



Bluebird bio présente de nouveaux résultats du programme de développement clinique pour la thérapie génique évaldogène autotemcell (eli-cel, Lenti-D™) dans l'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD), incluant des données à long terme actualisées

Les données actuelles du suivi à long terme de l'étude de phase 2/3 Starbeam (ALD-102/ LTF-304) suggèrent le maintien de la réponse post eli-cel pour l'ensemble des 20 patients ne présentant aucun déficit fonctionnel majeur (MFD) après plus de deux années de suivi (sur le 23 patients évaluables) demeurant sans MFD lors du dernier suivi effectué, y compris les 10 patients ayant atteint ou dépassé la visite de suivi à 5 ans¹*

31 des 32 patients de l'étude ALD-102 avaient un score de fonction neurologique (NFS) stable après le traitement par eli-cel, incluant 24 patients ayant un score de zéro lors de la dernière visite effectuée¹

Dans les études cliniques menées sur l'eli-cel à ce jour, aucun échec ou rejet de greffe, de maladie du greffon contre l'hôte (MGH), ni aucune particule de lentivirus capable de réplication ou aucun cas d'oncogenèse insertionnelle n'a été signalé¹

La biotech prévoit de déposer une demande d'autorisation européenne de mise sur le marché d'ici la fin de l'année 2020 et une demande de licence de produit biologique aux États-Unis mi-2021

CAMBRIDGE, Mass., États-Unis —le 29 août 2020 – A l'occasion de la 46^e réunion annuelle de l'EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation), bluebird bio, Inc. (Nasdaq : BLUE) a présenté les données actualisées de sa thérapie génique expérimentale évaldogène autotemcell (eli-cel, Lenti-D™) chez les patients atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD), avec notamment des résultats à long terme de l'étude de phase 2/3 Starbeam (ALD-102 / LTF-304) et des données de l'étude de phase 3 (ALD-104).

« L'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD) est une maladie neurodégénérative mortelle affectant principalement les jeunes garçons. Actuellement, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) constitue le seul traitement disponible, mais comporte des risques, notamment une mortalité liée à la transplantation, l'échec ou le rejet de greffe et la maladie du greffon contre l'hôte (MGH) », a indiqué David Davidson, DG., Chief Medical Officer de bluebird bio. « Dans notre étude de phase 2/3 Starbeam avec eli-cell, 87 % des patients sont en vie et ne présentent aucun déficit fonctionnel majeur (MFD) après au moins 24 mois de suivi. Il est important de noter qu'aucun échec de greffe, rejet de greffe, ni MGH n'a été signalé. L'uniformité des résultats avec eli-cel et l'effet durable du traitement chez les enfants qui participent à notre étude de suivi à long terme, dont 10 garçons qui ont maintenant atteint ou dépassé la visite de suivi à 5 ans, sont encourageants. »

*Le déficit fonctionnel majeure se caractérise par la perte de communication, la cécité corticale, l'alimentation par sonde, l'incontinence totale, la dépendance au fauteuil roulant, la perte complète des mouvements volontaires, et entraîne le décès causé par la dégénérescence neurologique

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie métabolique rare liée à l'X dont on estime qu'elle frappe un nouveau-né de sexe masculin sur 21 000 dans le monde^{2,3}. L'ALD est causée par des mutations du gène ABCD1 qui affectent la production de la protéine de l'adrénoleucodystrophie (ALDP), ce qui entraîne une accumulation toxique d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC), principalement dans le cortex surrénal et la substance blanche du cerveau ainsi que dans la moelle épinière^{2,3}.

Environ 40 % des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie développeront une CALD, la forme d'ALD la plus sévère^{3,4}. La CALD est une maladie neurodégénérative évolutive qui entraîne la dégradation de la myéline, la gaine protectrice des cellules nerveuses cérébrales responsables des fonctions cognitives et du contrôle musculaire. Les symptômes de la CALD surviennent généralement dans la petite enfance et évoluent rapidement sans traitement, conduisant à une perte sévère des fonctions neurologiques et au décès de la plupart des patients^{5,6,7,8}. La CALD est associée à six déficits fonctionnels majeurs (MFD) qui compromettent sévèrement les capacités et l'autonomie du patient : perte de communication, cécité corticale, alimentation par sonde, incontinence totale, dépendance au fauteuil roulant et perte complète des mouvements volontaires^{6,9,10}. Sans traitement, près de la moitié des garçons atteints de CALD décèdent dans les cinq années suivant l'apparition des symptômes^{5,6}.

« Chez les patients atteints de CALD, les fonctions neurologiques diminuent rapidement après l'apparition des premiers symptômes cliniques ; par conséquent la précocité du diagnostic et du traitement est cruciale pour arrêter la progression de la maladie et préserver les fonctions neurologiques. Dans l'étude de phase 2/3 Starbeam, 31 des 32 patients traités présentaient un score de fonction neurologique (Neurologic Function Score, NFS) stable, ce qui suggère que la perfusion d'eli-cel a permis de stabiliser la progression de la maladie et de réduire au minimum la perte des fonctions neurologiques », a indiqué le docteur Jörn-Sven Köhl, service d'oncologie pédiatrique, hématologie et hémostaséologie, centre de médecine maternelle et infantile, hôpital universitaire de Leipzig, Allemagne. « Ces résultats, présentés lors de l'EBMT 2020, sont très encourageants et suggèrent que le traitement par eli-cel peut prévenir le déclin neurologique chez les garçons atteints de CALD. »

Eli-cel est une thérapie génique expérimentale à administration unique développée pour traiter la cause génétique sous-jacente de la CALD en ajoutant des copies fonctionnelles du gène ABCD1 dans les cellules souches (sanguines) hématopoïétiques (CSH) du patient. Celles-ci sont transduites *ex vivo* avec le vecteur lentiviral (VLV) Lenti-D. L'ajout du gène fonctionnel permet aux patients de produire l'ALDP, qui est supposée dégrader l'accumulation toxique des AGTLC dans le cerveau. Contrairement à l'allo-GCSH, le don de CSH d'une autre personne n'est pas nécessaire.

Étude Starbeam (ALD-102) / Étude de suivi à long terme (LTF-304)

Le recrutement pour l'étude ALD-102 est terminé. Tous les résultats indiqués ci-dessous datent de janvier 2020 et concernent une population totale de 32 patients traités avec une durée médiane de suivi de 30,0 mois (9,1 à 70,7 mois)¹.

Parmi les 32 patients ayant reçu eli-cel jusqu'en janvier 2020, 20 ont terminé l'étude ALD-102 et ont été inclus dans une étude de suivi à long terme (LTF-304). Neuf autres patients sont toujours suivis dans l'étude ALD-102 et n'ont pas encore atteint les 24 mois post-traitement. Comme annoncé précédemment, deux patients ont été retirés de l'étude par l'investigateur tandis que la maladie d'un patient a évolué rapidement et précocement pendant l'étude, entraînant des MFD et son décès¹¹. À ce jour, les études ALD-102 et LTF-304 comptent un total de 104,3 années-patients de suivi¹.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans l'étude ALD-102 est la proportion de patients en vie et sans MFD au mois 24 post-perfusion. Parmi les patients qui ont ou auraient atteint le mois 24 post-traitement, 87 % ont atteint le critère principal d'évaluation, sont toujours en vie et ne présentent aucune MFD après plus de deux années de suivi (N=20/23) ; 14 patients ont été suivis pendant au moins quatre ans, dont 10 patients ont atteint ou dépassé la visite de suivi à 5 ans. Les neuf patients de l'étude ALD-102 qui n'ont pas atteint le mois 24 n'ont présenté aucun signe de MFD¹.

Les données de plusieurs critères secondaires et exploratoires d'évaluation de l'efficacité sont aussi rapportées, notamment i) les variations du score de fonction neurologique (NFS), un score de 25 points utilisé pour évaluer la sévérité du dysfonctionnement neurologique grave sur 15 symptômes dans six catégories, ii) la disparition du rehaussement du signal IRM après gadolinium (GdE) - un indicateur d'inflammation active dans le cerveau et iii) la variation du score de Loes, une mesure IRM des modifications de la substance blanche dans la CALD¹. Parmi les 32 patients traités, 31 présentaient un score NFS stable après le traitement par eli-cel, défini par un score NFS ≤ 4 sans variation > 3 par rapport à l'inclusion et 24 patients ont conservé un score NFS de 0. Une valeur de 0 pour le score NFS indique l'absence de dysfonctionnements neurologiques évalués sur l'échelle de 25 points. Les scores de Loes se sont généralement stabilisés dans les 12 à 24 mois et le signal GdE n'était plus observé chez la plupart des patients après le traitement par eli-cel¹.

Le principal critère de sécurité est la proportion de patients qui présentent une MGH aiguë (grade ≥ 2) ou chronique jusqu'au mois 24. La MGH est une affection qui peut se produire après une allo-GCSH, dans laquelle les cellules du donneur considèrent l'organisme du receveur comme étant étranger et l'attaquent. Aucun événement de MGH aiguë ou chronique n'a été signalé après le traitement par eli-cel. Aucun échec ni rejet de greffe n'a été signalé¹.

En outre, aucune particule de lentivirus capable de réplication ou aucun cas d'oncogenèse insertionnelle n'a été observé à ce jour. Une analyse des sites d'intégration du lentivirus (Integration Site Analysis, ISA) a été menée afin de déterminer le schéma d'intégration dans le génome après perfusion de la thérapie génique et d'évaluer la présence éventuelle de clones dominants ou en expansion¹. Un patient, désormais inclus dans l'étude de suivi à long terme LTF-304, a présenté une expansion clonale bénigne avec trois intégrations distinctes dans l'ADN au niveau des gènes *ACER3*, *RFX3* et *MECOM*. Lors de sa visite au mois 62 en mars 2020, le patient était stable sur le plan clinique. Les analyses de la moelle osseuse n'ont montré aucune dysplasie (croissance cellulaire anormale) ni anomalie moléculaire¹.

Le profil de sécurité et de tolérance du schéma thérapeutique, comprenant la mobilisation/aphérèse, le conditionnement et la perfusion d'eli-cel, reflétait majoritairement les effets déjà connus des procédures de mobilisation/aphérèse et de conditionnement. Dans l'étude ALD-102, comme rapporté précédemment, trois effets indésirables (EI) ont été considérés comme pouvant être liés au médicament et comprenaient un EI grave (EIG) de cystite associée à un virus BK (N=1, EIG, grade 3) et deux EI non graves de vomissements (N=2, grade 1). Les trois EI ont été résolus par des mesures classiques¹.

Étude ALD-104

Bluebird bio recrute actuellement des patients pour l'étude ALD-104, une étude de phase 3 conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'eli-cel chez des patients atteints de CALD après un conditionnement myéloablatif par busulfan et fludarabine, un schéma de conditionnement chimiothérapeutique différent de celui utilisé dans l'étude ALD-102 (busulfan et cyclophosphamide). Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients en vie et ne présentant pas de MFD au mois 24, et le critère



principal d'évaluation de la sécurité est la proportion de patients ayant une prise de greffe des neutrophiles après la perfusion d'eli-cel. Toutes les données rapportées ci-dessous datent de février 2020¹.

Les 13 patients qui participent actuellement à l'étude ALD-104 disposent à ce jour d'une durée médiane de suivi de 6,1 mois (min-max : 2,2 à 10,3 mois). Les 13 patients ont obtenu une prise de greffe des neutrophiles et 12 patients évaluable sur 13 ont obtenu une prise de greffe des plaquettes (un patient était en attente de greffe de plaquette à la date à laquelle les données ont cessé d'être prises en compte). En raison de la durée limitée du suivi, seules les données de sécurité sont présentées ici¹.

Aucun événement de MGH aigüe ou chronique n'a été signalé ni aucun échec de greffe, de rejet de greffe, de cas d'oncogenèse insertionnelle ou de lentivirus capable de réplication n'a été observé¹.

Le profil de sécurité et de tolérance du schéma thérapeutique, comprenant la mobilisation/aphérèse, le conditionnement et la perfusion d'eli-cel, reflétait majoritairement les effets déjà connus des procédures de mobilisation/aphérèse et de conditionnement. Dans l'étude ALD-104, deux EI de pancytopenie ont été considérés comme pouvant être liés au traitement. Ces deux EI en cours ont été considérés comme des réactions indésirables graves inattendues suspectées (SUSAR) par l'investigateur principal et ont été diagnostiqués environ deux mois après la perfusion d'eli-cel chez deux patients (un de grade 2 et un de grade 3). Un autre EI était en cours en février 2020. Un EIG de grade 3 de myélite transverse diagnostiqué en présence d'une infection virale (positivité pour un adénovirus et un rhinovirus/entérovirus) environ six mois après la perfusion d'eli-cel a été considéré sans lien avec le traitement¹.

À propos de l'éivaldogène autotemcel (eli-cel, anciennement Lenti-D™)

En juillet 2020, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a accordé une évaluation accélérée à la thérapie eli-cel pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD). Bluebird bio prévoit de déposer une demande d'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) pour eli-cel dans la CALD d'ici la fin de l'année 2020 et une demande de licence de produit biologique (BLA) aux États-Unis mi-2021.

Pour obtenir des informations sur les études dont bluebird bio est le promoteur, consultez www.bluebirdbio.com/our-science/clinical-trials ou clinicaltrials.gov.

L'agence européenne du médicament (EMA) a accepté d'inclure la thérapie génique eli-cel pour le traitement de la CALD dans son programme de médicaments prioritaires (PRIME) en juillet 2018 et avait précédemment accordé à eli-cel la désignation de médicament orphelin.

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a accordé à eli-cel le statut de médicament orphelin, la désignation de maladie pédiatrique rare et de thérapie innovante pour le traitement de la CALD.

Eli-cel n'est approuvé pour aucune indication dans aucun pays.

À propos du diagnostic précoce de l'ALD

Le diagnostic précoce de la CALD est important car le résultat des traitements disponibles varie selon le stade clinique de la maladie^{6,12,13,14,15}. Le dépistage de l'ALD chez les nouveau-nés est un facteur crucial de diagnostic précoce et donc de réussite du traitement de l'ALD. Une fois que le patient a été diagnostiqué



avec une ALD, des examens IRM réguliers sont essentiels pour détecter les changements de la substance blanche qui indiquent une progression vers la CALD.

Aux États-Unis, le dépistage de l'ALD chez les nouveau-nés a été ajouté en février 2016 à la recommandation de dépistage universel et est actuellement réalisé dans 17 États, représentant $\geq 58\%$ des nouveau-nés aux États-Unis. En dehors des États-Unis, le ministre de la Santé aux Pays-Bas a approuvé l'ajout de l'ALD au programme de dépistage des nouveau-nés^{16,17,18,19,20}. Le dépistage de l'ALD chez les nouveau-nés n'a pas été mis en œuvre dans la plupart des pays de l'UE et les efforts de lancement de programmes pilotes progressent lentement²¹.

À propos de bluebird bio, Inc.

Basé à Cambridge (Massachusetts, États-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'État 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).

Pour plus d'informations : <https://www.bluebirdbio.fr/>

Suivez bluebird bio sur les réseaux sociaux : [@bluebirdbio](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#) et [YouTube](#).

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

Contacts :

Investisseurs :

Ingrid Goldberg, +1 410-960-5022

Ingrid.goldberg@bluebirdbio.com

Presse :

Karina Auger, +33 7 76 75 73 88

kauger@apcoworldwide.com

Clarisse Artoré, +33 7 76 15 73 85

cartore@apcoworldwide.com

Bibliographie

- ¹ Kühl J-S, et al. Lenti-D Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Stabilizes Neurologic Function in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy. Poster (résumé O077). 46^e réunion annuelle de la Société européenne de greffe de moelle osseuse (EBMT 2020) ; congrès virtuel, 29 août – 1^{er} septembre 2020.
- ² Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120:1485–1508.
- ³ Moser HW, et al. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clin Pract Neurol* 2007;3:140–151.
- ⁴ Bezman L, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001;49:512–517.
- ⁵ Mahmood A, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant* 2005;9 Suppl 7:55–62.
- ⁶ Raymond GV, et al. Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleukodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:538–548.
- ⁷ Engelen 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.
- ⁸ Suzuki Y, et al. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005;27:353–357.
- ⁹ Eichler F, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1630–1638.
- ¹⁰ Miller W. Stem cell-transplantation therapy for adrenoleukodystrophy: current perspectives. *J Neurorestoratology* 2017;5:5–19.
- ¹¹ 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.
- ¹² Mahmood A, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 2007;6:687–682.
- ¹³ Miller WP, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971–1978.
- ¹⁴ Peters C, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881–888.
- ¹⁵ Polgreen LE, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison’s disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170:1049–1054.
- ¹⁶ Taylor JL, Lee S. Lessons learned from newborn screening in pilot studies. *N C Med J* 2019;80:54 –58.
- ¹⁷ Kemper AR, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med* 2017;19:121–126.
- ¹⁸ Hubbard WC, 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;97:212–220.
- ¹⁹ Moser AB, Fatemi A. Newborn screening and emerging therapies for X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol* 2018;75:1175–1176.
- ²⁰ Wiens K, et al. A report on state-wide implementation of newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Med Genet A* 2019;179:1205–1213.
- ²¹ Kemp S, et al. Adrenoleukodystrophy - neuroendocrine pathogenesis and redefinition of natural history. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:606–615.