



bluebird bio dévoile de nouvelles données issues d'études de long terme sur sa thérapie génique pour la bêta-thalassémie montrant que des patients de tous âges et de tous génotypes parviennent à l'indépendance transfusionnelle et la conservent au moins pendant six ans

Parmi les 10 patients de l'étude de long terme de phase 3 en cours (LTF-303), les 9 patients (90%) parvenus à l'indépendance transfusionnelle (IT) l'ont conservée*

87 % (13/15) des patients de moins de 18 ans dans les études de phase 3 sont parvenus à l'IT, avec une médiane pondérée du niveau moyen d'hémoglobine (Hb) de 11,3 (9,4-12,8) g/dL et sont toujours indépendants des transfusions¹

Dans le cadre de ce suivi à long terme, 53 % (9/17) des patients parvenus à l'IT et ayant recommencé une chélation du fer post-traitement, l'ont depuis arrêtée ; 30 % (7/23) des patients étant parvenus à l'IT sont désormais traités par phlébotomie pour réduire le taux de fer¹

Paris, le 5 décembre 2020 – A l'occasion du 62^e congrès annuel de l'*American Society of Hematology* (ASH), qui se déroule en ligne du 5 au 8 décembre 2020, bluebird bio, GmbH (Nasdaq BLUE) a présenté les résultats actualisés d'efficacité et de sécurité à long terme (jusqu'à six années de données) de la thérapie génique bétibéglogène autotemcel (beti-cel, auparavant appelé LentiGlobin^{MD} pour la β -thalassémie) chez des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT). L'entreprise a également révélé les résultats des patients de moins de 18 ans des études de phase 3 HGB-207 (Northstar-2) et HGB-212 (Northstar-3).

« A nos yeux, la thérapie génique de la TDT, traitement administré une seule fois, semble capable d'assurer la production stable et à vie d'hémoglobine fonctionnelle afin que les patients atteints de β -thalassémie puissent arrêter les transfusions sanguines », explique David Davidson, M.D., Chief Medical Officer de bluebird bio. « Tous les patients de nos études de phase 3 qui ont obtenu l'indépendance transfusionnelle l'ont conservée. La pérennité de l'effet thérapeutique a également été démontrée dans nos études antérieures dont les patients en sont à leur cinquième année sans transfusion. De plus, l'indépendance transfusionnelle a été observée chez les patients pédiatriques, adolescents et adultes de tous les génotypes, ce qui suggère que les effets de cette thérapie génique peuvent être homogènes, indépendamment de l'âge ou du génotype ».

La TDT est une maladie génétique grave causée par des mutations du gène de la β -globine qui provoque une réduction significative ou une absence d'hémoglobine (Hb)^{2,3}. Pour survivre, les personnes atteintes de TDT doivent recevoir des transfusions sanguines chroniques toute leur vie afin de maintenir un niveau suffisant d'hémoglobine⁴. Ces transfusions entraînent un risque de lésions évolutives dans plusieurs organes en raison d'une inévitable surcharge en fer si le patient ne reçoit pas de traitement par chélation pour en éliminer l'excédent.⁴

Beti-cel est une thérapie génique à administration unique conçue pour ajouter des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène codant pour la β -globine (gène de la β^{A-T87Q} -globine) dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient⁴. Le patient ayant reçu le gène codant pour la β^{A-T87Q} -globine, peut produire de l'HbA^{T87Q}, l'hémoglobine adulte dérivée de la thérapie génique, à des concentrations qui éliminent ou réduisent nettement le besoin de transfusions⁵. Dans les études menées sur cette thérapie génique, l'IT est définie par l'absence de nécessité de transfusions de

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



globules rouges pendant au moins 12 mois, tout en maintenant un niveau moyen pondéré d'hémoglobine d'au moins 9 g/dL^{1,2,5,6}.

Au 3 mars 2020, 60 patients pédiatriques au total, adolescents et adultes, dont 10 patients disposant d'au moins cinq années de suivi et un disposant d'au moins six années de suivi, et présentant différents génotypes de TDT, ont été traités par cette thérapie génique dans les études de phase 1/2 HGB-204 (Northstar) et HGB-205, et dans les études de phase 3 HGB-207 (Northstar-2) et HGB-212 (Northstar-3)¹. Les données des études cliniques de phase 1/2 et de phase 3 de bluebird bio représentent une expérience de plus de 160 années-patient⁷.

Étude LTF-303 de suivi à long terme : efficacité

Après avoir participé et atteint deux années de suivi dans l'une des études de phase 1/2 (HGB-204, HGB-205) ou de phase 3 (HGB-207, HGB-212), les patients traités par cette thérapie génique ont été invités à intégrer l'étude de suivi à long terme de 13 ans, LTF-303¹. Au 3 mars 2020, 32 patients étaient inclus dans l'étude LTF-303 (22 traités dans des études de phase 1/2 et 10 dans des études de phase 3) avec une durée médiane de suivi après la perfusion de 49,1 mois (min-max : 23,3-71,8 mois)¹.

Parmi les 32 patients inclus dans l'étude LTF-303, 14 patients sur 22 (64 %) traités dans des études de phase 1/2 et 9 patients sur 10 (90 %) traités dans des études de phase 3 sont parvenus à l'IT. Aucun des patients ayant obtenu l'IT n'a eu besoin de transfusions (durée moyenne d'IT en cours de 39,4 mois [min-max : 19,4-69,4 mois])¹.

La concentration moyenne pondérée en hémoglobine (Hb) chez les patients ayant obtenu l'IT dans les études de phase 1/2 était de 10,4 (min-max : 9,4-13,3) g/dL et de 12,5 (min-max : 11,9-13,5) g/dL chez les patients IT des études de phase 3¹.

Avant la thérapie génique, tous les patients étaient traités par chélation du fer, nécessaire pour réduire l'excès de fer dû aux transfusions sanguines chroniques. Parmi les 23 patients IT après le traitement par thérapie génique, la majorité (65 %, n = 15) a arrêté la chélation du fer et 30 % (7/23) ont été traités par phlébotomies (prélèvements de sang), la méthode privilégiée pour réduire le taux de fer¹.

Étude LTF-303 de suivi à long terme : sécurité

Dans l'étude LTF-303, tous les patients étaient en vie au moment du dernier suivi et aucun cas de lentivirus capable de réplication, d'oncogenèse insertionnelle ou de dominance clonale n'a été observé¹. Aucun événement indésirable (EI) lié au traitement n'a été déclaré plus de 2 ans après la perfusion¹. Les EI graves observés pendant l'étude LTF-303, sans lien avec la thérapie génique, comprenaient : insuffisance gonadotrope, grossesse extra-utérine, épaissement de la paroi ou polypes de la vésicule biliaire, bactériémie, neutropénie et dépression majeure (n = 1 pour chaque)¹.

Patients pédiatriques dans les études de phase 3 : efficacité

Au 3 mars 2020, 24 patients pédiatriques (âgés de < 12 ans : n = 13 ; âgés de ≥ 12 à < 18 ans : n = 11) ont été traités dans les études de phase 3 HGB-207 (Northstar-2) et HGB-212 (Northstar-3) et disposent d'une durée médiane de suivi de 15,5 mois (min-max : 1,1-29,5 mois)².

Dans ces études de phase 3, l'âge médian auquel les enfants âgés de moins de 12 ans ont reçu leur première transfusion était de 11 mois ; pour les adolescents âgés de 12 à 18 ans, l'âge médian du début des transfusions était de huit mois².



Après le traitement par la thérapie génique, 87 % (13/15) des patients évaluable âgés de moins de 18 ans, dont quatre patients âgés de moins de 12 ans, ont obtenu l'IT². Au 3 mars 2020, ces patients n'avaient toujours pas besoin de transfusions depuis une durée médiane de 14,9 mois (min-max : 12,2-21,6 mois), avec une médiane pondérée du niveau moyen total d'hémoglobine de 11,3 g/dL (min-max : 9,4-12,8 g/dL)².

Patients pédiatriques dans les études de phase 3 : sécurité

Les EI liés au traitement chez les patients pédiatriques au cours des études HGB-207 et HGB-212 étaient non graves et comprenaient : tachycardie (Grade 1, n=1) et douleur abdominale (Grade 1, n=2) le jour de la perfusion, et thrombocytopenie de grade 3, chez un patient après la perfusion². Aucun décès, ni échec de la greffe et aucun cas de lentivirus capable de réplication, d'oncogenèse insertionnelle ou de dominance clonale n'a été observé².

Les EI non hématologiques de grade ≥ 3 survenant après la perfusion chez ≥ 3 patients âgés de < 18 ans (N = 24) comprenaient : stomatite (n = 14), neutropénie fébrile (n = 12), perte d'appétit (n = 5), épistaxis (n = 4), élévation de l'alanine aminotransférase (n = 3), hypoxie (n = 3) et pyrexie (n = 3)².

Betibéglogène autotemcel (beti-cel) : sécurité

Les autres EI observés durant les études cliniques correspondaient aux effets secondaires connus de la mobilisation des CSH et de l'ablation de la moelle osseuse par le busulfan ainsi que ceux de la maladie veino-occlusive.

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^{MD} pour la β -thalassémie) commercialisé sous le nom de thérapie génique ZYNTGLO^{MD}▼, pour les patients âgés de 12 ans et plus et atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT) n'ayant pas le génotype β^0/β^0 , pour qui une greffe de CSH est appropriée, mais n'ayant pas de donneur de CSH apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible⁵. 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 des données de 32 patients traités par beti-cel, dont trois patients ayant jusqu'à cinq années de suivi⁵.

L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle est valide dans les 27 États membres de l'UE 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)⁵. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) a accordé le statut de médicament orphelin à beti-cel pour la β -thalassémie et la désignation de thérapie innovante pour le traitement de la TDT. Beti-cel n'est pas approuvé aux États-Unis.

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

À propos de bluebird bio

Basé à Cambridge (Massachusetts, États-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 Grèce (Athènes), en Italie (Milan), aux Pays-Bas (Utrecht), au Royaume-Uni (Hampshire).

Pour plus d'informations, rendez-vous sur <https://www.bluebirdbio.fr/>

ZYTENGLIO, LentiGlobin et bluebird bio sont des marques de commerce de bluebird bio, Inc.

Contacts investisseurs :

Ingrid Goldberg, +1 410-960-5022
igoldberg@bluebirdbio.com

Elizabeth Pingpank, +1 617-914-8736
epingpank@bluebirdbio.com

Contacts presse :

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

Clémence Lambotte, +33 6 26 39 42 36
clambotte@apcoworldwide.com

¹Thompson A, Kwiatkowski J, Porter J, et al. Favorable Outcomes in Pediatric Patients in the Phase 3 HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3) Studies of betibeglogene autotemcel Gene Therapy for the Treatment of Transfusion-dependent β -thalassemia. Présentation orale (résumé n° 154) 62^e réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH). 5-8 déc. 2020, congrès virtuel.

²Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(5):a011700.

³Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:11.

⁴Zynteglo : EPAR – Informations sur le produit. Agence européenne des médicaments. 28 avril 2020 Disponible à l'adresse <https://www.ema.europa.eu/https://www.medicines.org.uk/emc/product/10893/smpc>.

⁵Porter JB et al. Improvement in erythropoiesis in patients with transfusion-dependent β -thalassemia following treatment with betibeglogene autotemcel (LentiGlobin for β -thalassemia) in the Phase 3 HGB-207 study. Présentation en poster (résumé n° 776). 62^e réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH), 5-8 déc. 2020, congrès virtuel.

⁶Walters MC et al. Response of patients with transfusion-dependent β -thalassemia (TDT) to betibeglogene autotemcel (beti-cel; LentiGlobin for β -thalassemia) gene therapy based on HBB genotype and disease genetic modifiers. Présentation en poster (résumé n° 1699). 62^e réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH), 5-8 déc. 2020, congrès virtuel.

⁷bluebird bio, données internes. Novembre 2020.