

Myeloma Pipeline

MYELOMA PATIENTS EUROPE

Das CARAMBA-Projekt



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) ist am CARAMBA-Projekt beteiligt, das von der Europäischen Union (EU) im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms „Horizon 2020“ unterstützt wird. Ziel des CARAMBA-Projekts ist die Erforschung einer Immuntherapie mit sogenannten chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zellen zur Behandlung des Multiplen Myeloms.

In dieser Veröffentlichung wird Folgendes erläutert:

- Was ist „Horizon 2020“ und welche Projekte werden unterstützt?
- Wie funktioniert die CAR T-Zelltherapie und wie wird diese im Rahmen von CARAMBA untersucht?
- Was versteht man unter der Phase I/II-Studie, die als Teil von CARAMBA durchgeführt wird?
- Wer ist als Partner am Projektkonsortium beteiligt und welche Rolle spielen die einzelnen Partner?
- Welche Rolle spielt MPE innerhalb des Projektkonsortiums?
- Wo lassen sich weitere Informationen über CARAMBA und die CAR T-Zelltherapie finden?

Horizon 2020

Horizon 2020 ist ein umfangreiches, auf 7 Jahre ausgerichtetes Rahmenprogramm für Forschung und Entwicklung der Europäischen Union (2014-2020). Es finanziert eine umfangreiche Palette an verschiedenen Projekten im Zusammenhang mit Wissenschaft, Innovation und der Bewältigung gesellschaftlicher Herausforderungen. Um Zugang zur Finanzierung im Rahmen des Programms zu erhalten, arbeiten Konsortien, die sich aus verschiedenen Interessensgruppen zusammensetzen an der Erstellung eines Projektvorschlags, welcher dann von der Europäischen Kommission geprüft wird.

Die Europäische Kommission wählte das CARAMBA-Projekt aus einer Vielzahl von konkurrierenden Projektvorschlägen aus. Das CARAMBA-Projekt wurde von der Europäischen Kommission genehmigt und lief im Januar 2018 an. Das CARAMBA-Projektconsortium wird über 52 Monate hinweg die genehmigten Finanzmittel an die jeweiligen Konsortiumsmitglieder zur Ausführung der ihnen zugewiesenen Aufgaben verteilen.



Dieses Projekt wurde als Teil des Forschungs- und Innovationsprogramms Horizon 2020 der Europäischen Union im Rahmen der Fördervereinbarung Nr. 754658 finanziert.

Das CARAMBA-Projekt

Im Rahmen des CARAMBA-Projekts wird eine innovative Immuntherapie, die Therapie mit sogenannte chimären Antigenrezeptor(CAR) T-Zellen zur Myelom-Behandlung erforscht.

Zehn Partner aus sechs EU-Ländern haben sich zum CARAMBA-Projektconsortium zusammengeschlossen. Dazu gehören vier auf die klinische Forschung und Versorgung von Myelompatienten spezialisierte Kompetenzzentren: das Universitätsklinikum Würzburg (Deutschland), das Ospedale San Raffaele (Italien), die Universidad de Navarra (Spanien) und das Centre Hospitalier Regional et Universitaire de Lille (Frankreich). Die klinische Studie CARAMBA wird an diesen vier Einrichtungen durchgeführt.

Zu den weiteren Projektpartnern gehören die Patientenorganisation Myeloma Patients Europe (MPE), der GMP-Hersteller DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen (BSD-DRK), das deutsche Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (PEI), die Biotech-Konzerne NBE-Therapeutics mit Sitz in der Schweiz, und T-CURX mit Sitz in Deutschland sowie der französische Dienstleister für Projektmanagement ARTTIC S.A.S.

Die klinische Studie CARAMBA wurde im August 2020 eröffnet, an den vier Studienzentren läuft sie jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten an. Patienten, die an der Studie teilnehmen und SLAMF7 CAR T-Zellen erhalten haben, durchlaufen anschließend eine Nachbeobachtungphase. Im Rahmen der Kurzzeit-Nachbeobachtung wird die Sicherheit und die Anti-Myelom-Wirkung der Behandlung beurteilt, in der anschließenden Langzeit-Beobachtung (mit einer Dauer von bis zu 15 Jahren gemäß den nationalen Richtlinien in Bezug auf Arzneimittel für neuartige Therapien) erfolgt die Beurteilung einer potentiellen verzögerten Toxizität von SLAMF7 CAR T-Zellen und der anhaltenden Anti-Myelom-Wirkung.

SLAMF7 CAR-T

CARAMBA untersucht die Wirksamkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zellen, die gegen ein Oberflächenmolekül namens SLAMF7 gerichtet sind, das auf Myelomzellen vorkommt. Die Sicherheit und Wirksamkeit SLAMF7-spezifischer CAR-T-Zellen wird im Rahmen einer Phase-I/IIa-Studie mit bis zu 38 Myelom-Patienten beurteilt.

Im Vorfeld der Behandlung mit SLAMF7-CAR T-Zellen werden den Patienten

weiße Blutzellen, die einen Teil des Immunsystems ausmachen, mittels eines Prozesses, der sogenannten Leukapherese, entnommen. Die weißen Blutzellen umfassen verschiedene Zelltypen, u.a. T-Zellen, die bei der Immunantwort des Körpers eine wichtige Rolle spielen.

Die weißen Blutzellen, einschließlich der T-Zellen, werden dann zentral an einen Hersteller in Deutschland geschickt. Hier werden die T-Zellen aufgeteilt, um T-Killer- und T-Helferzellen zu isolieren, die dann für die Herstellung der spezifischen SLAMF7-CAR-T-Zellen verwendet werden. Hierzu werden die T-Lymphozyten mit einem sogenannten „Chimären Antigen-Rezeptor“ (CAR) ausgestattet, mit dem die T-Zellen das Oberflächenmolekül SLAMF7 erkennen und so die Myelomzellen im Körper des Patienten auffinden und zerstören können. Die genetische Modifikation und die anschließende Vermehrung der T-Zellen erfolgt außerhalb des Körpers des Patienten. Dieser Prozess ist nach ungefähr zwei Wochen abgeschlossen.

Zur Vorbereitung auf die Infusion mit SLAMF7-CAR T-Zellen erhalten die Patienten eine Chemotherapie zur Reduktion der weißen Blutzellen (Lymphodepletion). Nach Abschluss des Herstellungsprozesses werden die SLAMF7 CAR-T-Zellen in einem Infusionsbeutel (wie bei einer Bluttransfusion) mit einem Übernachtskurier an das Studienzentrum verschickt und dann dem Patienten mittels einer Infusion verabreicht. Im Körper des Patienten können sich die SLAMF7-CAR T-Zellen dann vermehren und die Myelomzellen erkennen und zerstören.

Sleeping-Beauty-Methode

Im Rahmen des Projekts CARAMBA werden SLAMF7-CAR T-Zellen verwendet, die mithilfe der *Sleeping-Beauty*-Transposon-Methode hergestellt werden. Auf diese Weise können T-Zellen genetisch neu programmiert werden, sodass sie das SLAMF7 Molekül auf Myelomzellen erkennen und die Myelomzellen dann angreifen können. Die Herstellung mithilfe der *Sleeping-Beauty*-Methode ermöglicht die Neuprogrammierung von SLAMF7-CAR-T-Zellen ohne die Zuhilfenahme eines Virus. Die Verwendung dieser bahnbrechenden *Sleeping-Beauty*-Technologie macht die CAR-T-Therapie schneller, günstiger und sicherer. Außerdem werden die SLAMF7 CAR T-Zellen zusätzlich mit einem „Notaus-Schalter“ ausgestattet, der zum Einsatz kommen kann, wenn bei Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten.



Definition einer Phase-I/IIa-Studie

Bei einer Phase-I/IIa-Studie untersuchen Forscher die Sicherheit (d. h. Nebenwirkungen) und die Wirksamkeit (d. h. die Anti-Myelom-Wirkung) einer Therapie und bestimmen die optimale Dosis der neuen Behandlung.

Phase-I/IIa-Studien werden normalerweise in zwei Teilen durchgeführt. Der erste Teil (Phase-I) dient der Beurteilung der Sicherheit und der Dosisfindung, und es nimmt nur eine kleine Gruppe von Patienten teil. Im Rahmen des zweiten Teils (Phase-IIa) wird die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung an einer größeren Gruppe von Patienten untersucht, welche die optimalen Dosis erhalten.

Phase I/IIa-Studien sind klinische Studien in der Frühphase, was bedeutet, dass eine spezifische Behandlung/ein spezifischer Eingriff erstmalig an Patienten durchgeführt wird.

Phase-I/II-Studie CARAMBA

In der Phase I/IIa-Studie CARAMBA handelt es sich um eine neuartige Therapie mit CAR-T-Zellen, die spezifisch gegen das SLAMF7-Molekül gerichtet sind.

In der Phase I dieser klinischen Studie soll die optimale Dosis von SLAMF7/ CAR-T bestimmt werden. Dieser Studienteil umfasst eine „Dosissteigerung“, bei der Patienten vorab festgelegte, steigende Dosen von SLAMF7 CAR-T Zellen erhalten. Die Patienten werden sequenziell behandelt, wobei ein verbindlich gesetztes Zeitintervall zwischen zwei aufeinander folgenden Patienten eingehalten werden wird. Jeder Patient erhält nur eine Dosis SLAMF7 CAR T-Zellen.

In Phase II der klinischen Studie findet die sogenannte Dosisexpansion statt. Die in Phase I ermittelte optimale Dosis, wird in Phase II weiteren Patienten verabreicht, und die Anti-Myelom-Wirkung wird sorgfältig analysiert. Des Weiteren wird die Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung in Phase II sorgfältig überwacht.

Eignung zur Teilnahme an der CARAMBA-Studie

Im Rahmen des CARAMBA-Projekts werden bis zu 38 Patienten mit Multiplem Myelom rekrutiert. An der klinischen Studie CARAMBA nehmen bestimmte Studienzentren in Deutschland, Spanien, Frankreich und Italien teil. Hierbei kann sich der logistische Aufwand für die Anreise, Unterkunft und Verpflegung für einige Patienten als schwierig erweisen.

Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie ist es, dass die Patienten mindestens drei vorherige Behandlungslinien, darunter einen Proteasom-Inhibitor

(wie Bortezomib und Carfilzomib), einen immunmodulatorischen Wirkstoff (wie Lenalidomid oder Pomalidomid) und einen monoklonalen Antikörper (wie Daratumumab), erhalten haben.

Die Patienten müssen messbare Myelom- Krankheitsmerkmale aufweisen. Patienten, die sich vorab einer Behandlung mit Elotuzumab – einem monoklonalen Antikörper, der dasselbe Molekül auf der Oberfläche von Myelomzellen erkennt (SLAMF7)- unterzogen haben, sind für die Teilnahme an der klinischen Studie CARAMBA geeignet.

Da es sich bei der CAR T-Zelltherapie um eine intensive Behandlung, insbesondere hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen, handelt, müssen Patienten in einem einigermaßen guten Allgemeinzustand sein, der anhand des Karnofsky-Leistungsstatus gemessen wird. Patienten sollten einen Karnofsky-Leistungsstatus von $\geq 60\%$ haben, also keine erhebliche funktionelle Beeinträchtigung durch die Erkrankung, aufweisen, um für die Teilnahme an der klinischen Studie in Frage zu kommen. Eine weitere Voraussetzung ist, dass Herz, Lunge, Leber und Niere der Patienten einwandfrei funktionieren. Die Funktionstüchtigkeit dieser Organe wird durch einen Herzultraschall, einen Lungenfunktionstest und ein Blutbild beurteilt, um ihre Eignung für die klinische Studie zu prüfen.

Patienten, die sich vorab einer autologen und/oder allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben, kommen für die Teilnahme an der CARAMBA-Studie in Frage. Sollte die allogene Stammzelltransplantation jedoch weniger als 12 Monate zurückliegen und/oder die Patienten an einer Graft-versus-Host Erkrankung leiden und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen, sind die Patienten für die Teilnahme nicht geeignet. Auch Patienten mit einer aktiven HIV-, Syphilis-, Hepatitis B oder C oder SARS-CoV-2-Infektion können nicht teilnehmen.

Für die klinische Studie CARAMBA gibt es eine Reihe von Ein- und Ausschlusskriterien. Bitte sprechen Sie mit Ihrem behandelnden Hämatologen/Arzt, um Ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie zu prüfen. Patienten erhalten auch auf der Website <https://www.caramba-cart.eu/> weitere Informationen zur CARAMBA-Studie und den in den jeweiligen Ländern zuständigen Kontaktstellen.

Ergebnisse der CARAMBA-Studie

Im Rahmen der klinischen Studie CARAMBA möchten Forscher den Einsatz von SLAMF7 CAR T-Zellen als Behandlung für Myelom-Patienten evaluieren. Die Anzahl und der Schweregrad von Nebenwirkungen (wie Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurotoxizitätssyndrom, zwei der häufigsten unerwünschten Ereignisse nach einer CAR T-Zellbehandlung) werden ebenfalls beurteilt.

Forscher werden auch untersuchen, wie sich die SLAMF7-CAR-T-Zellen im Laufe der Zeit verhalten und wie das Myelom des jeweiligen Patienten auf die Behandlung anspricht.

Die Lebensqualität der teilnehmenden Patienten wird ebenfalls im Rahmen der klinischen Studie CARAMBA bewertet. Dies erfolgt mithilfe der Fragebögen EORTC

QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20. Anhand dieser Fragebögen soll das körperliche, kognitive, soziale und emotionale Wohlbefinden der Patienten während der Studie zusätzlich zum Auftreten von Schmerzen, Müdigkeit und Übelkeit/Erbrechen erfasst werden.

Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie

Im Zusammenhang mit einer CAR-T-Therapie wurden viele potenzielle Nebenwirkungen beobachtet, wobei jeder Patient unterschiedlich auf die Behandlung reagieren kann. Die häufigsten Nebenwirkungen, die mit der CAR T-Zelltherapie in Verbindung gebracht werden, sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und das Neurotoxizitätssyndrom. Diese beiden Nebenwirkungen treten normalerweise innerhalb von zwei Wochen nach der Gabe der CAR-T-Zelltherapie auf, und daher werden Patienten im Krankenhaus engmaschig überwacht.

Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom reagiert das Immunsystem im ganzen Körper, und es kann zu grippeähnlichen Symptomen (wie Fieber, Müdigkeit, Übelkeit, Atembeschwerden und/oder erhöhte Herzfrequenz) führen. Das Neurotoxizitätssyndrom kann sich in Verwirrung, Lethargie, Kopfschmerzen, verändertem Bewusstsein, Sprachschwierigkeiten und in seltenen, aber schweren Fällen in Krampfanfällen äußern.

Die Nebenwirkungen sind von Patient zu Patient unterschiedlich, und können zu schweren Langzeitfolgen führen und sogar tödlich verlaufen. Die CARAMBA-Studienzentren wurden sorgfältig ausgewählt und verfügen über Erfahrung bei der Durchführung von CAR-T-Zelltherapien, wie z. B. der CD19-CAR T-Zell-Therapie zur Behandlung von Patienten mit Leukämie und Lymphom, und der BCMA CAR T-Therapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Die in den Studieneinrichtungen tätigen Ärzte und Krankenschwestern sind erfahren und wurden speziell geschult und ausgebildet, um mit potenziellen Nebenwirkungen im Rahmen der CAR-T-Therapie fachgerecht umzugehen.



Hinweise für Patienten

Da es sich bei der SLAMF7 CAR-T-Therapie um eine neuartige Behandlung handelt und es zu potenziell schweren Nebenwirkungen nach Erhalt einer CAR-T-Therapie kommen kann, müssen die Patienten zur Vorbereitung, Behandlung und genauen Überwachung etwa drei Wochen lang im Krankenhaus bleiben. Je nachdem, wie gut die teilnehmenden Patienten die Behandlung vertragen, können die Krankenhausaufenthalte gegebenenfalls kürzer oder länger ausfallen. Einige Patienten, bei denen ernsthafte oder beunruhigende Symptome auftreten, müssen möglicherweise auf der Intensivstation behandelt werden. Da eine engmaschige Beobachtung der Patienten erforderlich ist, sollten sich die Teilnehmer vorab auf häufige, möglicherweise tägliche Krankenhaus- und/oder Arztbesuche nach der Entlassung aus dem Krankenhaus einstellen. Insbesondere im ersten Monat nach der Behandlung müssen sich die Patienten sehr häufig (täglich), in den ersten drei Monaten häufig (alle zwei Wochen/monatlich) und in den ersten beiden Jahren nach der Behandlung (vierteljährlich/halbjährlich) zu Nachbeobachtungs-Besuchen im Krankenhaus/beim Facharzt einfinden.

Für Patienten, die nicht in Ländern mit am CARAMBA-Projekt teilnehmenden Studienzentren leben, kann sich die Teilnahme an der Studie als schwieriger erweisen. Des Weiteren wird darauf verwiesen, dass an Phase-I/II-Studien wie CARAMBA, nur eine geringe Anzahl von Patienten teilnehmen kann (bis zu 38 Patienten in der CARAMBA-Studie). Den Patienten sollte auch bewusst sein, dass bei einer Teilnahme an der klinischen Studie CARAMBA keine Behandlung mit SLAMF7-CAR-T-Zellen garantiert ist (z. B. wenn die Einschluss- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt werden oder wenn die Herstellung der SLAMF7-CAR T-Zellen nicht erfolgreich ist). Da die Herstellung der CAR T-Zellen eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt, kann es sein, dass sich in dieser Zeit herausstellt, dass Patienten nicht mehr für die Teilnahme an der Studie geeignet sind und daher die Infusion nicht erhalten können oder nicht weiterhin an der Studie teilnehmen können. Des Weiteren kann nicht garantiert werden, dass nach Erhalt der SLAMF7 CAR-T-Zelltherapie ein Anti-Myelom-Wirkung eintritt und die Myelom-Erkrankung geheilt wird.

Die Behandlung mit SLAMF7-CAR-T-Zellen ist mit einer zusätzlichen Chemotherapie verbunden. Vor der Gabe der CAR-T-Zellen erhalten Patienteneine Chemotherapie, die sogenannte lymphodepletierende Konditionierungstherapie, um die Anzahl der weißen Blutkörperchen zu reduzieren und den Körper dabei unterstützen, die CAR-T-Zellen anzunehmen.

Hinweise für pflegende Angehörige/ Pflegekräfte

Pflegende Angehörige/Pflegekräfte sollten sich über die Möglichkeit des Auftretens und der eventuellen Schwere von Nebenwirkungen im Rahmen der CAR-T-Therapie bewusst sein und wissen, wann sie um Hilfe bitten sollen. Pflegende Angehörige/Pflegekräfte sollten sich ebenfalls der potenziellen Belastung durch

lange Krankenhausaufenthalte, häufige Facharzt/Krankenhausbesuche, die Notwendigkeit einer dauerhaften Überwachung zu Hause und die Möglichkeit, dass ihre Angehörigen auf die Intensivstation eingewiesen werden, bewusst sein.

Weitere Informationen

Patienten finden weitere Informationen auch auf <https://www.caramba-cart.eu/>. Myeloma Patients Europe hat auch ein Video mit dem Projektkoordinator Prof. Dr. Michael Hudecek vom Universitätsklinikums Würzburg aufgezeichnet, auf das hier zugegriffen werden kann: <https://www.mpeurope.org/what-we-do/projects/european-commission-projects-horizon-2020/caramba/>





© Myeloma Patients Europe (MPE)

Myeloma Patients Europe

 @mpeurope
 @MyelomaEurope

 info@mpeurope.org
 www.mpeurope.org