



# *Thérapie génique pour la maladie de Fanconi*



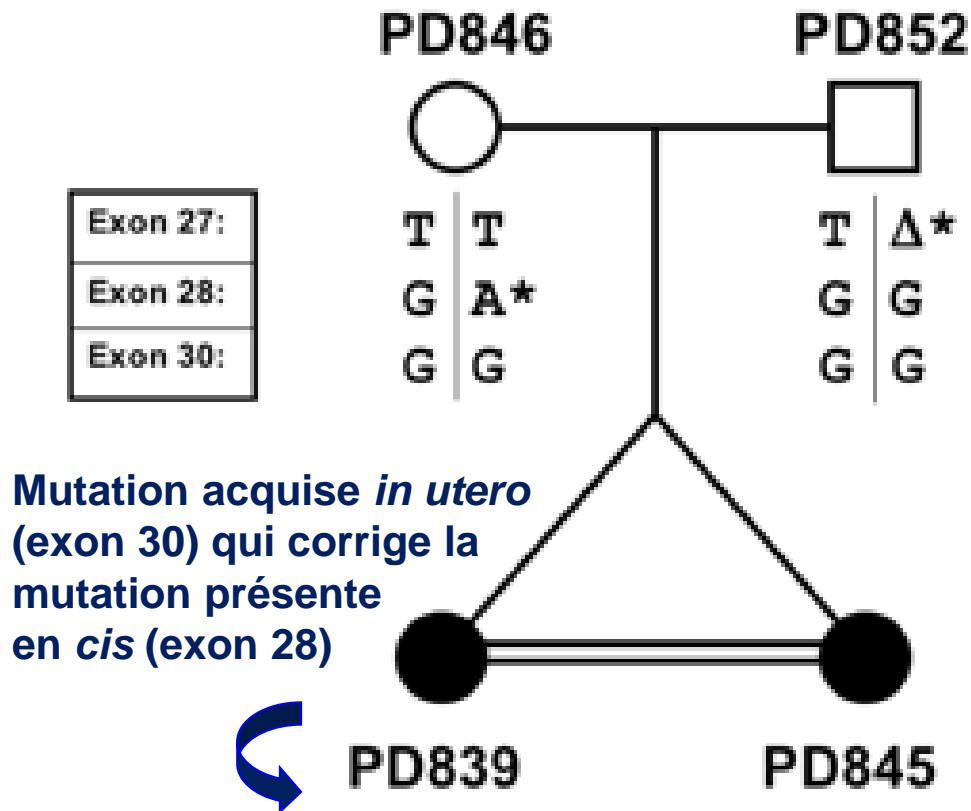
T. Leblanc.  
Hôpital Robert-Debré, Paris  
Parc Astérix. 22.10.2021



Association Française de la  
Maladie de Fanconi



# Natural gene therapy in monozygotic twins with Fanconi. *Mankad & al, Blood, 2004*



Mutation acquise *in utero* (exon 30) qui corrige la mutation présente en *cis* (exon 28)

Age lors de l'étude: 28 ans

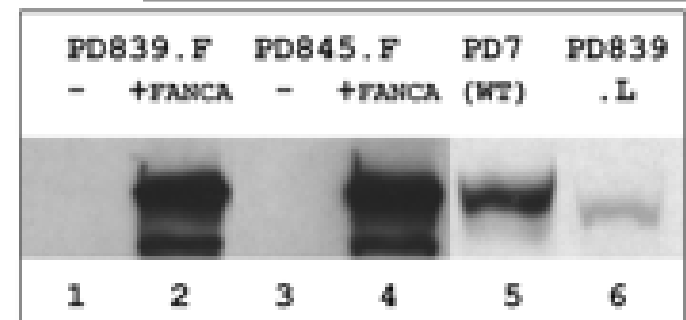
\* mutant allele:

Exon 27; 2555 ΔT

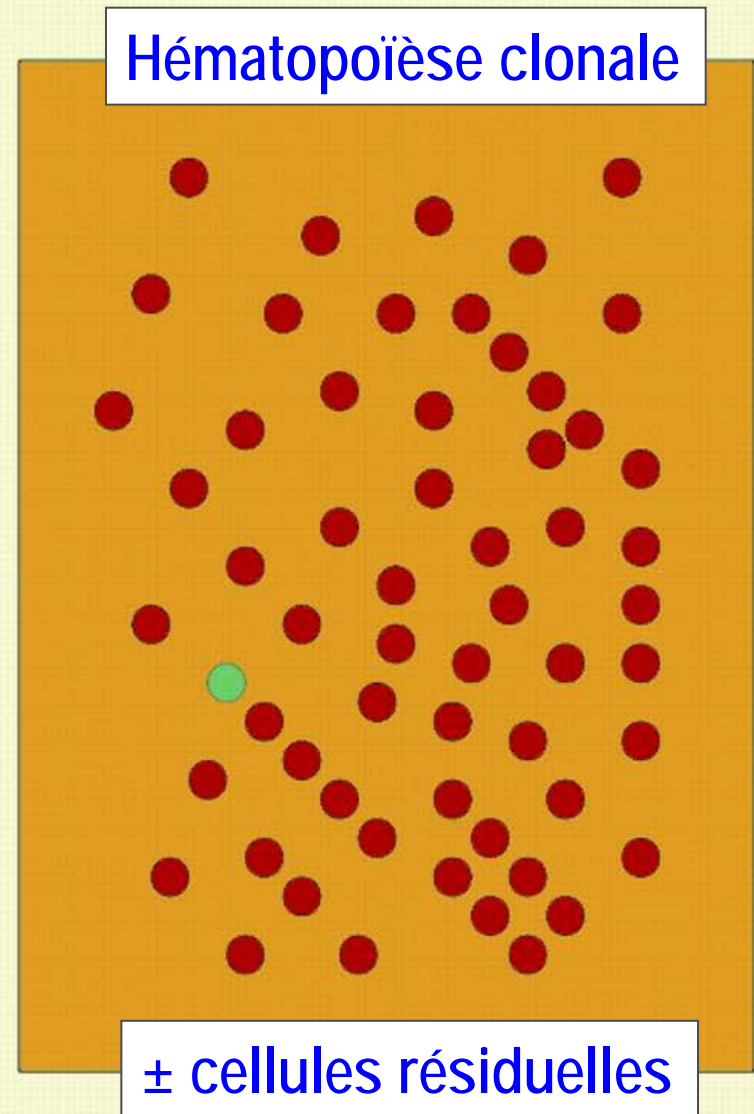
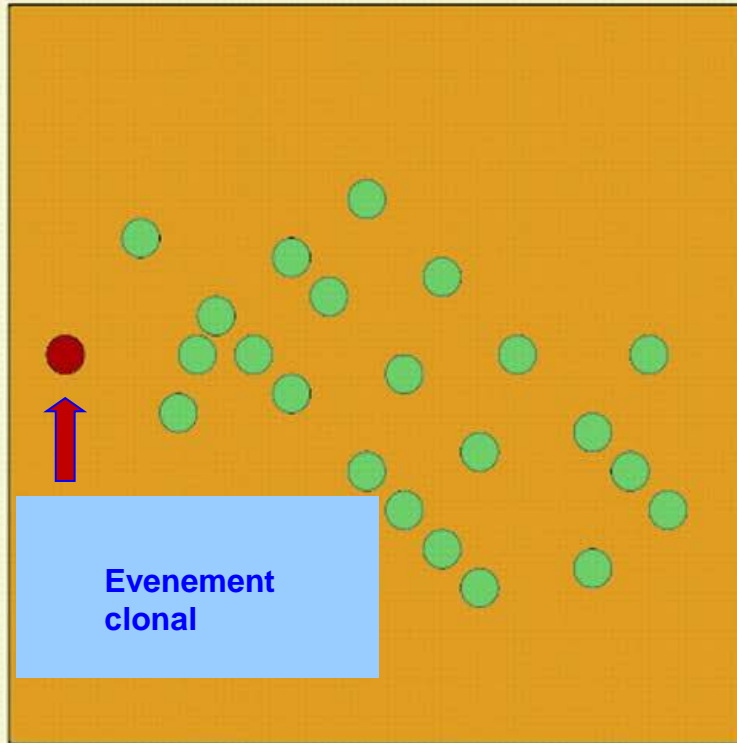
Exon 28; 2670G>A; R880Q

Exon 30; 2927G>A; E966K

Mutation compensatrice (en *trans* de la mutation sur l'exon 28)

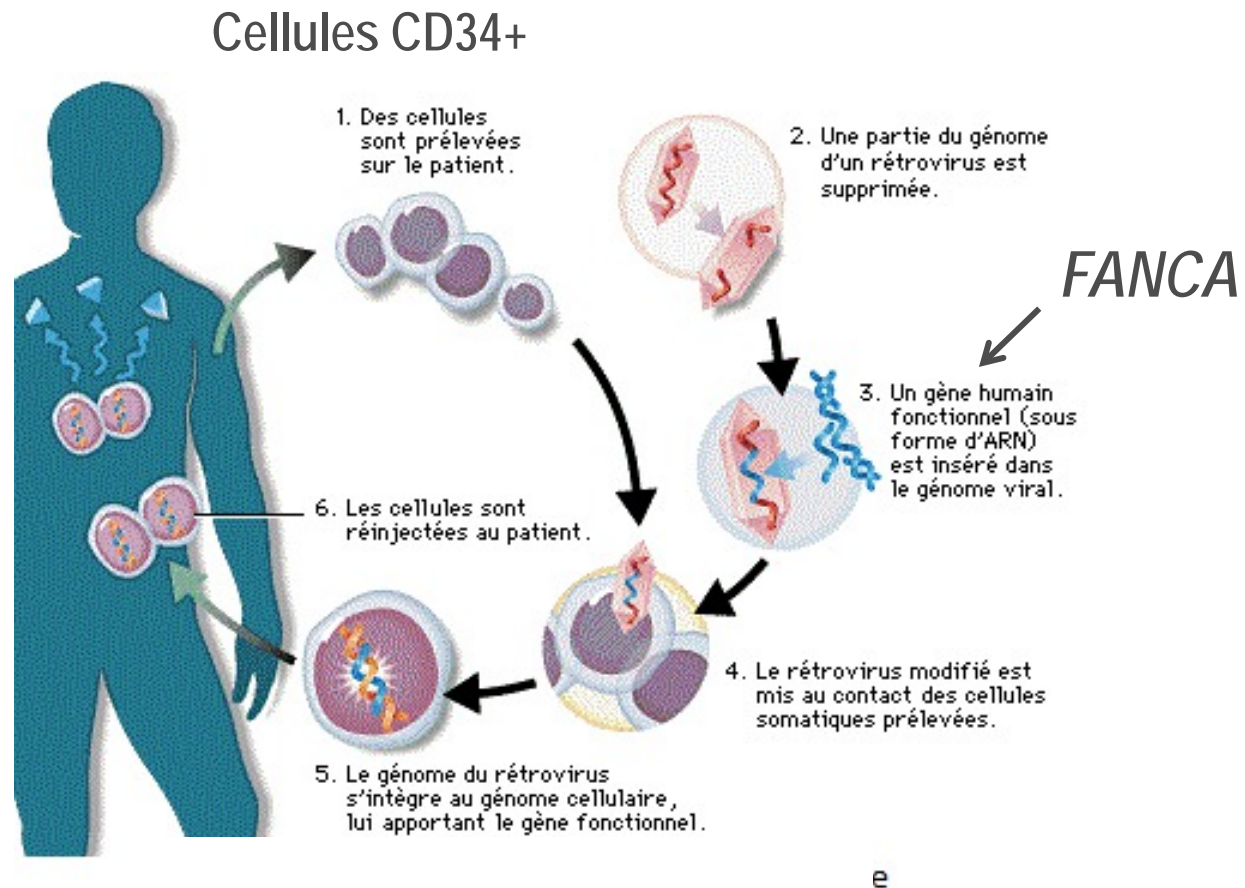


# Mise en place d'un mosaïcisme dans l'AF

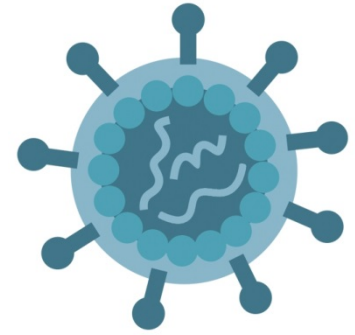


- Sensitive to apoptosis
- Resistant to apoptosis

# Thérapie génique: principes



# Lentivirus

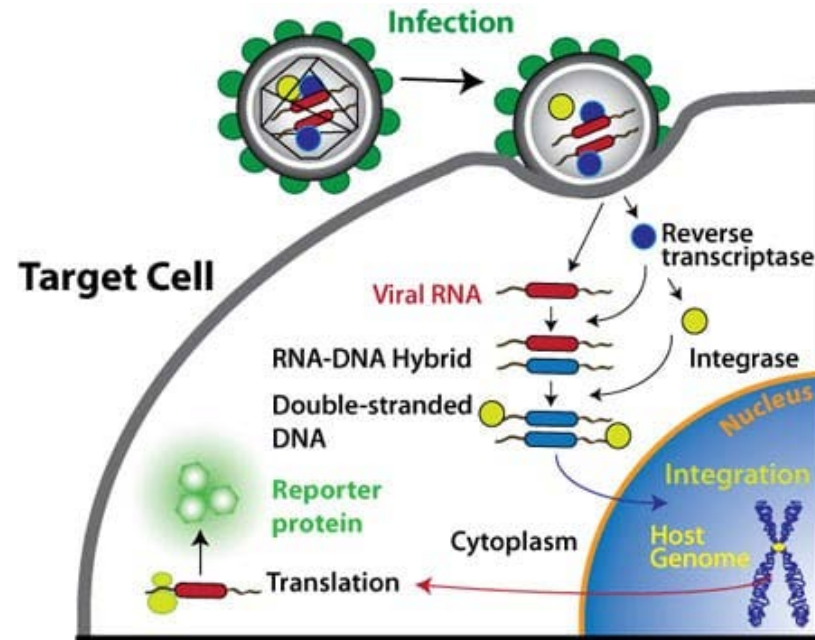


Virus enveloppés, à ARN  
(famille des *Retroviridae*)

80 à 100 nm

S'intègrent à l'ADN de la  
cellule grâce à:

- un reverse transcriptase
- une intégrase



👉 1<sup>ères</sup> étapes: pré-cliniques: construire & valider le vecteur

# Projet EuroFancolen

## 3 essais cliniques:

FancoMob : essai de mobilisation

*Pub. acceptée dans Transfusion*

Fancolen-1 : 1<sup>er</sup> essai clinique de thérapie génique

Fancolen-2 : 2<sup>ème</sup> essai clinique de thérapie génique





# Fancolen-1



## LETTERS

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>

nature.  
medicine

# Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia

*(Septembre 2019)*

# Fancolen-1

## Initialement:

- 5 pts prévus (1<sup>er</sup> report: extension pour 6 autres pts)
- Attente entre collection et traitement: les pts doivent commencer à développer une AM: donc congélation

Réinjection des cellules corrigées SANS conditionnement

Article: données sur les 4 premiers pts traités (*entre janvier 2016 et mars 2017*): recul de 18 à 30 mois



# Patients inclus (1)

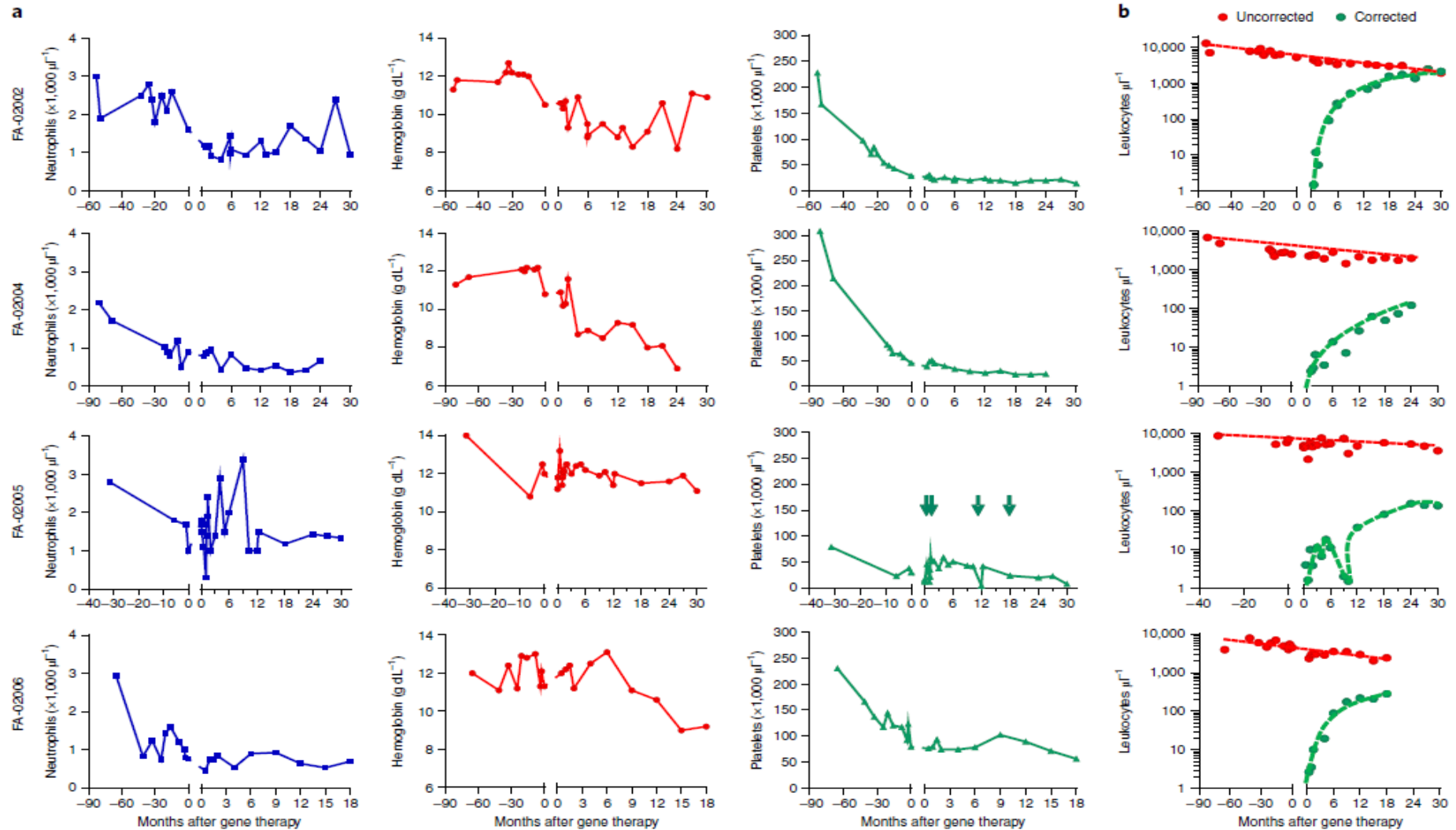
Patient ID	Gender	Ethnia	Compl. Group	Mutations	Protein
FA-02002	Male	Gypsy	FA-A	c295C>T	Truncated protein, p.Gln99*
				c295C>T	Truncated protein, p.Gln99*
FA-02004	Male	Caucasic	FA-A	c.1115_1118delTTGG	p.V372AfsX42
				c.1115_1118delTTGG	p.V372AfsX42
FA-02005	Male	Gypsy	FA-A	c295C>T	Truncated protein, p.Gln99*
				c295C>T	Truncated protein, p.Gln99*
FA-02006	Male	Caucasic	FA-A	exon38:c.3788_3790del	p.Phe1263del
				exon29:c.2851C>G	p.Arg951Gly

# Patients inclus (2)

Patient ID	Cryopr. CD34 <sup>+</sup> cells	Screening visit	Age (years)	Hb (g/dL)	Neutroph/ μL	Platelets/ μL	BM CD34 <sup>+</sup> cells/μL	BM CD34 <sup>+</sup> / CD38 <sup>+</sup> cells/μL	CFCs/μL	CFCs Surv. to MMC (10 nM)	% aberrant T cells (DEB test)
FA-02002	Yes	HSC Collection	3.4	12.7	2,400	84,000	545.8	13.26	13.87	0.0 %	80%
		HSC Gene therapy	5.2	10.5	1,600	29,000	135.0	12.29	2.81	0.1 %	86%
FA-02004	Yes	HSC Collection	5.9	12.3	1,000	68,000	35.3	1.56	2.70	3.9 %	66%
		HSC Gene therapy	7.6	10.8	900	46,000	25.1	0.99	0.80	0.0 %	80%
FA-02005	No	HSC Collection/ Gene Therapy	4.0	12.5	1,680	38,000	276.1	0.39	5.25	0.0 %	74%
FA-02006	No	HSC Collection/ Gene Therapy	6.6	11.3	760	79,000	34.1	3.15	5.05	0.0 %	64%

Pour être traités: au moins 1 critère d'aplasie débutante: Hb < 8g,  
PNN < 750 (⇒ 1000) ou plaquettes < 30.000 (⇒ < 50.000)

# Correction phénotypique *in vivo*: NFS



**Fig. 4 | PB cell counts in patients with FA before and after gene therapy. a**, Evolution of neutrophils (left; blue), hemoglobin levels (middle; red) and platelets (right; green) in PB of patients with FA before and after gene therapy. Green arrows indicate the administration of prophylactic platelet transfusions. **b**, Kinetics of uncorrected (red) and corrected leukocytes (green) in the PB of patients with FA before and after gene therapy.

# Fancolen-1: conclusion

Résultats encore préliminaires

La prise des cellules corrigées **prend du temps**: au mieux, à ce stade du suivi, on a corrigé la tendance à l'aggravation...

Pas d'ES notable

Expérience acquise devrait permettre d'améliorer les résultats.  
Importance majeure du N de cellules corrigées réinjectées.

Pour faire mieux:

- Prélever tôt (+++ pour les familles multiplex)
- Ne pas congeler
- Améliorer certains aspects techniques

# FANCOLEN-II

## PROTOCOL FANCOLEN-II

<b>Protocol Title:</b>	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of the Infusion of Autologous CD34+ Cells Transduced with a Lentiviral Vector Carrying the FANCA Gene (Orphan Drug) in Patients with Fanconi Anemia Subtype A
<b>Protocol Name:</b>	FANCOLEN-II
<b>EudraCT Number:</b>	2018-002502-31

20 patients prévus:

- 10 en EU: 5 pour l'Espagne, 5 pour l'UK
- 10 aux USA

# FANCOLEN-II

## 4.1 Inclusion Criteria

Patients will only be able to enter this trial if they met all the following criteria:

1. Fanconi anemia as diagnosed by chromosomal fragility assay of cultured lymphocytes in the presence of DEB or a similar DNA-crosslinking agent
2. Patients of the complementation group FA-A
3. Minimum age: 1 year and a minimum weight of 8 kg.
4. Maximum age: 12 years
5. At least one of the following hematologic parameters below lower limits of normal of
  - Hemoglobin
  - Absolute neutrophils
  - Platelets
6. At least 30 CD34+ cells/ $\mu$ L are determined in one BM aspiration within 3 months prior to CD34+ cell collection
7. If the number of C34+ cells/  $\mu$ L in BM is in the range of 10-29, PB parameters should meet two of the three following criteria:
  - Hemoglobin:  $\geq 11$  g/dL
  - Neutrophils:  $\geq 900$  cells/ $\mu$ L
  - Platelets:  $\geq 60,000$  cells/ $\mu$ L
8. Provide informed consent in accordance with current legislation
9. Women of childbearing age must have a negative urine pregnancy test at the baseline visit, and accept the use of an effective contraception method during participation in the trial

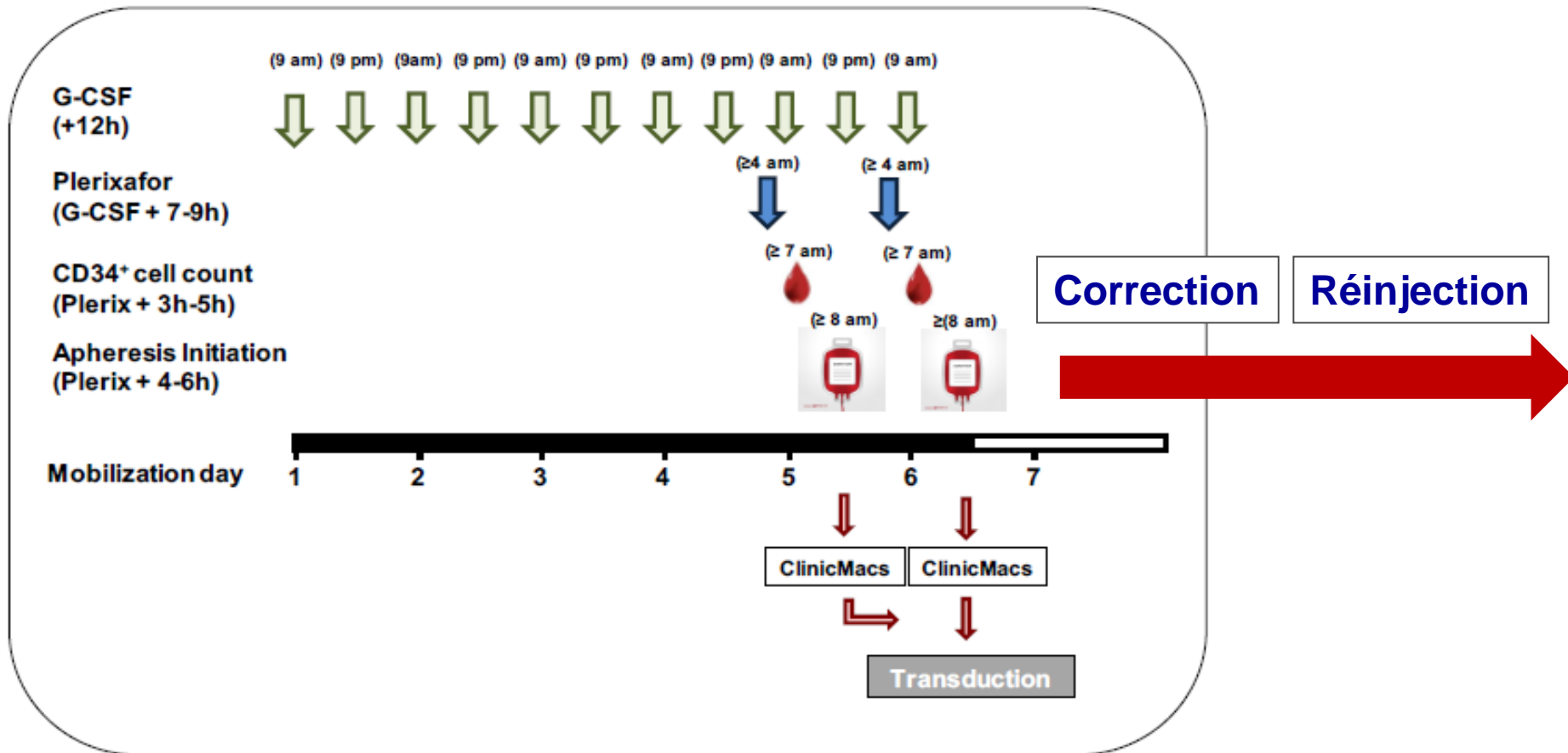


1 à 12 ans



# FANCOLEN-II

**Figure 2** Illustration of the CD34<sup>+</sup> mobilization protocol with G-CSF (Neupogen) and Plerixafor (Mozobil)





# FANCOLEN-II

Etat actuel:

- Recrutement clos a priori
- Aucune donnée disponible
- Essai d'enregistrement: objectif: obtenir une AMM et commercialiser (2022 ou 2023?)
- Prochains gènes prévus: *FANCC* & *FANCD2*

# Thérapie génique de l'AF (1)

## EN FAVEUR

Bonne évolution hématologique des patients révértants

Absence de conditionnement +++:

- Risque toxique limité
- Ne compromet pas l'avenir
- Pas d'augmentation de risque de tumeurs solides (*pas de conditionnement, pas de GVHc*)

## CONTRE

Approche expérimentale

Quid du risque d'évolution leucémique?

# Thérapie génique de l'AF (2)

## Limitations:

- pts *FANCA* uniquement  
(mais *FANCG* & *FANCD2* prévus rapidement)
- Patients doivent être diagnostiqués tôt

# Remerciements



Centre de Référence Maladies Rares: French FA team!

*Regis Peffault de la Tour, Flore Sicre de Fontbrune, Jean-Hugues Dalle, Thierry Leblanc*

Laboratoire d'hématologie. Hôpital Saint-Louis, Paris

*Jean Soulier, Anna Raimbault, Wendy Cucchini*





Merci pour votre attention