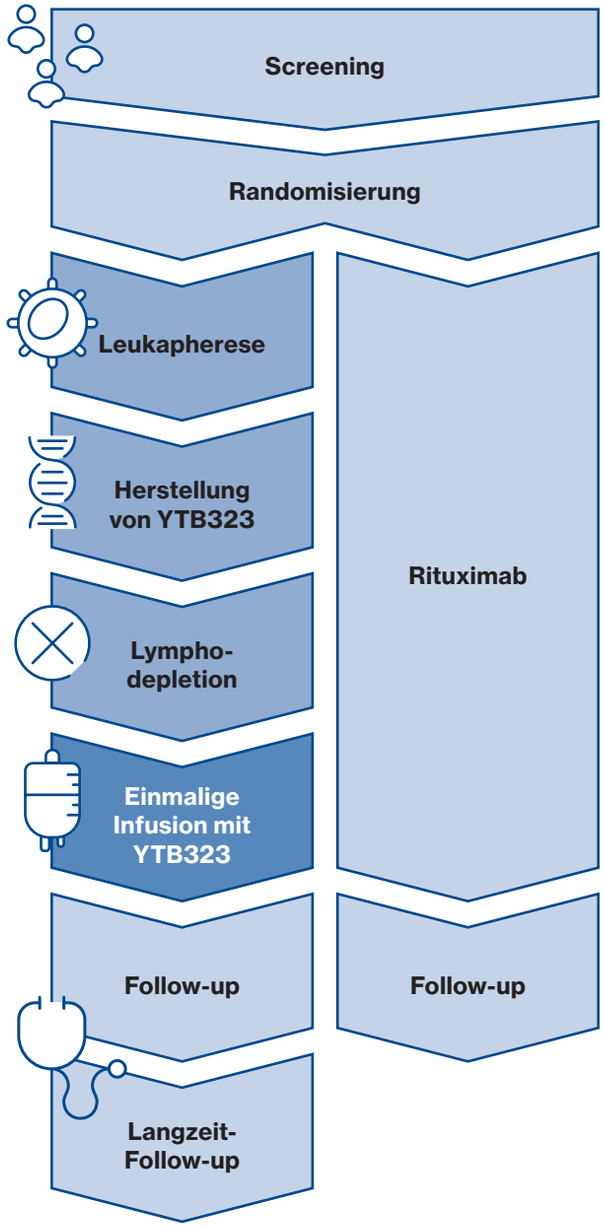
STUDIENVERLAUF



CYTB323K12201, EU-CTR-Nr.: 2023-510380-34-00
Version 01, 29-Apr-2025
*Abgabe ausschließlich an Fachkreise, nicht an Patient*innen*

KONTAKT

Teilnehmende Studienzentren

- Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Universitätsklinikum Jena

Ihre Ansprechpartner von Novartis:

Dr. Jens Möller (Clinical Research Medical Advisor)
Tel.: 0175 8509645
E-Mail: jens_reinhold.moeller@novartis.com

Dr. Stefan Weißhaar (Clinical Project Manager)
Tel.: 0157 71684426
E-Mail: stefan.weisshaar@novartis.com

Siehe auch:
https://klinischeforschung.novartis.de/fachkreise/aktuelle-studien/
bzw. https://l.ead.me/Fachkreis

Studienseite auf ClinicalTrials.gov, siehe auch:
https://l.ead.me/CAR-T_dcSSc

NOVARTIS

Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

04/2025

CAR-T bei schwerer refraktärer diffuser kutaner systemischer Sklerose

AUTOGRAPH – SSc

Information **für Fachkreise**

CYTB323K12201

NOVARTIS

Studiencode: CYTB323K12201

Studienakronym: AUTOGRAPH – SSc
Indikation: Schwere refraktäre diffuse kutane systemische Sklerose
Alter: 18-65 Jahre
Wirkstoff: YTB323 (CAR-T-Zellen)
Darreichung: Infusion
Studienphase: II
ClinicalTrials.gov ID: NCT06655896
Auftraggeber (Sponsor): Novartis Pharma AG

Hintergrund

Die CAR-T-Zell-Therapie (**C**himeric **A**ntigen **R**eceptor **T**-Cell-Therapy) ist eine zelluläre Immuntherapie, die ursprünglich in der Onkologie entwickelt wurde und nun im Bereich der Autoimmunerkrankungen erforscht wird.

Dabei werden patienteneigene T-Zellen *ex vivo* gentechnisch so modifiziert, dass sie einen chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren, der spezifisch an Zielstrukturen wie z.B. CD19 auf pathogenen bzw. autoreaktiven B-Zellen bindet. CAR-T-Zellen erkennen und eliminieren dadurch ein breites Spektrum von B-Zell-Subtypen.

Durch die gezielte zytotoxische Aktivität der CAR-T-Zellen kommt es zu einer tiefen Depletion dieser B-Zell-Subtypen, wodurch die Antikörperproduktion stark reduziert wird. Die CAR-T-Zell-Therapie birgt somit das Potenzial eines „Immun-Resets", d.h. des Wiederaufbaus eines toleranten B-Zell-Repertoires, und ermöglicht dadurch potenziell eine nachhaltige Remission, die nur eine reduzierte (oder gar keine) Immunsuppression nötig macht.

Für eine effektive Expansion der CAR-T-Zellen ist eine Lymphodepletion mittels Chemotherapie im Vorfeld notwendig. Dies soll optimale Bedingungen für die adoptive Zell-Therapie schaffen. Mit der CAR-T-Zell-Therapie sind potenzielle Nebenwirkungen assoziiert, insbes. das Zytokinfreisetzungssyndrom, sowie neurotoxische Komplikationen. Daher ist eine engmaschige klinische Überwachung im Anschluss an die CAR-T-Zell-Therapie erforderlich.

Systemische Sklerose

Die diffuse kutane systemische Sklerose (dcSSc) ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche, immunvermittelte Erkrankung, die durch Fibrose der Haut sowie durch eine frühe und signifikante diffuse Beteiligung mehrerer innerer Organe gekennzeichnet ist. Dies kann zu Organversagen und letztendlich zum Tod führen.

Autoreaktive B-Zellen spielen bei der Pathogenese von dcSSc eine Schlüsselrolle. Sie können verschiedene Organe infiltrieren, Autoantikörper produzieren und tragen zur Entstehung von systemischen Entzündungen bei.[1]

Die Depletion von B-Zellen durch Rituximab hat sich bei der Verbesserung der Hautsymptome und Erhaltung der Lungenfunktion als wirksam erwiesen. Allerdings gibt es keine Hinweise auf eine Veränderung der Grunderkrankung, da Rituximab möglicherweise keine vollständige B-Zell-Depletion – insbesondere bei geweberesidenten Zellen – erreichen kann.

Die CAR-T-Zell-Therapie hat das Potenzial, für eine schnellere und effizientere B-Zell-Depletion, da die CAR-T-Zellen auch durch periphere Gewebe und Knochenmark nischen wandern und dort CD19-positive Plasmablasten und einen Teil der Plasmazellen dezimieren können.

Dieser Wirkmechanismus könnte eine langfristige Krankheitskontrolle und Abschwächung des Krankheitsverlaufs ermöglichen, mit einem günstigeren Sicherheitsprofil im Vergleich zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation.

Wissenschaftliche Erkenntnisse unterstützen die Theorie, dass die CAR-T-Zell-Therapie bei Patient*innen mit schwerer refraktärer dcSSc zu einer effektiven B-Zell-Depletion und deutlichen Verbesserung der Krankheitssymptome führen kann.[2]

Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von YTB323 (CAR-T-Zellen) nach Lymphodepletion im Vergleich zu Rituximab bei Teilnehmer*innen mit schwerer refraktärer dcSSc.

PATIENT*INNEN

Ausgewählte Einschlusskriterien

- Alter 18 – 65 Jahre
- Erfüllen der Klassifizierungskriterien des American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism für SSc von 2013[3] und der Untergruppenklassifizierung für diffuse kutane SSc (dcSSc) gemäß LeRoy[4]
- Beginn der Erkrankung ab dem Auftreten der ersten nicht-Raynaud-Symptome, die auf SSc zurückzuführen sind (z.B. geschwollene Hände, Sklerodermie, digitale Geschwüre, Arthralgie, Dyspnoe) innerhalb der letzten 7 Jahre
- Schwere, fortschreitende systemische Sklerose, die durch mindestens eines der folgenden Merkmale definiert ist:
  – Progressive SSc-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung
  – Schwere, fortschreitende SSc der Haut
  – Klinisch signifikante SSc-assoziierte Herzbeteiligung

Ausgewählte Ausschlusskriterien

- Jeder Zustand, der ein vollständiges Auswaschen der bisherigen Medikamente verhindern könnte oder der die Fähigkeit des/der Teilnehmenden gefährden würde, eine Lymphodepletion und CAR-T-Zell-Therapie zu tolerieren
- Nichteignung für eine Behandlung mit Rituximab
- Rheumatische Erkrankungen außer dcSSc, begrenzte kutane SSc (lcSSc) oder Sinus-Sklerodermie
- Pulmonale Hypertonie
- Signifikante Nierenpathologie wie aktive renale sklerodermie Krise und Glomerulonephritis
- Unkontrollierte Hypertonie (Grad 2)
- Hinweise auf klinisch bedeutsame kardiale, pulmonale, renale, hepatische oder hämatologische Störungen, die die Sicherheit des/der Teilnehmenden gefährden, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen oder die Teilnahme oder Protokolleinhaltung anderweitig ausschließen würden

Quellen:

1. Thoreau B, Chaigne B, Mouthon L (2022) Role of B-Cell in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*; 13:933468.
2. Müller F, Taubmann, J, *et al.* (2024) CD19 CAR-T cell therapy in autoimmune disease – a case series with follow-up *N Engl J Med*; 390(8):687-700.
3. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, *et al.* (2013) 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*; 72(11):1747-55.
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, *et al.* (1988) Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*; 15(2):202-5.