



Retour du ...

2023 FARF Scientific Symposium

Sheraton Vancouver Wall Centre | Vancouver, Canada
September 28 - October 1, 2023

Journée des familles, 11 & 12 Novembre 2023
Dr Mony Fahd - Dr Lise Larcher

Présentation du congrès

- Organisé par le Fanconi Anemia Research Fund
- Annuel
- 3 jours
- Multidisciplinaire
- Experts scientifiques et médicaux du monde entier
- Etat d'avancement des différents travaux visant à améliorer la connaissance et *in fine* la prise en charge des patients atteints de la maladie de Fanconi
- Demi-journées thématiques
- Présentation de 15-20min, 10min de questions avec l'audience



Création d'une base de données internationales ?

- Volonté américaine de colliger et harmoniser les données internationales
- Présentation du concept
- Etat embryonnaire, consultation des différents pays
- Nombreuses problématiques notamment réglementaires
- Force des bases de données européennes existantes
- Force du système de soins français organisé par les filières Maladies rares et le Centre de Référence National des aplasies médullaires, laboratoire de biologie médicale de référence (St-Louis)



Plan

- **Cancer susceptibility in FA : The patch toward the cure**
- **Manifestations of FA that affect quality of life**
- **Bone marrow failure session**
- **Molecular basis of FA and replication/repair mechanisms**
- **Gene therapy, gene editing and beyond**



Susceptibilité aux Cancers



- Principes généraux:
 - Prévention
 - Dépistage précoce
 - Traitement par des chimiothérapie adaptées
- Limites:
 - Peu de modèles précliniques: besoin d'une data base internationale ?
 - Peu d'information sur les traitements, leur toxicités et réponses
 - Pas de données sur efficacité et la tolérance de l'immunothérapie.
 - Peu d'essais cliniques
 - Peut-on comparer les K FA patient des autres K pour des non-FA patient?

Aspects cliniques des cancers chez les patients FA

- **Etat des lieux:**

- Incidence plus élevée des K tête et cou
- Lésions pré tumorales précédents nécessitant une surveillance.
- La PEC est la résection chirurgicale.

- **8 drogues approuvées** par la FDA:

MTX (1956) / 5FU (1957) / Bleomycin (1973) / Cisplatine (1978) /
Cetuximab/Docetaxel (2006) / Pembrolizumab/Nivolumab (2016)

- **Etude** : 131 cas entre 1966-2020 AF avec HNSCC: chirurgie avec un tt complémentaire, radiothérapie tolérée la plus part du temps, chimiothérapie induisant cassures ADN non tolérées, EGFR targeting agent toléré avec un peu d'efficacité. Mais peu de données sur immunothérapie.



Recherche fondamentale dans les cancers chez les patients FA

- Développements de modèles murins et utilisation de traitement sur ces modèles (atorvastatin/celecoxib)
- Utilisation de l'intelligence artificielle
- Radiothérapie par proton
- Exemples de Xeno-greffe
- Etude des voies de signalisations
- Immunothérapie CAR T contre HNSCC



Susceptibilité aux cancers



- Exemple de la cohorte Espagnole
 - 250 patients FA
 - Collection data depuis 1998
 - Follow up >25 ans

Jordi Surralles, Sant Pau Hospital Research Institute, Spain

- Gestion de la dysplasie buccale avec le laser ?

Cassius Torres-Pereira, federal University of Parana, Brésil

Susceptibilité aux cancers: Perspectives

- Essais thérapeutiques à initier pour les patients FA avec cancers avancés ou métastatiques ?
- Si traitement préventif, quels biomarqueurs d'efficacité et du délai d'apparition ?



Qualité de vie



- Témoignage de patient: un comprimé d'Hydrocortisone qui change la vie....
- Cohorte Bolivie (**Beatriz Luna Barron**, *Instituto de genetica de la Universidad Mayor de San Andres*)
- Connecting familles d'Amériques latines aux technologies: 65 familles, 11 pays d'Amérique Latine et des USA. 5 meetings virtuels. Barrière de la langue. (**Ana Tabor Concha**, *Un corazon por Fanconi, Dominican Republic*)
- Autres: Cardiovasculaire (doppler carotidien), nutrition/métabolisme, fertilité

Complications osseuses



Longitudinal Bone Health in patients with Fanconi anemia and other major inherited Bone marrow failure syndromes

- Incidence des Fractures chez patients FA mais moins que dans les autres IBMF (avec comparaison patients Allogreffés et non allogreffés)
- Ostéodensitometrie stables chez les patients FA en comparaison des autres IBMF
- Suivi endocrinien recommandé.

Jane Koo, Cincinnati children's hospital medical center, USA

Qualité de vie: Psychosocial



A qualitative study on psychosocial factors in adolescents and young adults with FA

Results	
Main categories	Content examples
1. Physical aspects of FA	→ Symptoms, treatment conditions and consequences
2. Family	→ Prohibitions, control, difficult detachment
3. Friends and other FA patients	→ Exclusion, severe disease progression of others
4. Doctors	→ Lack of knowledge, risk of wrong decisions
5. School	→ Restrictions in physical education, bullying
6. Problem-focused coping	→ Taking responsibility for own treatment
7. Emotion-focused coping	→ Communication, religion, optimism, hobbies
8. Reflection of disease processing	→ Acceptance, disease as enrichment
9. Social support	→ By siblings, friends, teachers, doctors
10. Need for support	→ Openness of doctors, (school-) psychological care

Qualité de vie: Psychosocial



Prevalence of mental health disorders in adults with AF: phase 1 survey results

Health-related quality of life

Adults with FA had significantly lower health-related quality of life compared to the population norms on all domains measured

- anxiety
- depression
- fatigue
- physical function
- sleep disturbance
- social participation
- pain
- cognitive function
- stigma

Mental health outcomes

- 33% screened positive for anxiety
- 25% screened positive for depression
- 50% screened positive for PTSD

Kathleen Bogart, Oregon state university, USA
Megan Voss, University of Minnesota, USA

Qualité de vie: **FA exam**



Matériel didactique patient (auto-examen)

Visible oral lesions in FA

- Visible oral lesions are **very frequent** in FA
- Incidence increases with **age**
- Patients with a **HSCT** display a significant higher incidence of visible oral lesions than not transplanted FA patients

Age (years)	Cumulative incidence (HSCT)	Cumulative incidence (no HSCT)
0	0.00	0.00
10	0.00	0.00
20	0.05	0.00
30	0.30	0.05
40	0.70	0.30
50	0.85	0.60
60	0.95	0.75

— HSCT
— no HSCT

FAexam
Fanconi-Anämie / Fanconi anemia

<https://fanconi.de/faexam/>

Eunike Velleuer-Carlberg, Centre Hospitalo-Universitaire de Düsseldorf (Allemagne)

Christine Krieg, Association allemande sur la maladie de Fanconi

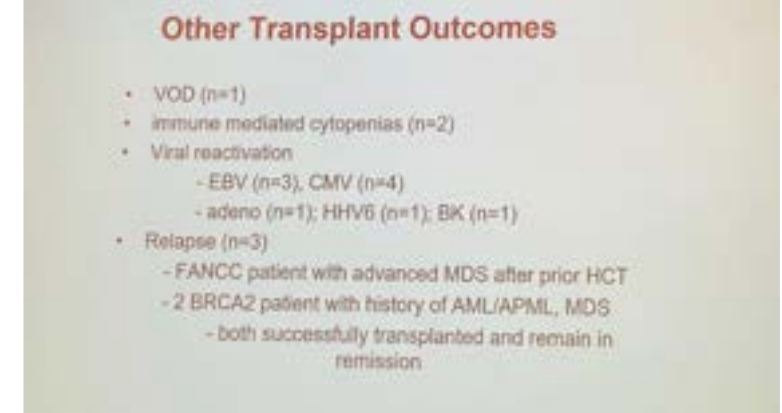
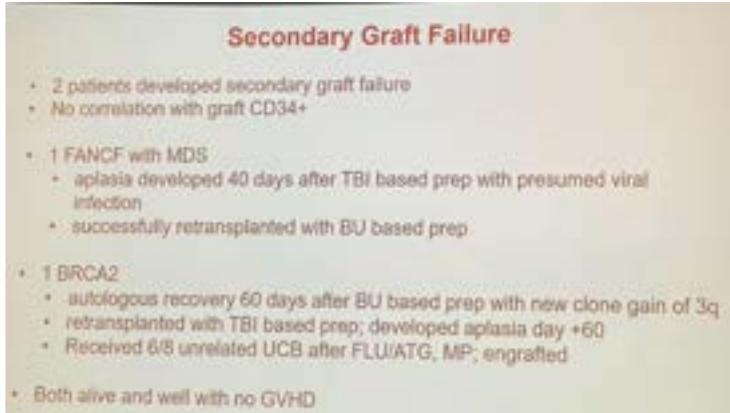
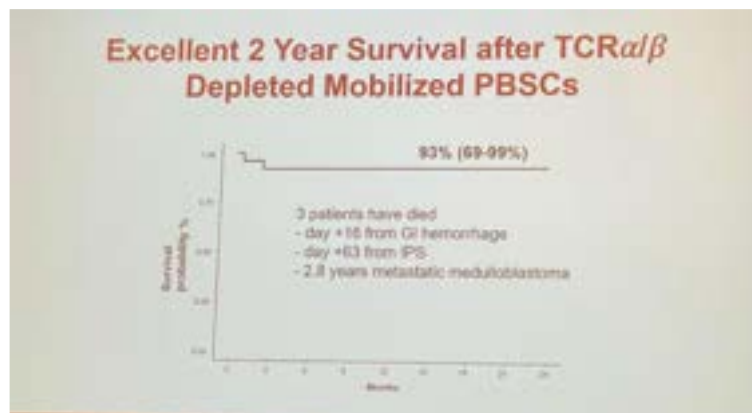
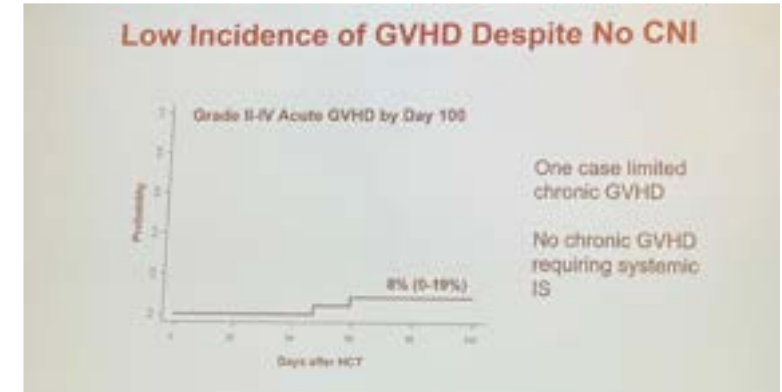
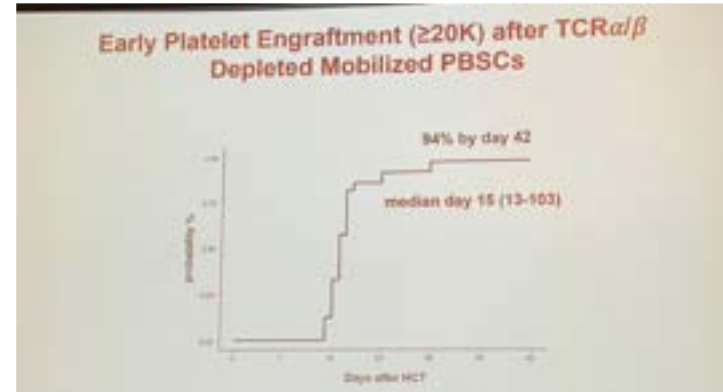
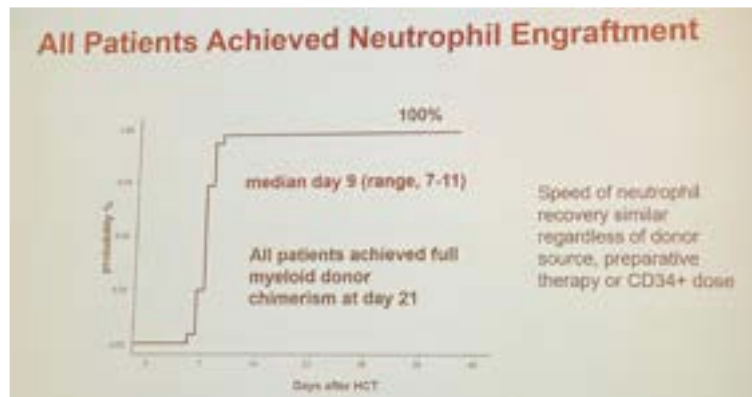
Atteinte hématologique: Quelle Allogreffe?



TCR a/b depleted mobilized PBSCs without anticalcineurin inhibitors in FA

25 patients inclus

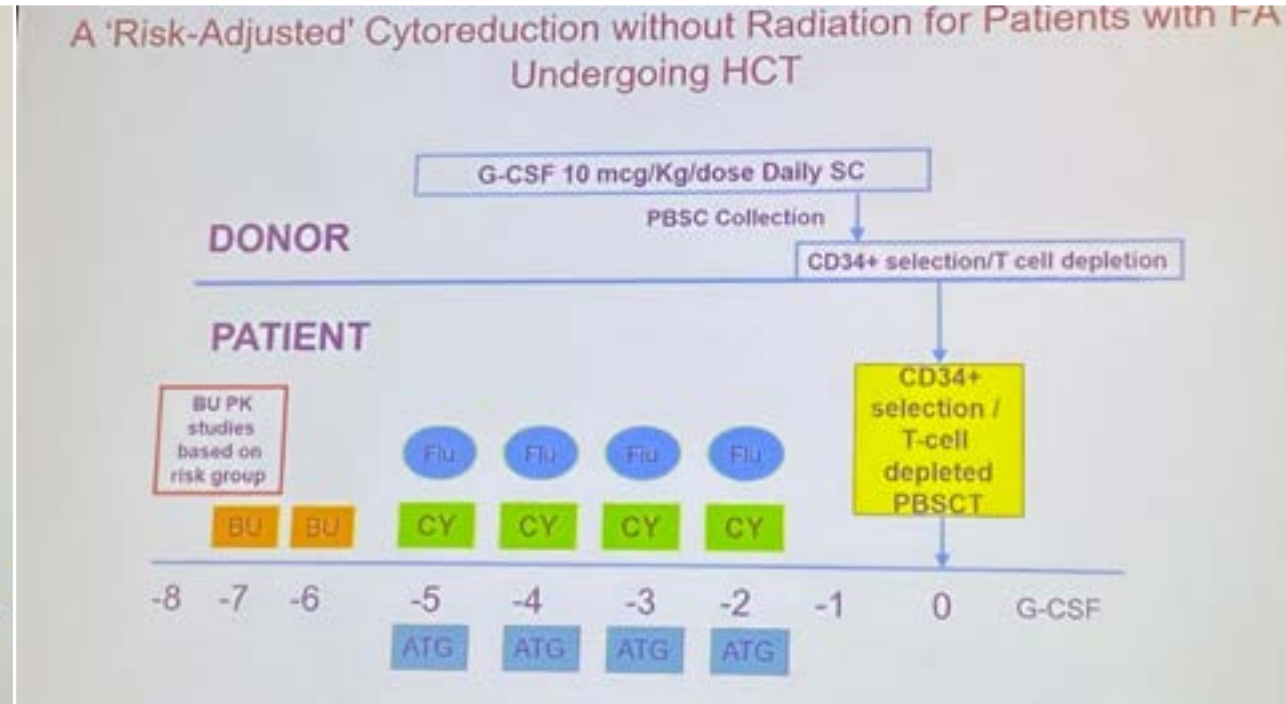
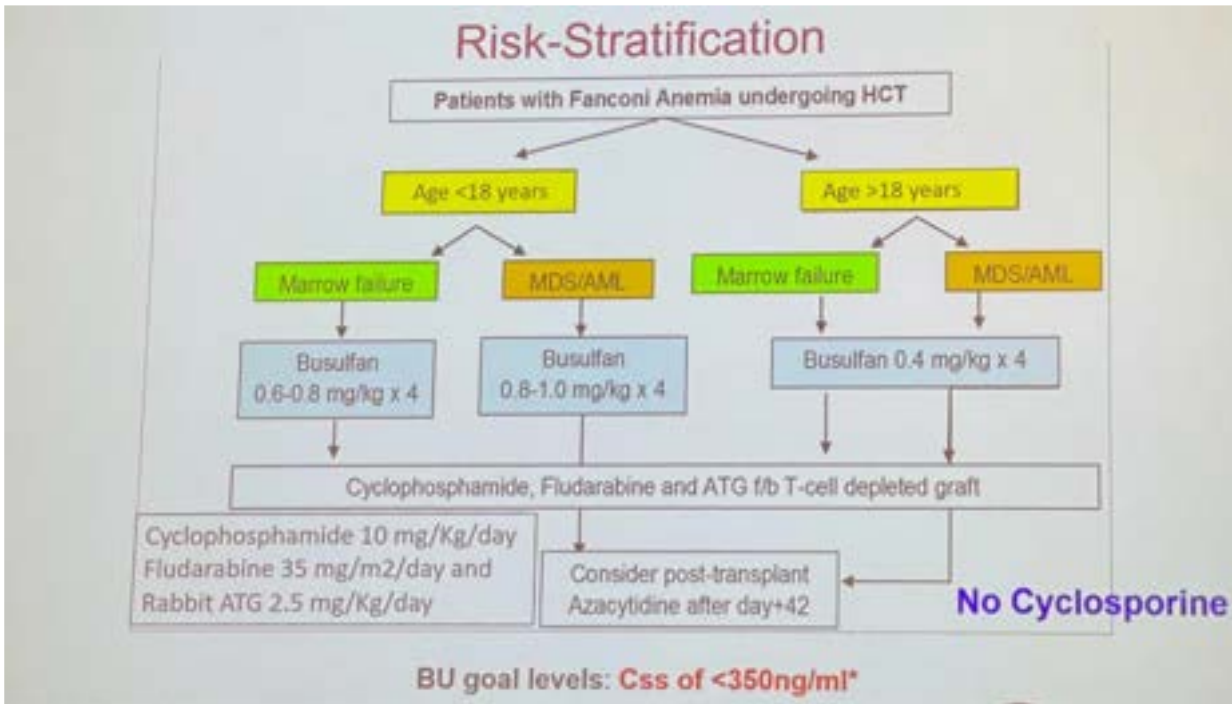
Donneur geno (3) haplo (1), pheno (21)



Atteinte hématologique: Quelle allogreffe?



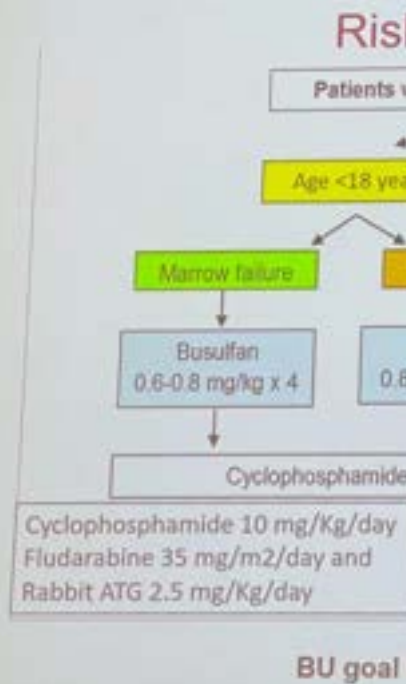
Progress in HSCT outcomes for children and adults with FA including those with MDS using risk adjusted cyto-reduction



Atteinte hématologique: Quelle allogreffe?

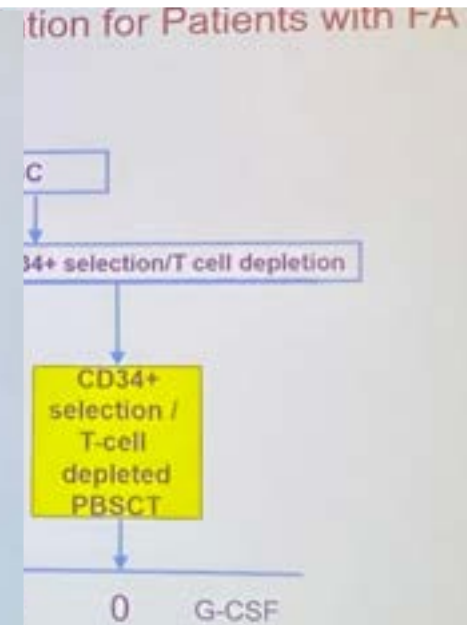


Progress in HSCT outcomes for children and adults with FA including those with MDS using risk adjusted cytoreduction



Conclusion

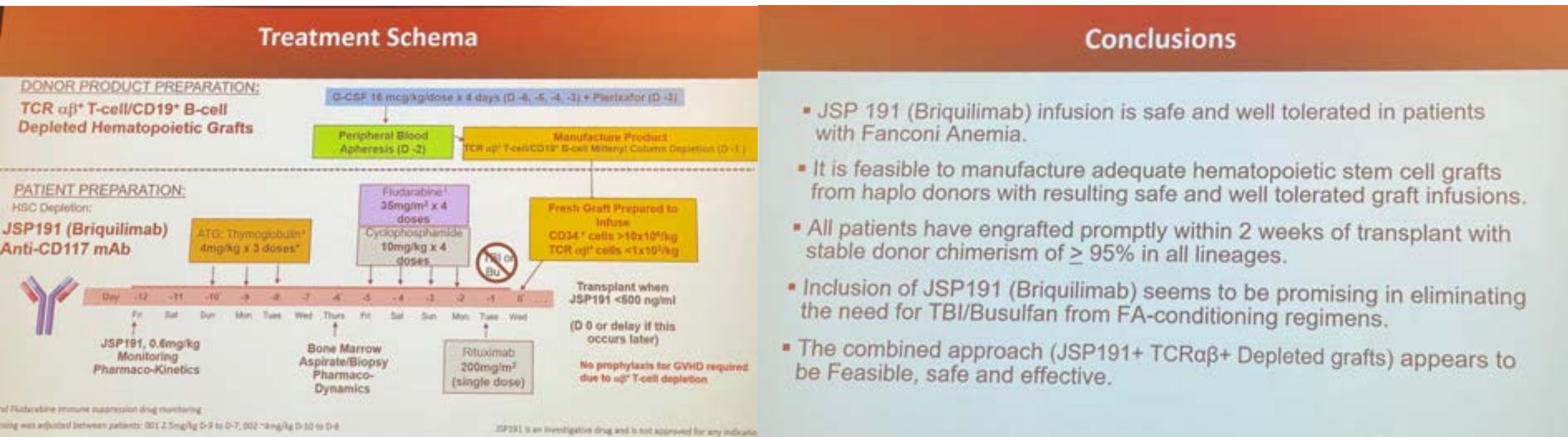
- Excellent progress in outcomes with our 'Risk adjusted' BU dosing in chemotherapy-only conditioning for patients with FA
- Current approach has improved overall survival for all patients
- It has also improved outcomes for FA patients with MDS and adult patients with FA
- Our ability to completely omit CSA without increased graft rejection is particularly promising and further reduces toxicity



Atteinte hématologique: Quelle allogreffe?



Radiation and busulfan free transplant using JSP191 antibody-Conditioning and TCR A/B T-cell/CD19+ B- cell



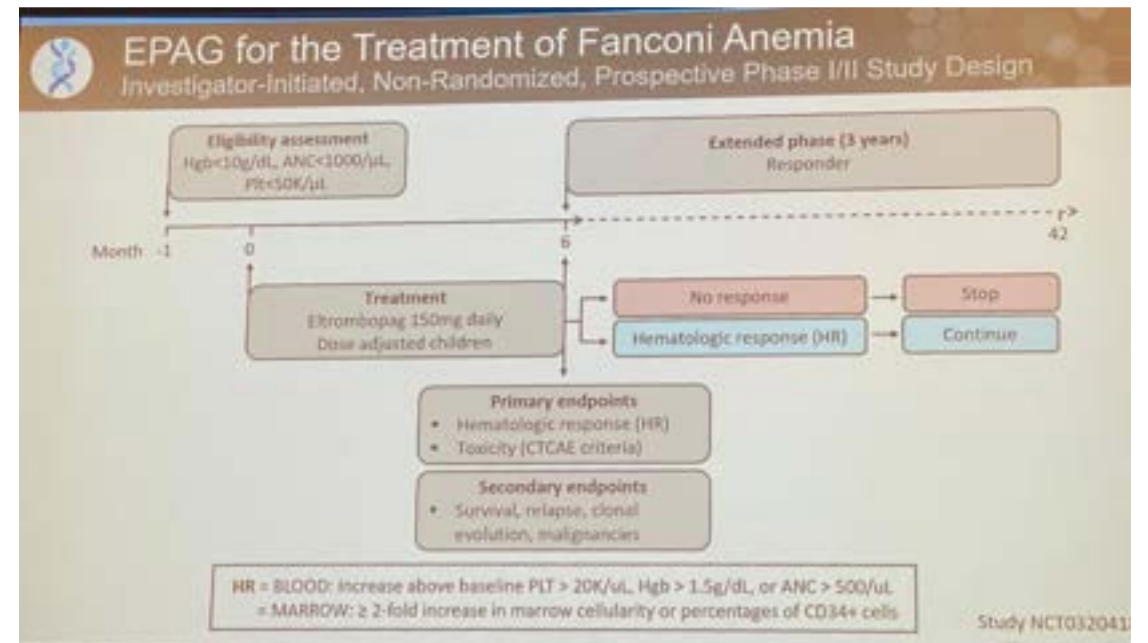
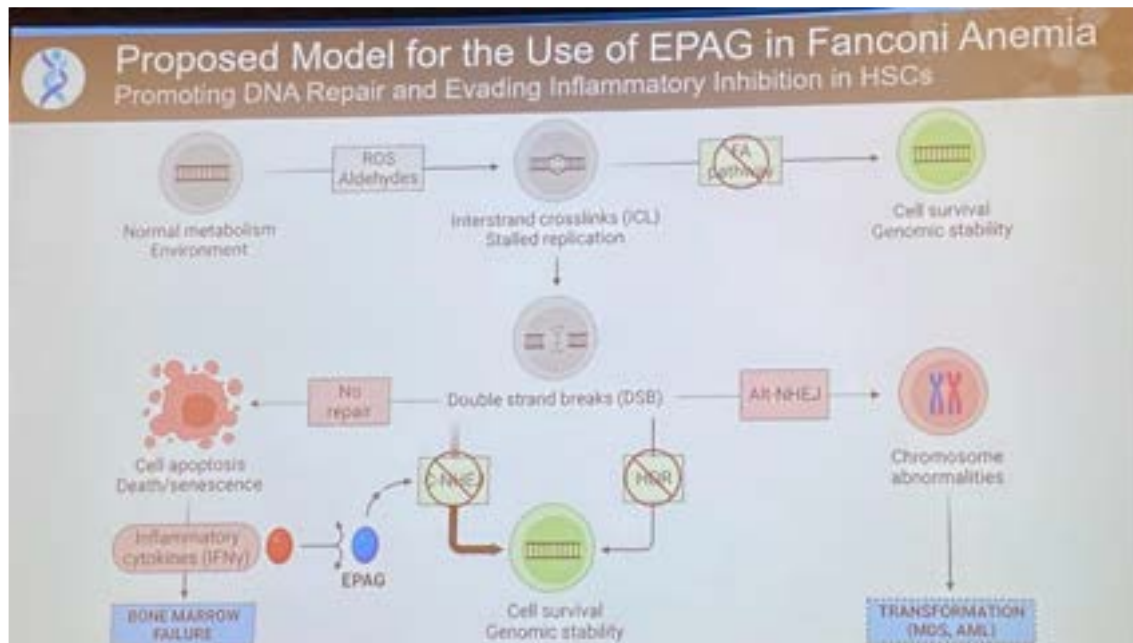
Atteinte Hématologique: Elthrombopag



Elthrombopag for the treatment of bone marrow failure in FA

19 patients principalement enfants, 14 patients évaluables

EI: Carence en fer/ 1 patient avec monomie 7 à 6 mois

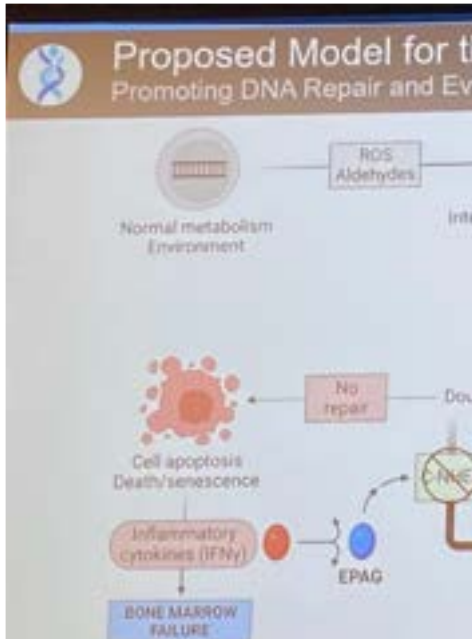


Andre Larochelle, National institute of health, USA

Atteinte Hématologique: Elthrombopag



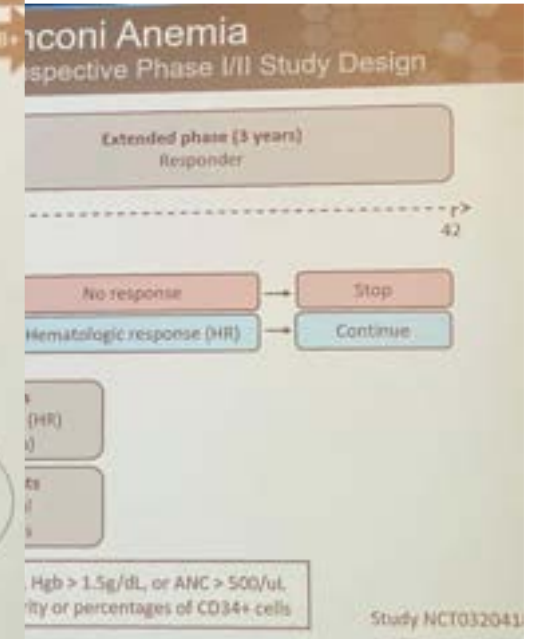
Elthrombopag for the treatment of bone marrow failure in FA Utilisation dans la TG?



Conclusions and Future Directions

EPAG Improves Pancytopenia and Opens Gene Therapy Avenues in FA

2019	2023	2024	2028+
	<h4>SUMMARY OF INTERIM ANALYSIS</h4> <ul style="list-style-type: none">Preclinical<ul style="list-style-type: none">EPAG evades inflammatory inhibitionEPAG promotes DNA repairClinical<ul style="list-style-type: none">EPAG enhances marrow cellularity and CD34+ cellsEPAG ameliorates pancytopeniaEPAG demonstrates a favorable safety profile <h4>POTENTIAL NEW STAND-ALONE DRUG THERAPY IN FA</h4> <p>Key references:</p> <ul style="list-style-type: none">Olines et al., NEJM 2012Townsend et al., NEJM 2017Alvarado et al., Blood 2019Guenther et al., Exp Hematol 2019Poffault deLatour et al., NEJM 2022	<h4>FUTURE DIRECTIONS</h4> <ul style="list-style-type: none">Ongoing clinical trial<ul style="list-style-type: none">Follow-up and expansion of current cohort (n=25)Impact of increased dosageEx Vivo and In Vivo Gene Therapy <p>Treatment x 6 months</p> <p>EPAG</p> <p>Conditioning</p> <p>Released cell product</p> <p>Expansion</p> <p>Gene corrected CD34+ HSPCs</p> <p>Gene correction</p> <p>Mobilized CD34+ HSPCs</p> <p>In vivo gene therapy</p> <p>Cell harvest</p> <p>FA patient</p> <p>Infusion CRISPR reagents</p>	

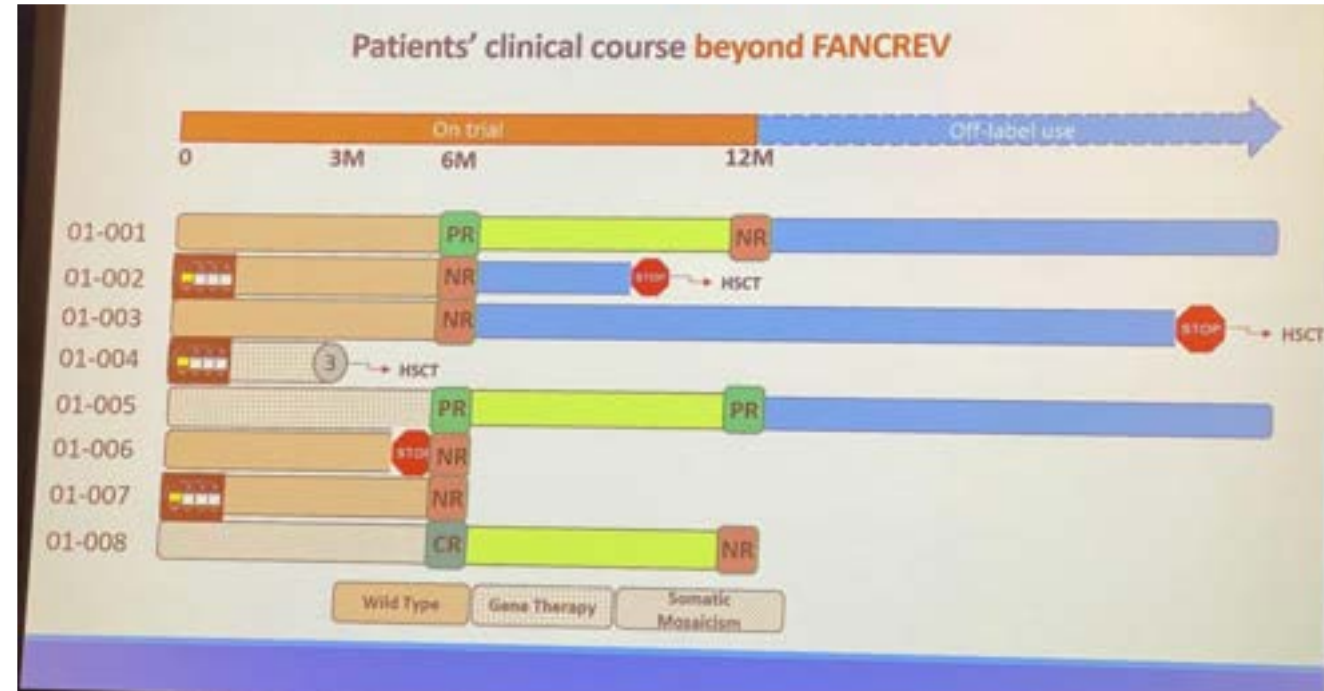
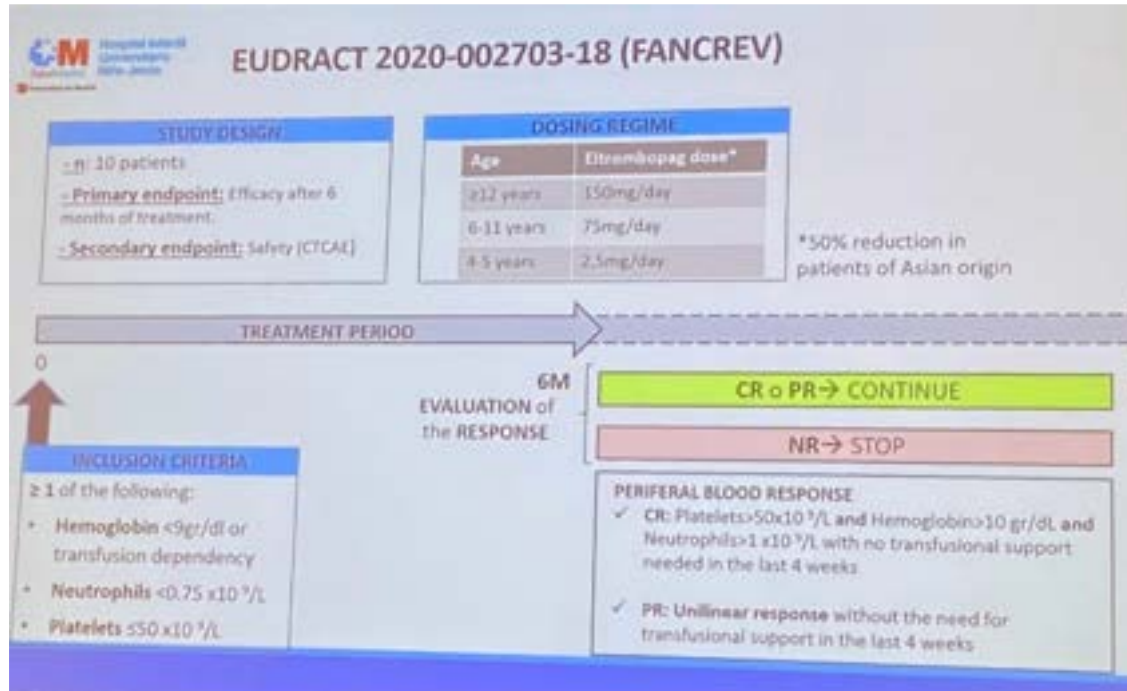


Atteinte Hématologique: Elthrombopag



Elthrombopag for bone marrow failure in FA patients: update on a clinical trial in Spain

8 patients



Julian Sevilla, hospital infantil universitario Nini Jesus, Spain

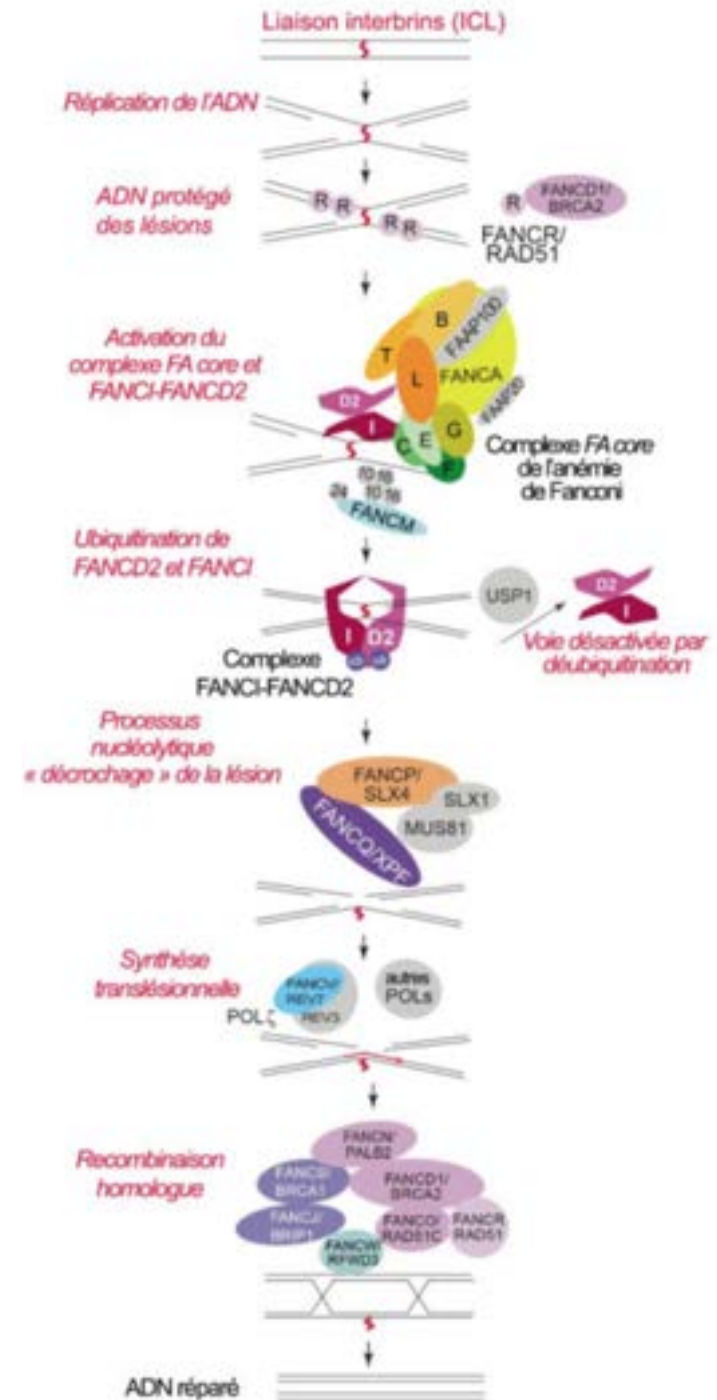
Anomalies hématologiques

Aplasie médullaire

- Amélioration des conditionnements de greffe de moelle osseuse
- Greffe *in utero* ? (agit seulement sur les signes hématologiques...)
- Autres pistes de traitements de l'aplasie
 - Délivrance de mRNA *in vitro*, preuve de concept
 - Activateur d'ALDH2 pour détoxification des aldéhydes causant des ponts interbrins à l'ADN
- Dans quelles situations pourrait-il être approprié de retarder la greffe pour proposer d'autres alternatives thérapeutiques ?

Aspects biologiques fondamentaux

- Amélioration de la connaissance des mécanismes biologiques
- Retombées translationnelles, cliniques et thérapeutiques
- Voie FA/BRCA n'est pas isolée
 - Interactions avec de multiples protéines (nouvelles descriptions)
 - Interactions avec de nombreuses autres voies notamment au niveau de la réparation de l'ADN
- Questions : quels sont les aspects biologiques à approfondir ?



Thérapies du futur :

Thérapie génique lentivirale

Nouvelles approches d'édition du génome

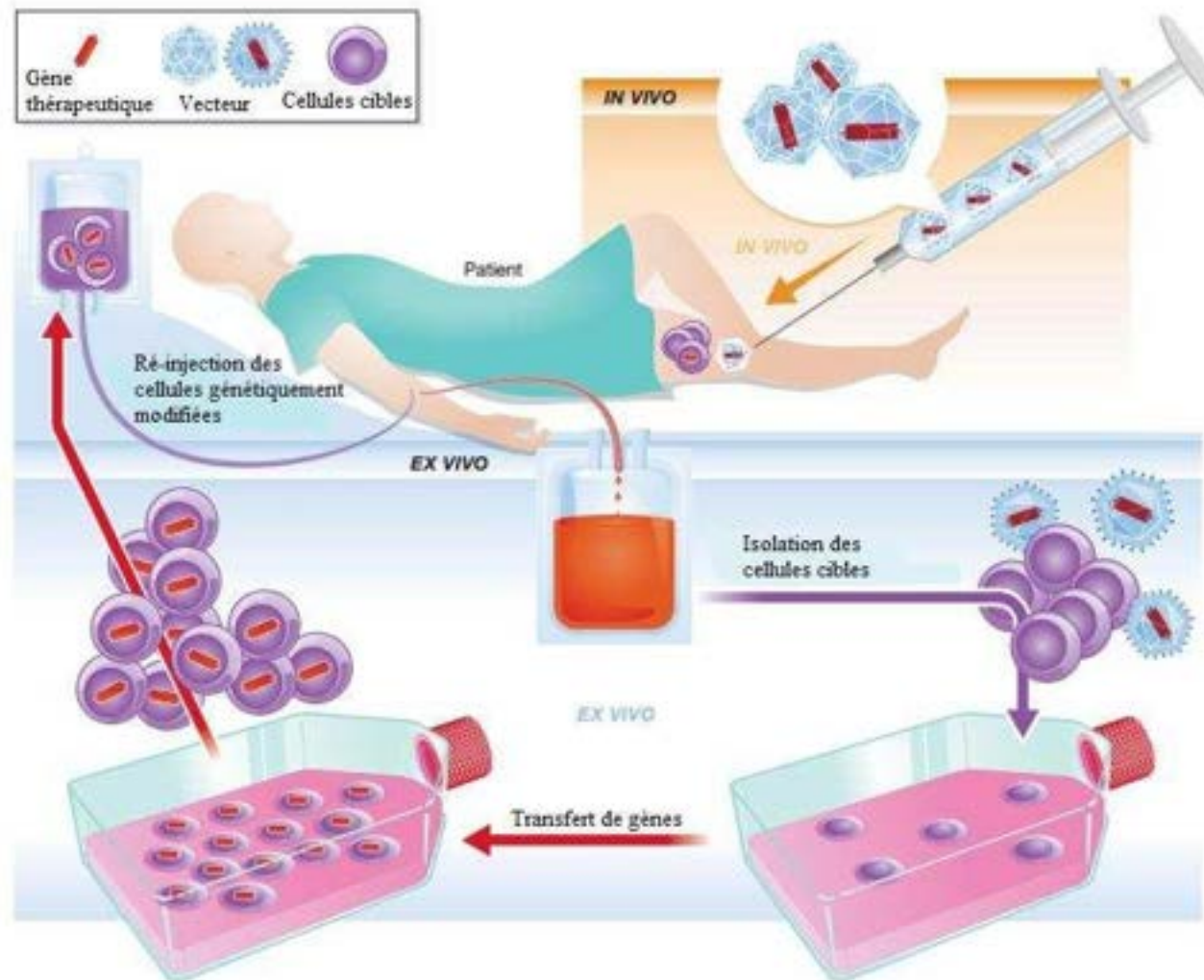
ARNm

- Thérapie génique lentivirale (apport du gène *FANCA*)
 - *Ex-vivo* : essai clinique en cours avec plusieurs années de recul => Résultats
- Base-Editing et Prime-editing (corrige le gène, sans cassures double brin de l'ADN)
- Approches basées sur l'ARNm, que pourrait-on faire ?
- Questions :
 - Qui sont les candidats à la thérapie génique ?
 - Quel est le risque résiduel de transformation en leucémie ?

 - Comment promouvoir l'approche « gene-editing » ?
 - Quelles sont les cellules qui seront corrigées ? Proportion ?

Thérapie génique *ex-vivo* et *in-vivo*

Insertion d'un gène fonctionnel ou correction d'une lésion génétique



Avantage de la thérapie in vivo :

- Sans conditionnement (IS, infertilité...)
- Sans prélèvement
- Simplicité

Thérapie ex-vivo :

- Correction des cellules en dehors
- Suivie d'une Transplantation

Limites de la thérapie ex-vivo :

- Conditionnement
- Patient sélectionné
- Quantité de cellules souches

Essai de thérapie génique (ex-vivo) en cours, 14 patients

Apport du gène *FANCA* par virus lentiviral

12 Patients Treated with ≥ 1 year of Follow Up: Demographics and Investigational Product Metrics

Patient #	Age at Enrollment (years)	Follow Up (months)	CD34+ Cell Dose (cells/kg)	CFCs/kg	Mean VCN:		Transduction Efficiency in CFCs (%)	CFC Survival MMC 10nM (%)
					Liquid Culture	CFCs		
1 (1001)	5	48	2.0×10^5	5.2×10^4	2.08	0.62**	67	33
2 (1002)	6	18 [†]	3.7×10^5	5.0×10^4	2.21	0.92**	72	47
3 (2004)	3	42	4.8×10^5	1.3×10^5	1.70	0.73	100	63
4 (2008)	2	32	3.2×10^6	5.5×10^5	1.65	1.56	97	63
5 (2009)	3	28 [†]	1.9×10^6	3.1×10^5	2.16	0.76	61	45
6 (2010)	3	28	4.1×10^6	n/a	0.62	n/a	n/a	n/a
7 (2011)	5	28	2.8×10^6	n/a	1.46	n/a	n/a	n/a
8 (2014)	6	28	5.4×10^5	3.6×10^4	3.68	1.93	87	31
9 (2016)	2	24	3.0×10^5	2.5×10^4	1.96	0.64	88	64
10 (2021)	2	18	2.3×10^6	4.3×10^5	1.55	1.97	78	38
11 (2023)	5	15	2.5×10^5	2.8×10^4	1.70	2.16	87	50
12 (2024)	1	12	1.8×10^6	1.7×10^5	1.69	1.91	88	93

With the recent treatment of two additional patients (total n=14), trial enrollment is now complete.

For the 12 patients shown here:

- All patients were under the age of 7 yo at enrollment
- All patients have completed ≥ 12 months of follow-up
 - 8 had ≥ 2 years of follow-up
- Median Values:
 - VCN (liquid culture): 1.7
 - VCN (CFC): 1.24
 - Transduction efficiency: 87%
 - CFC MMC-resistance: 48.5%

** Mean CFC VCN was assessed from a cryopreserved drug product sample

[†] Patient withdrawn from RP-L102 study at 18 mo. post-RP-L102 infusion; received successful allogeneic HSCT for BMF. Safety follow up continues on LTFU study.

[†] Patient withdrawn from RP-L102 study at 28 mo. post-RP-L102 infusion; received successful allogeneic HSCT for NHL. Safety follow up continues on LTFU study.

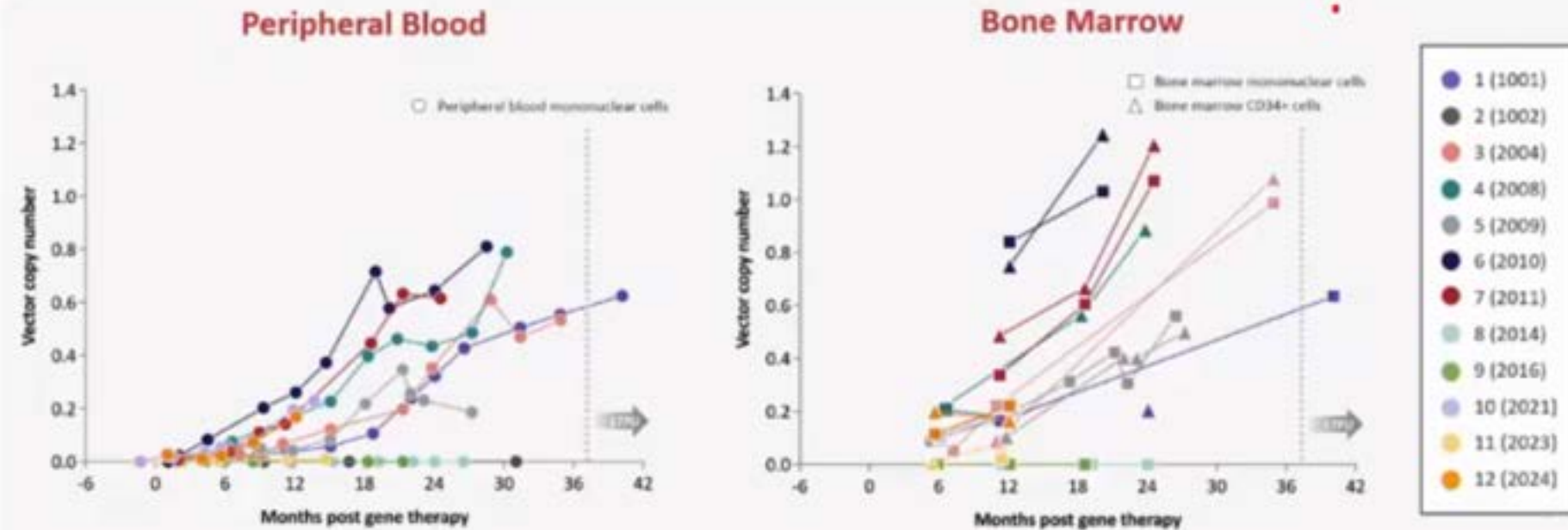
Abbreviations: BMF, bone marrow failure; CFC, colony forming cell; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; LTFU, long term follow up in months; MMC, methylating agents; n/a, non-detectable; VCN, vector copy number

Data cut-off: Apr 17, 2023; Preliminary interim results are presented from the ongoing clinical studies. The last two patients enrolled are not represented in the table due to data cut date.

Essai de thérapie génique (ex-vivo) en cours, 14 patients

Apport du gène *FANCA* par virus lentiviral

Progressively Increasing and Sustained Genetic Correction in 8 of 12 Patients at ≥ 1 year post-RP-L102 administration



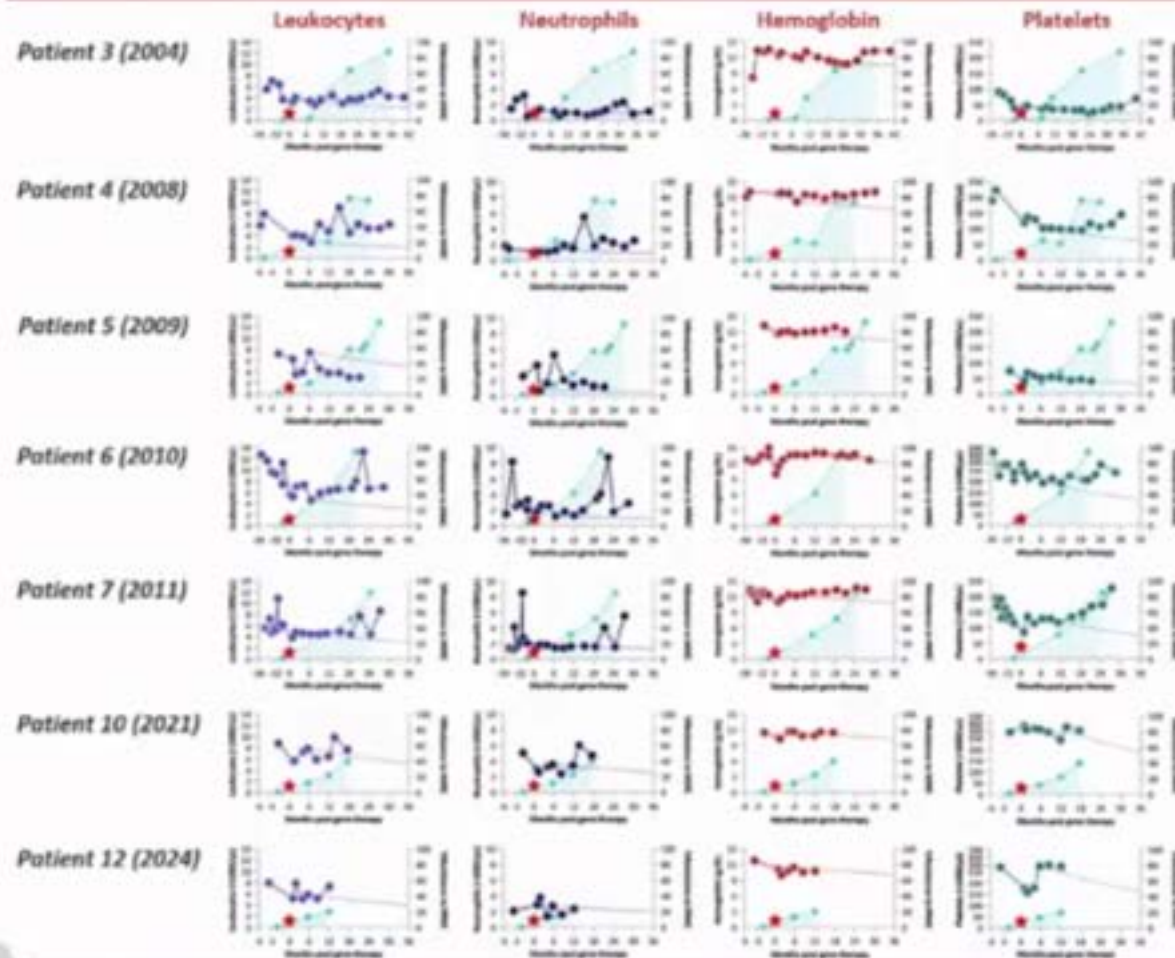
Progressive increases in gene markings in PB and BM in 8 patients

Vector copy number in bone marrow not available at some stipulated time points due to insufficient sample to perform assay

Essai de thérapie génique (ex-vivo) en cours, 14 patients

Apport du gène *FANCA* par virus lentiviral

Sustained BM CFC MMC-Resistance in 7 of 12 Patients Is Associated with Hematologic Stabilization at ≥ 1 year post-RP-L102



- Development of BM CFC MMC resistance $\geq 20\%$ within 1–2 years post-RP-L102 is associated with hematologic stabilization for up to 3.5 years following gene therapy

- Patients have not required blood transfusions, growth factors, or allogeneic HSCT for BMF

- ★ RP-L102 Infusion
- % Resistance to [10nM] MMC in BM CFCs
- Leukocytes ($\times 1000/\mu\text{L}$)
- Neutrophils ($\times 1000/\mu\text{L}$)
- Hemoglobin (g/dL)
- Platelets ($\times 1000/\mu\text{L}$)

Dotted lines indicate projected blood count decreases based on natural history evaluation from $n=139$ FA-A patients (IFAR registry, data on file). The regression models fit to estimate % of change used only visits at which patient age was less than 12 years old.

Abbreviations: BM: Bone marrow; BMF: Bone marrow failure; CFC: Colony-forming cell (granulocyte); HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation; MMC: Mitomycin-C

Essai de thérapie génique (ex-vivo) en cours, 14 patients

Apport du gène *FANCA* par virus lentiviral

Conclusions

RP-L102 is a potentially curative therapy to prevent FA-related BMF, which can be administered without a suitable allogeneic donor or transplant related toxicities.

- **Efficacy: Observed in 7 of 12 evaluable patients with ≥ 1 year of follow-up in the *absence of conditioning***
 - Phenotypic correction as demonstrated by sustained increase in BM CFC MMC resistance
 - Concomitant genetic correction indicating engraftment of product
 - Hematologic stabilization
- **Safety: Infusion is well tolerated with a highly favorable safety profile**
 - SAEs: 1 patient experienced an RP-L102 infusion-related reaction (transient, Grade 2)
 - 1 patient developed T-cell lymphoblastic lymphoma determined to be unrelated to RP-L102
 - No signs of bone marrow dysplasia, clonal dominance or insertional mutagenesis related to RP-L102
 - Polyclonal integration patterns identified in all patients with phenotypic, genetic and hematologic evidence of engraftment

Phase 2 Pivotal studies completed

Engagement with Global Health Authorities regarding Product Registration ongoing

** Efficacy in ≥ 5 patients (observed >1 year post rx) required to reject null hypothesis*

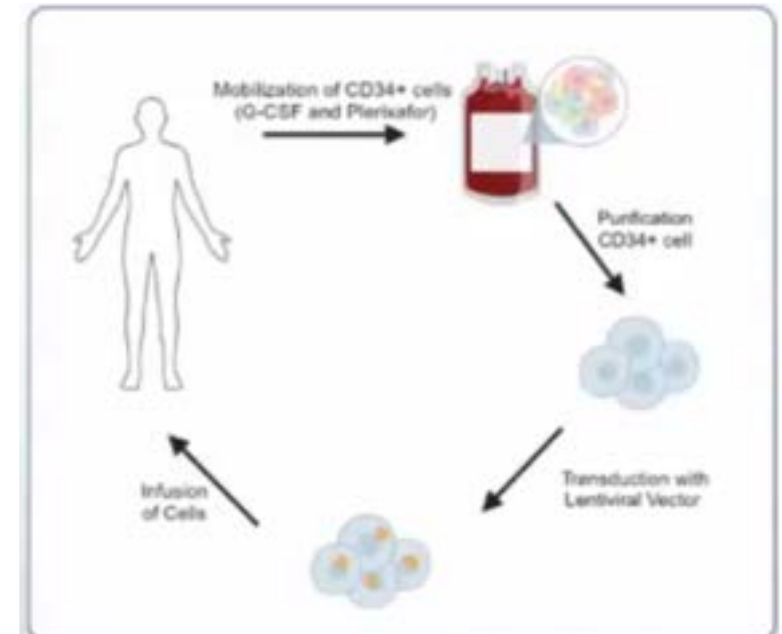
Forces et limites des thérapies géniques lentivirales

- **Forces :**

- Confère avantage aux cellules corrigées
- Stabilise les comptes sanguins
- Potentiellement curatif

- **Limites :**

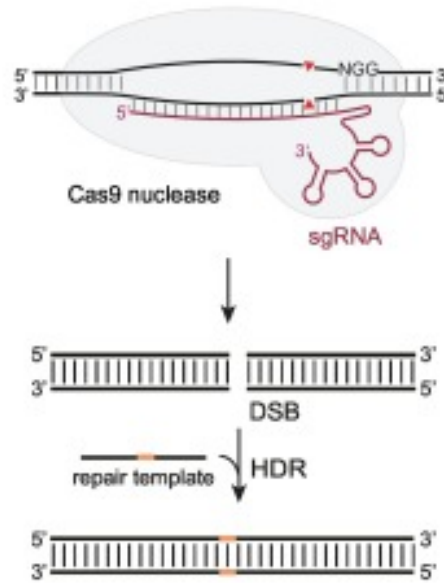
- Récupération des cellules
- Manipulation ex-vivo
- Correction retardée



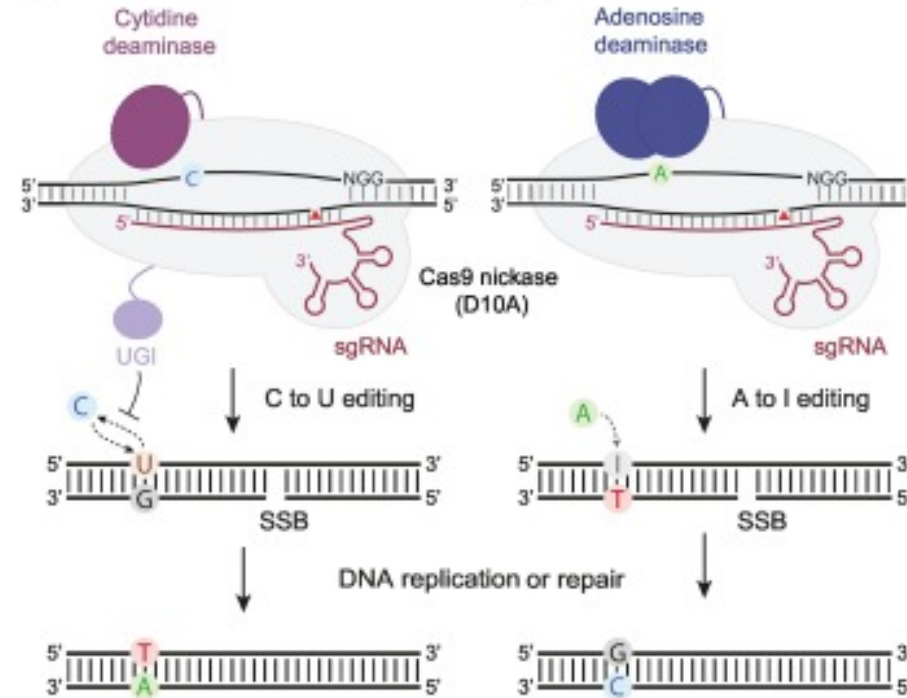
Autres techniques de correction génétique

Zhao Z et al, 2023

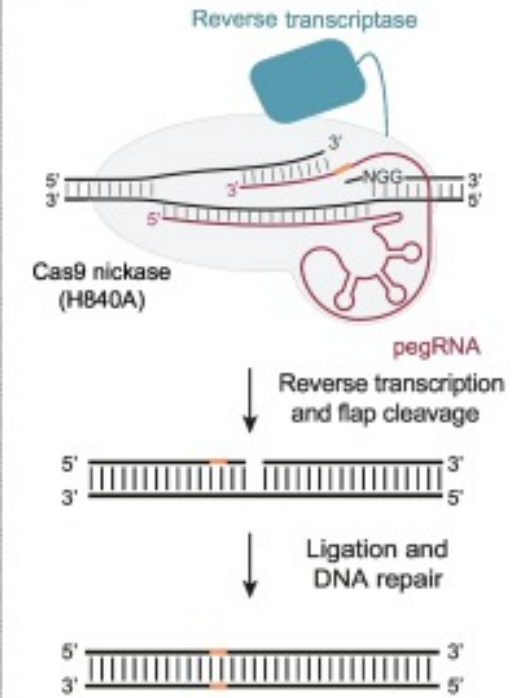
(A) CRISPR-Cas-mediated HDR



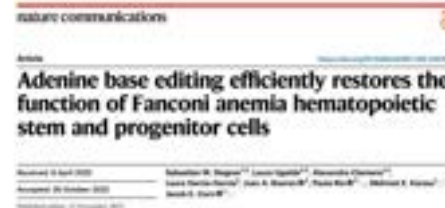
(B) Base editing



(C) Prime editing



Trends in Biotechnology



Modification de l'ADN sans cassures double brin
Preuve de concept chez la souris et sur cellules FA in vitro

Création de cassures double brin de l'ADN,
difficiles à réparer pour les cellules FA

Modification de l'ADN sans cassures double brin
Correction d'une mutation précise

Thérapie génique, modification d'un gène compensateur

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia

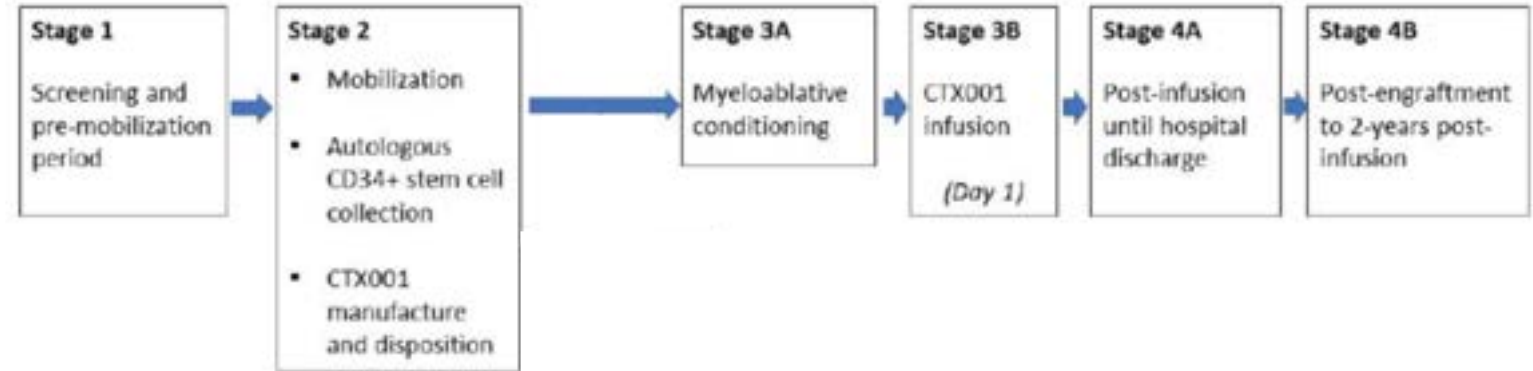
H. Frangoul, D. Albouk, M.D. Cappellari, Y.-S. Chen, J. Dornan, B.K. Egnor, J. Foell, J. de la Fuente, S. Grupp, R. Handgretinger, T.W. Ho, A. Kattamis, A. Kemyntsky, J. Lakstrom-Himes, A.M. Li, F. Lucatelli, M.Y. Mopani, M. de Montalembert, D. Rondelli, A. Sharma, S. Sheth, S. Soni, M.H. Steinberg, D. Wall, A. Yen, and S. Corbacioglu



Normal Red Blood Cell



Sickled Red Blood Cell



- 90% des patients (27 TDT et 17 SCD) indépendants des transfusions à 1 an
- Augmentation précoce et maintenue des taux d'Hb F
- Edition de BCL11A stable et durable
- Meilleure qualité de vie

Prime-editing *in vitro* : tests animaux en cours

Successful Prime Editing in long-term engrafted HSCs

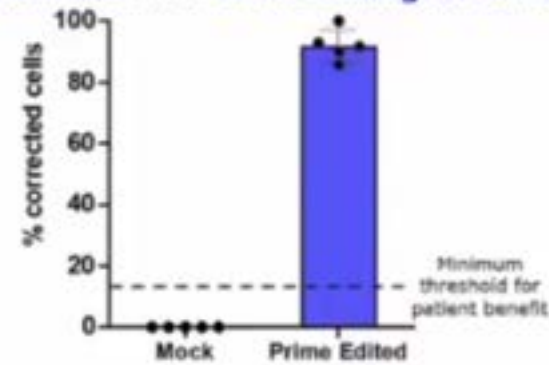
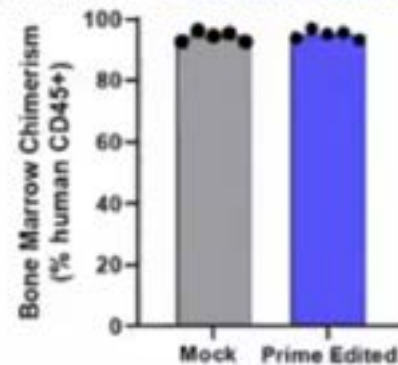
Engraftment

prime_medicine

16-week engraftment study with Healthy Donor 1 CD34⁺ cells (Prime Medicine's CGD program targeting *NCF1*)



in vivo analysis shows **>95% human cell engraftment** and **>92% editing in LT-HSCs*** (Donor 1)



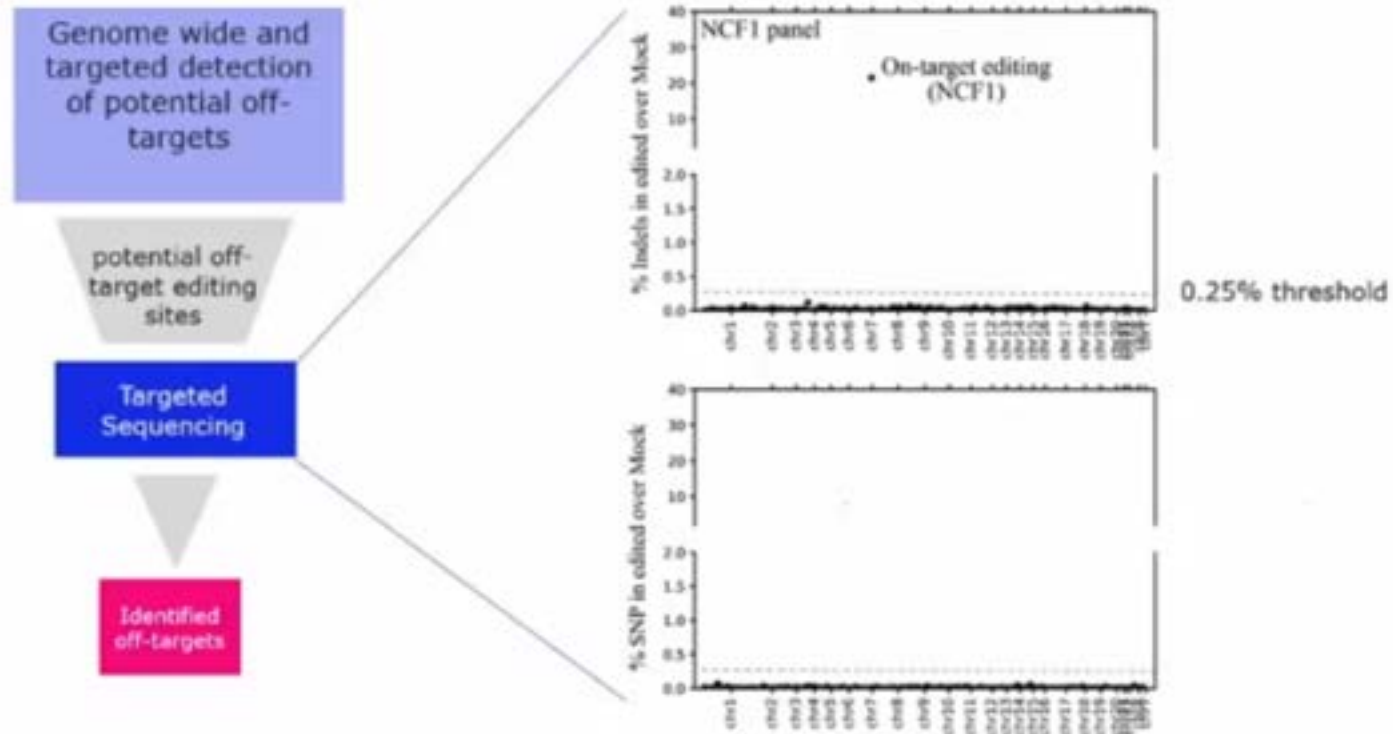
Prime-editing *in vitro* : tests animaux en cours

Safety

prime_
medicine

Safety: Preliminary off-target analyses do not identify off-target editing

No off-target editing detected in long-term engrafted hematopoietic stem cells (LT-HSC)

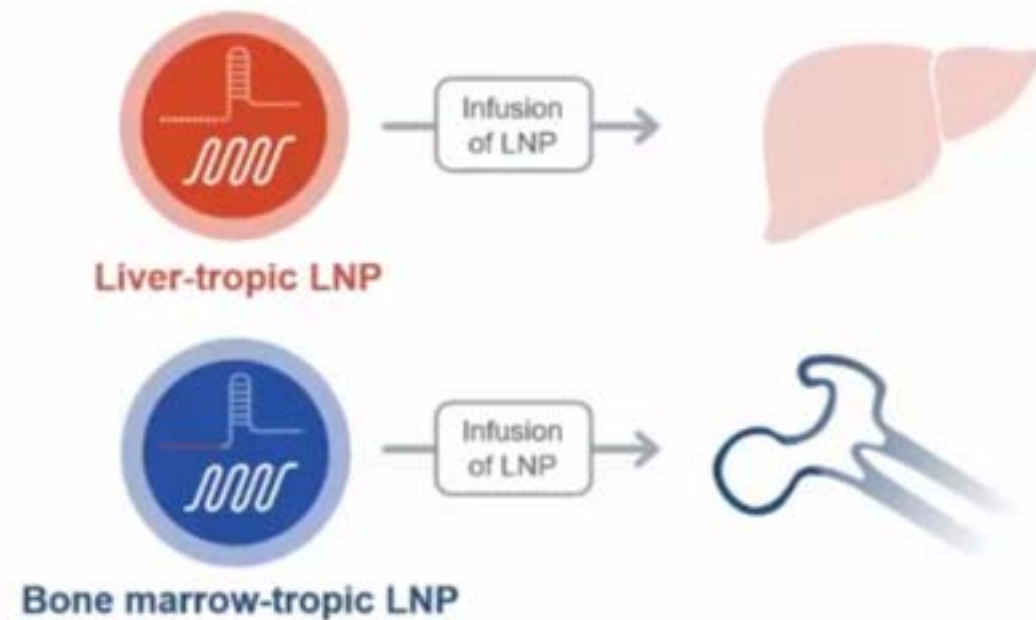


Targeted Analysis of potential off-target sites using deep sequencing in Prime Edited human CD34⁺ cells.

Editing *in vivo* : Tests *in vitro* et animaux en cours

Editing HSCs *In Vivo* Requires LNPs with Bone Marrow Tropism

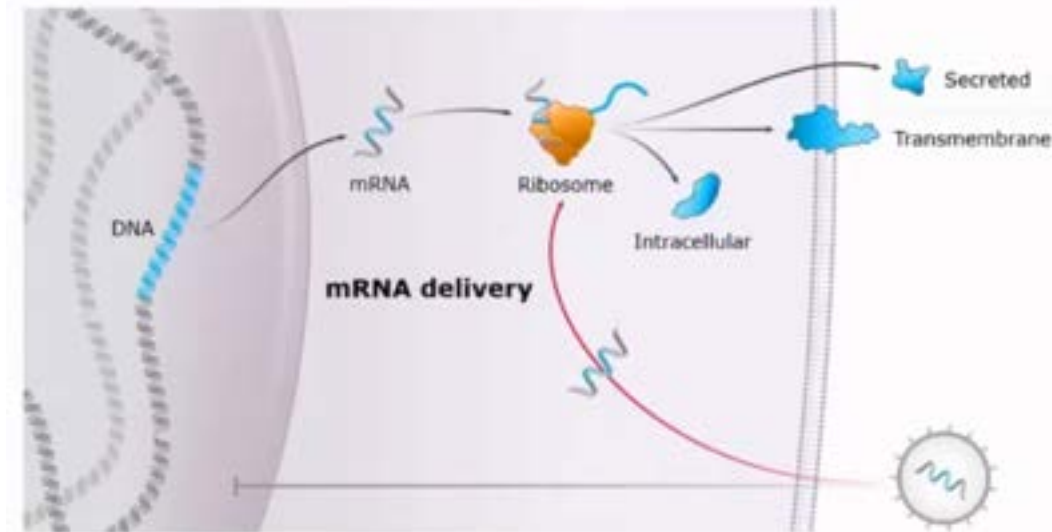
LNPs designed, formulated and tested *in vivo* to identify compositions with enhanced delivery to bone marrow and HSCs



Délivrance répétées de l'ARNm

Essais cellulaires et souris préliminaires

mRNA allows for protein therapeutics not achievable by traditional methods



Lipid Nanoparticles to Deliver mRNA to HSCs

LNPs enable rapid transient expression

Advantages:

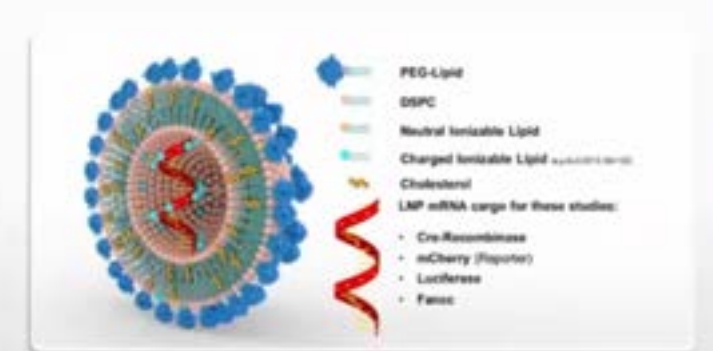
- Effective *in vivo* transfection
- Rapid expression
- Established infrastructure

Limitations:

- Transient Expression
- Immunogenic

Potential Clinical Uses:

- Restore FA pathway temporarily
- Support *ex vivo* manipulation



- Amélioration de la sensibilité à la MMC mais transitoire,
- Amélioration de la prise de greffe après exposition à la MMC

Dimension sociale et internationale



- Création de nouvelles associations de patients
 - Différents pays
 - Regroupement de pays par langue (pays hispaniques)
- Diagnostic et prise en charge hétéroclites
 - Effort de formation (bio)médicale
 - Problématique de l'accès aux médicaments
- Retentissement social et psychologique de la maladie de Fanconi
 - Evaluation systématique et régulière des patients
 - Rôle des associations de patients ?
 - Quels stress pourrait-on diminuer ?



Un ❤️ Pour
Fanconi



Merci !

