

# **ATMP Studienproposal von der Idee bis zum Ziel**

## **am Beispiel der PhotoCAR Studie**

**Leipzig, 17.03.2023**

**Vladan Vučinić**

**Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Leipzig AÖR**

# ATMPs

☞ Erstzulassung in EU 1998

☞ bis 2012:

- **Chondroselect<sup>®</sup>** - TPE (ex-vivo autologe Knorpelzellen)
- **Glybera<sup>®</sup>** - Gentherapeutikum auf Basis von adenoassoziierten Viren (Lipoprotein-Lipase-Defizienz)

☞ langwieriger und kostenintensiver Weg von der Entwicklung zur Therapie

☞ (Unterfinanzierung der Universitätsmedizin...)

# CAR-T-Zell-Therapien - Zulassungen (Stand März 2023)

Wirkstoff	Handelsname	Ziel Ag	Erkrankung	Patienten-Population
Tisagenlecleucel	Kymriah®	CD19	Vorläufer B-ALL	Kinder und junge Erwachsene (≤25 Jahre)
			DLBCL	Erwachsene (≥3. Linie)
			FL	Erwachsene (≥3. Linie)
Axicabtagene autoleucel	Yescarta®	CD19	DLBCL	Erwachsene (≥2. Linie)
			FL	Erwachsene (≥4. Linie)
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus®	CD19	Mantelzell Lymphom	Erwachsene (>2. Linie)
			Vorläufer B-ALL	Erwachsene (>26 Jahre)
Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi®	CD19	DLBCL	Erwachsene (>2. Linie)
Idecabtagene vicleucel	Abecma®	BCMA	Multipl. Myelom	Erwachsene >3. Linie)
Ciltacabtagene autoleucel	Carvikty®	BCMA	Multipl. Myelom	Erwachsene (>3. Linie)

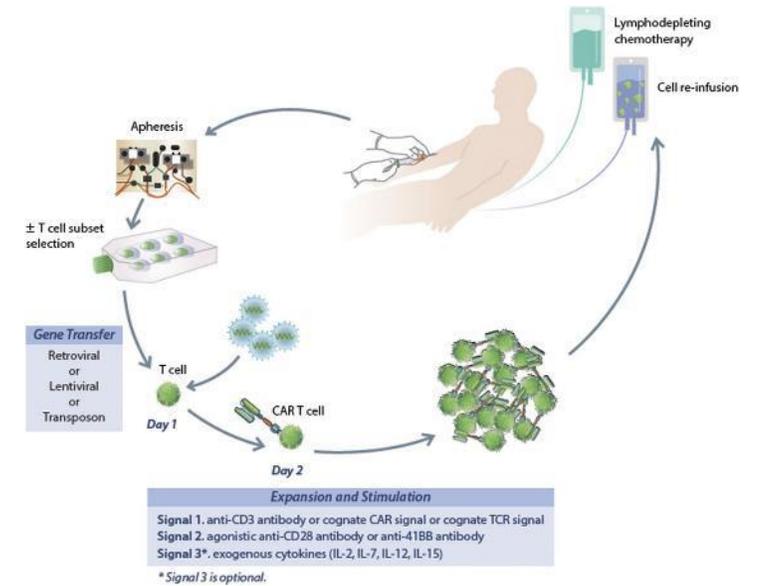
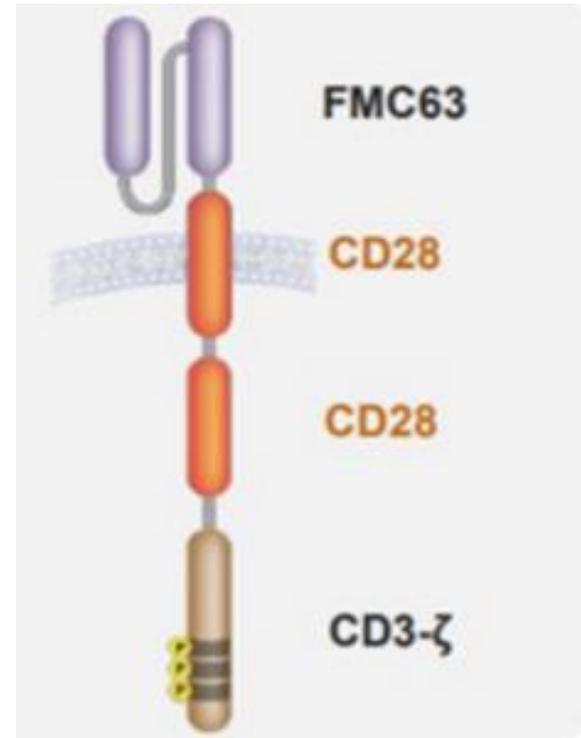
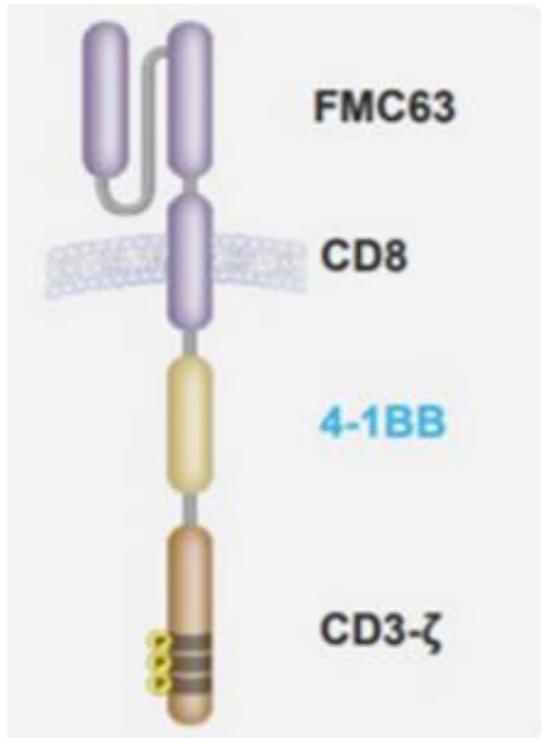
# UKL and Celltherapy

<b>2023</b>	Accreditation for Carvykti <sup>®</sup>
<b>2021</b>	Accreditations for Tecartus <sup>®</sup> and Abecma <sup>®</sup>
<b>2019</b>	First CAR T-cell Accreditation for Kymriah <sup>®</sup> in East-Germany, Accreditation for Yescarta <sup>®</sup>
<b>2013/14</b>	<b>3000. Tx in Leipzig</b>
2011	Manufacturing license for mesenchymal stem cells
2009	2000. Tx in Leipzig, <i>JACIE Accreditation</i>
2007	Manufacturing licence unrelated PBST
<b>2005</b>	Manufacturing licence autologous and related PBST
2002	HLA-haploidentical Tx
1998	NMA conditioning (2 Gy TBI)
<b>1995</b>	allogeneic PBST
1992/93	DLI, autologous peripheral blood stem cells, unrelated donors
1987	autologous BMT with Purging
<b>1985</b>	Tx und clinical trial
1981/82	autologous BMT, 1 HLA-mismatch BMT
<b>1980</b>	<b>11.3.1980 HLA-identical BMT in Leipzig</b>
1977	HLA-haploidentical BMT (SAA)

Idee?



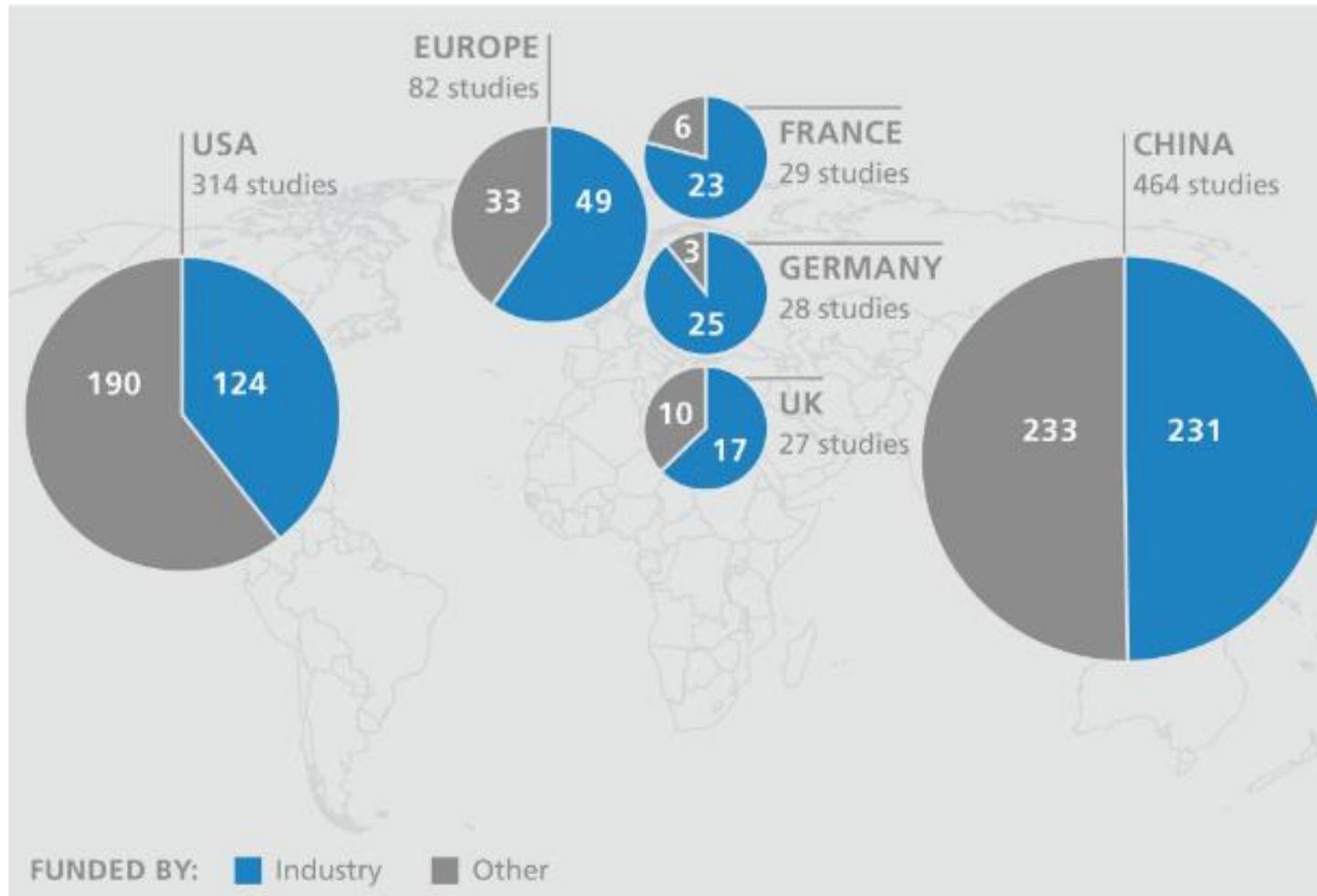
# Was ist eigentlich CAR (T) ?



Mato A and Porter DA, *Blood*, 2015

[https:// www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah)  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>

## Top 5 regions - clinical CAR T cell studies with funding type



Vucinic et al., Production and Application of CAR T Cells: Current and Future Role of Europe.  
*Front Immunol*, 2021

# CAR T – unsere Erfahrung (Auszug)

## GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany

Lymphoid Neoplasia | July 28, 2022

Clinical Trials & Observations

Wolfgang A. Bethge, Peter Martus, Michael Schmitt, Udo Holtick, Marion Subklewe, Bastian von Tresckow, Francois Ayuk, Eva Marie Wagner-Drouet, Gerald G. Wulf, Reinhard Marks, Olaf Penack, Ulf Schnetzke, Christian Koenecke, Malte von Bonin, Matthias Stelljes, Bertram Glass, Claudia D. Baldus, Vladan Vucinic, Dimitrios Mougialakos, Max Topp, Matthias A. Fante, Roland Schroers, Lale Bayir, Peter Borchmann, Veit Buecklein, Justin Hasenkamp, Christine Hanoun, Simone Thomas, Dietrich W. Beelen, Claudia Lengerke, Nicolaus Kroeger, Peter Dreger on behalf of the German Lymphoma Alliance (GLA) and the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST)

Check for updates

Blood (2022) 140 (4): 349–358.

<https://doi.org/10.1182/blood.2021015209>

Article history

## CORRESPONDENCE OPEN

### Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience

© The Author(s) 2022

Bone Marrow Transplantation; <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01867-4>

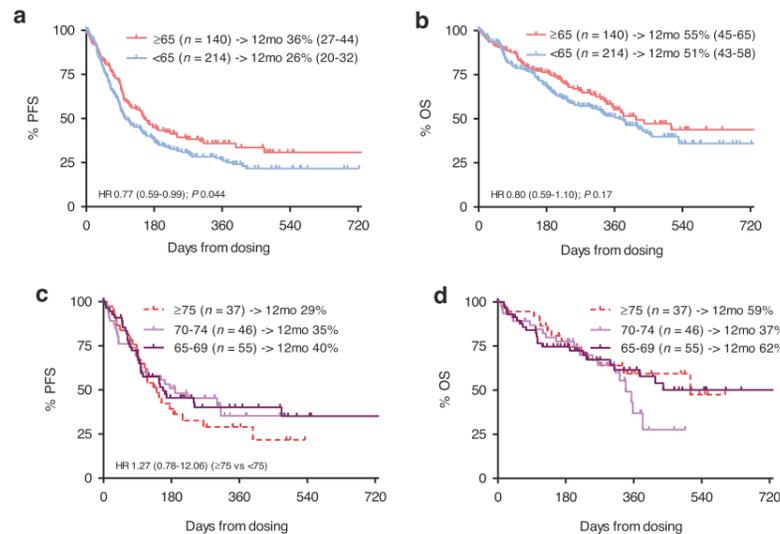
aged ≥ 65 years than in younger patients (58 and 31%, respectively, Supplementary Table S2). Also the response benefit of the elderly was observed across both products, but it appeared more

### ON BEHALF OF THE GERMAN LYMPHOMA ALLIANCE (GLA)

Peter Dreger<sup>1,2,3</sup>, Udo Holtick<sup>2</sup>, Marion Subklewe<sup>3</sup>, Bastian von Tresckow<sup>4</sup>, Francis Ayuk<sup>5</sup>, Eva Wagner<sup>6</sup>, Gerald Wulf<sup>7</sup>, Reinhard Marks<sup>8</sup>, Olaf Penack<sup>9</sup>, Ulf Schnetzke<sup>10</sup>, Christian Koenecke<sup>11</sup>, Malte von Bonin<sup>12</sup>, Matthias Stelljes<sup>13</sup>, Bertram Glass<sup>14</sup>, Claudia D. Baldus<sup>15</sup>, Vladan Vucinic<sup>16</sup>, Dimitrios Mougialakos<sup>17</sup>, Max Topp<sup>18</sup>, Roland Schroers<sup>19</sup>, Daniel Wolf<sup>20</sup>, Simone Thomas<sup>20,21</sup> and Wolfgang A. Bethge<sup>22</sup>

### THE GERMAN STEM CELL TRANSPLANTATION REGISTRY (DRST)

Peter Dreger<sup>1,3</sup>, Nicolaus Kröger<sup>5</sup> and Wolfgang A. Bethge<sup>22</sup>



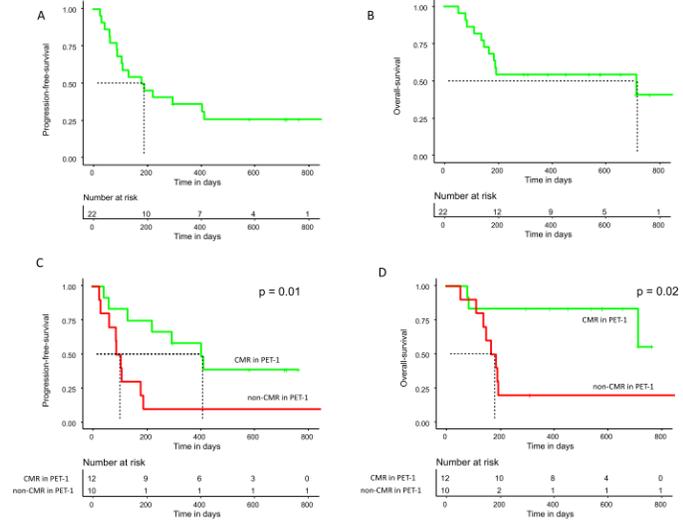
Journal of Cancer Research and Clinical Oncology  
<https://doi.org/10.1007/s00432-023-04587-4>

## RESEARCH

### Prognostic value of baseline and early response FDG-PET/CT in patients with refractory and relapsed aggressive B-cell lymphoma undergoing CAR-T cell therapy

Thomas Walter Georgi<sup>1</sup>, Lars Kurch<sup>1</sup>, Georg-Nikolaus Franke<sup>2</sup>, Madlen Jentzsch<sup>2</sup>, Sebastian Schwind<sup>2</sup>, Carmen Perez-Fernandez<sup>3</sup>, Naima Petermann<sup>3</sup>, Maximilian Merz<sup>2</sup>, Klaus Metzeler<sup>2</sup>, Gudrun Borte<sup>3</sup>, Sandra Hoffmann<sup>2</sup>, Marco Herling<sup>2</sup>, Timm Denecke<sup>3</sup>, Regine Kluge<sup>1</sup>, Osama Sabri<sup>1</sup>, Uwe Platzbecker<sup>2</sup>, Vladan Vucinic<sup>2</sup>

Received: 18 December 2022 / Accepted: 11 January 2023  
© The Author(s) 2023



frontiers  
in Oncology

CASE REPORT  
published: 16 September 2021  
doi: 10.3389/fonc.2021.737645



## Salvage Therapy With Polatuzumab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab Prior to Allogeneic Hematopoietic Transplantation in Patients With Aggressive Lymphomas Relapsing After Therapy With Chimeric Antigen Receptor T-Cells—Report on Two Cases

OPEN ACCESS

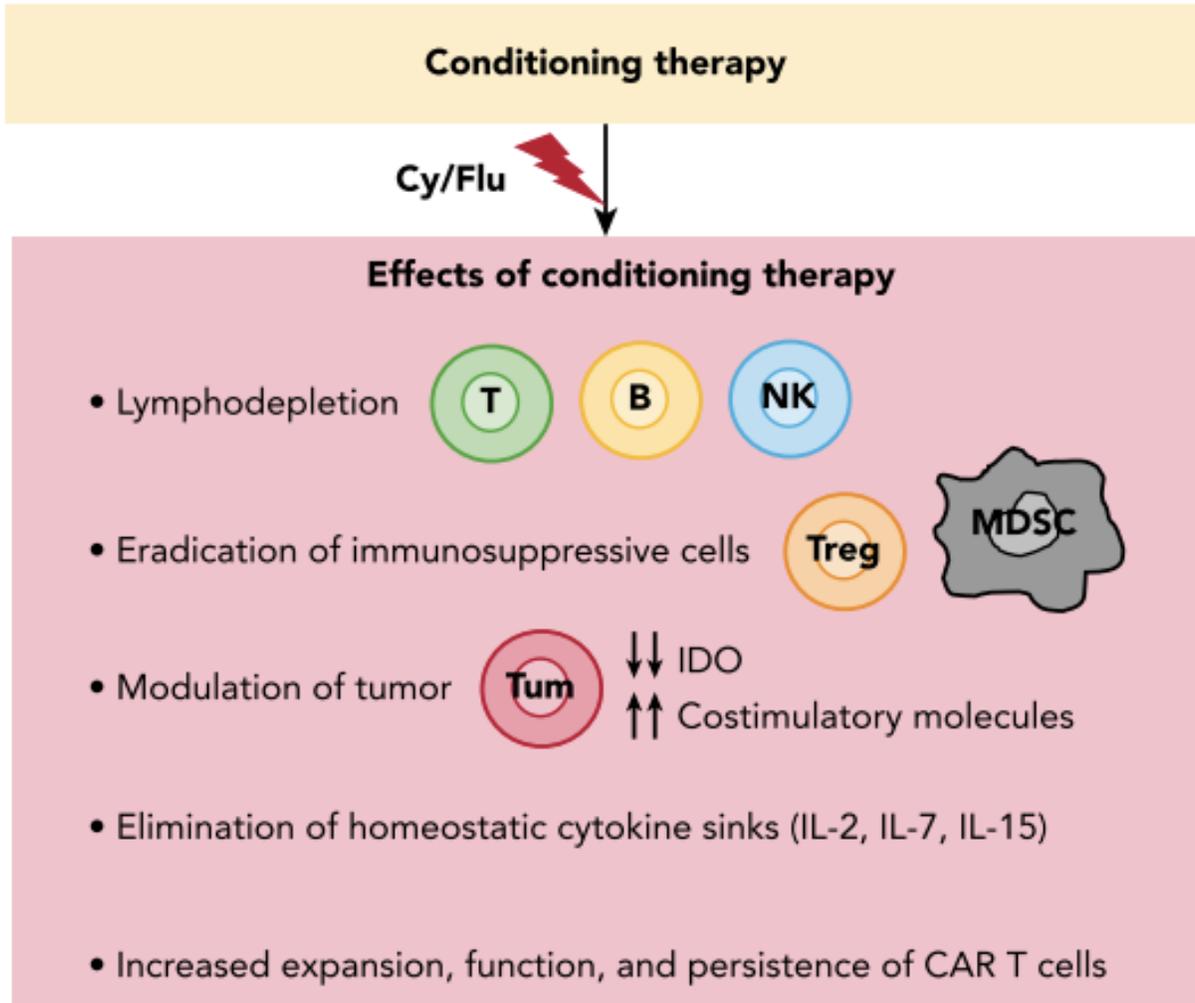
Edited by:  
Robert Olgarni,  
University of California, San Francisco,  
United States  
Reviewed by:  
Shigeo Fujii,  
Osaka International Cancer Institute,  
Japan  
Kurwar Singh,  
University of California, San Francisco,  
United States

Kristin Gerhardt<sup>1</sup>, Madlen Jentzsch<sup>1</sup>, Thomas Georgi<sup>2</sup>, Aleksandra Sretenović<sup>3</sup>, Michael Cross<sup>4</sup>, Enrica Bach<sup>1</sup>, Astrid Monecke<sup>4</sup>, Sabine Leiblein<sup>1</sup>, Sandra Hoffmann<sup>1</sup>, Milena Todorović<sup>2</sup>, Jelena Bilić<sup>2</sup>, Osama Sabri<sup>2</sup>, Sebastian Schwind<sup>1</sup>, Georg-Nikolaus Franke<sup>1</sup>, Uwe Platzbecker<sup>2</sup> and Vladan Vucinic<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Leipzig Medical Center, Clinic and Policlinic for Hematology and Cell Therapy, University of Leipzig, Leipzig, Germany, <sup>2</sup> Leipzig Medical Center, Department of Nuclear Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Germany, <sup>3</sup> Clinical Center of Serbia, Institute for Hematology, University of Belgrade, Belgrade, Serbia, <sup>4</sup> Leipzig Medical Center, Institute for Histopathology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

# CAR T cell therapy – Efficacy

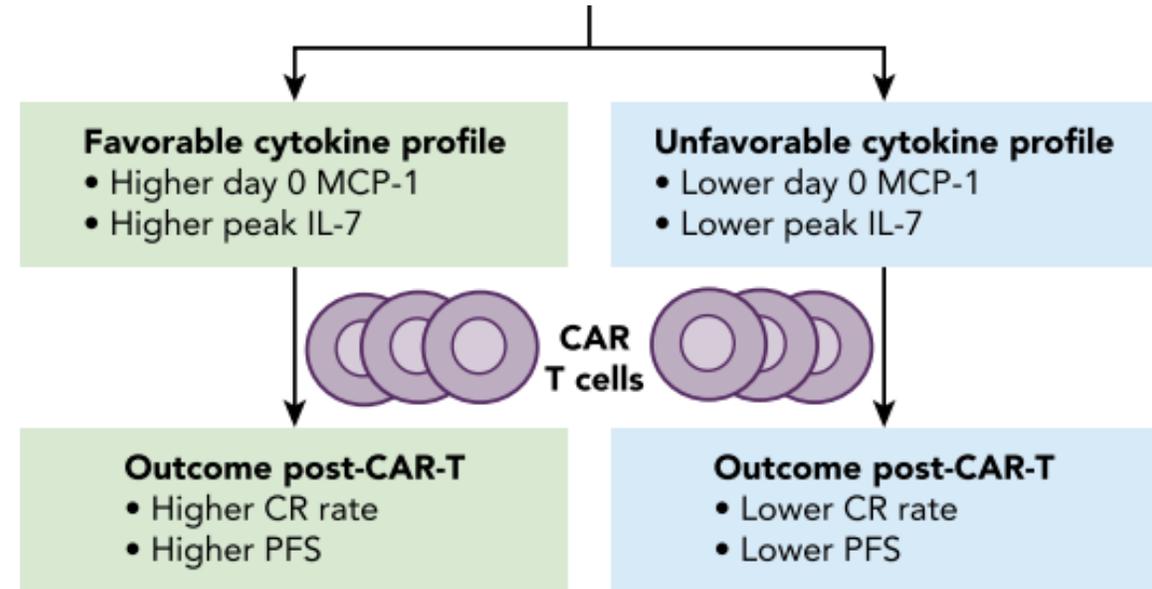
## Is conditioning the key ?



IMMUNOBIOLOGY AND IMMUNOTHERAPY

### The response to lymphodepletion impacts PFS in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with CD19 CAR T cells

Alexandre V. Hirayama,<sup>1</sup> Jordan Gauthier,<sup>1</sup> Kevin A. Hay,<sup>1,2</sup> Jenna M. Voutsinas,<sup>1</sup> Qian Wu,<sup>1</sup> Ted Gooley,<sup>1</sup> Daniel Li,<sup>3</sup> Sindhu Cherian,<sup>4</sup> Xueyan Chen,<sup>4</sup> Barbara S. Pender,<sup>1</sup> Reed M. Hawkins,<sup>1</sup> Aesha Vakil,<sup>1</sup> Rachel N. Steinmetz,<sup>1</sup> Utkarsh H. Acharya,<sup>1,5</sup> Ryan D. Cassaday,<sup>1,5</sup> Aude G. Chapuis,<sup>1,5</sup> Tejaswini M. Dhawale,<sup>5</sup> Paul C. Hendrie,<sup>5</sup> Hans-Peter Kiem,<sup>1,5</sup> Ryan C. Lynch,<sup>1,5</sup> Jorge Ramos,<sup>1,5</sup> Mazyar Shadman,<sup>1,5</sup> Brian G. Till,<sup>1,5</sup> Stanley R. Riddell,<sup>1,5</sup> David G. Maloney,<sup>1,5</sup> and Cameron J. Turtle<sup>1,5</sup>

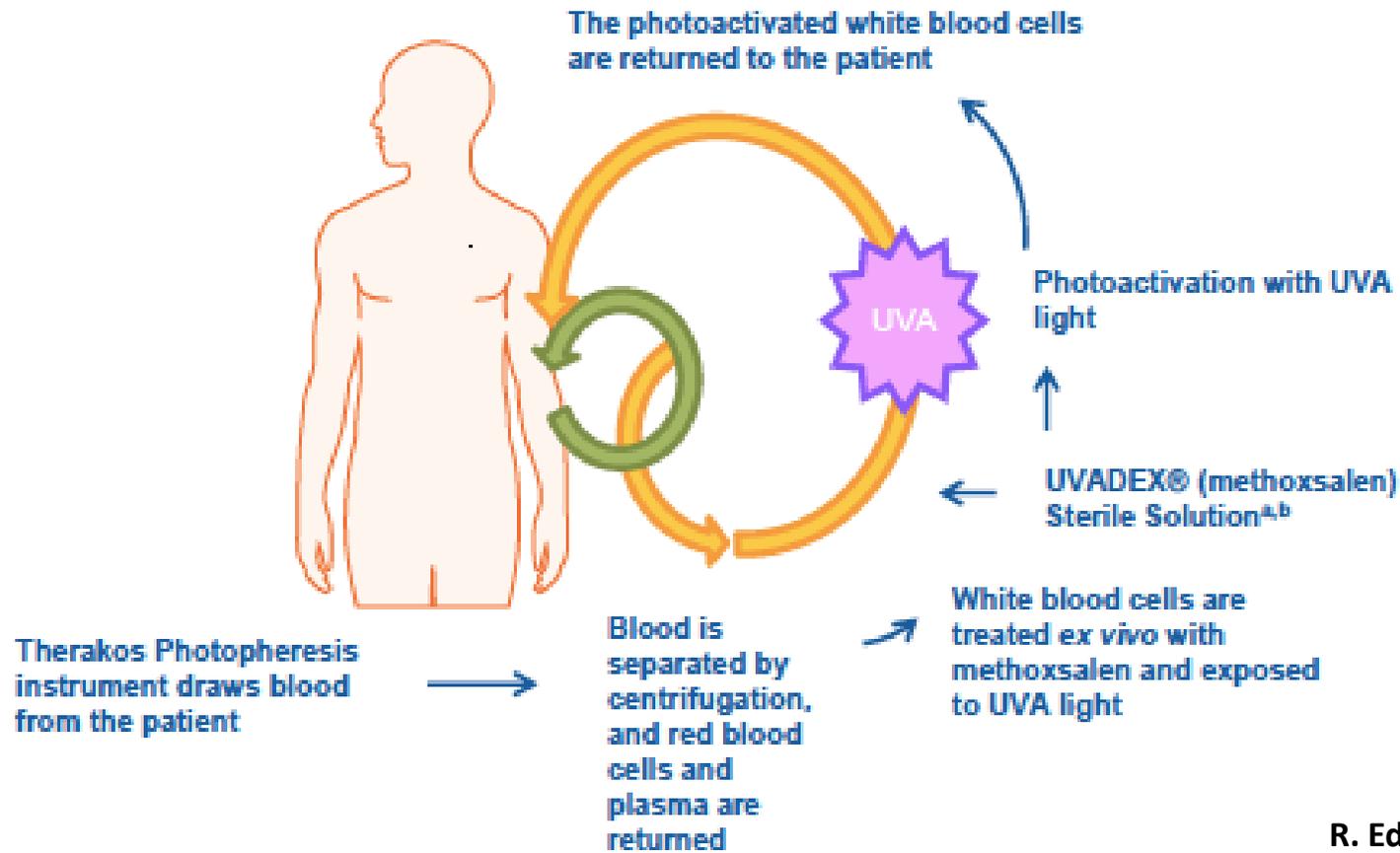


Hirayama et al., *Blood*, 2019

# Kann man die Lymphodepletion beeinflussen?



# 1987: Leukapheresis + Photochemotherapy



R. Edelson et al., Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy. *N Engl J Med*, 1987

## Idee



- ☞ Kann man den Outcome / die Sicherheit der Behandlung positiv beeinflussen, indem man die Extrakorporale Photopherese (ECP) in die Therapie reinbringt:
  - Ergänzung der Lymphodepletion
  - Ersatz der Lymphodepletion
  
- ☞ Welche Variable wird beeinflusst?

## Statistische Beratung (Herbst 2020)

- ☞ Sample Size
- ☞ Berechnung des statistischen Effektes auf:
  - Outcome
  - Sicherheit
- ☞ Design:
  - Randomisiert
  - Open Label
- ☞ Uni/Multizentrisch
- ☞ Hauptendpunkt: Sicherheit  
(Reduktion der Rate der CRS/Surrogat Tocilizumabverbrauch)

# Informationsbeschaffung, Konzeption

**Stand der Forschung**

Relevanz, Vorwissen und  
Forschungsdefizite

**Fragestellung, Zielsetzung**

Potenzieller wissenschaftlicher und  
medizinischer Nutzen

**Arbeitsprogramm**

Arbeitspakete und Methodenauswahl

# PhotoCAR Trial (Leipzig and Dresden)

## Collaborative research with Mallinckrodt

- ☞ Phase I/II bicentric, open label trial, N=30 patients
- ☞ Biological effects of ECP immunomodulation added to lymphodepletion therapy
- ☞ Primary objective:
  - rate of CRS grade  $\geq 3$  (use of tocilizumab as a surrogate parameter)
- ☞ Secondary objectives:
  - Clinical Response (Lugano Criteria)
  - Duration of response
  - Rate of ICANS
  - Immune status 28 days after reinfusion of CAR T-cells

# Mallinckrodt Platform

☞ Cooperative Trial – Application

☞ Acceptance Januar 2022

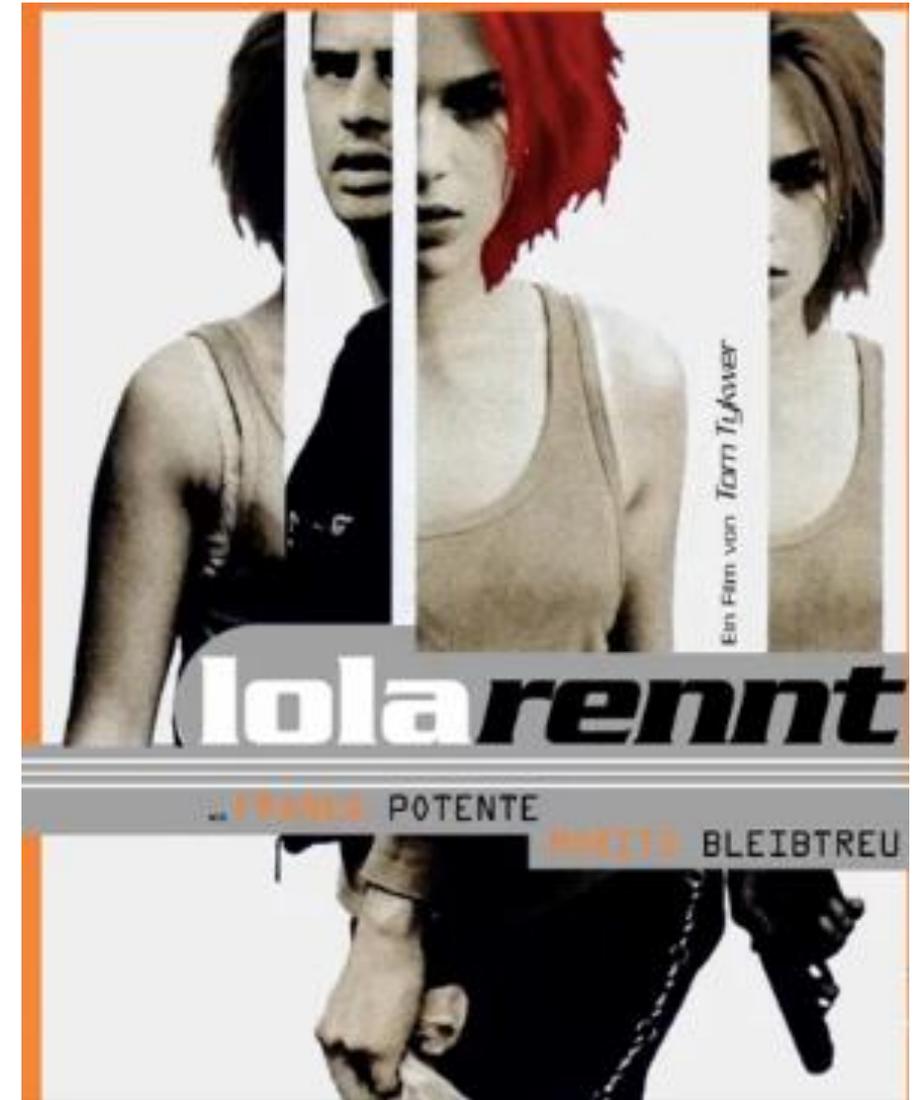


## Can we expect something more?



<https://medium.com/outtake/run-lola-run-the-90s-movie-that-took-over-the-world-ebc2371426af>

<https://www.amazon.de/Running-One/dp/B07J4Q7F6G>



# Was ist ECP (regulatorisch; Stand 2022) ?

☞ ECP – 35 Jahre als Behandlung zugelassen

☞ Einstufung der ECP als ATMP (PEI)

☞ Stellungnahme der DGTI

☞ Herstellungserlaubnis für ECP?

PEI Scientific Advice



Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin  
und Immunhämatologie

18.10.2021

## DGTI Stellungnahme Arzneimittelrechtliche Rahmenbedingungen der extrakorporalen Photopherese

Die extrakorporale Photopherese gehört zu den am längsten etablierten und weltweit am häufigsten eingesetzten therapeutischen Aphereseverfahren in der Medizin (1-4). Bei der extrakorporalen Photopherese werden dem Patienten durch Leukozytapherese mononukleäre Blutzellen (PBMC) entnommen. Die PBMC-Zellsuspension, wird mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) inkubiert, mit UV-A Licht bestrahlt und dem Patienten retransfundiert. Die extrakorporale Photopherese wurde bereits 1988 von der amerikanischen Arzneimittelaufsicht (FDA) für die Behandlung von Patienten mit T Zell Lymphomen der Haut zugelassen und wird heute aufgrund kontrollierter klinischer Studiendaten evidenzbasiert weltweit an

## PEI Scientific Advice

- ☞ Beratungsdokument (mit Literaturverzeichnis)
- ☞ Vorformulierte Fragen

Fragen:

1. Ist ECP eine ATMP? (Brauchen wir Herstellungserlaubnis?)
2. Reicht die Datenlage aus?
3. Ist das zugelassene CAR-T Produkt auch IP?

## PEI Scientific Advice

- ☞ Beratungsdokument (mit Literaturverzeichnis)
- ☞ Vorformulierte Fragen

Fragen:

1. Ist ECP eine ATMP? (Brauchen wir Herstellungserlaubnis)? **JA(IN).**  
**Herstellungserlaubnis erforderlich**
2. Reicht die Datenlage aus? **Daten über Apoptoseassay generieren.**  
**Literaturrecherche zwecks Zytokindynamik. Nachweis, dass die Effizienz der CAR-T-Zellen nicht beeinflusst wird**
3. Ist das zugelassene CAR T Produkt auch IP? **Ja.... (Verweis auf Zulassungsdossier)**



**Und nun?**

## Experimente

- ☞ Validierung des Apoptoseassays
- ☞ Analyse von uns bereits erhobener Daten über Zelldynamik
- ☞ Konditionierung der CARs aus Patientenblut mit ECP
- ☞ 2. PEI Scientific Advice

...man fühlt sich manchmal...



...aber...



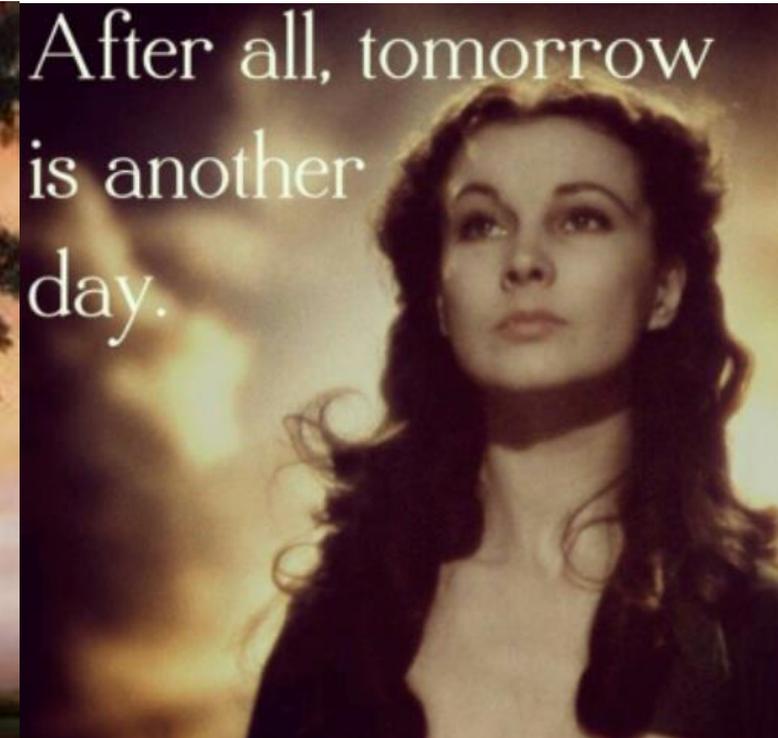
## Plan (nach dem PEI Scientific Advice)

- ☞ Protokoll fertigstellen
- ☞ Patinfo erstellen
- ☞ Antrag auf Herstellungserlaubnis für ECP reaktivieren
- ☞ ZKS:
  - Vorlage der Studie bei PEI
  - Ethik Antrag....
- ☞ ....und...
- ☞ mit dem Projekt starten... und....



## FAZIT

- ☞ Wissenschaftliche Vorkenntnisse und Idee
- ☞ Fundierte Literaturrecherche (und eigene Vorarbeit)
- ☞ Rechtzeitiger Kontakt mit Zentrum für Klinische Studien:
  - Statistikberatung
  - Budgeterstellung
- ☞ Erstellung der Synopse
- ☞ Kenntnisse der Regularien
- ☞ Empfehlung: PEI Beratung



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

...und einen besonders großen Dank an:

Dr. Janine Kirchberg

Nicole Modler

Dr. Anne Weigert

Dr. Andrea Zimmermann

Silke Gloaguen

Dr. Enrica Bach und dem GMP Labor

Kolleginnen und Kollegen der Immunologie und ITM

Prof. Uwe Platzbecker



[celltherapy.leipzig@medizin.uni-leipzig.de](mailto:celltherapy.leipzig@medizin.uni-leipzig.de)

[vladan.vucinic@medizin.uni-leipzig.de](mailto:vladan.vucinic@medizin.uni-leipzig.de)