



## **Drépanocytose : bluebird bio présente de nouvelles données sur sa thérapie génique LentiGlobin™**

**Les données du groupe C de l'étude HGB-206 de phase 1/2 démontrent que la thérapie génique LentiGlobin™ contre la drépanocytose produit une hémoglobine anti-drépanocytaire représentant au moins 40 % de l'hémoglobine totale après six mois de traitement<sup>1</sup>**

**Aucun syndrome thoracique aigu (STA) ni crise vaso-occlusive (CVO) sévère n'a été observé jusqu'à 21 mois après le traitement par LentiGlobin chez les patients du groupe C<sup>1</sup>.**

Zoug, le 9 décembre 2019 – A l'occasion du 61<sup>e</sup> congrès annuel de la Société américaine d'hématologie (*American Society of Hematology, ASH*) à Orlando, aux États-Unis<sup>1</sup>, bluebird bio, GmbH (Nasdaq : BLUE) a présenté les résultats actualisés du groupe C de l'étude clinique de phase 1/2 HGB-206 portant sur sa thérapie génique LentiGlobin contre la drépanocytose.

*« Le volume croissant de données présentées cette année à l'ASH est issu de nos études cliniques sur le LentiGlobin contre la drépanocytose et reflète les résultats provenant de 26 patients traités, avec un suivi post-traitement allant jusqu'à quatre ans », a indiqué David Davidson, M.D., Chief Medical Officer de bluebird bio. « Nous continuons d'observer que les patients traités dans le groupe C et ayant un suivi de six mois ou plus, produisent un taux élevé d'hémoglobine anti-drépanocytaire HbA<sup>T87Q</sup> issue de la thérapie génique représentant au moins 40 % de leur hémoglobine totale. Les analyses exploratoires montrent que la HbA<sup>T87Q</sup> est présente dans la majorité des globules rouges des patients traités. Cette production importante d'HbA<sup>T87Q</sup> est associée à des réductions substantielles de l'hémoglobine drépanocytaire, HbS, ainsi qu'à une amélioration des principaux marqueurs d'hémolyse. Surtout, les patients du groupe C n'ont eu d'épisode de syndrome thoracique aigu ou de crise vaso-occlusive sévère à la suite du traitement LentiGlobin contre la drépanocytose ».*

La drépanocytose est une maladie génétique grave, évolutive et handicapante, provoquée par une mutation du gène  $\beta$ -globine. Cette maladie entraîne la production d'hémoglobine anormale (HbS) qui fragilise les globules rouges (GR) et cause leur déformation en faucille. La maladie se caractérise par une anémie hémolytique chronique, une vasculopathie et des crises vaso-occlusives (CVO) douloureuses<sup>2,3,4,5,6</sup>. Les adultes et les enfants vivant avec la drépanocytose présentent des épisodes imprévisibles de douleurs en raison de crises vaso-occlusives ainsi que d'autres complications aiguës, telles que le syndrome thoracique aigu (STA), des accidents vasculaires cérébraux et des infections, qui peuvent contribuer à une mortalité prématurée de ces patients<sup>5,7,8</sup>.

Au 26 août 2019, 17 des 49 patients atteints de drépanocytose inclus dans l'étude HGB-206 de phase 1/2 en cours ont été traités par la thérapie génique LentiGlobin, et suivis jusqu'à 21 mois après leur traitement<sup>1</sup>. 12 des 17 patients traités dans le groupe C avaient été suivis pendant au moins six mois au moment de la date limite pour le recueil des données<sup>1</sup>. Parmi ces patients, les taux médians d'hémoglobine anti-drépanocytaire issue de la thérapie génique, HbA<sup>T87Q</sup>, représentaient au moins 40 % de l'hémoglobine totale<sup>1</sup> et, lors de la dernière visite, les taux d'hémoglobine totale et d'HbA<sup>T87Q</sup> variaient respectivement entre 9,3 et 15,2 g/dL et entre 2,7 et 9,0 g/dL. Aucun patient n'a eu besoin de transfusions régulières de globules rouges après le traitement<sup>1</sup>.

L'expression durable de l'hémoglobine issue de la thérapie génique chez les patients du groupe C a entraîné des taux d'hémoglobine drépanocytaire réduits, approchant ceux des personnes ne portant qu'un seul gène de la drépanocytose, ce qui suggère que le traitement par LentiGlobin améliore les marqueurs biologiques de la maladie<sup>2,9</sup>.

9 des 12 patients ayant été suivis pendant au moins six mois avaient présenté au minimum quatre événements de CVO ou de STA au cours des deux années précédant le traitement. Ils ont rapporté un taux annualisé médian de zéro événement de CVO et de STA jusqu'à 21 mois après le traitement<sup>1</sup>.

Les résultats du groupe C sont renforcés par les observations issues d'analyses exploratoires conçues pour évaluer la relation entre les caractéristiques de LentiGlobin et la physiologie des globules rouges<sup>10</sup>. Les analyses réalisées sur des échantillons d'un sous-groupe de patients des groupes A, B et C de l'étude HGB-206 ont déterminé qu'en moyenne, au moins 80 % des globules rouges des patients contenaient de l'hémoglobine HbA<sup>T87Q</sup> six mois après le traitement<sup>10</sup>. Ce résultat indique une répartition pancellulaire de l'hémoglobine HbA<sup>T87Q</sup>, considérée indispensable à l'effet modificateur de la maladie de LentiGlobin dans la drépanocytose<sup>10</sup>.

À la date butoir du recueil des données, les données de sécurité d'emploi du groupe C de l'étude HGB-206 étaient représentatives de la drépanocytose sous-jacente, des effets secondaires connus du prélèvement des cellules souches hématopoïétiques et du conditionnement myéloablatif. Elles incluaient des événements graves de nausées et de vomissements qui ont touché 11,8 % des patients<sup>1</sup>. Un événement léger et non grave de bouffées vasomotrices a été signalé et l'investigateur a considéré qu'il pouvait être lié à LentiGlobin<sup>11</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. L'étude HGB-206 de phase 1/2 en cours fait partie du programme de bluebird bio pour le développement clinique de LentiGlobin pour la drépanocytose.

Lentiglobin pour la drépanocytose ajoute des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène  $\beta$ -globine (gène  $\beta^{A-T87Q}$ -globine) dans les propres cellules souches hématopoïétiques du patient<sup>12</sup>. Une fois que les patients portent le gène  $\beta^{A-T87Q}$ -globine, ils peuvent fabriquer des globules rouges fonctionnels et ainsi réduire les globules rouges falciformes, l'hémolyse et les autres complications<sup>2</sup>.

LentiGlobin a reçu la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne pour le traitement de la drépanocytose.

La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé le statut de médicament orphelin et la désignation de thérapie innovante de médecine régénérative à LentiGlobin pour la drépanocytose.

bluebird bio mène une étude de suivi de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme (LTF-303) chez les personnes ayant participé aux études cliniques financées par bluebird bio sur LentiGlobin pour la drépanocytose. Pour obtenir de plus amples informations, consulter l'adresse : [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) et utiliser l'identifiant NCT02633943 pour l'étude LTF-303.

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

Basé à Cambridge (Massachusetts, Etats-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'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).

LentiGlobin et bluebird bio sont des marques déposées de bluebird bio, Inc.

## **Contacts**

### **Investisseurs :**

Elizabeth Pingpank, +1 617-914-8736  
[epingpank@bluebirdbio.com](mailto:epingpank@bluebirdbio.com)

### **Presse :**

Karina Auger, +33 7 76 75 73 88  
[kauger@apcoworldwide.com](mailto:kauger@apcoworldwide.com)

## **Bibliographie**

- 1 Kanter J, Tisdale J, Mapara M, *et al.* Resolution of Sickle Cell Disease Manifestations in Patients Treated with LentiGlobin Gene Therapy: Updated Results from the Phase 1/2 HGB-206 Group C Study. Poster (résumé n° 990). 61<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). 7-10 déc. 2019, Orlando, Floride, États-Unis.
- 2 Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, *et al.* Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390:311-323.
- 3 Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-2031.
- 4 Bender MA. Sickle Cell Disease. 15 septembre 2003 [mis à jour le 17 août 2017]. In: 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/>.
- 5 Kato GJ, Piel FB, Reid CD, *et al.* Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
- 6 Li X, Dao M, Lykotrafitis G, *et al.* Biomechanics and biorheology of red blood cells in sickle cell anemia. *J Biomech*. 2017;50:34-41.
- 7 Chaturvedi S, Ghafari DL, Jordan N, *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.
- 8 Powars D, Chan L, Hiti A, *et al.* Outcome of Sickle Cell Anemia: A 4-Decade Observational Study of 1056 Patients. *Medicine*. 2005;84:363-376.
- 9 Shaeffer J, Kingston R, McDonald M, *et al.* Competition of normal beta chains and sickle haemoglobin beta chains for alpha chains as a post-translational control mechanism. *Nature*. 1978; 276(5688):631-3.

---

10 Bonner M, Kanter J, Macari E, *et al.* The Relationships Between Target Gene Transduction, Engraftment of HSCs and RBC Physiology in Sickle Cell Disease Gene Therapy. Présentation orale (résumé n° 206). 61<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). 7-10 déc. 2019, Orlando, Floride, États-Unis.

11 Walters MC, Tisdale JF, Kwiatkowski JL, *et al.* Exploring the Drivers of Potential Clinical Benefit in Initial Patients Treated in the HGB-206 Study of LentiGlobin for Sickle Cell Disease (SCD) Gene Therapy. Présentation en poster (résumé n° 2061). 61<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). 7-10 déc. 2019, Orlando, Floride, États-Unis.

12 Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, *et al.* Gene Therapy of the  $\beta$ -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the  $\beta$ (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum Gene Ther.* 2016;27(2):148-165.