

**bluebird bio présente de nouvelles données d'études de phase 3 confirmant le maintien de l'indépendance transfusionnelle\* pour les patients de tous les génotypes traités avec la thérapie génique bétibéglogène autotemcel (LentiGlobin pour la  $\beta$ -thalassémie)**

*89 % des patients (17/19) atteints de  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions qui n'ont pas un génotype  $\beta^0/\beta^0$  sont parvenus à l'indépendance transfusionnelle (IT)\* avec une médiane pondérée du niveau moyen d'hémoglobine (Hb) totale de 11,9 g/dL dans l'étude Northstar (HGB-207) <sup>1</sup>*

*Les données issues des analyses exploratoires de l'étude HGB-207 montrent une amélioration des marqueurs de la production de globules rouges et du fonctionnement de la moelle osseuse chez les patients parvenus à l'IT<sup>1</sup>*

*85 % des patients (11/13) avec le génotype  $\beta^0/\beta^0$  ou la mutation IVS-I-110 dans l'étude en phase 3 Northstar-3 (HGB-212) n'ont pas eu besoin de transfusion pendant au moins 7 mois suivant le traitement.<sup>2</sup>*

*Le profil de sécurité de la thérapie génique beti-cel est cohérent avec celui observé chez les patients ayant reçu une myéloablation avec busulfan. Les événements indésirables (EI) liés ou possiblement liés au médicament étaient : une thrombocytopénie prolongée (n = 2, grade 3 dont un grave), des douleurs abdominales (n = 1, grade 1), une douleur aux extrémités (n = 1, grade 1).*

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 révélé aujourd'hui de nouvelles données issues d'études ouvertes en phase 3 du bétibéglogène autotemcel (beti-cel, auparavant appelé thérapie génique LentiGlobin<sup>MD</sup> pour la  $\beta$ -thalassémie) démontrant que des patients pédiatriques, adolescents et adultes avec divers génotypes de  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) atteignent et conservent l'IT avec des niveaux d'Hb significativement meilleurs ( $\geq 10,5$  g/dL).

« Avec plus d'une décennie d'expérience clinique d'évaluation de la thérapie génique chez les patients atteints de TDT d'âges différents et présentant des génotypes divers, nous avons développé une compréhension complète du potentiel de cette thérapeutique », a déclaré le Dr David Davidson, Chief Medical Officer de bluebird bio Inc. « Voir la majorité des patients parvenir à l'IT et conserver ce bénéfice clinique positif dans la durée à ce jour, avec des niveaux d'hémoglobine robustes, reflète notre vision du potentiel de beti-cel. Les données à long terme que nous collectons démontrent des améliorations dans l'histologie de la moelle osseuse, de la surcharge en fer et de la biologie des globules rouges, ce qui confirme le potentiel de beti-cel pour corriger la pathophysiologie de la  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions. »

Au 3 mars 2020, un total de 60 patients pédiatriques, adolescents et adultes présentant différents génotypes de TDT ont été traités par beti-cel dans les études de phase 1/2 Northstar (HGB-204) et HGB-205, et dans les études de phase 3 Northstar-2 (HGB-207) et Northstar-3 (HGB-212).<sup>1,2,3,4</sup>

La TDT est une maladie génétique grave causée par des mutations du gène de la  $\beta$ -globine qui entraînent une réduction significative ou une absence d'hémoglobine adulte.<sup>5,6</sup> Pour survivre, les personnes atteintes de TDT doivent recevoir des transfusions sanguines chroniques toute leur vie pour maintenir leur niveau d'hémoglobine.<sup>1,6</sup> Ces transfusions entraînent un risque de lésions à plusieurs organes. Elles résultent d'une surcharge en fer si le patient ne reçoit pas de traitement par chélation pour en éliminer l'excédent.<sup>1,6</sup>

beti-cel est une thérapie génique à administration unique conçue pour traiter la cause génétique sous-jacente de la TDT en ajoutant des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène codant pour la  $\beta$ -globine (gène de la  $\beta^{A-T87Q}$ -globine) dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient.<sup>7</sup> Cela signifie qu'il n'est plus nécessaire de recourir à des CSH données par une autre personne, comme c'est le cas pour les greffes de CSH allogènes (allo-GCS).<sup>8</sup> Une fois que le patient dispose du gène codant pour la  $\beta^{A-T87Q}$ -globine, il peut produire de l'HbA<sup>T87Q</sup>, l'hémoglobine dérivée de la thérapie génique, à des concentrations qui éliminent ou réduisent nettement le besoin de transfusions<sup>7</sup>.

*« Les patients atteints de bêta-thalassémie majeure reçoivent des transfusions régulières toutes les 3-5 semaines qui rythment leur vie dès la petite enfance. La thérapie génique va agir en modifiant leurs propres cellules, y apportant un gène bêta-globine fonctionnel qui permettra la production d'hémoglobine. Les essais internationaux achevés ou en cours utilisant beti-cel se sont adressés à une soixantaine d'enfants et adultes thalassémiques »,* a indiqué le Dr Isabelle Thuret, médecin du service d'Onco-hématologie pédiatrique à la Timone (Marseille), responsable du centre de référence Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et autres Pathologies Rares du Globule Rouge et investigateur en France des études HGB-207 et 212. *« Avec un recul actuel d'observation variant de quelques mois à quelques années la majorité d'entre eux ne reçoit plus de transfusions. Dans l'étude HGB-207 en particulier c'est le cas pour près de 90% des patients, la plupart présentant un taux d'hémoglobine proche des valeurs normales. L'efficacité et la tolérance à long terme du traitement de thérapie génique par beti-cel sont étroitement surveillées ».*

#### **Efficacité dans l'étude Northstar-2 (HGB-207)**

Au 3 mars 2020, l'ensemble des 23 patients de l'étude HGB-207 (génotype non- $\beta^0/\beta^0$ ) étaient traités et avaient été suivis pendant une durée médiane de 19,4 mois (min-max : 12,3 - 31,4).<sup>1</sup> L'âge de ces patients allait de 4 à 34 ans. Seuls 19 patients étaient évaluable pour l'IT : quatre autres patients ne disposent pas encore d'un suivi suffisant pour être évalués.

89 % de patients évaluable (17/19) ont atteint le critère principal de l'IT, avec une médiane pondérée du niveau moyen d'hémoglobine (Hb) total de 11,9 g/dL (min-max : 9,4 – 12,9 g/dL).<sup>1</sup> Ces 17 patients avaient auparavant besoin d'une médiane de 17,5 transfusions par an (min-max : 11,5 – 37).

Des améliorations du niveaux de fer, mesurés par les taux de ferritine sérique et d'hepcidine (protéines participant à l'homéostasie et au stockage du fer), ont été observés, ainsi que des tendances allant vers une meilleure gestion du fer. Plus de la moitié des patients ont arrêté leur traitement par chélation, qui est nécessaire pour réduire l'excès de fer causé par des transfusions sanguines chroniques. Sept patients sur 23 ont commencé à utiliser la phlébotomie pour faire baisser leur taux de fer.<sup>1</sup>

Des améliorations de la dysérythopoïèse (la production de globules rouges anormaux) ont été observées chez les patients atteints de TDT n'ayant plus besoin de transfusion et ayant atteint 12 mois de suivi. 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 et des numérations de réticulocytes, des marqueurs de la destruction des GR. Ces effets démontrent ainsi le potentiel de modification de la maladie de beti-cel chez les patients atteints de TDT.<sup>1</sup>

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

Au 3 mars 2020, 15 patients (neuf génotypes  $\beta^0/\beta^0$ , trois  $\beta^0/\text{IVS-I-110}$ , trois homozygotes IVS-I-110 mutation) étaient traités et disposaient d'une durée médiane de suivi de 14,4 mois (min-max : 1,1-24,0 mois). L'âge médian au moment du recrutement était de 15 ans (min-max : 4 – 33 ans).<sup>2</sup>

75 % des patients évaluable (six sur huit) sont parvenus à l'IT, avec une médiane pondérée du niveau moyen d'hémoglobine total de 11,5 g/dL (min-max : 9,5 – 13,5 g/dL) pendant l'IT, et ont conservé leur IT pour une durée médiane de 13,6 mois (min-max : 12,2 – 21,2 mois), date à laquelle les données ont cessé d'être prises en compte.<sup>2</sup>

85 % des patients (11/13) avec au moins sept mois de suivi n'avaient pas reçu de transfusions en plus de sept mois, soit la date limite des données recueillies. Ces 11 patients devaient auparavant recevoir une médiane de 18,5 transfusions par an (min.-max : 11,0 – 39,5 transfusions par an). Chez ses patients l'HbA<sup>T87Q</sup> dérivée de la thérapie génique suffisait à maintenir un niveau total allant de 8,8 – 14,0 g/dL lors de la dernière visite.<sup>2</sup>

### **Sécurité du bétibéglogène autotemcel (beti-cel)**

Les effets indésirables (EI) non graves observés pendant les essais cliniques HGB-207 et HGB-212 considérés comme liés ou potentiellement liés au beti-cel étaient les suivants : tachycardie, douleurs abdominales, douleurs au niveau des extrémités, leucopénie, neutropénie et thrombocytopenie.<sup>1,2</sup> Un EI grave (EIG) de thrombocytopenie prolongée a été considéré comme potentiellement lié au beti-cel.<sup>1</sup> Dans l'essai HGB-207, les EIG après transfusion chez  $\geq 2$  patients comprenaient trois occurrences de maladie veino-occlusive hépatique, et deux de thrombocytopenie.<sup>1</sup> Dans l'essai HGB-211, on a constaté 8 EIG après transfusion chez trois patients. Dans l'essai HGB-212, les EIG après transfusion chez  $\geq 2$  patients comprenaient deux occurrences de pyrexie.<sup>2</sup>

D'autres EI observés dans les études cliniques étaient concordants avec les effets secondaires connus de la mobilisation des CSH et de la myéloablation par busulfan, notamment des EIG de maladie veino-occlusive.<sup>1,2</sup>

Dans les deux études en phase 3, aucun décès, échec de prise de la greffe, cas de lentivirus compétent capable de réplique médié par le vecteur ou de dominance clonale, aucune leucémie et aucun lymphome n'a été observé.<sup>1,2</sup>

### **À propos du bétibéglogène autotemcel (beti-cel)**

La Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au bétibéglogène autotemcel (beti-cel ; auparavant nommé thérapie génique LentiGlobin<sup>MD</sup> pour la  $\beta$ -thalassémie) commercialisé sous le nom de thérapie génique ZYNTEGLO<sup>TM</sup> ▼, pour les patients âgés de 12 ans et plus et atteints de  $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) n'ayant pas le génotype  $\beta^0/\beta^0$ , pour qui une greffe de CSH allogènes est appropriée, mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.<sup>7</sup> Le 28 avril 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a renouvelé l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du beti-cel, sur la base de données de 32 patients traités par beti-cel, dont trois patients ayant jusqu'à cinq années de suivi.<sup>7</sup>

L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de beti-cel est valide dans les 27 États membres de l'Union Européenne ainsi qu'au Royaume-Uni, en Islande, au Liechtenstein et en Norvège. Pour obtenir des détails, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)<sup>7</sup>. La Food and Drug Administration américaine (FDA) a accordé le statut de médicament orphelin à beti-cel pour la  $\beta$ -thalassémie et la désignation de thérapie innovante pour le traitement de la TDT.

Les évaluations de beti-cel se poursuivent dans les études de phase 3 Northstar-2 et Northstar-3 en cours. Pour obtenir de plus amples informations sur les études cliniques en cours, consultez [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) et utilisez les identifiants NCT02906202 pour Northstar-2 (HGB-207) et NCT03207009 pour Northstar-3 (HGB-212).

▼ 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. 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@apcworldwide.com](mailto:kauger@apcworldwide.com)

Clarisse Artoré, +33 7 76 15 73 85

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

*\*L'indépendance transfusionnelle (IT) est définie dans les protocoles d'études beti-cel comme le fait de ne pas recevoir de transfusion pendant au moins 12 mois tout en conservant un niveau moyen pondéré d'hémoglobine supérieur ou égal à 9 g/dL.*

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Porter JB et al. Improvement in erythropoiesis in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia following treatment with betibeglogene autotemcel (LentiGlobin for  $\beta$ -thalassemia) in the Phase 3 HGB-207 study. Présentation orale (résumé S296). 25<sup>e</sup> Congrès annuel de l'Association européenne d'hématologie (EHA25) ; congrès virtuel, 11-21 juin 2020.
- <sup>2</sup> Yannaki E et al. Betibeglogene autotemcel (LentiGlobin for  $\beta$ -thalassemia) in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia and  $\beta^0/\beta^0$ ,  $\beta$ +IVS1-110/ $\beta$ +IVS1-110, or  $\beta^0/\beta$ +IVS1-110 genotypes: updated results from the HGB-212 study. Présentation en poster (résumé n° EP1494). 25<sup>e</sup> Congrès annuel de l'Association européenne d'hématologie (EHA25) ; congrès virtuel, 11-21 juin 2020.
- <sup>3</sup> Kwiatkowski J et al. Long-Term Clinical Outcomes of LentiGlobin Gene Therapy for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia in the Northstar (HGB-204) Study. Présentation en poster (résumé n° 4628). 61<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). 7 — 10 déc. 2019, Orlando, Floride, États-Unis.
- <sup>4</sup> Magrin E et al. Results from the Completed HGB-205 Trial of LentiGlobin for  $\beta$ -thalassemia and LentiGlobin for Sickle Cell Disease Gene Therapy. Présentation en poster (résumé n° 3358). 61<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). 7 — 10 déc. 2019, Orlando, Floride, États-Unis.
- <sup>5</sup> Thein SL. The molecular basis of  $\beta$ -thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(5):a011700.
- <sup>6</sup> Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J RareDis. 2010;5:11.
- <sup>7</sup> Zynteglo : EPAR – Product Information. Agence européenne des médicaments. mardi 28 avril 2020. Disponible sur : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10893/smpc>.
- <sup>8</sup> Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. Arch Dis Child. 2005;90:1259–1263.