



**bluebird bio annonce que la thérapie génique expérimentale LentiGlobin<sup>MD</sup> pour la drépanocytose (bb1111) permet l'élimination des crises vaso-occlusives sévères dans le cadre de l'étude de phase 1/2 HGB-206**

*Aucune crise vaso-occlusive (CVO) sévère n'a été observée au cours d'une période de suivi de 24 mois chez les patients du groupe C de l'étude HGB-206, qui avaient des antécédents d'au moins quatre CVO sévères et qui ont été suivis pendant au moins six mois (n = 19)<sup>1</sup>*

*Après un suivi allant jusqu'à 30 mois de 32 patients traités, les patients du groupe C produisent toujours des niveaux stables d'hémoglobine anti-drépanocytaire dérivée de la thérapie génique (HbA<sup>T87Q</sup>), ce qui diminue la proportion d'hémoglobine drépanocytaire (HbS) anormale, responsable des symptômes de la drépanocytose<sup>1</sup>*

*Les résultats rapportés par les patients sur leur qualité de vie, évaluée au moyen de l'échelle validée PROMIS-57, démontrent des réductions cliniquement significatives\* de l'intensité de la douleur 12 mois après le traitement par LentiGlobin pour la drépanocytose<sup>2</sup>*

Paris, le 7 décembre 2020 – A l'occasion du 62<sup>e</sup> 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 de nouvelles données du groupe C de son étude de phase 1/2 HGB-206 en cours portant sur la thérapie génique expérimentale LentiGlobin<sup>MD</sup> (bb1111) pour les patients adultes et adolescents souffrant de drépanocytose. Les résultats montrent une élimination complète des crises vaso-occlusives (CVO, telles que définies dans le protocole d'étude) dont les formes sévères, entre 6 et 24 mois de suivi.

« Avec désormais plus de deux ans de données, nous continuons à observer des résultats prometteurs dans nos études sur LentiGlobin pour la drépanocytose » explique David Davidson, M.D., Chief Medical Officer de bluebird bio. « Ces données illustrent la capacité de cette thérapie génique à éliminer les CVO y compris les formes sévères, entre 6 et 24 mois de suivi. Il faut souligner que nos données démontrent la capacité de LentiGlobin pour la drépanocytose à profondément modifier la maladie avec une répartition pancellulaire de l'hémoglobine HbA<sup>T87Q</sup> anti-drépanocytaire dérivée de la thérapie génique durable et à améliorer les principaux marqueurs d'hémolyse qui avoisinent des niveaux quasiment normaux dans l'étude » précise-t-il. « Outre ces résultats cliniques, nous disposons maintenant des résultats rapportés par les patients, grâce à l'échelle validée PROMIS-57 qui, pour la première fois en lien avec une thérapie génique, a montré une réduction de l'intensité de la douleur 12 mois après le traitement. Ces résultats illustrent l'impact potentiel en situation réelle de la thérapie génique pour les patients atteints de drépanocytose ».

La drépanocytose est une maladie génétique grave, évolutive et particulièrement invalidante<sup>3,4,5</sup>. Aux États-Unis, l'âge médian de décès des personnes atteintes de drépanocytose se situe entre 43 et 46 ans<sup>6,7</sup>. Cette maladie est causée par une mutation du gène de la  $\beta$ -globine qui entraîne la production d'hémoglobine anormale (hémoglobine drépanocytaire S ou HbS)<sup>3,4,5,8</sup>. L'hémoglobine S fragilise les globules rouges qui prennent une forme de faucille. Leur destruction cause une anémie hémolytique chronique, une vasculopathie et des CVO douloureuses et imprévisibles<sup>3,4,5,8,9</sup>.

*\*Définies par le seuil de variation significatif sur le plan clinique pour le patient. Sur l'échelle PROMIS, ce seuil est généralement considéré comme une variation d'au moins 2 points sur l'échelle numérique de douleur et de 5 points pour les autres domaines.*

Dans l'étude HGB-206, les CVO étaient définies comme des épisodes de douleur intense sans cause médicale identifiée autre qu'une vaso-occlusion, durant plus de deux heures et suffisamment sévères pour nécessiter des soins dans un établissement médical<sup>1</sup>. Dans certains cas, les crises peuvent se caractériser par un syndrome thoracique aigu (STA), une séquestration hépatique aiguë et une séquestration splénique aiguë<sup>1</sup>. Une CVO sévère nécessite un séjour hospitalier de 24 heures ou une consultation au service des urgences, ou au moins deux visites à l'hôpital ou au service des urgences sur une période de 72 heures, les deux visites nécessitant un traitement par voie intraveineuse<sup>1</sup>.

Cette thérapie génique a été conçue pour ajouter des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène de la  $\beta$ -globine (gène de la  $\beta^{A-T87Q}$ -globine) dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient<sup>10</sup>. Si le traitement est efficace, les globules rouges du patient peuvent produire de l'hémoglobine anti-drépanocytaire (HbA<sup>T87Q</sup>) et ainsi réduire la proportion d'hémoglobine drépanocytaire dans le but de diminuer le nombre de globules rouges en faucille, l'hémolyse et d'autres complications<sup>3</sup>.

Au 20 août 2020, 44 patients au total avaient été traités par thérapie génique dans les études cliniques HGB-205 (n = 3) et HGB-206 (n = 41). L'étude HGB-206 comprend au total 7 patients dans le groupe A, 2 patients dans le groupe B et 32 patients dans le groupe C<sup>1</sup>.

### **HGB-206 : mise à jour sur les résultats d'efficacité du groupe C**

Les 32 patients traités par thérapie génique dans le groupe C de l'étude HGB-206 ont été suivis pendant une durée maximale de 30,9 mois (médiane : 13,0 ; min-max : 1,1-30,9 mois)<sup>1</sup>.

Chez les patients suivis pendant six mois ou plus (n = 22), au sixième mois, les niveaux médians d'hémoglobine anti-drépanocytaire dérivée de la thérapie génique, HbA<sup>T87Q</sup>, représentaient au moins 40 % de l'hémoglobine totale<sup>1</sup>. Lors de la dernière visite, les niveaux d'hémoglobine totale et d'HbA<sup>T87Q</sup> variaient respectivement entre 9,6 et 15,1 g/dL et entre 2,7 et 8,9 g/dL. Au sixième mois, la production d'HbA<sup>T87Q</sup> était associée à une réduction de la proportion d'hémoglobine drépanocytaire dans l'hémoglobine totale ; la proportion médiane d'HbS était de 50 % et est restée inférieure à 60 % lors de chaque visite de suivi<sup>1</sup>. Tous les patients du groupe C ont été en mesure d'arrêter les transfusions sanguines régulières après trois mois de traitement et n'en n'avaient pas la nécessité lors du dernier suivi.

19 patients du groupe C avaient des antécédents de CVO sévères, se caractérisant par au moins quatre CVO sévères au cours des 24 mois précédant le consentement éclairé (min-max du taux annualisé de CVO sévère : 2,0-10,5 événements). Ils ont été suivis pendant au moins six mois après le traitement<sup>1</sup>. Aucun cas de CVO sévère n'a été signalé chez les patients du groupe C après le traitement<sup>1</sup>. En outre, chez ces 19 patients, les CVO avaient disparu après le sixième mois<sup>1</sup>.

### **Marqueurs de l'hémolyse**

Dans la drépanocytose, les globules rouges prennent une forme de faucille, se fragilisent et se rompent plus facilement que les globules rouges normaux<sup>9</sup>. Si la dégradation des globules rouges, ou hémolyse, est un processus normal de l'organisme elle survient beaucoup trop rapidement dans la drépanocytose ce qui entraîne une anémie hémolytique<sup>4</sup>.

Les patients traités par thérapie génique dans le groupe C ont démontré des niveaux quasiment normaux des principaux marqueurs de l'hémolyse, indication de la santé des globules rouges<sup>1</sup>. La majorité des 25 patients ayant des données de suivi sur  $\geq 6$  mois disposaient de résultats biologiques évaluant ces indicateurs.

## **Pancellularité**

Comme il a été indiqué précédemment, bluebird bio a développé des tests visant à détecter l'hémoglobine HbA<sup>T87Q</sup> et la protéine HbS au niveau d'un seul globule rouge ainsi qu'à évaluer si la HbA<sup>T87Q</sup> est pancellulaire, c'est-à-dire présente dans tous les globules rouges du patient. En moyenne, 80 % des globules rouges de 25 patients ayant au moins six mois de suivi contenaient de la HbA<sup>T87Q</sup> avec une pancellularité augmentant dans la durée.

## **HGB-206 : améliorations de la qualité de vie liée à la santé**

La qualité de vie liée à la santé (QdV-LS) chez les patients du groupe C traités dans l'étude HGB-206 a été évaluée par le système « Patient Reported Outcomes Measurement Information System 57 » (PROMIS-57), un instrument validé de mesure de la QdV-LS dans la drépanocytose<sup>2</sup>.

L'intensité de la douleur ressentie par neuf patients du groupe C a été évaluée en fonction des scores d'intensité de douleur comparés à la valeur de référence dans la population générale : 2,6 sur une échelle de 0 à 10 où 10 correspond à la douleur la plus intense. Les données ont été collectées chez les patients du groupe C de l'étude HGB-206 avec PROMIS-57 lors de l'inclusion, puis au sixième et au douzième mois<sup>2</sup>.

Parmi les cinq patients ayant des scores pires que la valeur de référence moyenne dans la population, quatre ont présenté des réductions d'intensité de la douleur cliniquement significatives aux sixième et douzième mois : le score moyen dans ce groupe était de 6,0 à l'inclusion, de 2,0 au sixième mois et de 2,4 au douzième mois post-traitement<sup>2</sup>. Parmi les quatre patients ayant un score de départ meilleur ou proche des valeurs de la population générale, deux ont indiqué une amélioration et deux sont restés stables avec un score initial moyen de 2,3 puis de 0,3 au sixième mois et de 0,8 au douzième mois<sup>2</sup>.

## **HGB-206 : résultats de sécurité dans le groupe C**

Au 20 août 2020, les données de sécurité des patients du groupe C de l'étude HGB-206 restaient généralement cohérentes avec les effets secondaires connus du prélèvement des cellules souches hématopoïétiques et du conditionnement myéloablatif par le busulfan en monothérapie ainsi qu'avec ceux de la drépanocytose sous-jacente<sup>1</sup>. Un événement indésirable (EI) de grade 2 non grave de neutropénie fébrile a été attribué à la thérapie génique. Aucun EI grave lié au traitement par thérapie génique n'a été observé<sup>1</sup>.

Un patient atteint d'une maladie cardio-pulmonaire significative liée à la drépanocytose est décédé 20 mois après le traitement. Le médecin traitant et un comité indépendant de suivi ont déterminé qu'il était peu probable que son décès fût lié à la thérapie génique, et que la maladie cardio-pulmonaire préexistante liée à la drépanocytose était un facteur aggravant<sup>1</sup>.

## **À propos de l'étude HGB-206**

HGB-206 est une étude de phase 1/2 ouverte, en cours, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la thérapie génique pour la drépanocytose. Elle comporte trois cohortes de traitement : le groupe A (n = 7), le groupe B (n = 2) et le groupe C (n = 32). Un procédé de fabrication optimisé pour augmenter le nombre de copies du vecteur (NCV) et améliorer le potentiel de prise de la greffe des cellules souches contenant le gène modifié, a été utilisé pour le groupe C. Les patients de ce groupe ont reçu la thérapie génique pour la drépanocytose, fabriquée avec leurs cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang périphérique après mobilisation par plérixafor, alors que pour les patients des groupes A et B, le prélèvement a été effectué dans la moelle osseuse.

## **À propos de LentiGlobin pour la drépanocytose**

LentiGlobin est une thérapie génique expérimentale en cours d'étude pour le traitement de la drépanocytose. Le programme de développement clinique de bluebird bio dédié à la thérapie génique pour la drépanocytose comprend l'étude de phase 1/2 HGB-206 en cours et l'étude de phase 3 HBG-210 en cours.

LentiGlobin pour la drépanocytose a reçu la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne pour le traitement de la drépanocytose et l'Agence européenne des médicaments (EMA) a reconnu son éligibilité au programme des médicaments prioritaires (PRIME) en septembre 2020. La *Food and Drug Administration* américaine (FDA) a accordé à LentiGlobin pour la drépanocytose le statut de médicament orphelin, la désignation de thérapie innovante de médecine régénérative (RMAT) et la désignation de maladie pédiatrique rare.

LentiGlobin pour la drépanocytose est un traitement expérimental et n'a été approuvé dans aucune région ou territoire.

## **À propos de bluebird bio**

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 Grèce (Athènes), en Italie (Milan), aux Pays-Bas (Utrecht), au Royaume-Uni (Hampshire).

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

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

### **Contacts investisseurs :**

Ingrid Goldberg, +1 410-960-5022  
[igoldberg@bluebirdbio.com](mailto:igoldberg@bluebirdbio.com)

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

### **Contacts presse :**

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

Clémence Lambotte, +33 6 26 39 42 36  
[clambotte@apcworldwide.com](mailto:clambotte@apcworldwide.com)

---

**Bibliographie :**

- <sup>1</sup> Thompson AA, et al. Resolution of Serious Vaso-Occlusive Pain Crises and Reduction in Patient-Reported Pain Intensity: Results from the Ongoing Phase 1/2 HGB-206 Group C Study of LentiGlobin for Sickle Cell Disease (bb1111) Gene Therapy. Présentation orale (résumé n° 677) 62<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH), 5-8 déc. 2020, congrès virtuel.
- <sup>2</sup> Kanter J, et al. Improvements in Health-Related Quality of Life for Patients Treated with LentiGlobin for Sickle Cell Disease (bb1111) Gene Therapy. Présentation orale (résumé n° 365) 62<sup>e</sup> réunion annuelle de l'American Society of Hematology (ASH), 5-8 déc. 2020, congrès virtuel.
- <sup>3</sup> Ware RE, et al. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390:311–323.
- <sup>4</sup> Rees DC, et al. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018–2031.
- <sup>5</sup> Kato GJ et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18010.
- <sup>6</sup> Hassell KL. Population Estimates of Sickle Cell Disease in the U.S. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S512–S521.
- <sup>7</sup> Lanzkron S, et al. Mortality Rates and Age at Death from Sickle Cell Disease: U.S., 1979–2005. *Public Health Rep*. 2013;128:110–116.
- <sup>8</sup> Bender MA. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [mis à jour le 17 août 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Disponible à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.
- <sup>9</sup> Li X et al. Biomechanics and biorheology of red blood cells in sickle cell anemia. *J Biomech*. 2017;50:34–41.
- <sup>10</sup> Negre O et al. Gene Therapy of the  $\beta$ -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the  $\beta$ (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum Gene Ther*. 2016;27:148–165.