MPe
Myeloma
Patients
Europe

Myeloma Pipeline

MYELOMA PATIENTS EUROPE

Le projet CARAMBA

www.mpeurope.org

Edition: Myeloma Patients Europe (MPE)

Myeloma Patients Europe AISBL
Avenue Louise 143/4
1050 Brussels
Belgium
www.mpeurope.org
info@mpeurope.org

HORIZON 2020 CARAMBA
Myeloma pipeline

Myeloma Patients Europe (MPE) participe au projet CARAMBA, soutenu par l'Union européenne (UE) dans le cadre du programme de recherche et d'innovation "Horizon 2020". Le projet CARAMBA étudie une immunothérapie pour traiter le myélome appelée thérapie des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Cette publication explique:

- En quoi consiste 'Horizon2020' et quels sont les projets soutenus
- Comment fonctionne la thérapie CAR-T et comment elle est explorée au sein de CARAMBA
- En quoi consiste l'essai clinique de phase I/II qui sera mené dans le cadre de CARAMBA
- Qui sont les membres du consortium de projet et quel est leur rôle
- Quel est le rôle de MPE dans le consortium du projet
- Où trouver de plus amples informations sur la thérapie CAR-T et le projet CARAMBA

Horizon 2020

Horizon 2020 est un programme de recherche et d'innovation de l'Union européenne à grande échelle, d'une durée de 7 ans (2014-2020). Il finance un large éventail de projets différents liés à la science, à l'innovation et visant à relever les défis sociétaux. Pour recevoir un financement dans le cadre du programme, des consortiums multipartenaires travaillent ensemble pour élaborer une proposition de projet, qui est examinée par la Commission européenne.

La Commission européenne a sélectionné le projet CARAMBA parmi un grand nombre de propositions de projets extrêmement compétitives. Le projet CARAMBA a été approuvé par la Commission européenne et a débuté en janvier 2018. Pendant 52 mois, le consortium du projet CARAMBA distribuera les fonds alloués aux membres désignés du consortium afin de leur permettre de mener à bien les tâches qui leur ont été confiées.

Ce projet a reçu un financement du programme de recherche et d'innovation Horizon 2020 de l'Union européenne dans le cadre de la convention de subvention n° 754658.

Le projet CARAMBA

Le projet CARAMBA étudie une immunothérapie innovante pour traiter le myélome appelée thérapie des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Dix partenaires de six pays de l'UE collaborent au sein du consortium du projet CARAMBA. Celui-ci comprend quatre centres d'excellence clinique dans le domaine des soins et de la recherche sur le myélome : University Hospital Würzburg (Allemagne), Ospedale San Raffaele (Italie), Universidad de Navarra (Espagne) et le Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (France). Ce sont ces quatre sites qui effectueront l'essai clinique CARAMBA.

Parmi les autres partenaires du projet figurent l'organisation de patients Myeloma Patients Europe (MPE), le fabricant BPF DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen (BSD-BRK), l'Institut fédéral allemand pour les vaccins et la biomédecine (PEI), les sociétés de biotechnologie NBE-Therapeutics, basée en Suisse, et T-CURX, basée en Allemagne, ainsi que le prestataire français de gestion de projets ARTTIC S.A.S.

Même si chacun des quatre sites d'essais cliniques peut rejoindre le projet à des moments différents, l'essai clinique CARAMBA a débuté en août 2020. Les patients participants à l'étude qui ont reçu la thérapie cellulaire SLAMF7 CAR-T feront l'objet d'un suivi à court terme pour évaluer la sécurité et l'effet anti-myélome du traitement, et d'un suivi à long terme (jusqu'à 15 ans selon les règles nationales sur les médicaments de thérapie innovante) pour évaluer toute toxicité retardée potentielle des cellules T SLAMF7 CAR et la persistance de l'effet anti-myélome.

SLAMF7 CAR-T

CARAMBA étudie la thérapie CAR-T qui cible une protéine dénommée SLAMF7 qui est exprimée à la surface des cellules myélomateuses. La sécurité et l'efficacité des cellules CAR-T spécifiques de SLAMF7 seront évaluées chez les patients atteints de myélome par le biais d'un essai clinique de phase I/IIa impliquant jusqu'à 38 patients éligibles atteints de myélome.

Pour préparer le traitement avec le SLAMF7 CAR-T, les globules blancs du patient, qui font partie du système immunitaire, sont prélevés par un processus appelé leucaphérèse. Les globules blancs sont constitués de divers types de cellules, comme les lymphocytes T, qui jouent un rôle important dans la réponse

immunitaire de l'organisme.

Les globules blancs, y compris les lymphocytes T, sont envoyés dans une usine de fabrication centralisée en Allemagne. C'est là que les lymphocytes T sont séparés pour identifier les lymphocytes T "tueurs" et "auxiliaires" appropriés qui seront utilisés pour fabriquer le produit SLAMF7 CAR-T. Les cellules T sont équipées d'un "récepteur antigénique chimérique" (CAR), qui indique aux cellules T de reconnaître la protéine SLAMF7 et leur permet ainsi de rechercher et de détruire les cellules myélomateuses dans le corps du patient. Les cellules T modifiées sont amplifiées (développées) en dehors du corps du patient, un processus qui prend environ deux semaines.

Avant de recevoir les cellules CAR-T SLAMF7 par perfusion intraveineuse, le patient se verra administrer une chimiothérapie de lymphodéplétion pour réduire la quantité de globules blancs avant de procéder à la perfusion de cellules CAR-T. Une fois la fabrication terminée, les cellules SLAMF7 CAR-T sont 'mises' dans une poche de perfusion (semblable à une transfusion sanguine), expédiée la nuit au site d'essai par un service de logistique, puis réinjectées au patient. Dans le corps du patient, les cellules SLAMF7 CAR-T peuvent se multiplier, rechercher et détruire les cellules myélomateuses.

La méthode de transposon de la Belle au Bois Dormant

CARAMBA utilisera les cellules SLAMF7 CAR-T qui ont été créées par la méthode de transposon de la Belle au Bois Dormant, qui est une manière innovante de reprogrammer génétiquement les cellules T pour exprimer le SLAMF7 CAR. Cette méthode de transposon de la Belle au Bois Dormant permet de reprogrammer les cellules SLAMF7 CAR-T sans utiliser de virus. Il s'agit d'une technologie révolutionnaire qui permet d'obtenir une thérapie CAR-T plus rapide, moins coûteuse et plus sûre. En plus du SLAMF7 CAR, les cellules T sont également équipées d'un " interrupteur d'arrêt d'urgence " qui peut être utilisé dans les cas où les patients présentent des effets secondaires graves.

Définition d'un essai clinique de phase I/IIa

Dans un essai de phase I/IIa, les chercheurs étudient la sécurité (c'est-à-dire les effets secondaires) et l'efficacité (c'est-à-dire l'effet anti-myélome) et déterminent la dose d'un nouveau traitement.

Les essais de phase I/IIa se déroulent généralement en deux parties. La première partie (Phase I) fait intervenir un petit groupe de patients pour évaluer la sécurité et la dose. La deuxième partie (Phase IIa) évalue la sécurité et l'efficacité de la dose la mieux tolérée dans un groupe de patients plus vaste.

Les essais cliniques de phase I/IIa sont des phases précoces. Cela signifie que c'est peut-être la première fois que cette intervention spécifique soit réalisée chez des patients.

Essai clinique de phase I/II de CARAMBA

Dans l'essai clinique de phase I/IIa de CARAMBA, la nouvelle intervention est un traitement des cellules CAR-T axé sur une protéine spécifique dénommée SLAMF7.

En phase I, l'essai clinique évaluera la dose maximale tolérée de SLAMF7 CAR-T. Il y aura une "escalade de dose", au cours de laquelle les patients recevront des doses prédéfinies et croissantes de SLAMF7 CAR-T. Les patients seront traités de manière séquentielle, et un intervalle de temps strict sera observé entre deux patients consécutifs. Chaque patient ne recevra qu'une seule dose de SLAMF7 CAR-T.

Dans la phase II, l'essai clinique est qualifié comme étant partie "d'expansion de la dose" de l'étude. Au cours de cette phase, la dose maximale tolérée identifiée lors de la phase I sera administrée aux patients et l'effet anti-myélome sera analysé attentivement. De même, au cours de la phase II, la tolérance et la sécurité du traitement seront soigneusement contrôlées.

Eligibilité de participation à CARAMBA

CARAMBA recrutera jusqu'à 38 patients atteints de myélome multiple. L'essai clinique de CARAMBA sera mené sur des sites spécifiques en Allemagne, en Espagne, en France et en Italie. Néanmoins, la logistique des déplacements vers ces pays peut s'avérer difficile pour certains patients.

Pour participer à l'essai, les patients doivent avoir reçu au moins deux lignes de traitement préalables, dont un inhibiteur du protéasome (tel que le bortézomib et le carfilzomib), un agent immunomodulateur (tel que le lénalidomide ou le

pomalidomide) et un anticorps monoclonal (tel que le daratumumab).

Les patients doivent avoir des marqueurs de maladie mesurables du myélome. Les patients qui ont déjà reçu un traitement par élotuzumab, un anticorps monoclonal ciblant la même protéine à la surface des cellules myélomateuses (SLAMF7), sont éligibles pour participer à l'essai clinique CARAMBA.

Comme la thérapie CAR-T peut être un traitement assez intensif, notamment en raison des effets secondaires potentiels, les patients doivent également avoir un bon état de performance qui est mesuré à l'aide du Statut de Performance de Karnofsky. Les patients doivent avoir un Statut de Performance de Karnofsky ≥ 60%, ce qui implique un niveau de forme physique plus élevé, pour participer à l'essai. Les patients doivent également avoir un cœur et des poumons, un foie et des reins en bon état de fonctionnement, évalué par une échographie cardiaque, un test respiratoire et des analyses sanguines avant de déterminer leur éligibilité à l'essai clinique.

Les patients qui ont subi une transplantation de cellules souches autologues et/ou allogéniques sont éligibles pour l'essai CARAMBA. Cependant, si la transplantation de cellules souches allogéniques remonte à moins de 12 mois, et/ou si les patients souffrent de la maladie du greffon contre l'hôte et prennent des médicaments pour supprimer leur système immunitaire, ils ne sont pas éligibles. De même, les patients souffrant d'une infection active, notamment le VIH, la syphilis, l'hépatite B et C ou le SRAS-CoV-2, ne sont pas éligibles.

Il existe un certain nombre de critères d'inclusion et d'exclusion pour l'essai clinique CARAMBA. Veuillez vous adresser à votre hématologue/médecin consultant pour connaître les conditions d'éligibilité. Les patients peuvent également consulter le site https://www.caramba-cart.eu pour obtenir de plus amples informations sur les contacts CARAMBA spécifiques à chaque pays.

Résultats de CARAMBA

Dans l'essai clinique CARAMBA, les chercheurs évalueront la faisabilité de l'utilisation des cellules CAR-T SLAMF7 pour traiter les patients atteints de myélome. Ils évalueront également le nombre et la gravité des effets indésirables (tels que le syndrome de libération de cytokines et la neurotoxicité, deux effets indésirables fréquents après avoir subi une thérapie CAR-T).

Les chercheurs étudieront également le comportement des cellules SLAMF7 CAR-T au fil du temps et la manière dont le myélome des patients répond au traitement.

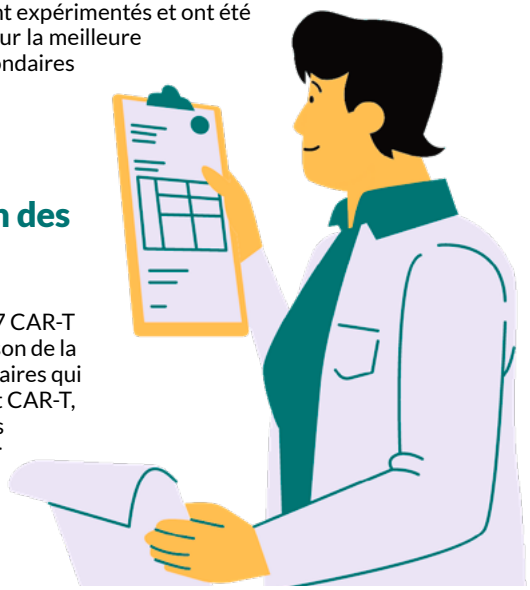
La qualité de vie sera également mesurée dans le cadre de l'essai clinique CARAMBA. Cette évaluation se fera à l'aide de questionnaires intitulés EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-MY20. Ces questionnaires porteront sur le bien-être physique, cognitif, social et émotionnel pendant l'essai, en plus de la douleur, de la fatigue et des symptômes de nausées/vomissements.

Effets secondaires de la thérapie CAR-T

De nombreux effets secondaires potentiels ont été observés dans le cadre de la thérapie CAR-T et chaque patient peut répondre différemment à ce traitement. Les effets secondaires les plus courants associés à la thérapie CAR T sont le syndrome de libération des cytokines (SLC) et la neurotoxicité. Ces deux effets secondaires apparaissent généralement dans les deux semaines suivant l'administration de la thérapie cellulaire CAR-T et les patients seront suivis de près à l'hôpital pour détecter les symptômes.

Le SLC est un état inflammatoire systémique qui apparaît comme une maladie de type grippal et peut inclure des symptômes tels que la fièvre, la fatigue, les nausées, les difficultés respiratoires et/ou un rythme cardiaque élevé. La neurotoxicité peut se manifester par de la confusion, de la léthargie, des maux de tête, un état mental altéré, des difficultés d'élocution et, dans des cas rares mais graves, des convulsions.

Les effets secondaires peuvent être différents pour chaque patient et peuvent être graves avec des conséquences à long terme et peuvent même être mortels. Les sites de l'essai clinique CARAMBA ont été soigneusement sélectionnés et ont de l'expérience dans l'utilisation de la thérapie CAR-T – par exemple la thérapie CD19 CAR-T pour traiter la leucémie et le lymphome, et la thérapie BCMA CAR-T pour traiter le myélome multiple. Les médecins et les infirmières de chaque site d'essai sont expérimentés et ont été spécifiquement formés et instruits sur la meilleure façon de gérer les effets secondaires potentiels de la thérapie CAR-T.



Remarques à l'attention des patients

Étant donné que la thérapie SLAMF7 CAR-T est un nouveau traitement, et en raison de la gravité potentielle des effets secondaires qui peuvent survenir après le traitement CAR-T, les patients devront être hospitalisés pendant environ trois semaines pour être préparés, traités et surveillés de près. Pour certains patients, les séjours à l'hôpital peuvent être plus courts ou plus longs selon leur tolérance au traitement.

Certains patients qui présentent des symptômes graves ou inquiétants peuvent également nécessiter une admission en unité de soins intensifs. En raison de la nécessité d'une surveillance étroite, les patients doivent savoir que des visites fréquentes à l'hôpital et/ou au cabinet, éventuellement quotidiennes, seront nécessaires après la sortie de l'hôpital. Ces visites sont très fréquentes au cours du premier mois suivant le traitement (quotidiennes), fréquentes au cours des trois premiers mois (bihebdomadaires/mensuelles) et régulières au cours des deux premières années suivant le traitement (trimestrielles/semestrielles).

L'inscription au projet CARAMBA sera probablement difficile pour les patients qui ne vivent pas dans les pays où se trouvent les sites d'essai spécifiques. Les patients doivent savoir que seul un petit nombre de patients peut participer aux essais cliniques de phase I/II comme CARAMBA (jusqu'à 38 patients seront inclus dans l'étude CARAMBA). Les patients doivent également savoir que l'inscription à l'essai clinique CARAMBA ne garantit pas qu'ils recevront un traitement avec le SLAMF7 CAR-T (par exemple si les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas remplis ou si la fabrication du produit SLAMF7 CAR-T échoue). En outre, comme le traitement des cellules CAR-T peut prendre du temps, les patients peuvent perdre leur éligibilité pendant cette période et ne pourront alors plus recevoir la perfusion ou participer à l'essai clinique. De plus, le fait de recevoir le SLAMF7 CAR-T ne garantit pas qu'il y aura un effet anti-myélome, et ne garantit pas que le myélome sera guéri.

Le traitement par SLAMF7 CAR-T n'est pas totalement exempt de chimiothérapie. Avant que le patient ne reçoive une perfusion de cellules CAR-T, il recevra une chimiothérapie (également appelée thérapie de lymphodéplétion) pour réduire le niveau de globules blancs et aider l'organisme à accepter les cellules CAR-T.

Remarques à l'attention des aidants

Les aidants doivent être conscients de la possibilité et de la gravité des effets secondaires de la thérapie CAR-T et savoir à quel moment demander de l'aide. Les aidants doivent également être conscients de la charge potentielle que représentent les longs séjours à l'hôpital, les visites fréquentes au cabinet, la nécessité d'une surveillance régulière à domicile et la possibilité que leurs proches soient admis à l'unité de soins intensifs.

Pour en savoir plus

Les patients peuvent également consulter le site https://www.caramba-cart.eu/ pour obtenir de plus amples informations. Myeloma Patients Europe a également enregistré une vidéo avec le professeur Dr Michael Hudecek d'Universitätsklinikum Würzburg et coordinateur du projet, que vous pouvez trouver ici: https://www.mpeurope.org/what-we-do/projects/european-commission-projects-horizon-2020/caramba/

Myeloma Patients Europe

© Myeloma Patients Europe (MPE)

MPE is a network of European myeloma patient organisations. It supports national patient organisations to improve treatment and access for patients in their countries and helps inform and raise awareness on a European level through its educational programmes. Please note, this information does not replace the information provided by your doctor. If there is anything that is not clear to you, please always ask your clinical team.

© Myeloma Patients Europe (MPE)

Myeloma Patients Europe

@mpeurope
@MyelomaEurope
info@mpeurope.org
www.mpeurope.org