

Myeloma Pipeline

MYELOMA PATIENTS EUROPE

El proyecto CARAMBA



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) participa en el proyecto CARAMBA, financiado por la Unión Europea (UE) en el Programa de Investigación e Innovación «Horizonte 2020». El proyecto CARAMBA investiga una inmunoterapia para el tratamiento del mieloma con linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR-T).

Esta publicación explica:

- ¿Qué es «Horizonte 2020» y qué proyectos financia?
- ¿Cómo funciona la terapia CAR-T y cómo se está investigando en CARAMBA?
- ¿Qué ensayo clínico de fase I/II se llevará a cabo como parte de CARAMBA?
- ¿Quiénes son los miembros del consorcio del proyecto y cuál es su función?
- ¿Cuál es el papel de MPE en el consorcio del proyecto?
- ¿Dónde se puede encontrar más información sobre la terapia CAR-T y CARAMBA?

Horizon 2020

Horizonte 2020 es un programa de investigación e innovación a gran escala de la Unión Europea que se ha estado desarrollando a lo largo de 7 años (2014-2020). Financia una amplia gama de proyectos diferentes relacionados con la ciencia, la innovación y la búsqueda de soluciones para los desafíos de la sociedad. Para recibir financiación a través del programa, consorcios compuestos por múltiples interesados colaboran en la elaboración de una propuesta de proyecto, que se somete al examen de la Comisión Europea.

La Comisión Europea seleccionó el proyecto CARAMBA entre un gran número de propuestas de proyectos muy competitivos. El proyecto CARAMBA fue aprobado por la Comisión Europea y comenzó en enero de 2018. Durante 52 meses, el consorcio del proyecto CARAMBA distribuirá los fondos asignados a los miembros del consorcio para que puedan llevar a cabo sus tareas.



Este proyecto ha recibido financiación del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea en virtud del acuerdo de subvención N.º 754658.

El proyecto CARAMBA

El proyecto CARAMBA investiga una inmunoterapia innovadora para el tratamiento del mieloma múltiple con linfocitos T modificados genéticamente para expresar un receptor de antígeno quimérico (CAR-T).

El consorcio del proyecto CARAMBA está formado por diez socios de seis países de la UE. Esto incluye cuatro centros clínicos de excelencia en el cuidado clínico y la investigación del mieloma: Hospital Universitario de Würzburg (Alemania), Ospedale San Raffaele (Italia), Universidad de Navarra (España) y el Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (Francia). Estos son los cuatro centros que llevarán a cabo el ensayo clínico CARAMBA.

Otros socios del proyecto son la organización de pacientes Myeloma Patients Europe (MPE), el fabricante GMP DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen (BSD-BRK), el Instituto Federal Alemán de Vacunas y Biomedicamentos (PEI), las empresas biotecnológicas NBE-Therapeutics, con sede en Suiza, y T-CURX, con sede en Alemania, así como el proveedor francés de gestión de proyectos ARTTIC S.A.S.

Aunque cada uno de los cuatro centros clínicos puede iniciar su ensayo en momentos diferentes, el ensayo clínico CARAMBA se inició en agosto de 2020. Los pacientes inscritos en el estudio que reciban la terapia celular CAR-T SLAMF7 se someterán a un seguimiento a corto plazo para evaluar la seguridad y el efecto antimieloma del tratamiento, y a un seguimiento a largo plazo (hasta 15 años según las normas nacionales sobre medicamentos de terapia avanzada) para evaluar cualquier posible toxicidad retardada de la célula CAR-T SLAMF7 y la persistencia del efecto antimieloma.

CAR-T SLAMF7

CARAMBA está estudiando células CAR-T que atacan a una proteína llamada SLAMF7, que se expresa en la superficie de las células de mieloma. La seguridad y eficacia de las células CAR-T específicas de SLAMF7 será evaluada en pacientes con mieloma a través de un ensayo clínico de fase I/IIa que incluirá hasta 38 pacientes con mieloma múltiple.

En preparación para el tratamiento con CAR-T SLAMF7, se recogen los glóbulos blancos del paciente, que forman parte del sistema inmunológico, a través de un proceso llamado leucoaféresis. Entre los glóbulos blancos se encuentran varios tipos de células, como los linfocitos T, que desempeñan un papel importante en

la respuesta inmunológica del cuerpo.

Estos glóbulos blancos, incluidos los linfocitos T, se envían a una planta de fabricación centralizada situada en Alemania. Allí, los linfocitos T se separan para identificar los linfocitos T “asesinps” y “colaboradores” que se utilizarán para la fabricación del producto CAR-T SLAMF7. A estos linfocitos T se les incluye el “Receptor de Antígeno Quimérico” (CAR), que instruye a los linfocitos T a reconocer la proteína SLAMF7 y les permite buscar y destruir las células de mieloma en el cuerpo del paciente. Los linfocitos T modificados se amplifican (expanden) fuera del cuerpo del paciente, un proceso que tarda aproximadamente dos semanas en completarse.

Antes de recibir las células CAR-T SLAMF7 a través de una infusión intravenosa, el paciente recibirá una quimioterapia reductora de la cantidad de glóbulos blancos en preparación para la infusión de células CAR-T. Una vez que la fabricación ha sido completada, las células CAR-T SLAMF7 son “empaquetadas” en una bolsa de infusión (similar a una transfusión de sangre), enviadas al lugar del ensayo mediante mensajería urgente e infundidas de nuevo al paciente. En el cuerpo del paciente, los CAR-T SLAMF7 pueden multiplicarse, buscar y destruir las células de mieloma.

El método Sleeping Beauty

CARAMBA utilizará las células CAR-T SLAMF7 creadas mediante el procedimiento *Sleeping Beauty*, una técnica innovadora que utiliza transposones para reprogramar genéticamente los linfocitos T para que expresen SLAMF7 CAR. El método *Sleeping Beauty* permite la reprogramación de las células CAR-T frente SLAMF7 sin necesidad de utilizar un virus.

El método *Sleeping Beauty* es una tecnología innovadora que permite que la terapia CAR-T sea más rápida, menos costosa y más segura. Además del CAR frente a SLAMF7, estos linfocitos T también expresan un “interruptor de apagado de emergencia” que puede utilizarse en situaciones en las que los pacientes experimentan efectos secundarios graves.



Definición de un ensayo clínico de fase I/IIa

En un ensayo de fase I/IIa, se investiga la seguridad (es decir, los efectos secundarios) y la eficacia (es decir, el efecto antimieloma) y se determina la dosis de un nuevo tratamiento.

Los ensayos de fase I/IIa suelen ocurrir en dos partes. La primera parte (Fase I) cuenta con un pequeño grupo de pacientes para evaluar la seguridad y la dosis. En la segunda parte (Fase IIa) se evalúa la seguridad y la eficacia de la dosis mejor tolerada en un grupo más amplio de pacientes.

Los ensayos clínicos de fase I/IIa son de fase temprana, lo que significa que puede ser la primera vez que se utiliza esta intervención específica en pacientes.

Ensayo clínico de fase I/II de CARAMBA

En el ensayo clínico de fase I/IIa CARAMBA, la nueva intervención es una terapia celular CAR-T dirigida a una proteína específica llamada SLAMF7.

En la fase I, el ensayo clínico evaluará la dosis máxima tolerada de CAR-T SLAMF7. Habrá una “escalada de dosis” en la que los pacientes recibirán dosis predefinidas y crecientes de CAR-T SLAMF7. Los pacientes serán tratados de forma secuencial, y se cumplirá un estricto intervalo de tiempo entre dos pacientes consecutivos. Cada paciente recibirá únicamente una dosis de CAR-T SLAMF7.

En la fase II, se hace referencia al ensayo clínico como la parte de “expansión de la dosis” del estudio. En esta parte se administrará a los pacientes la dosis máxima tolerada identificada en la fase I y se analizará detenidamente el efecto anti mieloma. Además, en la fase II, se vigilarán atentamente la tolerabilidad y la seguridad del tratamiento.

Requisitos para participar en CARAMBA

CARAMBA incluirá hasta 38 pacientes con mieloma múltiple. El ensayo clínico CARAMBA se llevará a cabo en centros específicos de Alemania, España, Francia e Italia y la logística del viaje a estos países puede ser difícil para algunos pacientes.

Para participar en el ensayo, los pacientes deben haber recibido por lo menos dos líneas de tratamiento previas, entre ellas, un inhibidor de la proteasoma (como bortezomib y carfilzomib), un agente inmunomodulador (como lenalidomida o pomalidomida) y un anticuerpo monoclonal (como daratumumab).

Los pacientes deben tener proteína en suero y/o orina medible de su mieloma. Los pacientes que han recibido previamente tratamiento con elotuzumab, un anticuerpo

monoclonal que se dirige a la misma proteína de la superficie de las células de mieloma (SLAMF7), pueden participar en el ensayo clínico de CARAMBA.

Como la terapia CAR-T puede ser un tratamiento bastante intensivo, particularmente dados los potenciales efectos secundarios, es necesario también que los pacientes tengan un buen estado funcional, lo cual se mide utilizando la escala Karnofsky. Los pacientes deben tener un estado funcional de $\geq 60\%$ en la escala Karnofsky, lo que implica un mayor nivel de adecuación para participar en el ensayo. Se espera también que los pacientes tengan una función cardíaca, pulmonar, hepática y renal adecuadas, que se evaluarán mediante ecocardiografía, pruebas de función respiratoria y un análisis de sangre antes de determinar si el paciente reúne los requisitos para participar en el ensayo clínico.

Los pacientes que se han sometido a un trasplante previo de células madre autólogas y/o alogénicas pueden participar en el ensayo CARAMBA. No obstante, si el trasplante de células madre alogénicas se realizó hace menos de 12 meses, y/o si los pacientes sufren de la enfermedad de injerto contra huésped y toman medicamentos para suprimir su sistema inmunológico, no pueden participar en el ensayo. Los pacientes con una infección activa como el VIH, sífilis, hepatitis B y C, o el SARS-CoV-2 tampoco pueden participar en el ensayo.

Hay varios criterios de inclusión y exclusión para este ensayo clínico. Consulte con su hematólogo/doctor para saber si reúne los requisitos para participar en el ensayo. Los pacientes también pueden dirigirse a <https://www.caramba-cart.eu/> para obtener más información sobre cómo contactar con CARAMBA en cada país.

Resultados de CARAMBA

En el ensayo clínico de CARAMBA, los investigadores evaluarán la viabilidad del uso de células CAR-T SLAMF7 como tratamiento para los pacientes con mieloma múltiple. También evaluarán el número y la gravedad de los eventos adversos (como el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad, dos eventos adversos comunes después de la terapia CAR-T). Los investigadores también observarán cómo se comportan las células CAR-T SLAMF7 a lo largo del tiempo y cómo responde el mieloma de los pacientes al tratamiento.

Además, también se medirá la calidad de vida utilizando cuestionarios conocidos como EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-MY20. Estos cuestionarios ahondarán en el bienestar físico, cognitivo, social y emocional del paciente durante el ensayo, además del dolor, la fatiga y los síntomas de náuseas y vómitos.

Efectos secundarios del tratamiento con CAR-T

Son muchos los posibles efectos secundarios que se han observado en el contexto de la terapia CAR-T y cada paciente puede responder de manera diferente a este

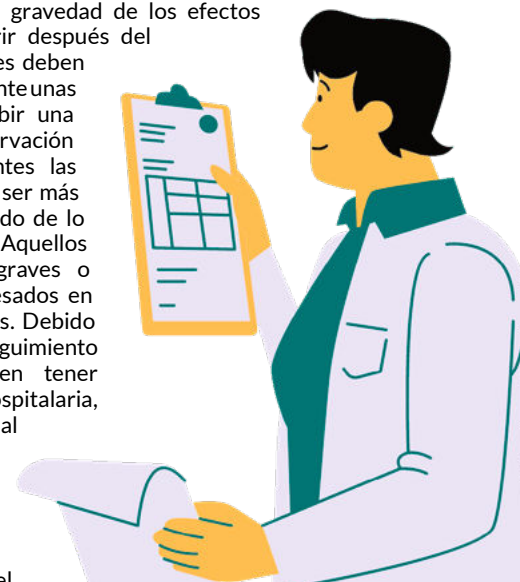
tratamiento. Los efectos secundarios más comunes que se conocen, asociados con la terapia de células CAR-T, son el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y la neurotoxicidad. Estos dos efectos secundarios suelen aparecer en las dos primeras semanas de administración de la terapia de células CAR-T, por lo que los pacientes deberán someterse a un estrecho seguimiento en el hospital a fin de observar la aparición de cualquier síntoma.

El CRS es una condición inflamatoria sistémica que aparece como una enfermedad similar a la gripe y puede incluir síntomas como fiebre, fatiga, náuseas, dificultad para respirar y/o frecuencia cardíaca alta. La neurotoxicidad puede manifestarse como confusión, letargo, dolor de cabeza, estado mental alterado, dificultad para hablar y, en casos raros pero graves, convulsiones.

Los efectos secundarios pueden ser diferentes para cada paciente y pueden ser graves con consecuencias a largo plazo o incluso mortales. Los centros donde se realizará el ensayo clínico CARAMBA han sido cuidadosamente seleccionados y tienen experiencia en el uso de la terapia CAR-T, por ejemplo, en la terapia CAR-T CD19 para tratar la leucemia y el linfoma, y la terapia CAR-T BCMA para tratar el mieloma múltiple. Los médicos y enfermeras de cada centro de ensayo tienen amplia experiencia y han sido específicamente formados y educados de la mejor manera de gestionar los posibles efectos secundarios de la terapia CAR-T.

Consejos para los pacientes

Debido a que la terapia CAR-T SLAMF7 es un tratamiento nuevo, y debido a la potencial gravedad de los efectos secundarios que pueden ocurrir después del tratamiento CAR-T, los pacientes deben permanecer hospitalizados durante unas tres semanas para poder recibir una preparación, tratamiento y observación estrecha. Para algunos pacientes las estancias en el hospital pueden ser más cortas o más largas, dependiendo de lo bien que toleren el tratamiento. Aquellos que experimenten síntomas graves o preocupantes pueden ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos. Debido a la necesidad de realizar un seguimiento intensivo, los pacientes deben tener presente que, después del alta hospitalaria, deberán realizar visitas al hospital y/o a la consulta con cierta frecuencia, potencialmente a diario, y que estas visitas serán muy frecuentes dentro del primer mes después del



tratamiento (diarias), frecuentes en los tres primeros meses (quincenales/mensuales) y regulares en los dos primeros años después del tratamiento (trimestrales/semestrales).

Es probable que la inclusión en el ensayo clínico CARAMBA resulte difícil para los pacientes que no viven en países donde haya centros de ensayo específicos, y se debe tener en cuenta que solo un pequeño número de pacientes podrá participar en los ensayos clínicos de fase I/II como CARAMBA (se incluirán hasta 38 pacientes en el estudio CARAMBA). Los pacientes también deben saber que la participación en el ensayo clínico de CARAMBA no garantiza que reciban tratamiento con CAR-T SLAMF7 (por ejemplo, si no se cumplen los criterios de inclusión y exclusión o si falla la fabricación del producto CAR-T SLAMF7). Además, debido a que las células CAR-T pueden tardar un tiempo en ser procesadas, los pacientes pueden dejar de cumplir los requisitos de participación durante ese tiempo y no podrán recibir la infusión o participar en el ensayo clínico. Además, recibir CAR-T SLAMF7 no garantiza que haya un efecto antimieloma, y no garantiza que el mieloma se cure.

El tratamiento con CAR-T SLAMF7 no está completamente libre de quimioterapia. Antes de que el paciente reciba la infusión de las células CAR-T, recibirá quimioterapia (también conocida como terapia de linfodeplección) para reducir el nivel de glóbulos blancos y ayudar al cuerpo a aceptar las células CAR-T.



Consejos para quienes cuidan de los pacientes

Los cuidadores deben ser conscientes de la posibilidad y la gravedad de los efectos secundarios de la terapia CAR-T y de cuándo deben buscar ayuda. Asimismo, deben ser conscientes de la posible carga que suponen las largas estancias en el hospital, las frecuentes visitas al consultorio, la necesidad de un control frecuente en el hogar y la posibilidad de que sus seres queridos ingresen en la unidad de cuidados intensivos.

Más información

Los pacientes también pueden dirigirse a <https://www.caramba-cart.eu/> para obtener más información. Myeloma Patients Europe también ha grabado un vídeo con el Prof. Dr. Michael Hudecek de la Universitätsklinikum de Würzburg y coordinador del proyecto, que se puede encontrar aquí: <https://www.mpeurope.org/what-we-do/projects/european-commission-projects-horizon-2020/caramba/>



© 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