



**bluebird bio annonce que l'Agence européenne des médicaments a accepté son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la thérapie génique évaluogène autotemcell (eli-cel, Lenti-D<sup>MD</sup>) pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD)**

***L'Agence européenne des médicaments évaluera ce dossier d'AMM en procédure accélérée***

Paris, France, le 1<sup>er</sup> octobre 2020 – [bluebird bio, Inc.](#) a annoncé aujourd'hui que l'Agence européenne des médicaments (EMA) a accepté son dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour sa thérapie génique expérimentale évaluogène autotemcel (eli-cel, Lenti-D<sup>MD</sup>) dans le traitement d'un sous-groupe de patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD), une maladie neurodégénérative ultra-rare, mais mortelle, affectant principalement les jeunes garçons.

*« La CALD est une maladie dévastatrice, souvent marquée par une neurodégénérescence rapide, l'apparition de déficits fonctionnels majeurs et finalement le décès. La recevabilité de notre dossier d'AMM est une étape essentielle dans la poursuite de notre collaboration avec l'EMA pour proposer une thérapie génique aux garçons atteints de CALD »,* a indiqué Gary Fortin, Ph.D., *Senior Vice-President*, en charge des maladies génétiques sévères de bluebird bio. *« Les données des études cliniques, menées chez les patients à un stade précoce de la CALD, suggèrent une stabilisation de la progression de la maladie. S'il est autorisé, eli-cel constituerait le premier traitement pour la CALD utilisant les cellules souches hématopoïétiques du patient, dont l'objectif étant de diminuer ainsi le risque de complications immunitaires mortelles associées à la greffe de cellules issues d'un donneur ».*

Les données de l'étude de phase 2/3 Starbeam (ALD-102) constituent la base du dossier d'AMM, qui s'est également appuyé sur les données de l'étude de phase 3 en cours ALD-104 et sur celles de l'étude de suivi à long terme (LTF-304). Les résultats les plus récents de ces études ont été présentés lors de la 46<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société européenne de greffe de moelle (EBMT 2020) en août 2020<sup>1</sup>.

Cette thérapie génique expérimentale à administration unique consiste à ajouter des copies fonctionnelles du gène ABCD1 dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient. Les données cliniques suggèrent que l'ajout du gène ABCD1 fonctionnel permet aux patients de produire la protéine de l'adrénoleucodystrophie (ALDP), censée dégrader les acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dont l'accumulation est toxique pour le cerveau. Contrairement à l'allo-GCSH, le don de CSH d'une autre personne n'est pas nécessaire. Le schéma thérapeutique (mobilisation, aphérèse des CSH du patient, conditionnement et perfusion) d'eli-cel montre un profil de sécurité et de tolérance qui reflète principalement les effets connus des étapes de mobilisation/aphérèse et de conditionnement.

L'EMA a accepté d'inclure eli-cel pour le traitement d'un sous-groupe de patients CALD dans son programme de médicaments prioritaires (PRIME) en juillet 2018. L'Agence lui avait précédemment accordé la désignation de médicament orphelin. En juillet 2020, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a réduit le délai d'examen de l'AMM à 150 jours, au lieu des 210 jours habituels. Une procédure d'AMM accélérée est prévue par l'EMA pour les traitements considérés comme pouvant présenter un intérêt majeur pour la santé publique et pour les innovations thérapeutiques.

La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a déjà accordé à cette thérapie expérimentale le statut de médicament orphelin, la désignation de maladie pédiatrique rare et de thérapie innovante pour un



sous-groupe de patients atteints de CALD. bluebird bio prévoit actuellement de déposer une demande d'autorisation (*Biologics License*) aux États-Unis mi-2021.

Eli-cel n'est approuvé pour aucune indication dans aucun pays.

### **À propos de l'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD)**

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie métabolique rare liée à l'X qui concernerait un nouveau-né de sexe masculin sur 21 000 dans le monde<sup>2,3</sup>. L'ALD est causée par des mutations du gène ABCD1 qui affectent la production de la protéine de l'adrénoleucodystrophie (ALDP), ce qui entraîne une accumulation toxique d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC), principalement dans le cortex surrénal, la substance blanche du cerveau ainsi que dans la moelle épinière<sup>2,3</sup>.

Environ 40 % des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie développent une CALD, la forme d'ALD la plus sévère<sup>3,4</sup>. Elle survient généralement dans la petite enfance et peut rapidement compromettre l'autonomie du patient. La maladie peut entraîner la perte complète de l'habileté à communiquer, la cécité, la nécessité d'alimentation par sonde, l'incontinence, la dépendance au fauteuil roulant, la perte complète des mouvements volontaires, et finalement, le décès si la maladie n'est pas traitée<sup>5,6,7,8,9,10</sup>.

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) montre un effet bénéfique sur la progression de la maladie et sur la survie à long terme<sup>11</sup>. Elle peut interrompre la progression de la maladie si elle est réalisée à un stade précoce de l'atteinte cérébrale, mais elle comporte d'importants risques, notamment une mortalité liée à la transplantation (MLT), l'échec et le rejet de greffe, la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et le risque d'infections opportunistes<sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>11</sup>. Les résultats de sécurité sont généralement plus favorables si la greffe allogénique de cellules souches est réalisée avec des cellules d'un donneur frère ou sœur compatible pour les antigènes leucocytaires humains (HLA). Toutefois, cela n'est pas toujours possible<sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>11</sup>.

Le diagnostic précoce de la CALD est important car le résultat des traitements disponibles varie selon le stade clinique de la maladie<sup>Error! Bookmark not defined.</sup><sup>11,12,13,14</sup>. Le dépistage de l'ALD chez les nouveau-nés est un facteur crucial de diagnostic précoce et donc de réussite du traitement. Une fois que le patient a été diagnostiqué avec une ALD, des examens IRM réguliers sont essentiels pour détecter les changements de la substance blanche qui indiquent une progression vers la CALD.

### **À propos de bluebird bio, Inc.**

Basé à Cambridge (Massachusetts, États-Unis), bluebird bio est un laboratoire pionnier dans le domaine des thérapies géniques. Nous développons des traitements innovants contre des maladies génétiques graves et certains cancers, afin de permettre aux personnes qui en sont atteintes de vivre pleinement leur vie. En plus de ses recherches, notre laboratoire collabore avec les différents systèmes de santé pour assurer l'accès à la thérapie génique à toutes les personnes qui pourraient en bénéficier.

bluebird bio est une société empreinte de valeurs humaines, nourries par des histoires humaines. Nos recherches se concentrent sur diverses maladies comme l'adrénoleucodystrophie cérébrale, la drépanocytose, la bêta-thalassémie ainsi que le myélome multiple. Nous utilisons trois techniques de thérapie génique : l'ajout de gène, la thérapie cellulaire et l'édition de gènes (activée par megaTAL).

bluebird bio est également présente à Seattle, dans l'État de Washington, et à Durham, en Caroline du Nord. Le siège européen de l'entreprise est situé à Zoug, en Suisse, et l'entreprise est présente en



Allemagne (Munich), en France (Paris), en Italie (Milan), aux Pays-Bas (Utrecht) et au Royaume-Uni (Hampshire).

Pour plus d'informations sur bluebird en France : <https://www.bluebirdbio.fr/>

Pour plus d'information sur bluebird en Europe : <https://www.bluebirdbio.eu/>

Eli-cel et bluebird bio sont des marques déposées de bluebird bio, Inc.

**Contacts investisseurs :**

Ingrid Goldberg, + 1 857-217-0490

[igoldberg@bluebirdbio.com](mailto:igoldberg@bluebirdbio.com)

**Contacts presse :**

Karina Auger, +33 7 76 75 73 88

[kauger@apcoworldwide.com](mailto:kauger@apcoworldwide.com)

Clémence Lambotte, +33 6 26 39 42 36

[clambotte@apcoworldwide.com](mailto:clambotte@apcoworldwide.com)

###

---

<sup>1</sup> Kühl J-S, et al. Lenti-D Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Stabilizes Neurologic Function in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy. Présentation en poster (résumé O077). 46<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société européenne de greffe de moelle osseuse (EBMT 2020) ; congrès virtuel, 29 août – 1<sup>er</sup> septembre 2020.

<sup>2</sup> Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. Brain 1997;120:1485–1508.

<sup>3</sup> Moser HW, et al. X-linked adrenoleukodystrophy. Nature Clin Pract Neurol 2007;3:140–151.

<sup>4</sup> Bezman L, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. Ann Neurol 2001;49:512–517.

<sup>5</sup> Mahmood A, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. Pediatr Transplant 2005;9 Suppl 7:55–62.

<sup>6</sup> Raymond GV, et al. Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleukodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:538–548.

<sup>7</sup> Engelen M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. Orphanet J Rare Dis 2012;7:51.

<sup>8</sup> Suzuki Y, et al. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. Brain Dev 2005;27:353–357.

<sup>9</sup> Eichler F, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. N Engl J Med 2017;377:1630–1638.

<sup>10</sup> Miller W. Stem cell-transplantation therapy for adrenoleukodystrophy: current perspectives. J Neurorestoratology 2017;5:5–19.

<sup>11</sup> Miller WP, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. Blood 2011;118:1971–1978.

<sup>12</sup> Mahmood A, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. Lancet Neurol 2007;6:687–682.

<sup>13</sup> Peters C, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. Blood 2004;104:881–888.

<sup>14</sup> Polgreen LE, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. Eur J Pediatr 2011;170:1049–1054.