

# FIAMMA (CAR-T-Zell-Therapie für Kinder und Erwachsene bei einem Rückfall der akuten myeloischen Leukämie)

Projekt

*Dr. Francesco Ceppi (CHUV) und Prof. Caroline Arber (UNIL/CHUV)*

## Einleitung

Das FIAMMA (CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL THERAPY FOR CHILDREN AND ADULTS WITH RELAPSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA) Projekt wird durch eine von der ISREC Stiftung verwaltete private Spende in Höhe von 2,8 Millionen unterstützt und fokussiert auf Kinder und Erwachsene, die nach einer Standardbehandlung einen Rückfall erlitten haben.

Das «FIAMMA» Forschungsprojekt wird von PD Dr. Francesco Ceppi, leitender Arzt in der Abteilung für pädiatrische Hämato-Onkologie des CHUVs, und Prof. Caroline Arber, leitende Ärztin im Departement für Onkologie UNIL CHUV (Abteilung Immunonkologie und Hämatologie), in enger Zusammenarbeit geleitet. Ziel ist die Entwicklung einer neuartigen zellulären Immuntherapie für an akuter myeloischer Leukämie (AML) erkrankte Kinder und Erwachsene, die nach einer Standardbehandlung einen Rückfall erlitten haben.

Das Projekt steht beispielhaft sowohl für die Vision der translationalen Forschung, die vom Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), der Universität Lausanne (UNIL) und dem Ludwig Institute for Cancer Research (LICR) umgesetzt wird, als auch für die etablierte enge Zusammenarbeit zwischen mehreren am Genfersee angesiedelten und im Swiss Cancer Center Léman (SCCL) vereinten Institutionen. Das Forschungsprojekt profitiert davon, dass die Infrastruktur der in der Krebsforschung weltweit anerkannten Onkologieabteilung UNIL CHUV zur Verfügung steht. Diese Abteilung hat schon mehrere vielversprechende klinische Studien zu neuartigen Immuntherapien für die Behandlung von verschiedenen Krebsarten durchgeführt. Darüber hinaus vereint dieses neue Projekt die sich ergänzenden Kompetenzen von zwei Experten auf dem Gebiet der Immuntherapie, die beide bereits mehrere Studien in diesem Bereich durchgeführt haben.

Das FIAMMA Projekt wird durch Zuwendungen in Höhe von 2,8 Millionen CHF finanziert. Es profitiert von der grosszügigen Unterstützung zweier privater, in Lausanne angesiedelten Stiftungen, der Jacqueline de Cérenville Stiftung und der Jan Baron Mladota Stiftung, welche sich via die ISREC Stiftung mit je 1,25 Millionen CHF beteiligen. Die ISREC Stiftung ihrerseits trägt 300'000 CHF zum Projekt bei. Unter Beizug ihres Wissenschaftlichen Rates, präsiert durch Prof. Michael Hall, und ihrer wissenschaftlichen Direktorin, Prof. Susan Gasser, wird die ISREC Stiftung das Projekt begleiten und die über fünf Jahre (2023 bis 2027) verteilten Finanzierungsetappen koordinieren.

## Akute myeloische Leukämie (AML)

Mit einer Inzidenz von 7 Fällen pro Million Kindern unter 15 Jahren ist die akute myeloische Leukämie (AML) die aggressivste Unterart der akuten Leukämien bei Kindern.

Trotz bemerkenswerten Verbesserungen in den vergangenen 40 Jahren deuten kürzlich erschienene Daten darauf hin, dass die Standardbehandlung, einschließlich konventioneller Chemotherapie und in mehr als der Hälfte der Fälle Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSC), bei 30 bis 40 % aller neu diagnostizierten Patienten nicht erfolgreich ist.

Bei Erwachsenen ist in Europa die AML, mit durchschnittlich fünf neuen Fällen pro Jahr und 100'000 Einwohnern, die häufigste Form der akuten Leukämien. Die Ergebnisse der Standardbehandlung (intensive Chemotherapie, wenn möglich kombiniert mit zielgerichteten, personalisierten Medikamenten und einer HSZ-Transplantation) sind vergleichbar mit denjenigen, die bei Kindern erzielt werden. Patienten, bei denen die AML nach einer HSZ-Transplantation zurückkehrt, oder die auf eine intensive Chemotherapie nicht ansprechen, haben weiterhin eine sehr schlechte Prognose und die Entwicklung neuer Therapien für diese Patientengruppe stellt bislang einen unerfüllten klinischen Bedarf dar.

«Unser FIAMMA Projekt befasst sich mit dieser in der medizinischen Forschung oft vernachlässigten Population von pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Wir beabsichtigen, einen neuen immuntherapeutischen Ansatz mit T-Lymphozyten, die einen chimären Antigenrezeptor (CAR) tragen, zu untersuchen. Der CAR verleiht den T-Lymphozyten die Fähigkeit, die Leukämiezellen direkt anzuvisieren und zu vernichten. Diese neuartige Behandlung hat Heilungspotenzial», kommentiert Prof. Caroline Arber.

## Wie funktioniert eine CAR-T-Zell-Immuntherapie?

Die CAR-T-Zell-Immuntherapie steht sowohl für einen innovativen neuen Therapieansatz als auch für neue Hoffnung für die Behandlung von gewissen Krebsarten. Die Immunonkologie-Abteilung des CHUVs hat bereits kommerzielle CAR-T-Behandlungen für die akute lymphatische Leukämie (ALL), gewisse aggressive Leukämiearten und das Multiple Myelom eingeführt. Bei dieser Therapieart wird das Immunsystem des Patienten benutzt, um gegen den Krebs zu kämpfen. Die verschiedenen Nebenwirkungen sind von kurzer Dauer, im Vergleich zu den länger anhaltenden Komplikationen, die bei Standardbehandlungen auftreten können.

«In der Schweiz gibt es aktuell für die akute myeloische Leukämie weder klinische Studien noch kommerzielle Produkte auf CAR-T-Zellbasis. Studien in den USA und China stehen ihrerseits noch in einer sehr frühen Phase. Wenn wir hier in der Schweiz nicht unsere eigene akademische Studie entwickeln, werden wir mittelfristig keinen vergleichbaren Ansatz für die Behandlung von rezidivierender ALM vorweisen können», erklärt Dr. Francesco Ceppi.

Das CHUV verfügt über die notwendige Infrastruktur, um CAR-T-Produkte im Rahmen einer akademischen klinischen Studie herzustellen. Angesichts der Einzigartigkeit des Projektes können die für die FIAMMA Studie infrage kommenden Patienten – 6 Erwachsene und 6 Kinder – sowohl in der Schweiz wie auch im Ausland rekrutiert werden.

## Die Etappen des Projektes

In einem ersten Schritt werden im Forschungslabor von Prof. Arber die präklinischen Studien, in denen die Wirksamkeit der neuen CAR-T-Produkte gegen AML geprüft werden, abgeschlossen. In einer zweiten Etappe werden der Herstellungsprozess und die Produktion des klinischen viralen Vektors, den es für die Expression des CARs an der Oberfläche der T-Lymphozyten

braucht, optimiert. Dies geschieht in enger Zusammenarbeit mit dem Centre de Thérapies Expérimentales der onkologischen Abteilung des UNIL CHUV.

Danach wird eine wichtige Phase des Projektes darin bestehen, das Protokoll für die klinische Forschung zu entwickeln. Dieses wird anschliessend dem Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) und der Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD, kantonale Ethikkommission) zur Genehmigung vorgelegt. Wird von den beiden Instanzen grünes Licht gegeben, kann die Phase I der klinischen Studie am CHUV beginnen, idealerweise zwischen Ende 2024 und Anfang 2025.

Die Patientenrekrutierung wird hauptsächlich in der Schweiz erfolgen, aber auch in Nachbarländern, in denen Patienten keinen Zugang zu vergleichbaren Studien haben. Die Forschenden schätzen, dass Rekrutierung und Verabreichung der Behandlung circa 24 Monate dauern werden. Auch werden vertiefte Analysen der Funktionsweise dieser neuartigen Therapie durchgeführt, mit korrelativen Studien an Proben, die während und nach der Behandlung jedem Patienten entnommen wurden. Diese Untersuchungen werden zum besseren Verständnis der biologischen Parameter, die mit dieser neuen therapeutischen Strategie einhergehen, beitragen.