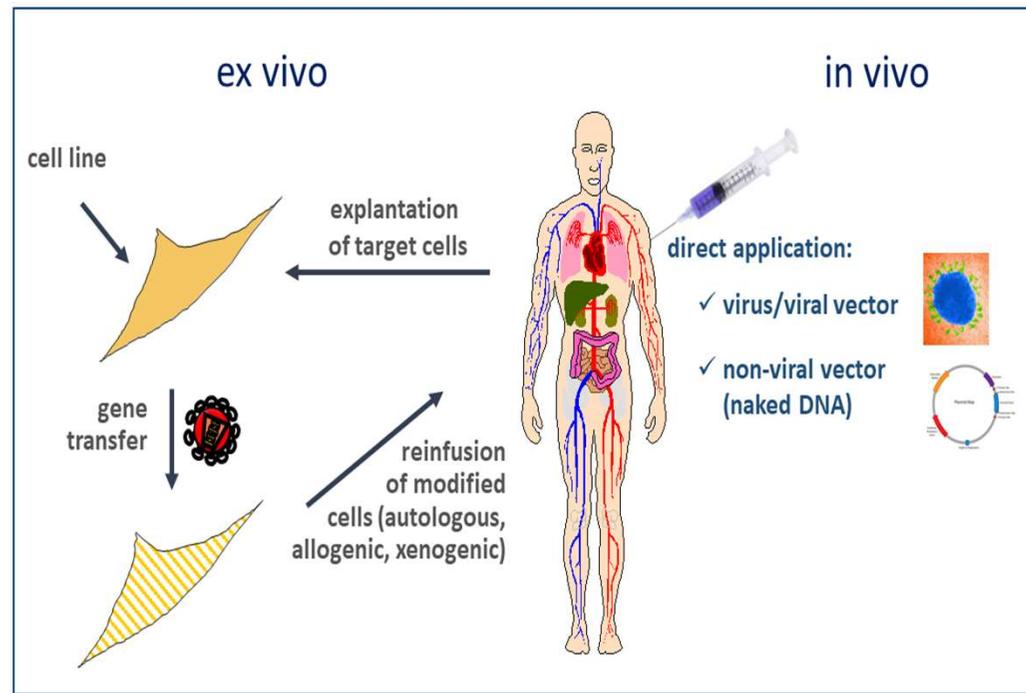


<https://www.EMA+ATMP+quarterly+report>

Prinzipien der Gentherapie

Zellbasierte Gentherapeutika

- Genetische Modifikation ex vivo
- integrierende lentivirale Vektoren
- CRISPR/Cas-System
- T-Lymphozyten, CART Zellen
- **Adaptive Immuntherapie**
- CD34+ Stammzellen
- **Korrektur Gendefekt**



„Off the shelf“ Gentherapeutika

- Übertragung des Gens in vivo
- rekombinante adeno-assoziierte virale (rAAV) Vektoren
- **Korrektur Gendefekt**

Evidenz bei Zulassung von ATMPs

Randomisierte, kontrollierte Studien und ITT Prinzip



12 November 2020
EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - corr
Committee for Advanced Therapies (CAT)

Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells

- “The design of the confirmatory study should follow a randomized controlled design, comparing CAR-T cell treatment to a reference regimen, unless otherwise justified.”
- “The randomized controlled trial design should preferably be followed when appropriate also in such cases where late stage refractory disease settings are targeted or where reference therapies are not available (...). In such cases comparison to best care or treatment based on investigator’s choice may provide the most convincing evidence of efficacy and is preferred over single arm trials, when appropriate.”
- “In planning for main efficacy trials, whether randomised or not, care should be taken to adhere to the intention-to-treat (ITT) principle in assessing efficacy, and in defining the ITT population as all patients enrolled with the intention to initiate treatment, e.g. who have been randomized in a randomized controlled trial or who have signed informed consent in a single-arm trial should be included in the primary efficacy analysis.”
- International Conference of Harmonisation Guidelines
- EMA, FDA guidelines

[EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 – corr](#), Annex I: Special clinical considerations on CAR-T-cells in haemato-oncology

CART-Zell Gentherapie Von der Apherese zur Infusion

EU Studien-
Behandlungszentrum



Herstellung
US/EU



EU Studien -
Behandlungszentrum

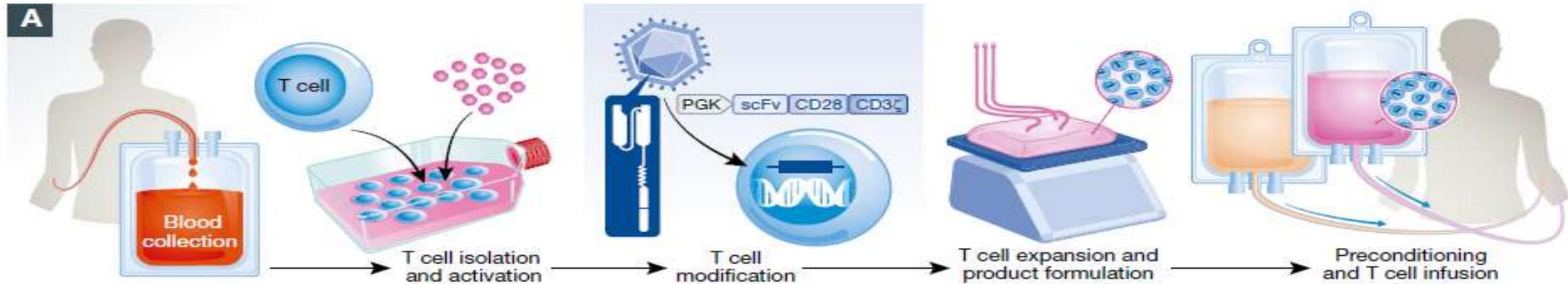
Transport
Einfrieren/Auftauen

Transport
Einfrieren/Auftauen

Apherese

Lymphodepletion/
Conditioning

Infusion

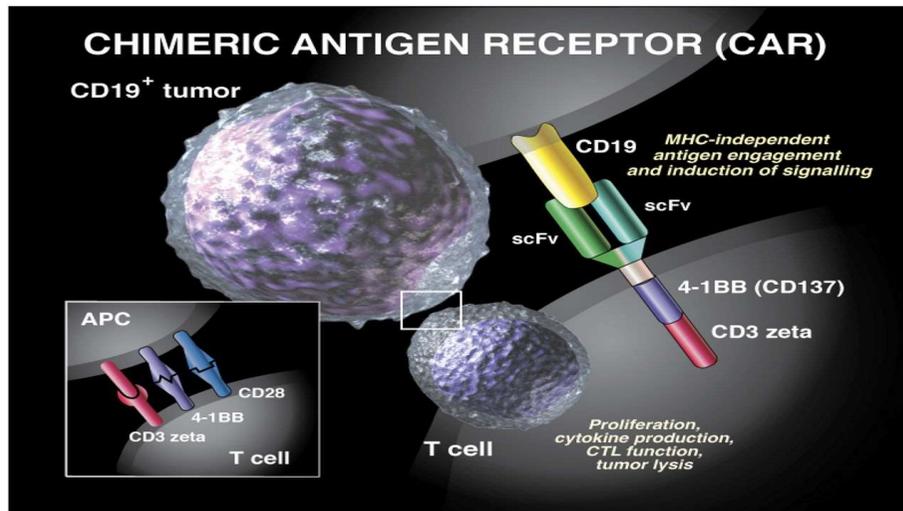


Hartmann J, Schüßler-Lenz M, Bondanza A, Buchholz CJ, *EMBO Mol Med*, 8 2017.

Martina Schüßler-Lenz, PEI

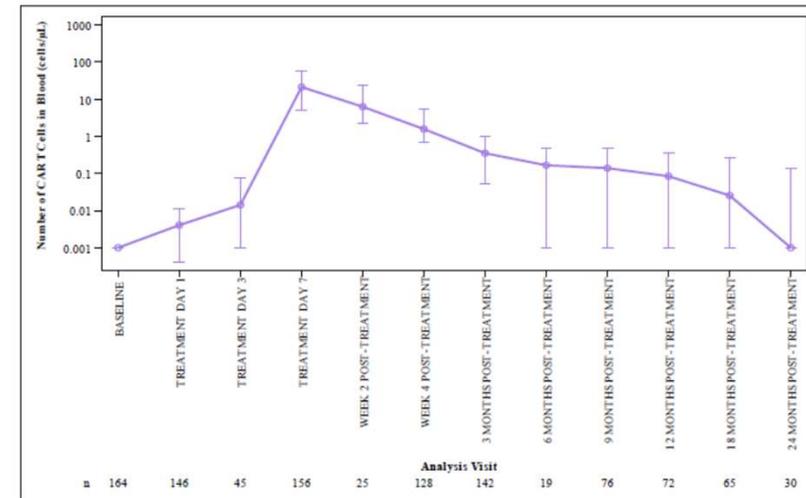
CART-Zell Gentherapie als „living drug“

Therapieprinzip und Pharmakokinetik



Maude SL et al. Blood 2015;125:4017-4023

- Bindung an tumorspezifisches Antigen CD19
- Proliferation, Zytokinsekretion
- MHC-unabhängige Lyse von Lymphomzellen



Tag 1 ↑ Tag 8 ↑ Median number of Anti-CD19 CAR T cells in blood over time. EPAR Yescarta September 2022

- Pharmakinetik nach i.v. Gabe
- In-vivo Expansion, Persistenz
- 162 Patienten, ZUMA-7 klinische Prüfung
- Nach 24 Monaten in 12/30 Patienten nachweisbare anti-CD19 CART Zellen

Klinische Evidenz bei Zulassung CART-Zell Gentherapeutika

Axicabtagen ciloleucel, Yescarta

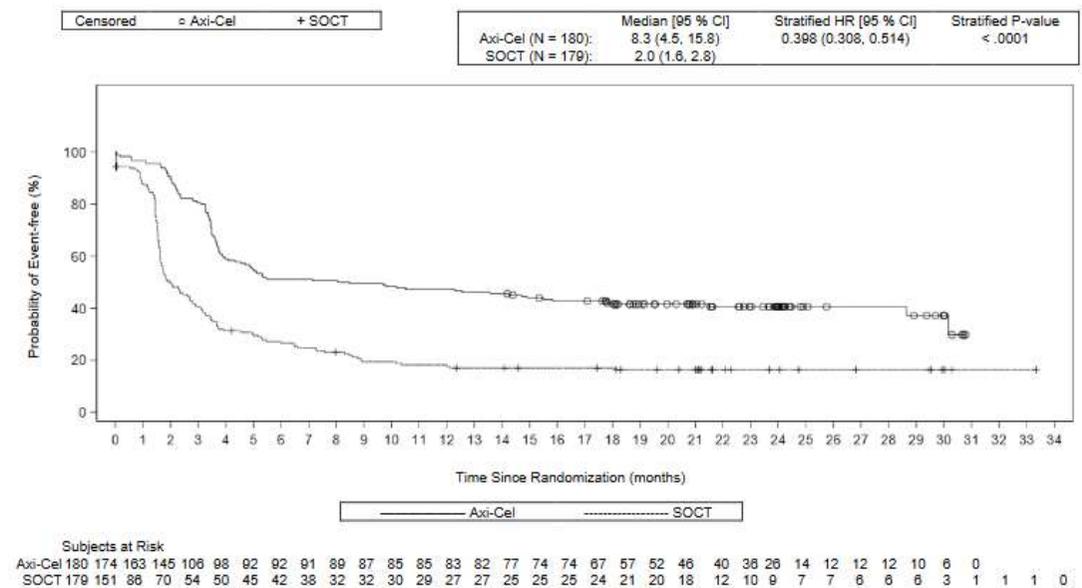
- Immuntherapie mit genetisch modifizierten, autologen CART-Zellen, gegen CD19 gerichtet (B-Lymphozyten)
- Randomisierte, offene, multizentrische Phase III klinische Prüfung (ZUMA-7), Randomisierung von 359 Patienten im Verhältnis 1:1
- Einzelinfusion von Yescarta oder Standardbehandlung Chemoimmuntherapie-Hochdosistherapie-ASCT
- Primärer Endpunkt ereignisfreies Überleben

Indikationserweiterung 2022

- Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), rezidiert oder refraktär innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie
- Erstzulassung 2018: einarmige klinische Prüfung mit externer Kontrollgruppe, Patienten nach 2 oder mehr Therapielinien

Yescarta RCT

Figure 1. Kaplan-Meier Plot of Event-Free Survival in ZUMA-7



EPAR Yescarta, EMA

Klinische Evidenz bei Zulassung Ex-vivo CD34+ genetisch modifizierte Stammzellen

Beispiel Strimvelis, Libmeldy

Genetische Erkrankungen

- Schwerer kombinierter Immundefekt ADA-SCID
- Metachromatische Leukodystrophie

Therapeutisches Prinzip

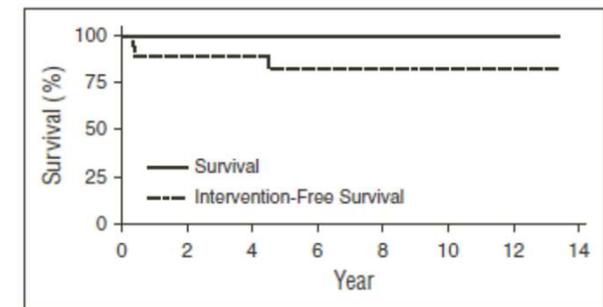
- Genetisch veränderte Zellen siedeln sich im Knochenmark an. Vorausgehendes Verfahren wie bei Stammzelltransplantation.
- Ersatz der defekten Immunzellen durch funktionsfähige Immunzellen (Strimvelis, Behandlungszentrum in Italien)
- Genetisch veränderte Zellen wandern ins Zentralnervensystem ein, produzieren und sezernieren das fehlende Enzym (Libmeldy)

Voraussetzungen

- Diagnostik, Neugeborenenenscreening, qualifizierte Therapiezentren, Langzeit-Monitoring, Register

Zulassungsstudie Strimvelis 2016

- Offen, einarmig /single arm trial SAT
- 18 Kinder, medianes Alter 1.5 Jahre bei Behandlung
- Immunrekonstruktion bei allen Patienten, 7 Jahre mediane Nachverfolgung, externe Kontrollgruppe
- 35/35 Patienten leben mit bis zu 21 Jahre Nachverfolgung



Source: Cicalese et al, Blood, 2016

Klinische Evidenz bei Zulassung rAAV Gentherapeutika

Hämophilie A

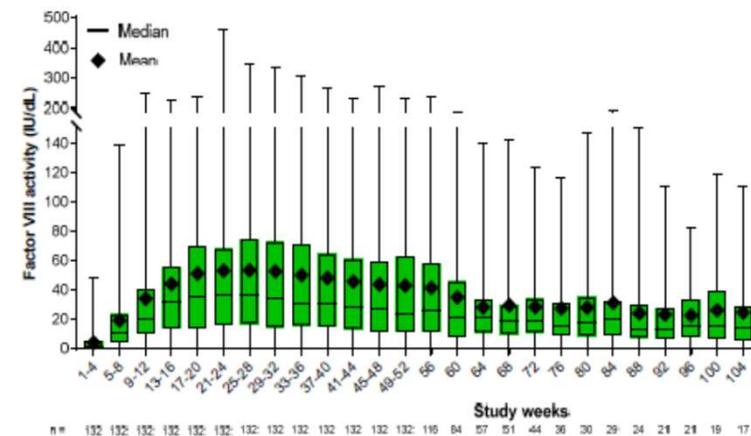
- Angeborener Faktor FVIII Mangel

Therapeutisches Prinzip

- Apathogener, nicht replizierender adeno-assoziiertes viraler Vektor
- rAAV5 mit Faktor FVIII Transgen i.v.-> Zielorgan Leber
- Leberzellen bilden Faktor FVIII
- Überführung schwere in milde Hämophilie
- Dauer der Expression abhängig vom Verbleib in Hepatozyten (episomal, nicht integriert)
 - Funktion von Wachstum/Turnover des Zielorgans, Alter, immunologischen, nicht-immunologischen Faktoren

Valoctogene roxaparvovec – Roctavian, SAT

- Phase III, 134 erwachsene Patienten (ITT), schwere Hämophilie < 1 IE/dl Faktor FVIII
- Intra-individueller Vergleich vor – nach Gabe (run-in phase)
- Endogene Faktor FVIII Aktivität, Blutungen → Woche 104
- Dauer/Anhalten der Wirkung: > 2 Jahre nicht belegt für Gesamtpopulation



Einbindung von Patienten-und Ärztevertretern

Nutzen-Risiko-Bewertung bei Zulassung

Ad-hoc expert group (AHEG) Hämophilie Gentherapie

Rationale

- Erste Gentherapie in Indikation Hämophilie
- Potenzieller Paradigmenwechsel in der Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie
- Unter Betrachtung vorhandener Behandlungsoptionen
 - Beitrag der Gentherapie
 - Unsicherheiten, fehlende Langzeitdaten, Hepatotoxizität
 - Lebensqualität

Ergebnis

- Verzicht auf Faktor FVIII Ersatz hat große Bedeutung für bestimmte Patienten, spezifische Lebenssituationen
- Relevante klinische Daten, “shared decision making” Arzt-Patient
- Schwere Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).

Klinische Entwicklung von ATMPs

Globale Entwicklungsprogramme

Yescarta, DLBCL > 2 Therapielinien

- 2014 EU Designation Orphan medicinal product
- 2015 Start ZUMA-1 klinische Prüfung, Phase I/II
- Zentren in USA, Israel
- Abschluss Phase I und II
- Wissenschaftliche Beratungen FDA, EMA
- 2016 Aufnahme in EMA Priority Medicines Schema
- 2016/17 Einreichung/Genehmigung Phase II Deutschland 3. Kohorte
- 7/2017 Einreichung EMA Zulassungsdossier
- 10/2017 Zulassung FDA
- 6/2018 positive Nutzen/Risikobewertung CAT/CHMP
- 8/2018 Zulassung EU Kommission

Roctavian, Hämophilie A

- 2016 EU Designation Orphan medicinal product
- 2017 Start Phase III pivotale klinische Prüfung (CTA) USA
- 2017 FDA Breakthrough therapy designation
- 2017 Aufnahme in EMA Priority Medicines Schema
- Wissenschaftliche Beratungen FDA, EMA
- Erweiterung Studienzentren Südafrika, UK, Frankreich....
- 2018/19 Einreichung/Genehmigung CTA Deutschland
- 7/2021 Einreichung EMA Zulassungsdossier
- 6/2022 positive Nutzen/Risikobewertung CAT/CHMP
- 8/2022 bedingte Zulassung EU Kommission
- 6/2023 Zulassung FDA

Der Anteil von europäischen Studienteilnehmern in EMA Zulassungsstudien < 20%

Klinische Evidenz bei Zulassung in der EU

Comprehensiveness

- Standard-Zulassung (MA) und bedingte Zulassung, „conditional marketing authorisation (CMA)“
- Bedingte Zulassung, Verordnung (EC) No 507/2006
 - Für seltene Erkrankungen, schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen
 - Positives Nutzen-Risiko-Verhältnis
 - Kein vollständiges Datenpaket bei Zulassung (non-comprehensive)-> nach Zulassung ergänzen als specific obligation
 - Jährliche Erneuerung der Zulassung bis „specific obligations“ erfüllt sind

Comprehensiveness criteria D80 overview, section 5.7.3

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. <i>Quality of evidence including feasibility</i>2. <i>Efficacy: precision of effect size</i>3. <i>Efficacy: clinical meaningfulness of the endpoint</i>4. <i>Efficacy: duration of efficacy</i>5. <i>Safety: exposure</i> | <ol style="list-style-type: none">6. <i>Safety: length of follow-up</i>7. <i>Target population vs study population</i>8. <i>Pharmacological rationale</i>9. <i>Natural history/ course of the disease</i> |
|--|--|

➤ Einarmige Studien sind nicht per se non - comprehensive

rAAV-basierte Gentherapie

(Un-)vollständige klinische Evidenz - bedingte Zulassung

Erwartung einer lang anhaltenden Korrektur des Gendefektes nach einmaliger Gabe

- Unsicherheiten
 - Transgenexpression/Wirksamkeit jenseits von 2 Jahren
 - Auswirkungen von vorbestehenden anti-AAV Antikörpern auf Wirksamkeit
 - Immunsuppressives Regime (Kortikosteroide) bei Anstieg der Leberenzyme
- **Specific Obligations** mit Zulassung als Auflagen, um **spezifische** Fragen zu adressieren
 - Laufende oder neu aufzusetzende **klinische Prüfungen**
 - (Beobachtungsstudien, Real word data)

—————→ Vollständige Daten → Zulassung

Getrennt zu betrachten von

- **Post-authorisation conditions** zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit, anwendungsbegleitend

Wirksamkeit und Sicherheit von ATMPs unter Alltagsbedingungen

Anwendungsbegleitend nach Zulassung

Mit Zulassung angeordnete Studien

- Post-authorisation safety studies (PASS), Unbedenklichkeitsstudie, individuelle Nachverfolgung bis zu 15 Jahren (Insertionsmutagenese, Karzinogenese)
- Post-authorisation efficacy studies (PAES), Wirksamkeitsstudie
- Nicht-interventionelle „Studien“ , keine „klinische Prüfung“*
 - Genehmigung Studienprotokoll durch CAT, CHMP, PRAC
 - Anzeigepflicht national
- EU/US/globale (nationale) Krankheitsregister als Datenquelle möglich - Empfehlungen, keine Vorgaben

Regulatorische Grundlage Art. 14, ATMP Verordnung

- erläutert der Antragsteller in seinem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen ausführlich die Maßnahmen, die er vorgesehen hat, um die Nachbeobachtung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien zu gewährleisten.

Wirksamkeit und Sicherheit von ATMPs unter Alltagsbedingungen

Mit Zulassung angeordnete Studien

Beispiele

CART-Zell Gentherapie

- PAES: ...to further evaluate the efficacy and safety of Kymriahthe applicant should conduct and submit a study based on data from a disease registry in acute leukemia patients
- submit the results of study CCTL019H2301 – open-label, Phase III study of Kymriah -> **zusätzliche Daten aus laufender klinischer Prüfung**

Gentherapie für β -Thalassämie als Alternative zur Stammzelltransplantation

- MAH should conduct and submit the results of a study based on data from a product registry (REG-501) and use data on patients treated with transfusions and/or HLA-matched allogeneic **HSCT treated patients** from an established European registry (EBMT) as a comparator group-> **vergleichende nicht-interventionelle PAES (eher selten)**

Gentherapie Hämophilie

- MAH should conduct and submit the final results of the study 270-801, a Retrospective Cohort Study of patients treated with valoctocogene roxaparovec based on data from a registry, according to an agreed protocol. Due date 2044. -> **Typische PAES, Datensammlung auf Basis v. World Federation of Hemophilia Gene Therapy Registry (WFH GTR), 720 Patienten weltweit***.

*<https://www.encepp.eu/structure/index.shtml>.

Die europäische Registerlandschaft

Hämophilie

Erwartung

- Register
- ... ermöglichen längere Nachverfolgung von Patienten als klinische Prüfungen
- Unterstützen "post license evidence generation"
 - Dauer der Wirkung
 - ATMP-spezifische Sicherheitssignale
 - Einbettung in andere Behandlungen
 - Comparative effectiveness
- Generieren Wissen über innovative Therapien -> Forschung und Versorgung

Erfahrung

- Unübersichtliche, fragmentierte EU Registerlandschaft
- Schwer nutzbar für Gentherapeutika
 - Datenfelder, Datenqualität
- Interoperabilität, Harmonisierung, Finanzierung, wem gehören Daten...



Nationale Hämophilieregister.
Aus Keipert et al. Clin Pharmacol Ther 2015

Arzneimittelzulassung im Bereich seltener Erkrankungen

Die regulatorische Perspektive

- ATMPs bieten neue, an der genetischen Grundursache angreifende Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit seltenen Erkrankungen.
- Grundlage der Zulassung ist die positive Nutzen/Risikobewertung.
- Die Anforderungen bei Zulassung entsprechen denen von anderen Arzneimitteln unter besonderer Betrachtung spezifischer Merkmale von ATMPs.
- Der Wirkmechanismus von Gentherapeutika und die kausale Zuordnung des Therapieeffektes sind Eigenschaften, die eine positive Nutzen-Risikobewertungen auf Basis von einarmigen klinischen Prüfungen ermöglichen.
- Die klinische Entwicklung von in der EU zugelassenen ATMPs erfolgt vorwiegend in den USA und folgt internationalen (ICH) und EU Leitlinien.
- Vertreter von Patientenorganisationen werden in die Zulassungsverfahren eingebunden.
- Der Nachzulassungsphase kommt bei ATMPs eine besondere Bedeutung zu.
- Mit Zulassung angeordnete PASS und PAES Studien nutzen EU, US, globale und nationale Register.
- EU-weiter Zugang der Patienten zu ATMPs und EU-weite Register guter Qualität wären geeignet, um Erkenntnisse für die Versorgung zu schaffen und Forschung zu unterstützen*aber das ist ein anderes Thema.*



Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the German Federal Ministry of Health.

VIELEN DANK
FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

Klinische Evidenz bei Zulassung CART-Zell Gentherapeutika

Axicabtagen ciloleucel, Yescarta

- Einarmige Phase 2 klinische Prüfung ZUMA-1 (single arm trial SAT)*
- 111 Patienten eingeschlossen (ITT), 101 behandelt (mITT)
- Primärer Endpunkt Remissionsrate ORR, externe Kontrollgruppe Scholar-1
- Rolle der Real World Daten (RWD)
 - SAT Daten kontextualisieren
 - Interpretation von klinisch relevanten Effekten

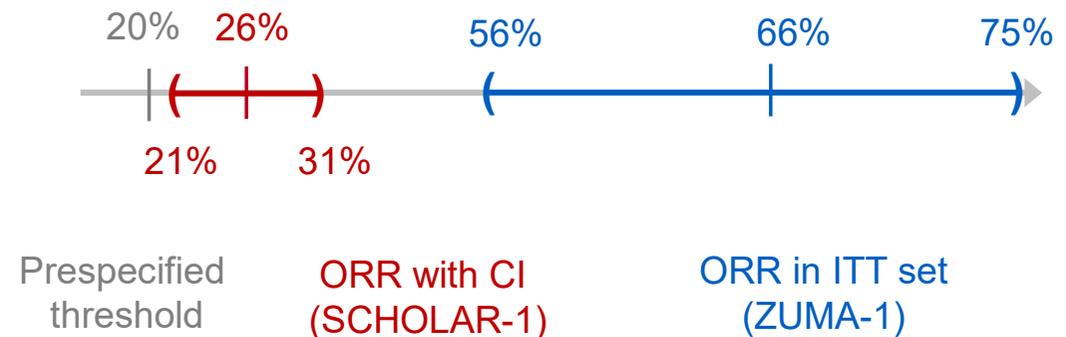
Zulassung 2018

- Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und Subgruppen nach 2 oder mehr Therapielinien

*EMA Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorisation

Yescarta SAT

Sketch of results



Im Zulassungsverfahren**

- “Worst case” Analyse der externen Daten
- Analyse der Rohdaten von ZUMA-1

**Papadouli et al. (2020), EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta)
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0646>