

**bluebird bio présente de nouvelles données tendant à démontrer l'élimination quasiment complète des crises vaso-occlusives et des syndromes thoraciques aigus associés à la drépanocytose à la suite de la thérapie génique LentiGlobin<sup>MD</sup>.**

*La réduction du taux annualisé de crise vaso-occlusive (CVO) et de syndrome thoracique aigu (STA) est de 99,5 % chez les patients du groupe C de l'étude HGB 206 ayant des antécédents de CVO et de STA.<sup>1</sup>*

*Les patients du groupe C de l'étude HGB 206 avec un suivi d'au moins 6 mois continuent à produire un niveau stable d'hémoglobine anti-drépanocytaire dérivée de la thérapie génique (HbA<sup>T87Q</sup>) jusqu'à 24 mois après traitement.<sup>1</sup>*

*Les marqueurs clés d'hémolyse s'approchent de niveaux pratiquement normaux chez les patients du groupe C de l'étude HGB 206,<sup>1</sup> ce qui tend à démontrer le potentiel de LentiGlobin à modifier la pathophysiologie de la drépanocytose.*

*Aucun effet indésirable grave (EIG) lié au LentiGlobin pour la drépanocytose n'a été constaté dans cette étude. Quant aux effets indésirables (EI) non graves, ils étaient d'une intensité légère à modérée et de résolution spontanée.<sup>1</sup>*

ZOUG, Suisse — le 12 juin 2020 — A l'occasion de l'édition virtuelle du 25<sup>e</sup> congrès annuel de l'Association européenne d'hématologie (EHA25), bluebird bio, GmbH. (Nasdaq : BLUE) a annoncé que de nouvelles données issues de son étude en cours HGB-206 de phase 1/2, portant sur la thérapie génique expérimentale LentiGlobin<sup>MD</sup> pour les patients adultes et adolescents souffrant de drépanocytose, montraient une réduction quasiment totale (99,5 %) des crises vaso-occlusives et des syndromes thoraciques aigus.

*« Les crises vaso-occlusives sont des épisodes douloureux et potentiellement mortels qui constituent la première manifestation clinique de la drépanocytose », déclare le Dr David Davidson, directeur médical de bluebird bio Inc. « L'élimination presque totale des CVO que nous avons observée dans cette étude est prometteuse et démontre que LentiGlobin pour la drépanocytose a le potentiel pour traiter cette grave maladie. Ces données illustrent le type de résultats que nous pensons nécessaires pour offrir de véritables améliorations aux personnes atteintes de drépanocytose. »*

La drépanocytose est une maladie génétique grave, évolutive et particulièrement invalidante causée par une mutation du gène de la  $\beta$ -globine qui entraîne la production d'hémoglobine anormale (hémoglobine drépanocytaire S ou Hb S). L'hémoglobine S favorise l'apparition de globules rouges (GR) fragiles et en forme de faucille, causant une anémie hémolytique chronique, une vasculopathie et des CVO douloureuses et imprévisibles.<sup>2,3,4,5,6</sup> Pour les adultes et les enfants atteints, cela se traduit par des crises douloureuses et d'autres complications aiguës potentiellement invalidantes ou mortelles (notamment STA, AVC et infections), ainsi que des complications chroniques touchant des organes, contribuant à la morbidité et à la mortalité chez ces patients.<sup>5,7,8,9</sup>

*« En tant que médecin traitant la drépanocytose depuis plus de 10 ans, je considère que les crises de douleur atroce que subissent mes patients constituent l'un des aspects les plus difficiles et les plus frustrants de la maladie. »* déclare le Dr Julie Kanter (Université d'Alabama à Birmingham), auteure et

présentatrice de l'étude. « *Les résultats prometteurs de cette étude, qui montrent une élimination pratiquement totale des CVO et STA chez les patients, suggèrent que LentiGlobin pour la drépanocytose possède un réel potentiel pour influencer significativement sur les personnes qui vivent avec la drépanocytose.* »

LentiGlobin pour la drépanocytose a été conçu pour ajouter des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène de la  $\beta$ -globine dans les propres cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient.<sup>10</sup> Si le traitement fonctionne, les GR des patients peuvent produire de l'hémoglobine anti-drépanocytaire qui réduit la proportion d'hémoglobine drépanocytaire, avec l'objectif de réduire le nombre de GR en faucille, l'hémolyse et d'autres complications.<sup>2</sup> Au 3 mars 2020, un total de 37 patients ont été traités avec LentiGlobin pour la drépanocytose dans les études cliniques de phase 1/2 HGB-205 et HGB-206.

### **HGB-206 : Mise à jour sur les résultats d'efficacité du groupe C**

HGB-206 est une étude de phase 1/2 ouverte et en cours, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique LentiGlobin pour la drépanocytose. Elle comporte trois cohortes : les groupes A, B et C. Dans le groupe C, 25 patients ont été traités avec la thérapie génique LentiGlobin pour la drépanocytose, avec un suivi maximal de 24,8 mois (médiane : 12,1 mois, min-max : 2,8-24,8 mois).<sup>1</sup> Tous les patients du groupe C ont été en mesure d'arrêter les transfusions régulières de globules rouges et de ne plus recevoir de transfusions trois mois après le traitement.

Chez 16 patients avec un suivi de six mois ou plus, les niveaux médians d'hémoglobine anti-drépanocytaire dérivée de la thérapie génique, HbA<sup>T87Q</sup>, restaient supérieurs à 40 % de l'hémoglobine totale. Lors de la dernière visite dans les données rapportées, les taux d'hémoglobine totale et d'HbA<sup>T87Q</sup> variaient respectivement entre 9,6 et 15,6 g/dL et entre 2,7 et 9,4 g/dL.<sup>1</sup>

On a constaté une réduction moyenne de 99,5 % [95 % CI, 92,4 – 100 %] du taux annualisé de CVO et de STA chez les 14 patients évalués.<sup>1</sup> Il n'y a pas de STA ou de VOC grave déclarés jusqu'à 24 mois après traitement chez ces patients. Ces 14 patients avaient connu une médiane de 8 événements (4-28 événements) au cours des deux années précédant le traitement. Une CVO non grave de rang 2 a été observée chez un patient environ 3,5 mois après le traitement par LentiGlobin pour la drépanocytose.<sup>1</sup>

Ces résultats sont confortés par la réduction des marqueurs clés de l'hémolyse après traitement par LentiGlobin et par les analyses exploratoires évaluant la relation entre les caractéristiques de LentiGlobin et la physiologie des GR. Les analyses réalisées sur un sous-groupe de patients ont montré qu'en moyenne, la proportion de GR contenant de l'hémoglobine  $\beta$ A<sup>T87Q</sup> chez les patients traités par LentiGlobin était  $\geq 70$  % 6 mois après traitement (n=9) et  $\sim 90$  % 18 mois après traitement (n=9).<sup>1</sup> Ce résultat prouve la répartition pancellulaire de l'hémoglobine HbA<sup>T87Q</sup>, jugée indispensable pour atteindre l'effet modificateur de la maladie par LentiGlobin.

### **HGB-206 : Résultats de sécurité du groupe C**

Au 3 mars 2020, les données de sécurité de tous les patients de l'étude HGB-206 sont en cohérence avec la drépanocytose sous-jacente, les effets secondaires connus du prélèvement des CSH et le conditionnement myéloablatif. Aucun effet indésirable grave (EIG) lié au LentiGlobin pour la drépanocytose n'a été constaté. Quant aux effets indésirables (EI) non graves associés, ils étaient d'une intensité légère à modérée et de résolution spontanée.<sup>1</sup>

Un patient avec des antécédents de CVO fréquents avant le traitement, une hypertension pulmonaire, une thrombose veineuse, une apnée du sommeil et de l'asthme a vu ses CVO disparaître complètement

après le traitement, mais est décédé 20 mois après l'administration de LentiGlobin pour la drépanocytose. L'autopsie du patient a révélé une hypertrophie et une fibrose cardiaque, et a conclu que ce décès était d'origine cardiovasculaire et que son asthme et sa drépanocytose étaient des facteurs aggravants. Le médecin traitant et un comité indépendant de suivi ont convenu que ce décès n'était probablement pas lié à la thérapie génique LentiGlobin pour la drépanocytose.<sup>1</sup>

### **À propos de LentiGlobin pour la drépanocytose**

LentiGlobin est une thérapie génique expérimentale en cours d'étude en tant que traitement potentiel de la drépanocytose. Le programme de développement clinique bluebird bio de LentiGlobin pour la drépanocytose comprend l'étude HGB-205 de phase ½ (clôturée), l'étude HGB-206 de phase 1/2 en cours et l'étude en cours HGB-210 de phase 3.

LentiGlobin pour la drépanocytose a reçu la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne pour le traitement de la drépanocytose. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) a accordé le statut de médicament orphelin et la désignation de thérapie innovante de médecine régénérative (RMAT) et la désignation de maladie pédiatrique rare à LentiGlobin pour la drépanocytose. LentiGlobin pour la drépanocytose est expérimental n'a été approuvé dans aucune région ou territoire.

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

Basé à Cambridge (Massachusetts, Etats-Unis), bluebird bio est un laboratoire pionnier dans le domaine des thérapies géniques. Bluebird bio développe des traitements innovants contre des maladies génétiques graves et certains cancers, avec l'objectif de permettre aux personnes qui en sont atteintes de vivre pleinement leur vie. En plus de ses recherches, bluebird bio 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. Ses recherches se concentrent sur diverses maladies comme l'adrénoleucodystrophie cérébrale, la drépanocytose, la bêta-thalassémie ainsi que le myélome multiple. Bluebird bio utilise 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'Etat 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).

Zynteglo<sup>MD</sup> et bluebird bio sont des marques déposées de bluebird bio, Inc.

### **Contacts**

#### **Investisseurs :**

Ingrid Goldberg, +1 410-960-5022

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

#### **Presse :**

Karina Auger, +33 7 76 75 73 88

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

Clarisse Artoré, +33 7 76 15 73 85

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

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Kanter J et al. Outcomes in Patients Treated With LentiGlobin for Sickle Cell Disease (SCD) Gene Therapy: Updated Results From the Phase 1/2 HGB-206 Group C Study. Présentation orale (résumé S282). 25e Congrès annuel de l'Association européenne d'hématologie (EHA25) ; congrès virtuel, 11-21 juin 2020.
- <sup>2</sup> Ware RE et al. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390:311–323.
- <sup>3</sup> Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018–2031.
- <sup>4</sup> Bender MA. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [Mis à jour le 17 août 2017]. Dans : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.
- <sup>5</sup> Kato GJ et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
- <sup>6</sup> Li X et al. Biomechanics and biorheology of red blood cells in sickle cell anemia. *J Biomech*. 2017;50:34–41.
- <sup>7</sup> Chaturvedi S et al. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol*. 2018;93:1153–1160.
- <sup>8</sup> Powars D et al. Outcome of Sickle Cell Anemia: A 4-Decade Observational Study of 1056 Patients. *Medicine*. 2005;84:363–376.
- <sup>9</sup> Platt OS et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639–1644.
- <sup>10</sup> Negre O et al. Gene Therapy of the  $\beta$ -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the  $\beta$ (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum Gene Ther*. 2016;27:148–165.