MPe
Myeloma
Patients
Europe

Myeloma Pipeline

MYELOMA PATIENTS EUROPE

Progetto 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

L'organizzazione Myeloma Patients Europe (MPE) partecipa al progetto CARAMBA, lanciato con il sostegno dell'Unione Europea (UE) nel quadro del Programma di ricerca e innovazione "Horizon 2020". La ricerca sviluppata dal progetto Caramba si articola intorno ad un'immunoterapia per il trattamento del mieloma, denominata CAR-T, acronimo dall'inglese Chimeric Antigen Receptor T cell therapy, ovvero "Terapia a base di linfociti T esprimenti un recettore chimerico per antigene".

In questa pubblicazione:

- Cos'è "Horizon2020" e in quali progetti interviene
- Come funziona la terapia CAR-T e qual è l'approccio adottato dal progetto CARAMBA
- In cosa consiste la sperimentazione clinica di Fase I/II sviluppata nell'ambito del progetto CARAMBA
- Quali sono i membri che compongono il consorzio del progetto e quale ruolo ricoprono
- Qual è il ruolo dell'MPE all'interno del consorzio del progetto
- Dove reperire ulteriori informazioni sul progetto CARAMBA e sulla terapia CAR-T

Horizon 2020

Horizon 2020 è un programma su larga scala di durata settennale (dal 2014 al 2020), promosso dall'Unione Europea (UE) per la ricerca e l'innovazione. Si propone come uno strumento finanziario teso a sostenere diverse tipologie di progetti, legati alla scienza e all'innovazione o mirati ad affrontare le sfide proposte dalla società. Per ottenere il finanziamento nell'ambito del programma, diversi consorzi composti da partner multilaterali lavorano congiuntamente allo sviluppo di proposte progettuali, che saranno poi oggetto di valutazione da parte della Commissione Europea.

Il progetto CARAMBA è stato selezionato dalla Commissione Europea tra un vasto numero di proposte altamente competitive. Approvato dall'Unione Europea, ha avviato il suo percorso nel gennaio 2018. Nell'arco di 52 mesi, il consorzio del progetto CARAMBA distribuirà i finanziamenti ricevuti fra i diversi membri designati per lo svolgimento dei compiti attribuiti.

Il progetto è stato finanziato nell'ambito del Programma di ricerca e innovazione Horizon 2020, promosso dall'Unione Europea, in virtù dell'accordo di sovvenzione n. 754658.

Il progetto CARAMBA

La ricerca sviluppata dal progetto Caramba si articola intorno ad un'innovativa immunoterapia per il trattamento del mieloma, denominata CAR-T, acronimo dall'inglese Chimeric Antigen Receptor T cell therapy, ovvero "Terapia a base di linfociti T esprimenti un recettore chimerico per antigene".

Dieci partner, provenienti da sei paesi dell'UE, si sono riuniti per formare il consorzio che dà vita al progetto CARAMBA. Fra questi si annoverano quattro centri clinici d'eccellenza per l'attività clinica e di ricerca contro il mieloma: l'Ospedale San Raffaele di Milano, l'University Hospital di Würzburg (Germania), l'Universidad de Navarra (Spagna) e il Centre Hospitalier Regional et Universitaire di Lille (Francia). Sono queste le quattro sedi coinvolte nella sperimentazione clinica del progetto CARAMBA.

Al progetto partecipano, inoltre, partner quali il *Myeloma Patients Europe (MPE)*, organizzazione che riunisce pazienti affetti da mieloma, l'Officina Farmaceutica - conforme alle Norme NBF - del Centro Emotrasfusionale della Croce Rossa Tedesca Baden-Württemberg-Hessen (BSD-BRK), l'Istituto federale tedesco per i vaccini e i farmaci biomedici (PEI), le aziende biotecnologiche NBE-Therapeutics, con sede in Svizzera, e T-CURX, con sede in Germania, nonché il fornitore francese dei servizi di gestione del progetto, ARTTIC S.A.S.

La sperimentazione clinica di CARAMBA è stata avviata nell'agosto del 2020, benché si preveda che la fase di arruolamento possa richiedere tempi differenziati per ogni sede di sperimentazione clinica. I pazienti arruolati nello studio, dopo aver ricevuto una terapia con cellule CAR-T mirate contro la proteina SLAMF7 (CAR-T anti-SLAMF7), saranno sottoposti a un follow-up a breve termine, per valutare la sicurezza e l'attività anti-mieloma della terapia, seguito da un monitoraggio a lungo termine (fino a 15 anni, in conformità con le normative nazionali in materia di medicinali per terapie avanzate), finalizzato a rilevare eventuali tossicità ritardate della cellula CAR-T anti-SLAMF7 e a valutare la persistenza dell'attività anti-mieloma.

CAR-T mirate contro la proteina SLAMF7

L'oggetto dello studio del progetto CARAMBA sono le cellule CAR-T, capaci di colpire una proteina denominata SLAMF7, espressa sulla superficie delle cellule mielomatose. La sicurezza e l'efficacia delle cellule CAR-T anti-SLAMF7 saranno valutate nei pazienti affetti da mieloma attraverso una sperimentazione clinica di fase I/II, che coinvolgerà fino a 38 pazienti eleggibili affetti da mieloma.

La preparazione al trattamento con le cellule CAR-T anti-SLAMF7 prevede l'estrazione dei globuli bianchi che fanno parte del sistema immunitario del paziente, mediante un processo denominato "leucaferesi". I globuli bianchi sono costituiti da diverse tipologie di cellule, fra le quali i linfociti T, che giocano un ruolo essenziale nella risposta immunitaria dell'organismo.

I globuli bianchi sono quindi inviati al laboratorio centralizzato in Germania, dove si sviluppa il processo di separazione mirato a identificare i linfociti T "killer" e quelli "helper", che saranno poi impiegati nella produzione delle cellule CAR-T anti-SLAMF7 . I linfociti T vengono quindi dotati di un Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR), che fornisce loro "istruzioni" affinché siano in grado di riconoscere una specifica proteina, appunto la SLAMF7, e possano così individuare e distruggere le cellule del mieloma all'interno dell'organismo. I linfociti T modificati (Car T) vengono moltiplicati (espansi) al di fuori del corpo del paziente. Il processo dura circa due settimane.

Prima dell'infusione endovenosa delle cellule CAR-T anti-SLAMF7, il paziente viene sottoposto a una chemioterapia linfodepletiva di preparazione, finalizzata alla riduzione del numero di globuli bianchi. Una volta ultimata la fase di espansione, le cellule CAR-T anti-SLAMF7 sono inserite in sacche di infusione (del tutto simili a quelle utilizzate per le trasfusioni di sangue), inviate tramite corriere espresso al centro che dovrà somministrare il trattamento e infine infuse di nuovo nel paziente. Una volta all'interno dell'organismo, le CAR-T anti-SLAMF7 saranno in grado di moltiplicarsi, identificare e distruggere le cellule del mieloma.

Il sistema Sleeping Beauty

Per il progetto CARAMBA si utilizzeranno cellule CAR-T anti-SLAMF7 create con il sistema trasposone Sleeping Beauty (SB), un approccio innovativo alla riprogrammazione genetica dei linfociti T per esprimere cellule CAR anti-SLAMF7. Il sistema *Sleeping Beauty* consente infatti la riprogrammazione delle cellule CAR-T anti-SLAMF7 senza l'utilizzo di vettori virali. Il sistema rappresenta una svolta tecnologica rivoluzionaria, in grado di rendere le terapie a base di CAR-T sempre più rapide, meno costose e più sicure. Oltre al CAR anti-SLAMF7, i linfociti T modificati saranno dotati di una sorta di "interruttore d'emergenza" che, in presenza di effetti collaterali gravi, permetterà di interromperne l'attività.

Definizione della Fase I/II della sperimentazione clinica

In una sperimentazione di Fase I/II, i ricercatori studiano la sicurezza (ovvero l'eventuale insorgenza di effetti collaterali) e l'efficacia (ovvero l'effetto terapeutico) del nuovo trattamento, individuandone, infine, il dosaggio appropriato.

In genere, gli studi di fase I/II si articolano in due parti. La prima parte (Fase I), che coinvolge un piccolo gruppo di pazienti, si prefigge di misurare e analizzare la sicurezza e la dose massima tollerata. Nella seconda parte (Fase II) l'obiettivo è, invece, accertare la sicurezza e l'efficacia della più alta dose tollerata su un gruppo più ampio di pazienti.

In entrambi i casi si tratta di fasi iniziali: ciò implica che potrebbe essere la prima volta che si applica un intervento specifico su pazienti.

Fase I/II della sperimentazione clinica CARAMBA

Nella fase I/II della sperimentazione clinica CARAMBA, il nuovo intervento è un trattamento con cellule CAR-T incentrato su una specifica proteina bersaglio, denominata SLAMF7.

Nella fase I, la sperimentazione clinica valuterà la dose massima tollerata di CAR-T anti-SLAMF7. Si avvierà uno studio di *'dose escalation'* (incremento di dose), nel corso del quale i pazienti riceveranno dosi iniziali predefinite di CAR-T anti-SLAMF7, che verranno progressivamente incrementate. Si tratteranno i pazienti in modo sequenziale, osservando un rigoroso intervallo di tempo tra due pazienti consecutivi. Ad ogni paziente verrà infusa una singola dose iniziale predefinita di CAR-T anti-SLAMF7.

La fase II della sperimentazione clinica ha come oggetto la *'dose-expansion'* (espansione di dose). Prevede la somministrazione ai pazienti della massima dose tollerata identificata nella fase I e l'analisi approfondita dell'effetto anti-mieloma, nonché una valutazione scrupolosa della tollerabilità e della sicurezza del trattamento.

Criteri di eleggibilità per il progetto CARAMBA

Il progetto CARAMBA prevede il reclutamento di un massimo di 38 pazienti affetti da mieloma multiplo. Il trial clinico sarà sviluppato in centri specificamente designati, ubicati in Italia, Germania, Spagna e Francia: questo fattore potrebbe comportare difficoltà logistiche per l'organizzazione dei viaggi di alcuni pazienti.

Per partecipare allo studio occorre che il paziente abbia già ricevuto almeno due linee di trattamento in precedenza, fra cui inibitori di proteasoma (quali Bortezomib o

Carfilzomib), terapie immunomodulanti (IMiDs, quali Lenalidomide o Pomalidomide) e anticorpi monoclonali (quali Daratumumab).

I pazienti dovranno, inoltre, disporre di marcatori diagnostici misurabili del mieloma. I pazienti che siano stati sottoposti in precedenza a trattamento con Elotuzumab, un anticorpo monoclonale il cui bersaglio è la stessa proteina espressa sulla superficie delle cellule del mieloma (SLAMF7), possono partecipare alla sperimentazione clinica CARAMBA.

La terapia CAR-T può essere considerata un trattamento piuttosto intensivo, soprattutto in considerazione dei potenziali effetti collaterali, pertanto i pazienti devono presentare un elevato Performance Status, misurato secondo l'indice di Karnofsky (KPS). Per partecipare allo studio, i pazienti devono raggiungere un punteggio KPS ≥ al 60%, che indica buone condizioni generali di idoneità fisica. Devono, inoltre, presentare un'adeguata funzionalità cardiaca, polmonare, epatica e renale, valutate in base ad ecocardiografia, test del respiro ed esami del sangue eseguiti prima di determinare la loro eleggibilità alla sperimentazione clinica.

Risultano eleggibili per la partecipazione alla sperimentazione CARAMBA pazienti che siano stati sottoposti in precedenza ad un trapianto di cellule staminali autologhe e/o allogeniche. Non sono tuttavia idonei i pazienti che abbiano ricevuto un trapianto di cellule staminali allogeniche nei 12 mesi precedenti allo studio e/o pazienti affetti da malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD), che stiano assumendo farmaci atti a sopprimere il sistema immunitario. Infine, non sono eleggibili pazienti con infezioni attive, ad esempio, da HIV, sifilide, epatite B e C oppure SARS-CoV-2.

La sperimentazione clinica CARAMBA prevede il rispetto di una serie di criteri di inclusione/esclusione. I pazienti sono gentilmente invitati a consultare il proprio ematologo o medico curante per una più approfondita comprensione della propria corrispondenza ai criteri di idoneità. Ulteriori informazioni sui contatti del progetto CARAMBA specificamente designati per la propria area geografica sono reperibili sul sito: https://www.caramba-cart.eu/.

Risultati del progetto CARAMBA

La sperimentazione clinica CARAMBA è finalizzata alla valutazione della fattibilità dell'utilizzo di cellule CAR-T anti-SLAMF7 per il trattamento dei pazienti affetti da mieloma. Si prefigge, al contempo, di valutare la quantità e la gravità di eventuali eventi avversi (quali la sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità, due complicanze che possono insorgere con una certa frequenza in seguito a una terapia con cellule CAR-T).

I ricercatori esamineranno, inoltre, il comportamento nel tempo delle cellule CAR-T anti-SLAMF7 e come il mieloma risponde al risponde al trattamento.

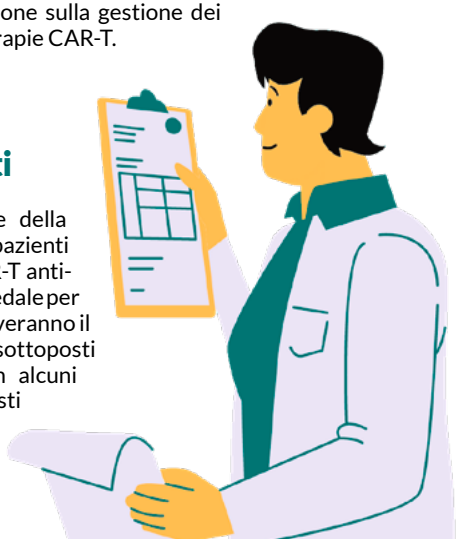
Si valuterà, infine, la qualità di vita del paziente nel contesto della sperimentazione clinica CARAMBA. Tale valutazione sarà effettuata utilizzando questionari EORTC QLQ-C30 e EORTC QLQ-MY20, che richiederanno informazioni sul livello di benessere fisico, cognitivo, di vita sociale ed emotivo sperimentato dai pazienti nel corso del trial, oltre all'autovalutazione sui sintomi relativi a dolore, fatica, nausea e vomito.

Effetti collaterali del trattamento CAR-T

Nell'ambito della terapia CAR-T sono stati osservati numerosi potenziali effetti collaterali e ogni paziente potrebbe rispondere in modo diverso al trattamento. Gli effetti collaterali più comunemente associati alla terapia con cellule CAR-T sono la Sindrome da Rilascio di Citochine (CRS) e la neurotossicità. Entrambe le complicanze tendono in genere a comparire entro le prime due settimane dalla somministrazione della terapia e richiedono un attento monitoraggio in ambito ospedaliero.

La CRS è una condizione infiammatoria sistemica che si manifesta come una sindrome di tipo influenzale e può essere correlata a sintomi quali febbre, affaticamento, ma anche difficoltà respiratorie o frequenza cardiaca elevata. La neurotossicità può determinare stati confusionali, letargia, cefalea, stati mentali alterati, difficoltà della parola e, in casi poco frequenti, ma gravi, convulsioni.

Gli effetti collaterali possono essere variabili da paziente a paziente e comportare una certa gravità, determinando conseguenze a lungo termine, talvolta potenzialmente mortali. I siti di sperimentazione per il trial clinico CARAMBA sono stati accuratamente selezionati e hanno maturato specifica esperienza nell'ambito della terapia CAR-T, ad esempio in terapie con linfociti CAR-T anti-CD19 per il trattamento della leucemia e del linfoma o in terapie con linfociti CAR-T anti-BCMA per il trattamento del mieloma multiplo. Analogamente, il personale medico e infermieristico di tali siti di sperimentazione è esperto in materia e ha ricevuto specifiche istruzioni e formazione sulla gestione dei potenziali effetti collaterali associati alle terapie CAR-T.



Considerazioni per i pazienti

Alla luce della novità del trattamento e della potenziale gravità degli effetti collaterali, i pazienti ai quali viene somministrata la terapia CAR-T anti-SLAMF7 dovranno restare ricoverati in ospedale per circa tre settimane, nell'arco delle quali riceveranno il pre-trattamento e il trattamento e saranno sottoposti a un periodo di stretta osservazione. In alcuni casi, i tempi di degenza ospedaliera previsti potrebbero essere prolungati o ridotti, in funzione della tolleranza al trattamento. Alcuni pazienti che manifestino sintomi gravi o preoccupanti potrebbero richiedere il ricovero in terapia intensiva.

I pazienti devono essere consapevoli che, a causa della necessità di un monitoraggio intensivo, dopo la dimissione dall'ospedale saranno sottoposti a controlli periodici (eventualmente anche giornalieri) presso strutture ospedaliere e/o ambulatori. Tali controlli saranno molto frequenti nel primo mese successivo al trattamento (ogni giorno), frequenti nei primi tre mesi (bisettimanali/mensili) e regolari nei primi due anni successivi al trattamento (trimestrali/semestrali).

L'arruolamento al progetto CARAMBA potrebbe essere particolarmente difficoltoso per i soggetti che non risiedano nei paesi in cui sono stati predisposti siti di sperimentazione specifici, inoltre, si deve tenere presente che solo un numero molto ridotto di pazienti può accedere agli studi clinici di fase I/II, quindi anche allo studio CARAMBA (per cui è previsto il reclutamento di un massimo di 38 pazienti). I pazienti devono inoltre essere consapevoli che l'arruolamento alla sperimentazione clinica CARAMBA non implica necessariamente che si possa ricevere un trattamento a base di CAR-T anti-SLAMF7 (a causa, ad esempio, della mancata conformità ai criteri stabiliti per l'inclusione e l'esclusione oppure dell'impossibilità di ultimare la produzione del prodotto CAR-T anti-SLAMF7). Se nel periodo di tempo richiesto per la manipolazione dei linfociti CAR-T, il paziente perdesse le condizioni di eleggibilità, non potrebbe ricevere l'infusione prevista e rimarrebbe escluso dalla sperimentazione clinica. La somministrazione del trattamento con CAR-T anti-SLAMF7 non garantisce lo sviluppo di effetti anti-mieloma, né la guarigione dal mieloma.

Il trattamento con CAR-T anti-SLAMF7 non è completamente esente da chemioterapia. Prima dell'infusione, il paziente viene sottoposto a una chemioterapia preparativa (denominata terapia linfodepletiva), volta a ridurre il livello di globuli bianchi e facilitare l'accettazione dei linfociti T da parte dell'organismo.

Considerazioni per gli assistenti familiari (caregiver)

I caregiver devono essere consapevoli della possibile insorgenza e della gravità degli effetti collaterali riconducibili alla terapia CAR-T ed essere informati sulle situazioni in cui occorre richiedere assistenza medica. Devono, inoltre, essere consapevoli dei potenziali oneri rappresentati dalle lunghe degenze ospedaliere, dalle frequenti visite ambulatoriali, dalla necessità di un costante monitoraggio domiciliare e dalla possibilità che per i loro cari sia necessario il ricovero in terapia intensiva.

Ulteriori Informazioni

Ulteriori informazioni per i pazienti interessati sono reperibili sul sito: https://www.caramba-cart.eu/. Inoltre, l'organizzazione *Myeloma Patients Europe*, in collaborazione con il coordinatore del progetto, il Dott. Michael Hudecek dell'Ospedale Universitario di Würzburg, ha realizzato un video disponibile sul sito: 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