



bluebird bio présente de nouvelles données démontrant l'indépendance transfusionnelle* à long terme et la sécurité de la thérapie génique LentiGlobin^{MD} dans les différents génotypes de la β -thalassémie, à l'occasion du congrès annuel de la Société américaine d'hématologie

Les résultats de long terme actualisés de l'étude Northstar de phase 1/2 terminée, démontrent une indépendance transfusionnelle (IT) durable de plus de quatre ans, des taux stables d'hémoglobine (Hb) et des concentrations en fer réduites¹.

90 % (9/10) des patients pouvant être évalués dans l'étude Northstar-2 de phase 3 en cours ont atteint l'IT avec des taux médians d'Hb totale de 12,2 g/dL et une amélioration des marqueurs de production de globules rouges sains².

100 % (2/2) des patients pouvant être évalués dans l'étude Northstar-3 de phase 3 en cours ont atteint l'IT³.

Zoug, le 10 décembre 2019 – A l'occasion du 61^e congrès annuel de la Société américaine d'hématologie (*American Society of tology*, ASH) à Orlando (Floride), États-Unis^{1,2,3}, bluebird bio (Nasdaq : BLUE) a présenté des nouveaux résultats à long terme de l'étude Northstar de phase 1/2 (HGB-204) terminée, ainsi que de nouvelles données provenant des études de phase 3 en cours Northstar-2 (HGB-207) et Northstar-3 (HGB-212) sur sa thérapie génique LentiGlobin pour les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT).

Au total, 52 patients pédiatriques, adolescents et adultes atteints de TDT, y compris des patients porteurs ou pas du génotype β^0/β^0 ou de la mutation IVS-I-110, ont été traités par LentiGlobin dans le cadre du programme clinique Northstar^{1,2,3}.

« Les résultats de nos études sur LentiGlobin contre la β -thalassémie confirment ses bénéfices potentiels et son profil de sécurité homogène pour une large variété de génotypes TDT et de populations de patients, y compris des patients pédiatriques, après une période de suivi allant jusqu'à cinq ans », explique David Davidson, M.D., Chief Medical Officer de bluebird bio. « Il est important de noter que les patients ont atteint et maintenu leur indépendance transfusionnelle avec une amélioration de plusieurs marqueurs de production de globules rouges par la moelle osseuse ainsi qu'une réduction de la surcharge en fer. Ces résultats démontrent le potentiel thérapeutique à long-terme de LentiGlobin chez les personnes atteintes de TDT ».

La TDT est une maladie génétique sévère causée par des mutations du gène codant pour la β -globine qui provoquent une absence d'Hb ou une réduction significative de son taux^{4,5}. Pour survivre, les personnes atteintes de TDT maintiennent leur taux d'hémoglobine par des transfusions sanguines chroniques à vie^{2,5}. Ces transfusions régulières entraînent une surcharge en fer responsable de lésions progressives sur plusieurs organes si elle n'est pas traitée par chélation pour éliminer l'excès de fer^{2,5}.

LentiGlobin a été conçu pour traiter la cause génétique sous-jacente de la TDT en ajoutant des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène β -globine (gène β^{A-T87Q} -globine) dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient⁶. Une fois ces cellules dotées du gène β^{A-T87Q} -globine,

**L'indépendance transfusionnelle (IT) est définie dans les protocoles d'étude par l'absence de transfusion pendant au moins 12 mois et le maintien d'un taux moyen d'Hb pondéré d'au moins 9 g/dL.*



elles peuvent produire de l'HbA^{T87Q}, l'hémoglobine dérivée de la thérapie génique, à des concentrations qui éliminent ou réduisent nettement le besoin de transfusions⁶.

Efficacité dans l'étude Northstar de phase 1/2 (HGB-204)

A la date du 12 juin 2019, les données de suivi allant jusqu'à cinq ans (médiane 44,9 mois ; min–max : 34,8–61,3 mois) et issues de l'étude Northstar de phase 1/2 terminée, montrent une IT durable et des taux stables d'HbA^{T87Q} chez les patients porteurs de tous les génotypes¹.

80 % (8/10) des patients non porteurs du génotype β^0/β^0 traités par LentiGlobin avaient maintenu leur IT jusqu'à 51,3 mois à la date butoir de recueil des données, avec un taux moyen pondéré d'Hb de 10,3 g/dL pendant l'IT. Tous les patients ayant atteint l'IT l'ont maintenue par la suite¹. Les volumes de transfusion ont été réduits de 79 % et de 52 % chez les deux patients n'ayant pas atteint l'IT¹.

Chez les patients porteurs du génotype β^0/β^0 , 38 % (3/8) ont maintenu leur IT pendant une durée allant jusqu'à 30,4 mois, avec un taux moyen pondéré d'Hb de 9,9 g/dL pendant l'IT¹.

La teneur en fer dans le foie, la ferritine sérique et la saturation en transferrine ont diminué au fil du temps chez les patients porteurs de tous les génotypes suite à l'indépendance transfusionnelle¹.

Efficacité dans l'étude Northstar-2 de phase 3 (HGB-207)

A la date du 12 juin 2019, 21 des 23 patients avaient été traités et suivis pendant une durée médiane de 11,6 mois². 90 % (9/10) des patients pouvant être évalués pour l'IT l'avaient atteinte, avec un taux moyen pondéré d'hémoglobine de 12,2 g/dL (min–max : 11,4–12,8 g/dL) pendant l'IT². Ces neuf patients ont continué de maintenir leur IT pour une durée médiane de 15,2 mois (min–max : 12,1–21,3 mois) à la date butoir de recueil des données².

90 % (18/20) des patients suivis pendant au moins cinq mois n'avaient pas reçu de transfusion depuis au moins 3,5 mois et le taux d'Hb totale était proche de la normale chez la plupart d'entre eux, avec un taux médian d'Hb totale aux mois 6, 12, 18 et 24 respectivement de 11,5 g/dL (n=17), 12,3 g/dL (n=11), 12,2 g/dL (n=8) et 12,5 g/dL (n=3)². Les taux d'HbA^{T87Q} étaient stables au fil du temps : 8,7 g/dL au mois 6 ; 9,3 g/dL au mois 12, 9,4 g/dL au mois 18 et 8,8 g/dL au mois 24².

Des améliorations de la dysérythropoïèse et de la production de globules rouges (GR) anormaux ont été observées chez les patients atteints de TDT n'ayant plus besoin de transfusion et ayant été suivis depuis 12 mois². Les patients n'ayant plus besoin de transfusion présentaient une amélioration de la cellularité de la moelle osseuse et du ratio M:E (myéloïde sur érythroïde), ce qui indique une amélioration du fonctionnement de la moelle osseuse et une tendance à la normalisation du récepteur de la transferrine soluble ainsi que des numérations de réticulocytes, un marqueur de la destruction des GR². Ces effets démontrent le potentiel thérapeutique de LentiGlobin chez les patients atteints de TDT.

Efficacité dans l'étude Northstar-3 (HGB-212)

A la date du 30 septembre 2019, 13 patients (huit génotypes β^0/β^0 , deux $\beta^0/\text{IVS-I-110}$, trois homozygotes IVS-I-110) traités par LentiGlobin ont été suivis sur une durée médiane de 8,8 mois (min–max : 2,5–20 mois)³.

Les deux patients pouvant être évalués pour l'IT, dont un patient pédiatrique, ont atteint et maintenu l'IT avec des taux d'Hb respectivement de 13,2 g/dL et 10,4 g/dL lors de la dernière visite³. 82 %



(9/11) des patients ayant été suivi sur une durée d'au moins six mois n'avaient pas reçu de transfusion pendant plus de trois mois à la dernière visite, avec des taux d'Hb allant de 8,3 à 14,2 g/dL³.

Sécurité d'emploi de LentiGlobin pour la β -thalassémie

Les événements indésirables (EI) non graves observés pendant les études cliniques et attribués à LentiGlobin pour la β -thalassémie étaient les suivants : bouffées de chaleur, dysplasie, dyspnée, douleur abdominale, douleur aux extrémités et douleur thoracique d'origine non cardiaque^{1,2,3}. Un EI grave (EIG) de thrombopénie prolongée a été considéré comme pouvant être lié à LentiGlobin pour la TDT².

Les autres EI observés dans les études cliniques étaient cohérents avec les effets secondaires connus de la mobilisation, du prélèvement des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de la myéloablation par busulfan. Cette dernière a été corrélée aux EIG de maladie veino-occlusive tous résolus par un traitement par défibrotide^{1,2,3}.

Avec plus de cinq années de suivi à ce jour, aucun nouvel événement inattendu de tolérance, aucun décès, aucun échec de prise de la greffe et aucune détection de lentivirus compétent pour la réplication ou de dominance clonale n'a été observé^{1,2,3}. En outre, aucun nouveau rapport de maladie hépatique veino-occlusive (MVO) n'a été identifié à la date butoir de recueil des données présentées à l'ASH^{1,2,3}.

À propos de LentiGlobin pour la β -thalassémie

La Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle à LentiGlobin pour la β -thalassémie, commercialisé sous le nom de thérapie génique ZYNTEGLO^{MD} (cellules CD34+ autologues codant pour le gène de la β^{A-T87Q} -globine), pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints de TDT qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de CSH, mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible⁶.

L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de ZYNTEGLO est valide dans les 28 États membres de l'UE ainsi qu'en Islande, au Liechtenstein et en Norvège. Pour obtenir des détails, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP)⁶.

La *Food and Drug Administration* américaine a accordé le statut de médicament orphelin à LentiGlobin pour la β -thalassémie et la désignation de thérapie innovante pour le traitement de la TDT.

Les évaluations de LentiGlobin pour la β -thalassémie se poursuivent dans les études de phase 3 Northstar-2 et Northstar-3 en cours. Pour obtenir de plus amples informations sur ces essais cliniques, consulter clinicaltrials.gov et utiliser l'identifiant NCT02906202 pour Northstar-2 (HGB-207) et NCT03207009 pour Northstar-3 (HGB-212).

bluebird bio mène une étude de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité (LTF-303) chez les personnes ayant participé aux études cliniques financées par bluebird bio sur LentiGlobin pour la β -thalassémie. Pour de plus amples informations, consulter clinicaltrials.gov et utiliser l'identifiant NCT02633943 pour l'étude LTF-303.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.



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

Presse :

Karina Auger, +33 7 76 75 73 88
kauger@apcoworldwide.com

Bibliographie

¹Kwiatkowski J, Thompson A, Rasko J, et al. Long-Term Clinical Outcomes of LentiGlobin Gene Therapy for Transfusion-Dependent β -Thalassemia in the Northstar (HGB-204) Study. Présentation de poster (abstract #4628). 61^e congrès de la Société américaine d'hématologie (ASH), 7-10 décembre 2019, Orlando (Floride, Etats-Unis).

²Thompson A, Walters M, Kwiatkowski J, et al. Northstar-2: Updated Safety and Efficacy Analysis of LentiGlobin Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Non- β^0/β^0 Genotypes. Présentation de poster (abstract #3543). 61^e congrès de la Société américaine d'hématologie (ASH), 7-10 décembre 2019, Orlando (Floride, Etats-Unis).

³Lal A, Locatelli F, Kwiatkowski J, et al. Northstar-3: Interim Results from a Phase 3 Study Evaluating LentiGlobin Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Either a β^0 or IVS-I-110 Mutation at Both Alleles of the *HBB* Gene. Présentation orale (abstract #815). 61^e congrès de la Société américaine d'hématologie (ASH), 7-10 décembre 2019, Orlando (Floride, Etats-Unis).

⁴Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):a011700.



⁵Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J RareDis. 2010;5:11.

⁶Zynteglo: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. 3 juin 2019. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zynteglo-epar-product-information_en.pdf