

# FIAMMA (Thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique pour enfants et adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë en rechute)

Projet

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

## Introduction

Soutenu par une donation privée de CHF 2,8 millions coordonnée par la Fondation ISREC, le projet FIAMMA (CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELL THERAPY FOR CHILDREN AND ADULTS WITH RELAPSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA) vise les patients enfants et adultes qui ont subi une rechute après un traitement standard.

Mené en étroite collaboration par le PD Dr Francesco Ceppi, médecin associé au sein de l'Unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHUV et la Pr. Caroline Arber, médecin associée au Département d'oncologie UNIL CHUV (Services d'immuno-oncologie et d'hématologie), le projet de recherche « **FIAMMA** » vise à développer une nouvelle immunothérapie cellulaire pour les enfants et les adultes touchés par une leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute après un traitement standard.

Ce projet s'inscrit dans la vision de recherche translationnelle du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), de l'Université de Lausanne (UNIL) et du Ludwig Institute for Cancer Research (LICR), et reflète une collaboration étroite entre plusieurs institutions de l'Arc lémanique, réunies au sein du Swiss Cancer Center Léman (SCCL). L'étude a la chance de pouvoir bénéficier des moyens mis à disposition par la plateforme du Département d'oncologie UNIL CHUV, qui jouit d'une reconnaissance mondiale dans la recherche contre le cancer et qui a déjà conduit plusieurs études cliniques prometteuses, visant à proposer de nouveaux traitements d'immunothérapie pour soigner plusieurs types de cancers. Elle associe également les compétences complémentaires de deux spécialistes de l'immunothérapie qui ont déjà mené plusieurs études dans ce domaine.

Le projet FIAMMA est financé à hauteur de CHF 2,8 millions par des dons. Il bénéficie du généreux soutien de deux fondations privées lausannoises, la Fondation Jacqueline de Cérenville et la Fondation Jan Baron Mladota, qui contribuent chacune à hauteur de CHF 1,25 million via la Fondation ISREC, qui ajoute elle-même une contribution de CHF 300'000.-. Par l'entremise de son Conseil scientifique, présidé par le Prof. Michael Hall, et de sa directrice scientifique la Prof. Susan Gasser, la Fondation ISREC supervisera le suivi du projet et coordonnera ses étapes de financement sur cinq ans (2023 à 2027).

## La leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Avec une incidence de 7 cas par million d'enfants de moins de 15 ans, la leucémie myéloïde aiguë (LMA) constitue le sous-type le plus agressif des leucémies aiguës chez l'enfant. Malgré des améliorations remarquables au cours des 40 dernières années, des données récentes suggèrent que le traitement standard par chimiothérapie, et par greffe de cellules

souches hématopoïétiques (CSH) dans plus de la moitié des cas, échoue chez 30 à 40% des patients nouvellement diagnostiqués.

Chez les adultes, la LMA est la leucémie aiguë la plus fréquente, avec en moyenne 5 nouveau cas par année pour 100'000 habitants en Europe. Les résultats des traitements standards (chimiothérapie intense en combinaison, si possible, avec des médicaments ciblés personnalisés, et avec une greffe de CSH) sont similaires à ceux obtenus chez les enfants. Le pronostic des patients atteints de LMA en rechute après greffe de CSH, ou réfractaires aux chimiothérapies intenses, reste extrêmement défavorable et le développement de nouvelles thérapies pour ce groupe de patients est un besoin médical qui n'a pas été satisfait jusqu'ici.

« Avec notre projet FIAMMA, nous visons cette population de patients pédiatriques et adultes **souvent négligée dans le domaine de la recherche médicale**. Pour ce faire, nous proposons d'évaluer une nouvelle approche immunothérapeutique à base de lymphocytes T qui sont équipés d'un récepteur antigénique chimérique (CAR). Le CAR confère aux lymphocytes T la capacité de directement reconnaître les cellules leucémiques ciblées et de les détruire. Ce traitement novateur a un potentiel curatif », commente la Pre Caroline Arber.

## Comment fonctionne l'immunothérapie par lymphocytes CAR-T ?

L'immunothérapie par lymphocytes CAR-T constitue une avancée thérapeutique innovante et une nouvelle source d'espoir pour soigner certains types de cancers. Des traitements CAR-T commerciaux ont déjà été introduits au CHUV par le Service d'immuno-oncologie pour les **leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA)**, certains lymphomes agressifs et le myélome multiple. Le traitement par CAR-T permet d'utiliser le système immunitaire d'une personne pour lutter contre le cancer. Il est caractérisé par un spectre d'effets secondaires différents à court terme, comparé aux traitements standards qui peuvent produire des séquelles à plus long terme.

« En Suisse, il n'existe actuellement aucune étude clinique ni produit commercial à base de cellules CAR-T pour les leucémies myéloïdes aiguës, et les études sur le plan international aux États-Unis ou en Chine ne sont qu'en phase précoce. Si nous ne développons pas notre propre étude académique, nous n'aurons donc pas d'approche similaire disponible en Suisse pour le traitement des LMA en rechute à moyen terme », explique le Dr Francesco Ceppi.

Le CHUV possède toute l'infrastructure nécessaire à disposition pour la fabrication de produits CAR-T dans le cadre d'une étude clinique académique. Les patients éligibles pour l'étude FIAMMA – 6 adultes et 6 enfants – pourront être recrutés aussi bien dans toute la Suisse qu'à l'étranger, vu la nature unique du projet proposé.

## Les étapes du projet

La première étape consistera à finaliser les études précliniques dans le laboratoire de recherche de la Pre Arber pour documenter le bon fonctionnement du nouveau produit CAR-T dirigé contre la LMA. En étroite collaboration avec le Centre de Thérapies Expérimentales du Département d'oncologie UNIL CHUV, la deuxième étape aura pour but d'optimiser le processus de fabrication et la production du vecteur viral clinique pour exprimer le CAR à la surface des lymphocytes T. Ensuite, une étape importante du projet visera à développer le protocole de recherche clinique. Il sera soumis pour approbation à l'Institut Suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) et à la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD). Lorsque les deux

instances donneront leur feu vert, l'essai clinique de phase I pourra ainsi débuter au CHUV, idéalement autour de la fin 2024 ou du début 2025.

Le recrutement des patients s'effectuera principalement en Suisse mais aussi dans les pays voisins, où ceux-ci n'ont pas accès à des études similaires. Les chercheurs estiment la durée de recrutement et d'administration des traitements à environ 24 mois. Des analyses approfondies sur le fonctionnement de ce nouveau traitement avec des études corrélatives sur des échantillons qui seront prélevés durant et après le traitement de chaque patient seront également réalisées. Ces études permettront de comprendre les paramètres biologiques associés à cette nouvelle stratégie thérapeutique.