



bluebird bio présente de nouvelles données sur son étude clinique de phase 2/3 avec Lenti-D^{MD}, une thérapie génique pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD), lors du 13^e Congrès de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique (EPNS)

Les données de suivi à long terme montrent que 88 % des patients traités dans le cadre de l'étude Starbeam (ALD-102) qui, après deux ans de suivi ne présentent pas de déficits fonctionnels majeurs (MFD), continuent de ne pas en présenter jusqu'à cinq ans après le traitement.

Paris, le 18 septembre 2019— [bluebird bio, Inc.](#) (Nasdaq : BLUE) a annoncé aujourd'hui de nouveaux résultats de son programme clinique avec Lenti-D^{MD}, thérapie génique en cours de développement chez les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD) au 13^e Congrès de la Société européenne de neurologie pédiatrique à Athènes, en Grèce.^{1,2}

La CALD est une maladie génétique rare à progression rapide qui peut conduire à une perte grave de la fonction neurologique et au décès.^{1,3,4} L'étude de phase 2/3 Starbeam (ALD-102) évalue l'efficacité et la sécurité de Lenti-D chez les garçons âgés de 17 ans et moins, atteints de CALD.¹ Le laboratoire a également présenté de nouvelles données issues de son étude observationnelle en cours (ALD-103) portant sur la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) chez des garçons âgés de 17 ans et moins, atteints de CALD.²

« Les données de l'étude de phase 2/3 Starbeam montrent qu'avec un suivi plus long, qui a désormais atteint jusqu'à 5 ans, tous les garçons atteints de CALD traités par Lenti-D et n'ayant pas de MFD à 24 mois, continuaient à ne pas présenter de MFD. A noter qu'il n'y a eu aucun cas de rejet de greffe ou de mortalité liée au traitement et les événements indésirables étaient en général compatibles avec le conditionnement myéloablatif », a déclaré David Davidson, M.D., Chief Medical Officer de bluebird bio. « Ces résultats étayaient le potentiel de Lenti-D en tant que traitement de la CALD qui, nous l'espérons, pourrait devenir une option thérapeutique pour les garçons touchés par cette maladie dévastatrice et leurs familles ».

Nouveaux résultats : Étude Starbeam (ALD-102)

L'étude de phase 2/3 Starbeam a terminé la phase d'inclusion.¹ Toutes les données rapportées ci-dessous remontent au 25 avril 2019 et concernent une population d'étude totale de 32 patients avec une période de suivi médiane de 21,2 mois (0,0 – 60,2).¹ Au 25 avril 2019, 15 des 32 patients ayant reçu le Lenti-D avaient terminé l'étude ALD-102, 14 sont actuellement dans l'étude, et 3 sont sortis de l'étude.¹

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de l'étude ALD-102 est la proportion de patients en vie et sans déficits fonctionnels majeurs (MFD) au mois 24 post-traitement.¹ Les MFD sont six déficits fonctionnels graves fréquemment attribués à la CALD et jugés avoir l'impact le plus considérable sur l'aptitude du patient à fonctionner de manière autonome, et notamment : la perte de la capacité à communiquer, la cécité corticale, le nécessité d'alimentation par sonde, l'incontinence totale, la dépendance au fauteuil roulant et la perte complète des mouvements volontaires.⁵

Parmi les patients qui ont terminé l'étude ou ayant pu atteindre les 24 mois de suivi, 88 % (n = 15/17) sont toujours en vie et sans MFD dans une étude de suivi à long terme.¹ Les 14 patients actuellement dans l'étude, car ayant moins de 24 mois de suivi, ne montrent aucun signe de MFD.¹ Le suivi le plus long de



ces 14 patients est de 20,4 mois.¹ Trois patients n'ont pas rempli ou ne rempliront pas le critère d'évaluation principal d'efficacité : deux patients ont quitté l'étude à la discrétion de l'investigateur et un patient a présenté une progression rapide de la maladie au début de l'étude, qui a entraîné des MFD et le décès.¹

Les résultats d'efficacité secondaires et exploratoires comprenaient : des changements du score de fonction neurologique (SFN), un score sur 25 points utilisé pour évaluer la gravité de la dysfonction neurologique brute en attribuant un score à 15 symptômes dans six catégories ; la résolution du signal au gadolinium (GdE), un indicateur de l'inflammation active dans le cerveau ; et le changement du score de Loes, une mesure des changements de la substance blanche dans la CALD à l'IRM.¹ Sur les 32 patients traités, 30 présentaient un SFN stable après traitement par Lenti-D, défini comme un $SFN \leq 4$, sans changement > 3 par rapport à la valeur au moment de l'inclusion.¹ Le score de Loes se stabilisait en général entre 12 et 24 mois après le traitement par Lenti-D et le signal au GdE+ s'est résolu chez la plupart des patients.¹

Le critère d'évaluation principal de la sécurité est la proportion de patients ayant présenté une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) de grade ≥ 2 , aiguë ou chronique, au 24^{ème} mois après le traitement.¹ La GvHD est une affection qui peut survenir après une allo-GCSH lorsque les cellules greffées considèrent l'organisme du receveur comme étranger et l'attaquent.⁶ Aucun événement de GvHD chronique ou aiguë n'a été signalé après le traitement par Lenti-D et aucun cas d'échec de la greffe, d'oncogenèse insertionnelle ni de lentivirus compétent pour la réplication n'a été rapporté.¹ Le profil de tolérance du Lenti-D est généralement cohérent avec le conditionnement myéloablatif par busulfan et cyclophosphamide, le régime préparatoire standard complété avant la GCSH.¹ Trois événements indésirables (EI) ont été considérés comme possiblement liés au traitement par Lenti-D et comprennent une cystite virale médiée par BK (n = 1, grade 3) et des vomissements (n = 2, grade 1) ; ils ont tous trois été résolus grâce à des mesures standards.¹

« Je constate l'impact de la CALD sur mes jeunes patients et leurs familles dans mon cabinet et je comprends le besoin urgent d'autres alternatives thérapeutiques », a déclaré Caroline Sevin, M.D., du département de neurologie pédiatrique de l'Hôpital Bicêtre-Hôpitaux universitaires Paris Sud et investigatrice dans l'étude Starbeam. « Ces nouvelles données de l'étude Starbeam sont encourageantes. En effet, aucune maladie du greffon contre l'hôte ou échec de la greffe n'a été rapporté après le traitement par Lenti-D. Le Lenti-D utilise les cellules propres de l'enfant, éliminant le besoin d'un donneur ainsi que les complications liées aux cellules du donneur. »

Nouveaux résultats : Étude ALD-103

L'allo-GCSH a été utilisée avec succès pour traiter la CALD, mais comporte des risques, notamment : d'échec de greffe, de GvHD aiguë ou chronique, de décès, ou d'infections liées à l'immunosuppression nécessaire après la greffe.⁵⁻¹⁰ L'étude observationnelle ALD-103 en cours est conçue pour évaluer la tolérance et l'efficacité de cette option thérapeutique chez les garçons âgés de 17 ans ou moins atteints de CALD.² L'étude mesure les résultats dans quatre cohortes de patients qui diffèrent en terme de stade d'avancement de la CALD : maladie précoce 1 (N = 21 ; Loes ≤ 4 et SFN ≤ 1) ; maladie précoce 2 (N = 9 ; Loes > 4 à 9 et SFN ≤ 1) ; toutes les maladies précoces réunies (N = 30 ; Loes ≤ 9 et SFN ≤ 1) ; et maladie avancée (N = 10 ; Loes > 9 OU SFN > 1). Les résultats liés à la greffe sont évalués selon la source de cellules souches du donneur et selon le régime de conditionnement.²



À la date du 11 février 2019, 47 patients qui avaient reçu une allo-GCSH ont été inclus dans l'étude ALD-103.² Les derniers résultats montrent qu'un traitement précoce par allo-GCSH améliore la survie globale et sans MFD des patients atteints de CALD quel que soit le stade de la maladie précoce.² Dans la cohorte de toutes les maladies précoces, 24 mois après l'allo-GCSH, 77,2 % des patients étaient en vie sans MFD et 89,1 % obtenaient une survie globale contre 35,0 % et 52,5 %, respectivement, dans la cohorte de la maladie avancée toujours après 24 mois post greffe. ²

Le risque associé à l'allo-GCSH variait en fonction de la source du donneur.² Bien qu'aucune différence importante n'ait été observée entre les groupes, un plus grand nombre de patients traités avec des cellules souches de cordon ombilical provenant d'un donneur non apparenté (38,9 % [soit 7/18]) ont présenté un échec de la greffe au mois 24, par rapport aux patients ayant reçu des cellules de moelle osseuse ou de cordon ombilical provenant d'un donneur apparenté membre de la fratrie ou provenant d'un donneur non apparenté (0 % dans les deux groupes).² Les analyses réalisées par protocole de conditionnement ont montré des taux plus élevés de GvHD aiguë (42,9 % [soit 6/14]) et chronique (54,5 % [soit 6/11]) chez les patients ayant reçu le conditionnement myéloablatif par busulfan et cyclophosphamide comparativement à ceux ayant subi une myéloablation par busulfan et fludarabine (6,3 % [soit 1/16] et 13,3 % [soit 2/15], respectivement).² Au total, 23,5 % (soit 8/34) et 27,6 % (soit 8/29) de patients inclus dans l'étude ont développé respectivement une GvHD aiguë et chronique.² Les taux globaux de mortalité liée à la greffe à 100 jours et à 1 an étaient de 0 % (soit 0/38) et 12,1 % (soit 4/33), respectivement.² Le taux global d'échec de la greffe au mois 24 était de 21,6 %, l'échec étant survenu chez 8 des 37 patients évaluable.²

Ces données suggèrent que la allo-GCSH semble freiner la progression de la maladie, mais elle peut être associée à des risques graves en termes de sécurité. Aussi, la plupart des risques liés à une greffe varient en fonction de la source du donneur et du protocole de conditionnement.²

Présentations orales à la Société européenne de neurologie pédiatrique

Essai de phase 2/3 portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité de la thérapie génique à cellules souches hématopoïétiques Lenti-D pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale

Conférencière : Dr Caroline Sevin, Hôpital Universitaire Bicêtre-Paris Sud, Paris, France

Date et heure (Session parallèle 2D : Troubles neurométaboliques I) : Mercredi 18 septembre 2019, de 16 h 30 à 18 h 15 GMT+3 (de 9 h 30 à 11 h 15 EDT)

Étude observationnelle des résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD)

Conférencier : Dr Florian Eichler, Center for Rare Neurological Diseases, maître de conférences de neurologie, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, États-Unis

Date et Heure (Session parallèle 2D : Troubles neurométaboliques I) : Mercredi 18 septembre 2019, 16 h 30 – 18 h 15. GMT+3 (de 9 h 30 à 11 h 15 EDT)

Renseignements supplémentaires sur le programme de développement clinique pour Lenti-D

bluebird bio procède actuellement à l'inclusion pour l'étude de phase 3 (ALD-104) conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité du Lenti-D après conditionnement myéloablatif par busulfan et fludarabine chez



des patients atteints de CALD. Contactez clinicaltrials@bluebirdbio.com pour de plus amples informations et la liste des centres de l'étude.

De plus, bluebird bio mène une étude de suivi à long terme de la sécurité et de l'efficacité (LTF-304) du Lenti-D chez des patients atteints de CALD qui ont participé aux études cliniques dont bluebird bio était le promoteur.

Pour plus d'informations sur l'étude de phase 2/3 Starbeam, veuillez consulter le site : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896102>

L'Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency, EMA) a accepté d'inclure la thérapie génique par Lenti-D pour le traitement de la CALD dans le cadre des programmes PRIME (programme de médicaments prioritaires) en juillet 2018, et avait précédemment accordé la désignation de médicament orphelin à Lenti-D.

L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration, FDA) des États-Unis a attribué à Lenti-D le statut de médicament orphelin, l'appellation de maladie pédiatrique rare et le statut de traitement novateur pour la CALD.

À propos de l'adrénoleucodystrophie cérébrale

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est un trouble métabolique rare lié au chromosome X, qui toucherait un nouveau-né de sexe masculin sur 21 000 au niveau mondial.^{4,11} L'ALD est causée par des mutations du gène *ABCD1* qui affectent la production de la protéine de l'adrénoleucodystrophie (ALDP). Cette pathologie entraîne une accumulation toxique d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC) qui affecte principalement le cortex surrénal et la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière.^{3,4}

Environ 35 à 40 % des garçons atteints d'ALD développeront une CALD, la forme la plus grave d'ALD.^{5,12} La CALD est une maladie neurodégénérative progressive qui entraîne la dégradation de la myéline, gaine protectrice des cellules nerveuses du cerveau, responsables de la pensée et du contrôle musculaire.^{5,13-15} Les symptômes de la CALD se manifestent généralement dans la petite enfance et progressent rapidement en l'absence de traitement entraînant une grave perte de la fonction neurologique, et finalement le décès, chez la plupart des patients.^{5,13-15}

Actuellement, la seule option thérapeutique pour les patients atteints de CALD est l'allo-GCSH.^{5,8,9} Des effets bénéfiques ont été rapportés si l'allo-GCSH est effectuée tôt au cours de la maladie cérébrale.^{5,7-10} Les complications potentielles de l'allo-GCSH, qui peut être fatale, comprennent l'échec et le rejet de la greffe, la GvHD et les infections opportunistes, en particulier chez les patients qui ne disposent pas d'un donneur HLA-compatible issu de la fratrie.^{5,8,9}

Le diagnostic précoce de la CALD est important, car l'issue du traitement varie avec le stade clinique de la maladie au moment de la greffe.^{5,7-10,14} Le dépistage néonatal de l'ALD est un élément essentiel pour le diagnostic précoce et la réussite du traitement de l'ALD.^{4,14,16-18} Aux États-Unis, le dépistage néonatal de l'ALD a été ajouté au panel de dépistage universel recommandé en février 2016, mais il n'est actif à l'heure actuelle que dans un nombre limité d'états.^{17,19-21} En dehors des États-Unis, le Ministre de la santé des



Pays-Bas a approuvé l'ajout de l'adrénoleucodystrophie au programme de dépistage néonatal, et un projet pilote a été débuté en 2019.²¹

À propos de bluebird bio, Inc.

Basé à Cambridge, Massachusetts, bluebird bio est un laboratoire pionnier dans le domaine des thérapies géniques. Nous développons des traitements révolutionnaires pour des maladies génétiques graves et certains cancers. Aussi, les personnes confrontées à ces maladies potentiellement mortelles - et pour qui les options thérapeutiques sont limitées - pourront-elles vivre pleinement leur vie. En plus de la recherche, notre laboratoire collabore avec les différents systèmes de santé afin d'assurer un accès à la thérapie génique de toutes les personnes qui pourraient en bénéficier.

bluebird bio est une société empreinte de valeurs humaines, nourries par des histoires humaines. Nous mettons notre expertise au service de diverses maladies et concentrons actuellement nos recherches sur l'adrénoleucodystrophie cérébrale, la drépanocytose, la β -thalassémie dépendante des transfusions ainsi que le myélome multiple. Nous utilisons notamment trois techniques de thérapie génique : l'ajout de gène, la thérapie cellulaire et l'édition de gènes (activée par megaTAL).

bluebird bio possède des bureaux à Seattle, Wash. ; à Durham, Caroline du Nord ; à Zoug, Suisse ; à Munich, Allemagne ; à Milan, Italie ; à Utrecht, Pays-Bas ; à Hampshire, Royaume-Uni ; et à Paris, France.

Lenti-D et bluebird bio sont des marques déposées de bluebird bio, Inc.

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des « déclarations prospectives » au sens de la loi américaine Private Securities Litigation Reform Act de 1995, dont des déclarations concernant le développement clinique et le potentiel commercial du produit candidat Lenti-D de la société destiné au traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale. Les déclarations prospectives reflètent les attentes actuelles de la direction de la société à l'égard d'événements futurs et sont sujettes à un certain nombre de risques et d'incertitudes qui pourraient provoquer des écarts substantiels et néfastes entre les résultats réels et ceux stipulés ou suggérés par lesdits énoncés prospectifs. Ces risques et incertitudes comprennent notamment : les risques que les résultats d'efficacité et de sécurité d'emploi portant sur notre produit candidat Lenti-D de l'étude Starbeam ne continuent pas ou ne persistent pas, les risques d'arrêt ou de retard des études cliniques en cours et/ou de notre développement du Lenti-D, les risques concernant les futures autorisations réglementaires potentielles du Lenti-D, et notamment le risque que l'étude Starbeam ne suffise pas pour étayer les soumissions réglementaires ou l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et au sein de l'UE, et le risque qu'un ou plusieurs de nos produits candidats ne soient pas développés, approuvés ou commercialisés avec succès. Pour une discussion sur les autres risques et incertitudes, ainsi que sur d'autres facteurs importants qui pourraient causer un écart entre nos résultats réels et ceux contenus dans les déclarations prévisionnelles, consulter la section intitulée « Facteurs de risque » dans notre formulaire 10-Q le plus récent, ainsi que les discussions sur les risques potentiels, incertitudes, et les autres facteurs importants dans les dossiers que nous avons déposés ultérieurement auprès de l'organisme fédéral américain de réglementation et de contrôle des marchés financiers, la Securities and Exchange Commission. Toutes les informations contenues dans ce communiqué de presse sont valables à partir de la date du communiqué, et bluebird bio ne s'engage aucunement à mettre à jour ces informations, sauf si la loi l'exige.



Références

1. Sevin C, Eichler F, Duncan C, *et al.* Phase 2/3 Trial to Assess the Safety and Efficacy of Lenti-D Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. Oral presentation (Abstract #OC036). 13th European Pediatric Neurology Society (EPNS) Congress; 2019 Sep 17-21; Athens, Greece.
2. Eichler F, Boelens JJ, Chiesa R, *et al.* An observational study of outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant in patients with Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD). Oral presentation (Abstract #OC039). 13th European Pediatric Neurology Society (EPNS) Congress; 2019 Sep 17-21; Athens, Greece.
3. Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*. 1997;120(Pt 8):1485-508.
4. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):140-51.
5. Raymond GV, Aubourg P, Paker A, *et al.* Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy With and Without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25: 538-48.
6. Jaing, TH. Complications of haematopoietic stem cell transplantation. *ISBT Science Series*. 2011;6:332–336.
7. Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, *et al.* Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):687-2.
8. Miller WP, Rothman SM, Nascene D, *et al.* Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118(7):1971-8.
9. Peters C, Charnas LR, Tan Y, *et al.* Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood*. 2004;104(3):881-8.
10. Polgreen LE, Chahla S, Miller W, *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(8):1049-54.
11. Bezman L, Moser A, Raymond G. Adrenoleukodystrophy: Incidence, New Mutation Rate, and Results of Extended Family Screening. *Ann Neurol* 2001;49:512–517.
12. Kanakis G and Kaltsas G. Adrenal Insufficiency Due to X-Linked Adrenoleukodystrophy. *NCBI*. 2018.
13. Engelen M, Kemp S, de Visser 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.
14. Mahmood A, Dubey P, Moser HW, *et al.* X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant*. 2005;9 Suppl 7:55-62.
15. Suzuki Y, Takemoto Y, Shimozawa N, *et al.* Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev*. 2005;27:353-7.
16. Taylor JL, Lee S. Lessons learned from newborn screening in pilot studies. *N C Med J*. 2019;80:54-8.
17. Moser AB, Fatemi A. Newborn screening and emerging therapies for X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol*. 2018;75:1175-6.
18. Wiens K, Berry SA, Choi H, *et al.* A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A*. 2019;179(7):1205-13.



19. Kemper AR, Brosco J, Comeau AM. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med*. 2017;19(1):121-6.
20. Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): validation of a combined liquid chromatography-tandem mass spectrometric (LC-MS/MS) method. *Mol Genet Metab*. 2009;97(3):212-20.
21. Salzman R, Kemp S. ALD Info: Newborn Screening. Available from: <https://adrenoleukodystrophy.info/clinical-diagnosis/newborn-screening>. Last accessed 12 September 2019.