

Zynteglo[▼]

(bétibéglogène autotemcel)

GUIDE DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Diffusé sous l'autorité de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM)

Zynteglo (bétibéglogène autotemcel) est indiqué pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

Un guide pour l'administration, la surveillance et la gestion du risque

Ce guide contient des informations importantes de sécurité liées à l'administration de Zynteglo. Il est donc conseillé de le lire attentivement avant de prescrire et d'administrer le médicament.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Voir Page 2 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

Avant de prescrire Zynteglo, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit, disponible sur la base de données publique des médicaments à l'adresse <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

**zynteglo[▼]**
(bétibéglogène autotemcel)

OBJECTIF DE CE GUIDE

Ce guide doit toujours être lu conjointement avec le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Ce guide est destiné aux professionnels de santé des centres de traitement qualifiés, habilités à prescrire, administrer Zynteglo.

Il fournit des informations concernant :

- le mécanisme d'action de Zynteglo
- les risques associés au traitement avec Zynteglo et les mesures recommandées
- les effets indésirables associés ainsi que les modalités de déclaration des effets indésirables

DÉCLARATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Les effets indésirables peuvent également être signalés à bluebird bio à l'adresse medinfo@bluebirdbio.com ou par téléphone au +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510).

CONTENU

Présentation de Zynteglo	4
Avant de commencer le traitement	5
Administration de Zynteglo	8
Prélèvement de cellules et fabrication	9
Conditionnement du patient	11
Perfusion et surveillance	12
Informations supplémentaires	18

PRÉSENTATION DE ZYNTEGLO

Qu'est-ce que Zynteglo ?

Une population génétiquement modifiée de cellules autologues enrichie en cellules CD34⁺ comprenant des CSH transduites avec un vecteur lentiviral (VLV) codant le gène β^{A-T87Q} -globine, le tout en suspension dans une solution cryoconservatrice.

Zynteglo cible la cause génétique de la maladie par l'ajout de copies fonctionnelles d'un gène β -globine modifié dans les CSH du patient par transduction de cellules CD34⁺ avec le VLV BB305. Après la perfusion de Zynteglo, les CSH CD34⁺ transduites se greffent dans la moelle osseuse et se différencient pour produire, entre autres, des globules rouges (GR) contenant de la β^{A-T87Q} -globine (une protéine β -globine modifiée) biologiquement active, qui se combinera avec l' α -globine pour produire de l'hémoglobine (Hb) fonctionnelle contenant de la β^{A-T87Q} -globine (HbA^{T87Q}). La β^{A-T87Q} -globine peut être mesurée par rapport aux autres types de globine dans le sang périphérique par chromatographie liquide à haute performance. L'expression de la β^{A-T87Q} -globine est conçue pour corriger le déséquilibre β/α -globine dans les cellules érythroïdes des patients atteints de TDT ; elle a le potentiel d'augmenter l'Hb totale à des niveaux normaux et de réduire ou d'éliminer ainsi la dépendance aux transfusions chroniques de GR. Après la réussite de la prise de greffe et l'obtention de l'indépendance transfusionnelle, il est attendu que les effets de la thérapie soient durables à vie.

Zynteglo est indiqué pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

AVANT DE COMMENCER LE TRAITEMENT

Zynteglo doit être administré par un professionnel de santé (PS) qualifié et expérimenté dans la greffe de CSH, en collaboration avec un PS expérimenté dans le traitement et la prise en charge des patients atteints de TDT, dans un centre de traitement qualifié. Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, ou son représentant légal, doit être informé par le prescripteur des modalités du traitement et des effets indésirables associés. Zynteglo doit être administré uniquement après consultation avec le patient et sa famille, le cas échéant.

Zynteglo est destiné exclusivement à l'utilisation autologue et ne doit pas être administré à un autre patient que le donneur des cellules CD34⁺ d'origine.

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ DU PATIENT

Avant de prescrire le traitement, veuillez vérifier que votre patient(e) :

- est atteint de TDT et ne dispose d'aucun donneur HLA compatible approprié
- est éligible pour une greffe de CSH
- est âgé de 12 ans ou plus*
- a un résultat négatif au test de sérologie pour le VIH-1 ou le VIH-2
- ne présente pas une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (Zynteglo est **contre-indiqué** chez ces patients)
- n'est pas enceinte ou ni n'allait (Zynteglo est **contre-indiqué** chez ces patientes)
- n'a pas reçu précédemment de thérapie génique par CSH (Zynteglo est **contre-indiqué** chez ces patients)
- Veuillez prendre en considération les contre-indications aux agents de mobilisation et à l'agent de conditionnement myéloablatif

*La sécurité d'emploi et l'efficacité de Zynteglo chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies.

Zynteglo n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans.

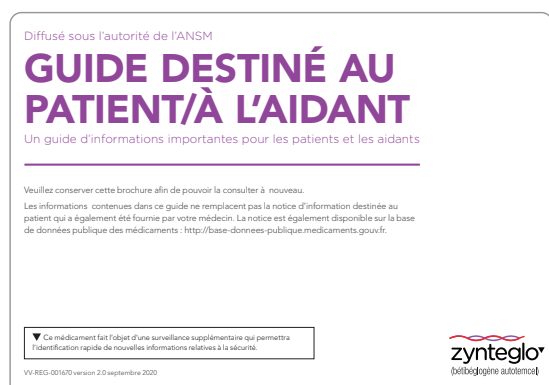
VÉRIFIER QUE VOTRE PATIENT EST PRÊT POUR LE TRAITEMENT AVEC ZYNTGLO

Il est important d'informer votre patient des risques associés au traitement avec Zynteglo, afin qu'il puisse prendre une décision éclairée avant l'initiation du traitement.

Dans le cadre du plan de gestion des risques de la spécialité ZYNTGLO, les documents suivants ont été développés à l'intention des patients :

- Guide destiné au patient/à l'aidant
- Carte d'alerte du patient
- Notice d'information destinée au patient (Notice)

Vous devez également informer votre patient des risques associés aux médicaments utilisés lors du traitement par Zynteglo, notamment les risques associés à la mobilisation des cellules souches, à l'aphérèse et au conditionnement myéloablatif.



Guide destiné au patient/à l'aidant

Le Guide destiné au patient/à l'aidant fournit des informations importantes sur Zynteglo, notamment les risques associés au traitement. Les patients doivent lire attentivement l'ensemble du guide. Il peut également servir de support au cours des discussions avec vos patients à propos du traitement par Zynteglo, et également servir de ressource à laquelle ils peuvent se reporter pendant ou après leur traitement.

ACTIONS RECOMMANDÉES:

- Passer en revue les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi de Zynteglo, des agents de mobilisation et de l'agent de conditionnement myéloablatif
- Parcourir le guide destiné au patient/à l'aidant avec eux afin de vérifier de la bonne compréhension de votre patient/aidant à l'égard de son traitement
- Répondre, dans la mesure du possible, à toutes les questions afin qu'ils soient préparés pour le traitement avec Zynteglo



Carte d'alerte du patient

La Carte d'alerte du patient est fournie avec chaque Guide destiné au patient/à l'aidant. Les professionnels de santé doivent souligner à chaque patient l'importance de toujours porter la Carte d'Alerte Patient et de la montrer aux professionnels de santé consultés en dehors de ceux liées à l'administration du traitement par Zynteglo. Cela est particulièrement important au cours des visites au sein d'établissements de soins de santé d'urgence.

La carte contient des informations importantes pour les patients et les médecins concernant, notamment :

- le fait que le patient ne peut pas faire de don de sang, d'organes, de tissus, ou de cellules
- le risque de saignement lié au retard de la prise de greffe des plaquettes
- la probabilité que les résultats des tests de dépistage du VIH soient des faux positifs avec certains tests commerciaux
- la procédure de signalement des événements indésirables

ACTIONS RECOMMANDÉES :

- Remplir les informations requises (doivent inclure les renseignements relatifs à la perfusion : numéros de lot(s) et coordonnées du centre de traitement) avec votre patient après la perfusion de Zynteglo
- Conseiller au patient de conserver sa carte sur lui en permanence et de la présenter à tous les professionnels de santé qu'il consulte
- Garder une photocopie de la carte remplie dans le dossier du patient en cas de perte

ACTIONS RECOMMANDÉES:

- Une fois que le patient/l'aidant estime avoir reçu toutes les informations nécessaires, passer en revue tous les documents d'information avec le patient/l'aidant et répondre aux questions qu'il pourrait avoir
- Il est important d'encourager le patient à s'inscrire au registre Zynteglo

ADMINISTRATION DE ZYNTGLO

Comme pour tout traitement, Zynteglo est associé à des événements indésirables et à certains risques. Ils se divisent en deux catégories : les risques liés au prétraitement et les risques liés à Zynteglo. Les pages suivantes expliquent le protocole thérapeutique et les principaux risques qui y sont associés.

Vous devez toujours prendre en compte les contre-indications, mises en garde et précautions énumérées dans le/les RCP des agents de mobilisation et de l'agent de conditionnement myéloablatif.

PRÉLÈVEMENT DE CELLULES ET FABRICATION

MOBILISATION ET APHÉRÈSE

Une mobilisation des CSH du patient sera effectuée, suivie d'une aphérèse pour prélever les cellules CD34⁺ qui serviront à la fabrication du médicament.

- Le nombre cible minimum de cellules CD34⁺ à prélever est de 12×10^6 cellules CD34⁺/kg
- Si la dose minimum de cellules de 5×10^6 cellules CD34⁺/kg n'est pas atteinte après la fabrication initiale du médicament, le patient devra effectuer un ou plusieurs cycles supplémentaires de mobilisation et d'aphérèse, à au moins 14 jours d'intervalle afin d'obtenir davantage de cellules pour compléter la fabrication.

Un prélèvement de secours de cellules souches CD34⁺ $\geq 1,5 \times 10^6$ cellules CD34⁺/kg est également nécessaire. Elles seront cryoconservées avant le conditionnement myeloablatif et la perfusion de Zynteglo. Ce prélèvement de secours pourrait être nécessaire en cas de :

- détérioration de ZYNTEGLO avant son administration ou
- échec primaire de la greffe
- perte du greffon après la perfusion de Zynteglo.

Consultez le RCP pour de plus amples informations sur la mobilisation et l'aphérèse.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES TRÈS FRÉQUENTES ATTRIBUÉES À LA MOBILISATION ET À L'APHÉRÈSE

Dans les études cliniques portant sur Zynteglo, les réactions indésirables suivantes attribuables à la mobilisation et à l'aphérèse ont été très fréquentes (ayant touché plus de 1 patient sur 10) :

- Thrombocytopénie
- Hypocalcémie
- Maux de tête
- Neuropathie sensorielle périphérique
- Nausées
- Douleur osseuse

Pour obtenir des informations de sécurité d'emploi concernant les agents de mobilisation, veuillez consulter le RCP de chaque médicament utilisé dans ce processus.

AJOUT D'UN GÈNE β -GLOBINE FONCTIONNEL DANS LES CSH D'UN PATIENT

Des copies du gène β^{A-T87Q} -globine sont ajoutées aux cellules du patient par transduction avec un VLV, dans un site de fabrication européen.

ACTIONS RECOMMANDÉES :

- Tester tous les patients pour le VIH-1/2 avant la mobilisation et l'aphérèse. Un test sérologique négatif au VIH est nécessaire pour garantir l'acceptation du produit d'aphérèse pour la fabrication
 - Le laboratoire n'est pas en capacité de fabriquer du ZYNTGLO à partir du matériel d'aphérèse issu de patients VIH. Il n'existe aucune expérience de fabrication pour les patients ayant un test positif pour le VIH

CONDITIONNEMENT DU PATIENT

CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF

Avant l'administration de Zynteglo, le conditionnement myéloablatif doit être effectué pour préparer les patients pour la prise de greffe des cellules transduites. Le médecin traitant doit confirmer que la greffe de CSH est appropriée pour le patient avant l'instauration du conditionnement myéloablatif.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES TRÈS FRÉQUENTES ATTRIBUÉES AU CONDITIONNEMENT MYÉLOABLATIF

Dans les études cliniques portant sur Zynteglo, les patients ont reçu un conditionnement myéloablatif par busulfan. Les réactions indésirables très fréquentes (ayant touché plus de 1 patient sur 10) attribuées au conditionnement myéloablatif par busulfan ont été :

- Maladie veino-occlusive hépatique*
- Thrombocytopénie
- Neutropénie fébrile
- Neutropénie
- Leucopénie
- Anémie
- Hémorragie vaginale
- Saignement gingival
- Épistaxis
- Douleurs abdominales
- Inflammation de l'anus
- Constipation
- Diarrhée
- Nausées
- Inflammation des muqueuses
- Stomatite
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Insomnie
- Céphalées
- Inflammation pharyngée
- Alopécie
- Prurit
- Hyperpigmentation de la peau
- Pyrexie
- Fatigue
- Augmentation de l'alanine aminotransférase
- Augmentation de l'aspartate aminotransférase
- Augmentation de la bilirubine sanguine

*Les patients atteints de TDT peuvent être exposés à un risque accru de maladie veino-occlusive hépatique suite au conditionnement myéloablatif, par rapport aux autres populations de patients. Une prophylaxie contre la maladie veino-occlusive hépatique est recommandée ; veuillez consulter le RCP.

Pour des informations de sécurité d'emploi complète, veuillez consulter le RCP de l'agent de conditionnement myéloablatif.

PERFUSION ET SURVEILLANCE

Reportez-vous au RCP de Zynteglo et au Guide de manipulation et de méthode d'administration pour obtenir des informations supplémentaires avant la perfusion de Zynteglo.

Après la myéloablation, la dose recommandée de Zynteglo est 5×10^6 cellules CD34⁺/kg perfusé par voie intraveineuse sur une durée de moins de 30 minutes par poche de perfusion. Dans les études cliniques, des doses allant jusqu'à 20×10^6 cellules CD34⁺/kg ont été administrées. La dose minimale recommandée est la même pour les adultes et pour les adolescents âgés de 12 ans et plus. Après la perfusion, le patient doit rester à l'hôpital jusqu'à ce que son médecin détermine qu'il peut sortir de l'hôpital sans danger. Le suivi à long terme est également important afin de surveiller les réactions indésirables (voir page 15).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ATTRIBUÉES À ZYNTGLO

La sécurité d'emploi de Zynteglo a été évaluée chez 45 patients atteints de TDT traités par Zynteglo, provenant des études HGB-204, HGB-205, HGB-207 et HGB-212, y compris des patients suivis dans le cadre de l'étude LTF-303, avec un suivi médian (min, max) de 44,63 (35,8, 61,3) mois. L'effet indésirable grave attribué à Zynteglo a été la thrombocytopénie (2.2%). Etant donné l'expérience clinique limitée à ce stade, les effets indésirables mentionnés ne présentent pas un aperçu exhaustif de la nature et de la fréquence de ces événements.

Réactions indésirables très fréquentes attribuées à Zynteglo (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) :

- Douleurs abdominales

Réactions indésirables fréquentes attribuées à Zynteglo (pouvant toucher de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10) :

- Thrombocytopénie
- Leucopénie
- Neutropénie
- Bouffées vasomotrices
- Dyspnée
- Douleur dans les extrémités
- Douleur thoracique d'origine non cardiaque

PRINCIPAUX RISQUES ASSOCIÉS À ZYNTGLO

Retard de prise de greffe des plaquettes

Le risque de retard de la prise de greffe des plaquettes est un risque important identifié.

Dans les études cliniques portant sur Zynteglo (n=42 patients traités par Zynteglo et ayant obtenu une prise de greffe des plaquettes), le temps médian (min, max) jusqu'à la prise de greffe des plaquettes était de 42,0 (19, 191) jours.

Aucune corrélation n'a été observée entre l'incidence des saignements, les événements indésirables et un retard de prise de greffe des plaquettes.

Possibilité de résultats faux positifs au test de dépistage du VIH

Lorsque les patients qui ont reçu Zynteglo font l'objet d'un dépistage du VIH, certaines parties du génome du VLV peuvent être détectées dans les tests de dépistage du VIH par réaction en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction, PCR), ce qui entraîne un résultat faussement positif.

ACTIONS RECOMMANDÉES :

- Surveiller le patient pour rechercher les signes de thrombocytopénie et les saignements, conformément aux recommandations standards
- Informer le patient du risque de saignement et lui conseiller de prendre des précautions jusqu'à ce que la prise de greffe des plaquettes soit confirmée
- Conseiller au patient de signaler tout saignement anormal ou toute ecchymose inhabituelle
- La numération plaquettaire doit être contrôlée, selon l'avis médical, jusqu'à ce que la prise de greffe des plaquettes et la reconstitution plaquettaire soient complètes. La numération globulaire et d'autres examens appropriés doivent être rapidement envisagés dès lors que des symptômes cliniques évocateurs de saignement apparaissent.
- Concernant le risque de faux positif au test de dépistage : Il est donc déconseillé d'utiliser les tests par PCR pour le diagnostic de l'infection par le VIH chez les patients traités avec Zynteglo.

Échec de greffe, mesuré par la prise de greffe des neutrophiles

Dans les essais cliniques portant sur Zynteglo, aucun patient n'a présenté d'échec de greffe de moelle osseuse, mesuré par la prise de greffe des neutrophiles (N=45). La prise de greffe des neutrophiles est survenue en médiane (min, max) au Jour 21,0 (13, 38) après la perfusion du médicament. Jusqu'à ce jour, il n'y a eu aucun cas d'échec de prise de greffe des neutrophiles après le traitement par Zynteglo. Toutefois, toute procédure de greffe de CSH est associée à ce risque d'échec potentiel. L'échec de prise de greffe est un risque à court terme qui peut être potentiellement grave.

ACTIONS RECOMMANDÉES:

- L'échec de prise de greffe des neutrophiles est défini par 3 numérations absolues des neutrophiles (NAN) consécutives n'atteignant pas ≥ 500 cellules/ μl , obtenues à différents jours avant le jour 43 suivant la perfusion de Zynteglo. Les patients qui présentent un échec de prise de greffe des neutrophiles doivent recevoir un traitement de sauvetage par le prélèvement de secours.

SURVEILLANCE À LONG TERME

Risque de leucémie ou de lymphome

En raison de l'utilisation d'un VLV pour intégrer l'ADN génomique dans l'hôte, il existe un risque théorique qu'une leucémie ou qu'un lymphome puisse survenir (via le processus d'oncogenèse insertionnelle par le biais du vecteur viral intégratif) après le traitement avec Zynteglo.

Aucun cas de leucémie ou de lymphome n'a été rapporté dans les études cliniques avec Zynteglo chez les patients atteints de TDT. Aucun cas de mutagenèse insertionnelle médiée par un VLV ayant entraîné une oncogenèse n'a été rapporté. Néanmoins, il existe un risque théorique de leucémie ou de lymphome après le traitement par Zynteglo.

ACTIONS RECOMMANDÉES :

- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle relative au risque de développement de leucémie ou de lymphome (notamment par hémogramme complet) pendant 15 ans après le traitement par Zynteglo
- Expliquer au patient les signes et symptômes de leucémie/de lymphome :
 - Conseiller au patient d'être attentif(-ve) à ces symptômes et de consulter un médecin rapidement en cas d'apparition
- Si une leucémie ou un lymphome est détecté chez un patient ayant reçu Zynteglo, des échantillons de sang doivent être prélevés pour l'analyse du site d'intégration. Veuillez contacter le service de l'information médicale de bluebird bio.

Perte de réponse au traitement par Zynteglo

Il existe un risque potentiel de perte de réponse à la thérapie génique ce qui peut entraîner la perte de l'indépendance transfusionnelle ou une augmentation des besoins transfusionnels pour les patients qui n'avaient pas atteint l'indépendance transfusionnelle.

Une perte de réponse est définie comme un nombre de copies de vecteur (VCN) indétectable dans les cellules du sang périphérique pour deux mesures consécutives à au moins 1 mois d'intervalle et au moins 12 mois après la perfusion de Zynteglo.

ACTIONS RECOMMANDÉES :

- Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle des hémogrammes complets et de l'hémoglobine totale pour surveiller le maintien de l'efficacité
- Si une perte de la réponse est suspectée, veuillez contacter le service de l'information médicale de bluebird bio

INSCRIPTION DES PATIENTS DANS LE REGISTRE ZYNTGLO

Le recueil et l'évaluation des données de suivi à long terme (en particulier le risque de leucémie/lymphome lié à la mutagénèse insertionnelle) perdurent au-delà de la fin des essais cliniques car les effets à long terme ainsi que la durabilité de la réponse au traitement sont inconnus. Il est donc important d'encourager les patients à s'inscrire au registre Zynteglo

Un registre a été créé pour recueillir les données de sécurité d'emploi et d'efficacité à long terme auprès des patients traités avec Zynteglo en dehors d'un essai clinique. Il doit inclure tous les patients traités par Zynteglo en dehors des essais cliniques.

- Les patients qui reçoivent Zynteglo et qui consentent à participer à ce registre seront suivis pendant un maximum de 15 ans pour recueillir des données sur les résultats de sécurité d'emploi et d'efficacité à long terme du produit
- Les principales données enregistrées sont les taux d'hémoglobine, les besoins en transfusion et les événements indésirables
- Ce registre étant une étude observationnelle, les patients seront traités conformément aux protocoles de prise en charge conventionnelle
- Des visites supplémentaires chez un professionnel de santé ne seront pas demandées dans le cadre d'une participation du patient au registre ; cependant, les patients pourraient être contactés afin de donner des informations supplémentaires pour mieux comprendre les résultats à long terme de Zynteglo

Veillez contacter bluebird bio par téléphone au +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510) pour obtenir des informations supplémentaires sur l'inscription des patients dans le registre Zynteglo.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Pour des informations plus détaillées sur le processus de traitement par Zynteglo ou sur le profil de sécurité d'emploi, veuillez consulter le RCP.

Si vous avez des questions supplémentaires au sujet de la thérapie génique avec Zynteglo, ou si vous souhaitez des copies supplémentaires des documents de réduction des risques de ZYNTEGLO veuillez contacter le service d'information médicale de bluebird bio à l'adresse medinfo@bluebirdbio.com ou par téléphone au +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510).

DÉCLARATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Les effets thérapeutiques de Zynteglo étant censés être permanents, il est important que les patients sachent qui contacter en cas d'événements indésirables ou de préoccupations pendant ou après leur traitement. Les patients et leurs aidants doivent contacter leur professionnel de santé en cas d'événements indésirables, y compris ceux qui ne sont pas mentionnés dans la notice d'information destinée au patient.

Pour aider à fournir plus d'informations sur le profil de sécurité de Zynteglo : Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Les effets indésirables peuvent également être signalés à bluebird bio à l'adresse medinfo@bluebirdbio.com ou par téléphone au +33 (0)1 85 14 97 89 (0800 914 510).

bluebird bio (France) SAS
75 boulevard Haussmann
75008 Paris
France

bluebird bio et le logo bluebird bio sont des marques de commerce de bluebird bio, Inc.
© 2020 bluebird bio, Inc. Tous droits réservés. VV-REG-001671 version 2.0 septembre 2020

