

# FA scientific symposium

## *Charlotte, septembre 2024*

---

BÉNÉDICTE BRUNO, HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE, CHU LILLE

# Progrès dans la maladie de Fanconi

## En hématologie:

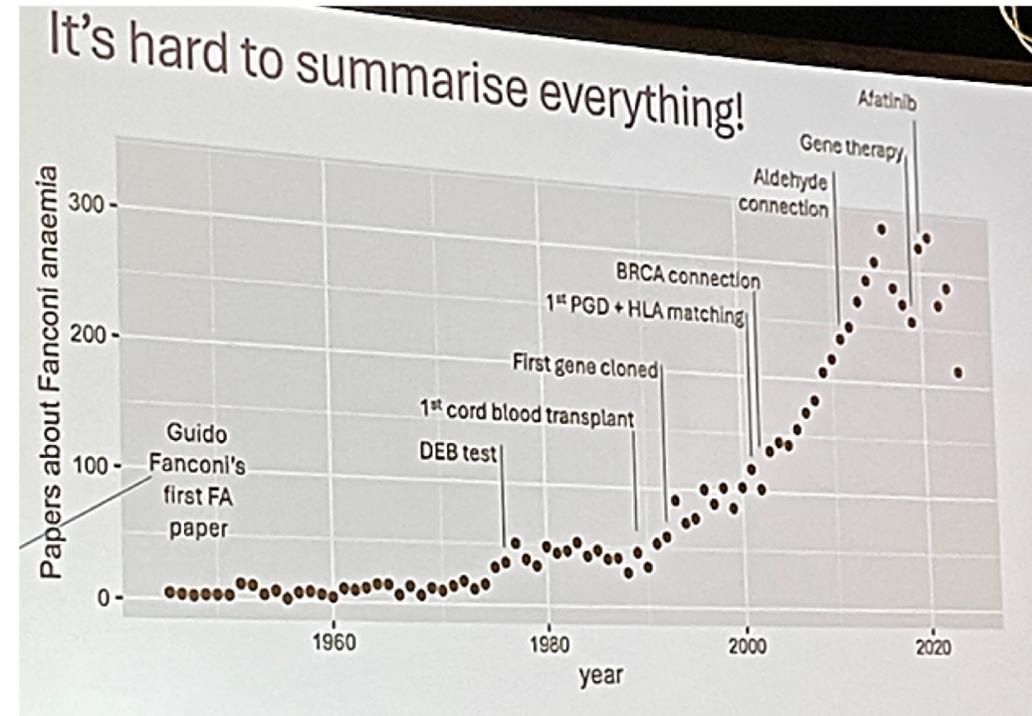
- Amélioration dans les greffes
- 1<sup>ère</sup> greffe de sang placentaire

## En biologie

- Compréhension de l'insuffisance médullaire
- Identification des gènes FANC

## Essais cliniques

- Thérapie génique
- Metformin, quercetin, afatinib
- Dépistage du cancer dans la bouche

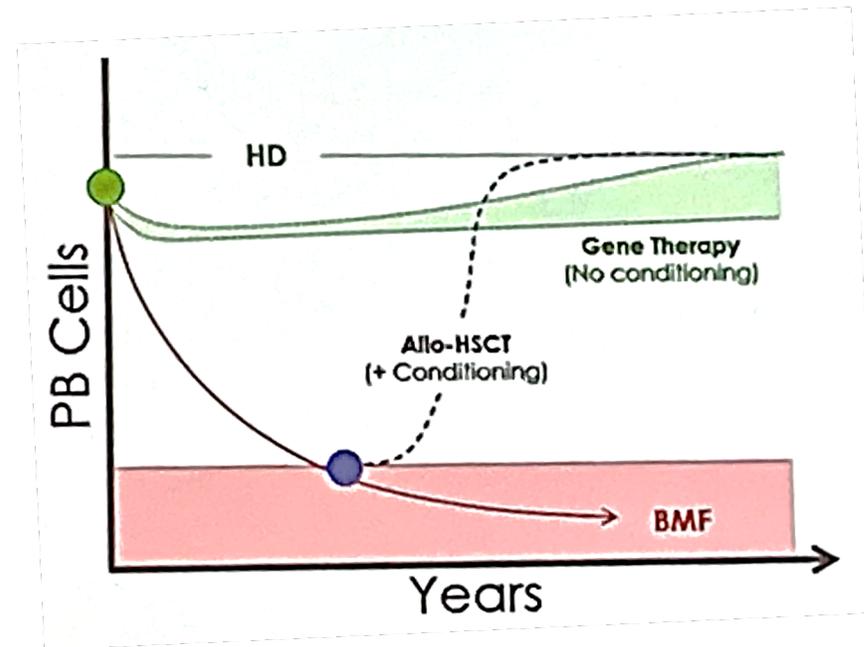
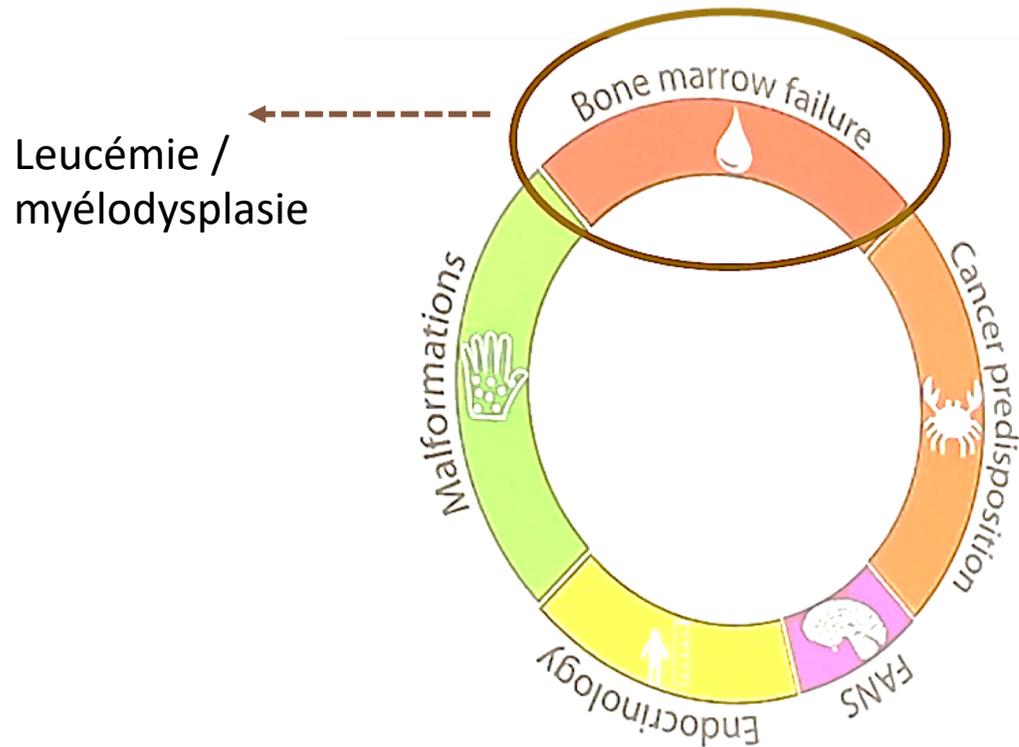


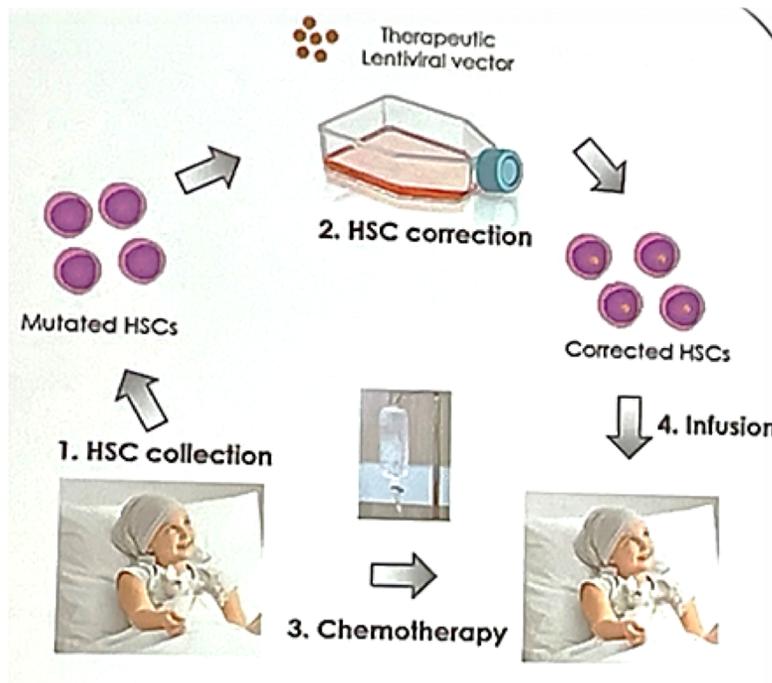
# Thérapie génique dans l'anémie de Fanconi: des souris aux humains

---

JUAN BUEREN, MADRID

# Fanconi et insuffisance médullaire





## Thérapie génique en général:

- Chimiothérapie
- Prise
- Génotoxicité

## Difficultés rencontrées:

- Collection des cellules souches chez les patients Fanconi
- Pas de prise des cellules génétiquement corrigées

# FANCOSTEM: collection cellules souches avec plerixafor et filgrastim

> At least one of the following criteria:

- Hemoglobin:  $\geq 8.0$  g/dL
- Neutrophils:  $\geq 750/\text{mm}^3$
- Platelets:  $\geq 30,000/\text{mm}^3$

REFERENCIAL: MURCIELA  
ASIGNA: REGULACION DE AUTOREGACI

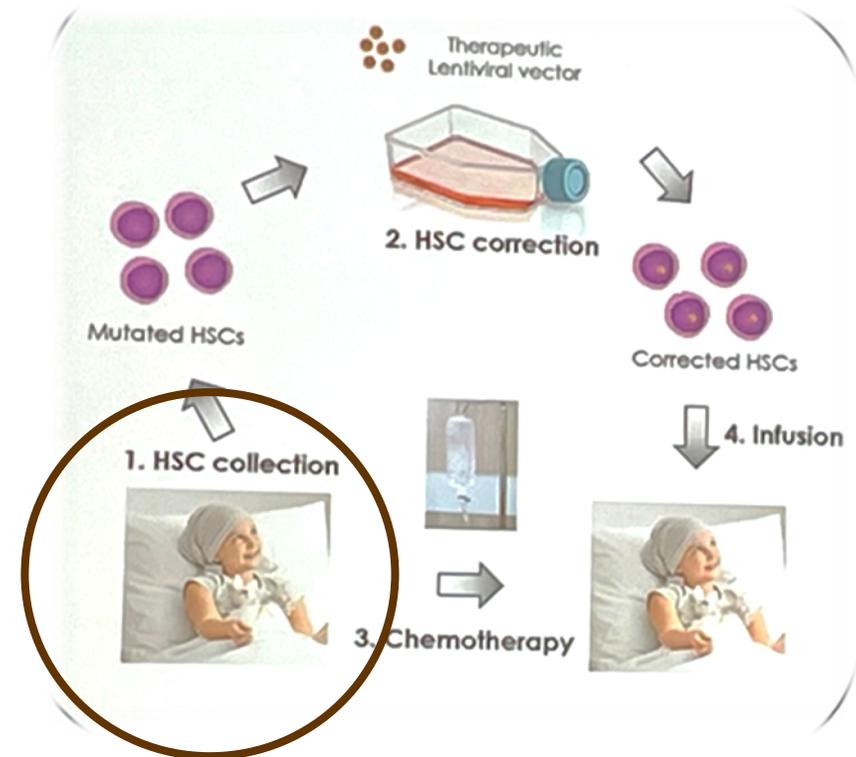
### HSC Mobilization procedure:

**Apheresis:** 

**Plerixafor (240 µg/kg/day):** 

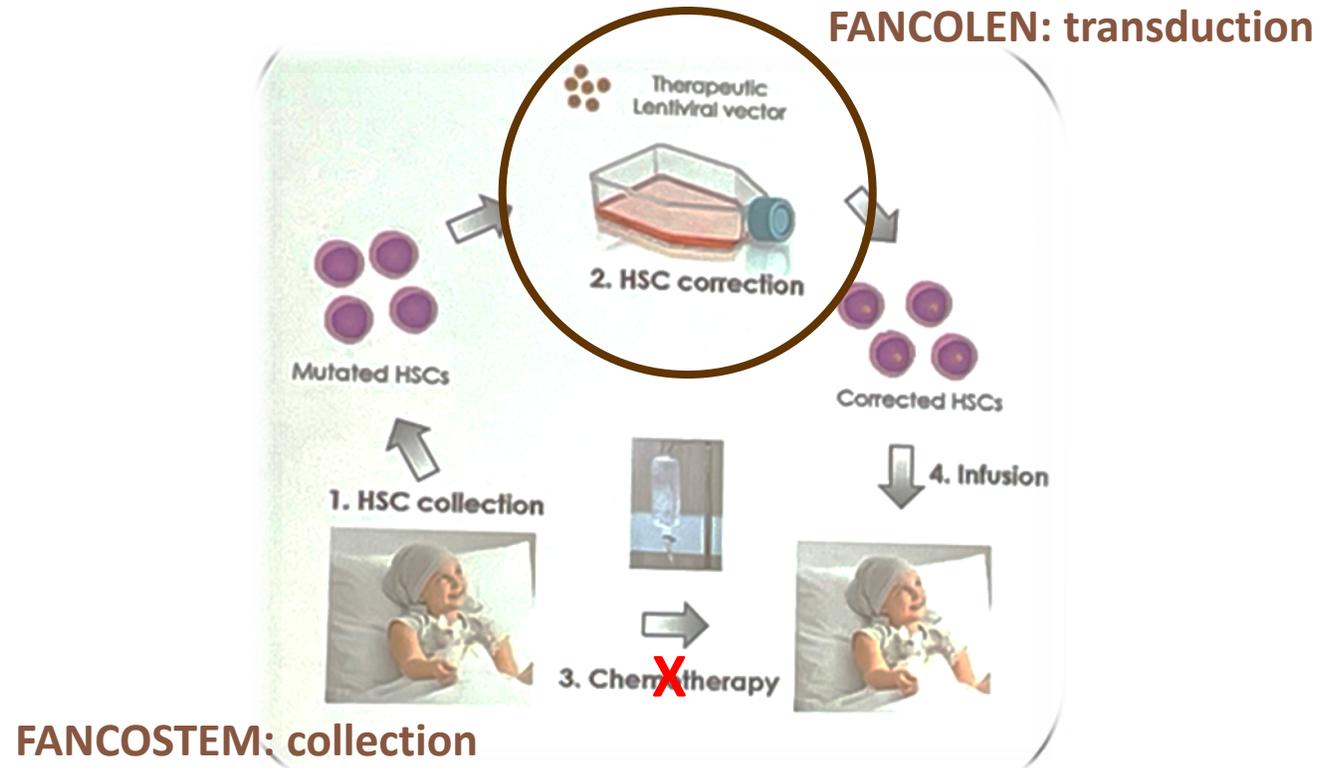
**G-CSF (12 mg/Kg/12h):** 

**Day:** 1 2 3 4 5 6 7 8



# FANCOLEN 1: transduction et administration des cellules souches

---



# FANCOLEN 1: résultats

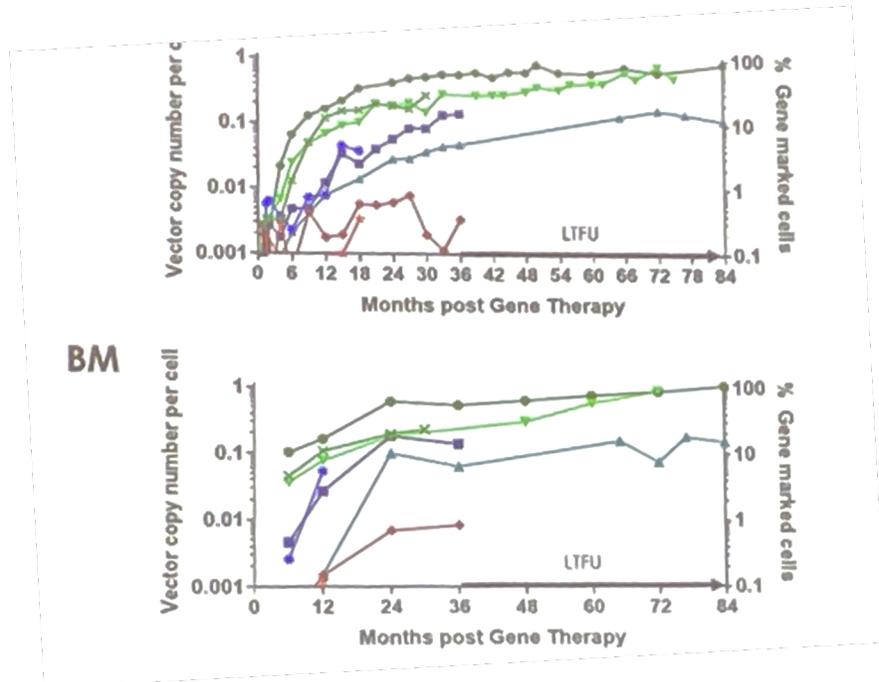
## Leçons de Fancostem et Fancolen 1:

### Données de toxicité:

- L'administration est bien tolérée
- Pas de chimiothérapie de conditionnement
- Pas de génotoxicité

### Données d'efficacité:

- 1<sup>er</sup> cas de corrections de l'insuffisance médullaire
- Nécessité d'une collection riche en cellules souches



# Changements entre Fancole 1 et 2

## KEY CHANGES IN FANCOLE 2 vs FANCOLE 1

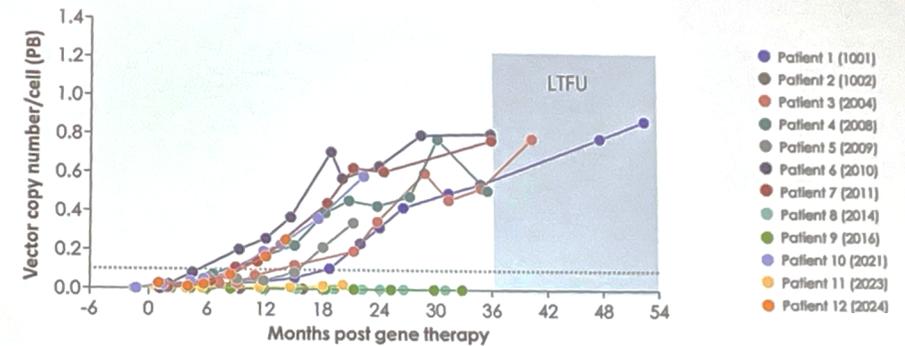


- FANCOLE 1 (Phase I/II) Initial inclusion criteria:
  - Evidence of BMF
- FANCOLE 2 (Phase II) Inclusion criteria:
  - Evidence of BMF
  - >30 CD34<sup>+</sup> cells/ $\mu$ l BM

Trial	Infused CD34 <sup>+</sup> cells/Kg	VCN/Cell	Conditioning
FANCOLE 1 (Phase I/II; 8 patients)	540,000 (72,500 - 1,919,000)	0.49 (0.17 - 0.91)	No
FANCOLE 2 (Phase II; 14 patients)	1.17x10 <sup>6</sup> (200,000 - 4,100,000) >2-Fold Increase	1.70 (0.62 - 2.50)	No
Other GT trials (Not BMF) 260 individual data (Tucci, Nat Comm 2022)	8.95x10 <sup>6</sup> (30,000- 71x10 <sup>6</sup> )	1.6 (0.05-9.4)	No: 12 trials
			Yes: 45 trials



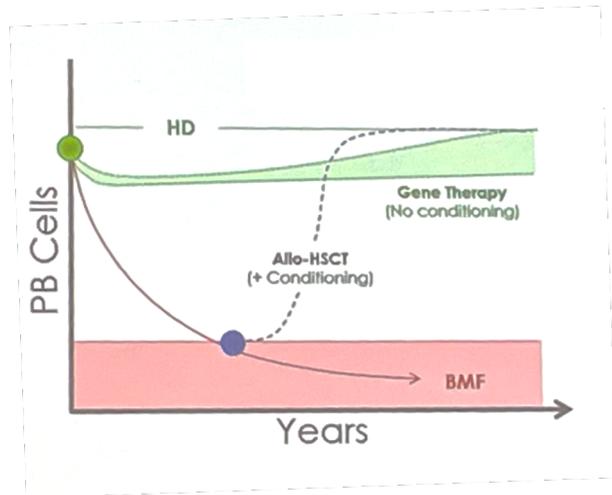
**KEY ACHIEVEMENT:**  
Increasing and sustained genetic correction was observed in 8 of the 12 treated patients with  $\geq$ 1-year follow-up post gene therapy



Data cut-off date: 11-Sep-2023

# Conclusion

---



La thérapie génique est un traitement potentiellement curatif qui empêche l'évolution vers l'insuffisance médullaire

- Pas de chimiothérapie. Hospitalisation très courte.
- Pas de risque de GVH
- Pas d'augmentation du risque de cancer/Fanconi
- N'empêche pas une greffe si besoin
- **Est limitée aux patients avec une certaine réserve médullaire**

# Rappel sur la greffe de moelle

---

Conditionnement	Greffe donneur	Aplasie 1 mois	Prise de greffe	Suivi 6 mois
Busulfan Radiothérapie	(haplo)		Immunosuppresseur Ciclosporine (Néoral)	

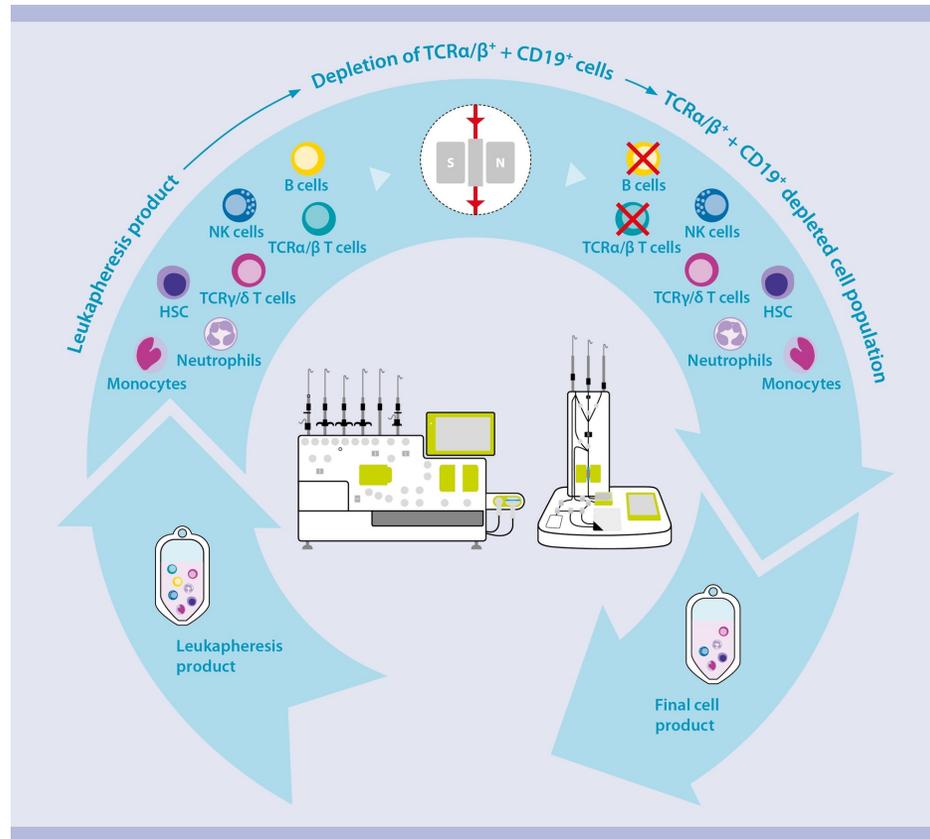
↑  
GVH

# Greffe de moelle TCR<sub>αβ</sub> déplétée, sans immunosuppresseur

---

MARGARET MACMILAN, USA

# Qu'est-ce que la déplétion $TCR_{\alpha\beta}$ ?



Conditionnement	Greffe	Aplasie 1 mois	Prise de greffe	Suivi 6 mois
Busulfan Radiothérapie			<del>Immunosuppresseur</del> <del>Ciclosporine (Néoral)</del>	

---

31 patients Fanconi

Agés de 2 à 44 ans, âge médian de 9 ans

18 patients étaient au stade d'aplasie sans transformation maligne

24 donneurs de registre, 5 fratrie, 5 haplo

Pas d'immunosuppresseur

100% de prise de greffe

Très peu de GVH malgré l'absence de traitement immunosuppresseur (< 10%)

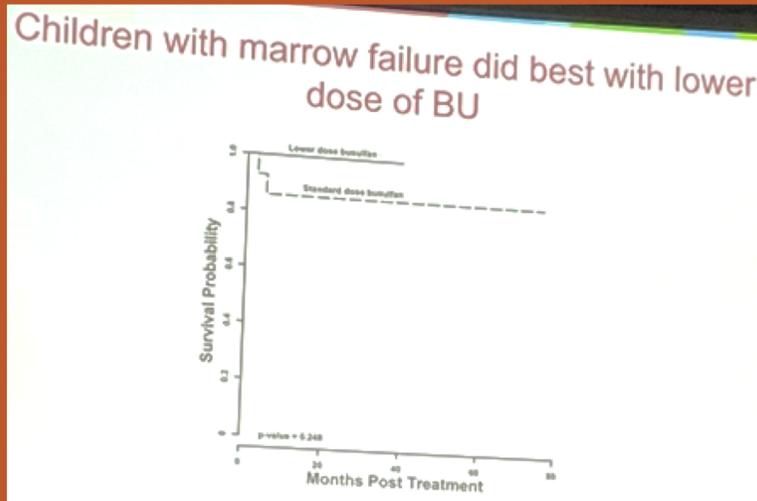
# Greffe chez l'adulte et l'enfant avec une chimiothérapie adaptée au risque

---

PARINDA MEHTA, USA

## Excellent résultat sans radiothérapie

Radiothérapie remplacée par une pharmacocinétique du busulfan



### Propositions: « adapter la chimio au risque »

Baser la dose de busulfan

âge (enfant, adulte)

le statut de la maladie insuffisance méd versus leucémie

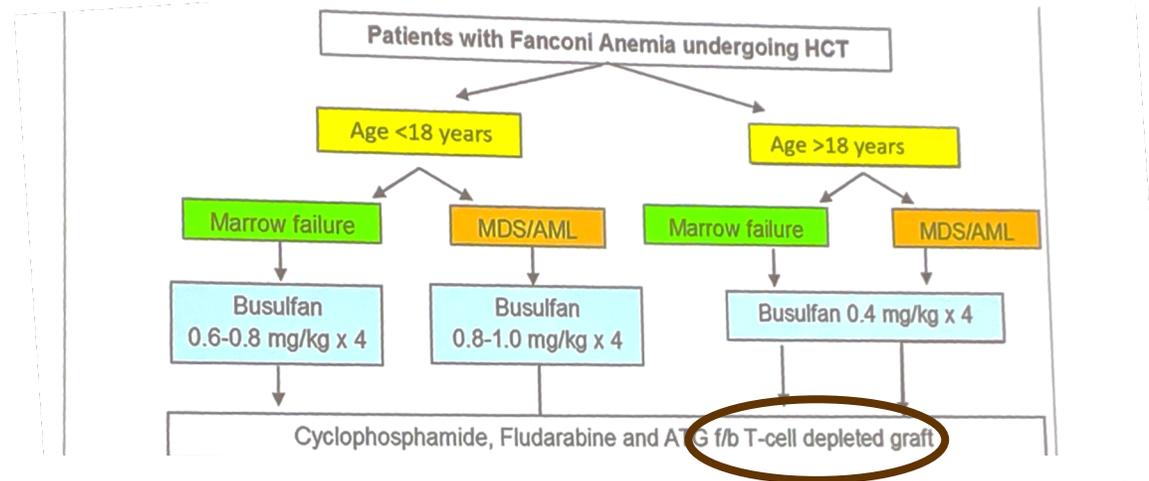
Permet de proposer un traitement personnalisé

améliorer le devenir des patients avec leucémie et des patients greffés à l'âge adulte

diminuer la toxicité chez les enfants avec insuffisance médullaire

# Ajustement lié au risque

Pharmacocinétique busulfan



Pas d'immunosuppresseur

# Population de l'étude

---

53 patients (Cincinnati, Fred Hutchinson, MSKCC)

2 à 29 ans (médiane 8 ans)

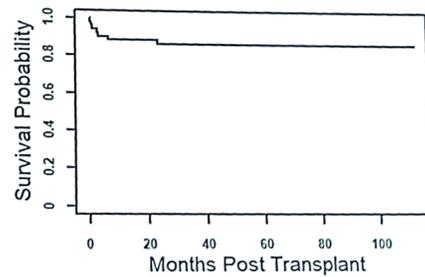
44 insuffisance médullaire, 9 leucémie / mds

38 historique transfusionnel

# Résultats

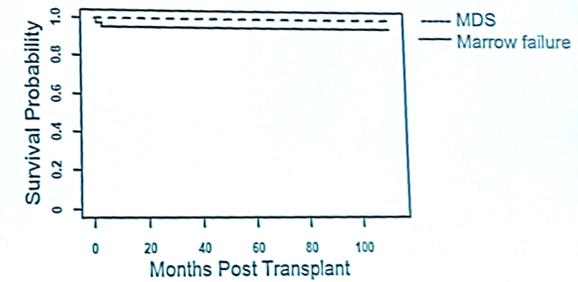
## Improved Disease-Free Survival

- 1 year Disease free survival of **88.3%**; previously 77.8%



## Improved Outcomes for Patients Transplanted for MDS

- 1 year survival of **100%**; previously 63.6%



\*One patient relapsed at 2 years, and is currently receiving therapy

# Conclusion

---

Ajuster la dose de busulfan au risque du patient (age, leucémie) a permis d'améliorer les résultats de la greffe

Amélioration de la survie pour tous les patients

Amélioration pour ceux avec leucémie/mds et amélioration pour les adultes

Et sans immunosuppresseur ce qui réduit la toxicité / GVH

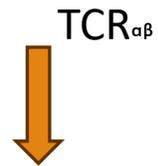
# Greffe haploidentique: peut-on éliminer la radiothérapie et le busulfan?

---

RAJNI AGARWAL, USA (STANFORD)

# Rappel sur la greffe de moelle

---



Conditionnement	Greffe donneur	Aplasie 1 mois	Prise de greffe	Suivi 6 mois
Busulfan Radiothérapie	(haplo)		Immunosuppresseur Ciclosporine (Néoral)	

Pharmacocinétique busulfan / ajustement au risque

# 3 objectifs

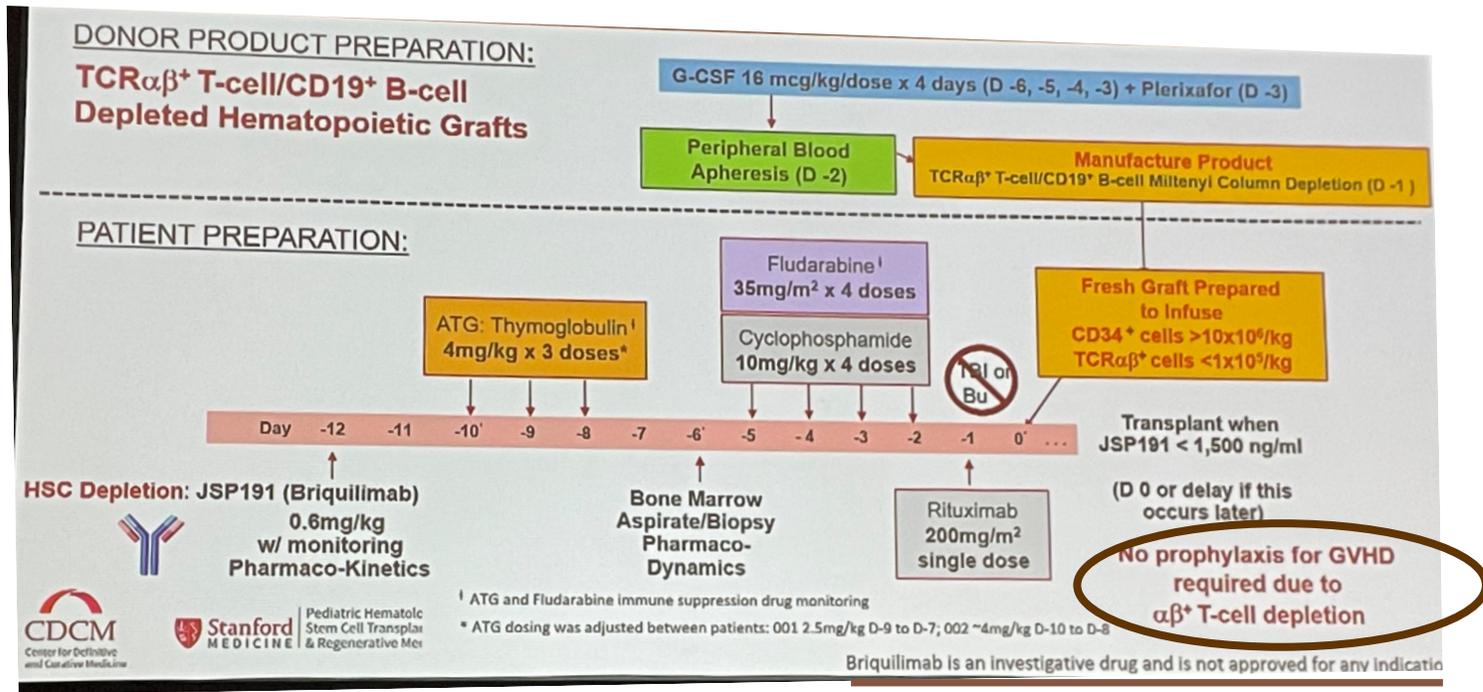
---

Donneur haploidentique: augmente les chances de trouver un donneur

TCR<sub>αβ</sub> déplétée

Et surtout: anticorps anti cellules souches qui permet d'éliminer le busulfan ou la radiothérapie

# Phase I-II



# Résultats et conclusion

---

8 enfants âgés de 6 à 16 ans

Donneurs: parents ou fratrie

100% prise de greffe

Il est faisable de réaliser une greffe à partir d'un donneur haploidentique et en modifiant le greffon (TCR $_{\alpha\beta}$  déplétée)

Tous les patients ont eu une excellente prise de greffe

L'anticorps (briquilimab) est bien toléré chez le patient Fanconi. Il semble prometteur pour éliminer le besoin en radiothérapie/busulfan

# Conclusion

---

Thérapie génique: pas de chimiothérapie, pas de GVH. Le défi est le recueil de cellules. Recueillir le plus tôt possible.

Greffe : beaucoup nouvelles options

- Peu de chimiothérapie, (pas de radiothérapie), pas d'immunosuppresseurs

## **Finalité :**

- diminution de la toxicité avec séquelles
- Diminution du risque de cancer