



bluebird bio a reçu l'autorisation de mise sur le marché de la Commission Européenne pour la thérapie génique Skysona (élivaldogène autotemcel, Lenti-D™) pour les patients de moins de 18 ans atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante (CALD) et n'ayant pas de donneur apparenté

Skysona est la première et unique thérapie génique approuvée par l'Union Européenne pour le traitement précoce de la CALD¹

La CALD est une maladie neurodégénérative rare qui survient pendant l'enfance et peut entraîner une perte progressive irréversible de la fonction neurologique jusqu'au décès^{2,3,4}

Le traitement en une seule administration de Skysona a démontré un effet durable sur la survie des patients et la préservation de leurs fonctions neurologiques lors d'essais cliniques pivots et à long-terme, avec une période de suivi allant jusqu'à presque sept ans (82,7 mois)

Lors des essais cliniques de Skysona, qui utilise les cellules souches hématopoïétiques (sanguines) du patient, aucun cas de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), aucun échec ou rejet du greffon, ni aucune mortalité liée à la greffe (MLG) (n=51) n'a été rapporté

Paris, France, le 21 juillet 2021 – bluebird bio, Inc. (Nasdaq: BLUE) annonce aujourd'hui que la Commission Européenne (EC) a accordé une autorisation de mise sur le marché pour Skysona (élivaldogène autotemcel, Lenti-D™), une thérapie génique administrée en une seule fois pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale débutante chez les patients âgés de moins de 18 ans présentant une mutation du gène *ABCD1* et n'ayant pas de donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) apparenté, issu de la fratrie, HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

Skysona est la première thérapie génique à avoir été approuvée au sein de l'Union Européenne pour le traitement précoce de l'adrénoleucodystrophie,¹ une maladie neurodégénérative rare qui survient pendant l'enfance et qui peut entraîner une perte progressive irréversible de la fonction neurologique jusqu'au décès.^{2,3,4}

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une affection métabolique rare, liée au chromosome X, qui touche principalement les garçons.^{2,3,4} On estime que l'ALD est diagnostiquée chez un nouveau-né de sexe masculin sur 21 000 dans le monde.^{3,5} L'affection est due à des mutations du gène *ABCD1* qui perturbent 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 la glande surrénale et la substance blanche de l'encéphale et de la moelle épinière.³ Environ 40 % des garçons atteints d'ALD développeront une CALD, la forme la plus sévère de la maladie.³ La CALD est une maladie neurodégénérative évolutive et irréversible qui implique la destruction de la myéline, la gaine protectrice des neurones nécessaires à la cognition et au contrôle musculaire.^{4,6} Les symptômes de la CALD apparaissent généralement pendant l'enfance (âge médian de 7 ans).⁷ Le diagnostic précoce de la CALD est essentiel car l'effet du traitement varie selon l'état clinique de la maladie.^{8,9,10,11,12,13,14} Ainsi, le traitement doit être administré avant une progression trop importante de la maladie.



« Skysona est la première et seule thérapie génique en une seule administration à avoir été approuvée au sein de l'Union Européenne pour les patients atteints de CALD, une maladie neurodégénérative dévastatrice. Nous sommes très reconnaissants envers toutes les personnes impliquées dans cette annonce, des patients et leurs familles, à toutes les personnes impliquées dans les essais cliniques, les régulateurs, les associations de patients, ainsi que l'ensemble de l'équipe de bluebird bio, » a déclaré Andrew Obenshain, Président de Severe Genetic Diseases chez bluebird bio. « bluebird bio a été créée avec la mission de développer une thérapie génique pour recoder génétiquement l'adrénoleucodystrophie. L'annonce d'aujourd'hui représente plus de 20 ans de recherche et développement qui ont posé les bases et ont rendu possible les thérapies géniques actuelles. »

Skysona est une thérapie génique administrée en une seule fois pour traiter les causes primaires de la dégénérescence neurologique de la CALD. Elle utilise la transduction *ex vivo* avec le vecteur lentiviral Lenti-D (LVV) pour ajouter des copies fonctionnelles du gène ABCD1 dans les cellules souches hématopoïétiques (sanguines) du patient. L'ajout d'un gène ABCD1 fonctionnel permet aux patients de produire la protéine de l'adrénoleucodystrophie (ALDP) censée faciliter la dégradation des AGTLC. On s'attend à ce que la production de la protéine de l'adrénoleucodystrophie ainsi que l'efficacité de Skysona perdurent pendant toute la vie du patient. Le but de la thérapie est d'arrêter la progression de la CALD et ainsi que de préserver autant que possible la fonction neurologique, dont les fonctions motrices et la capacité de communication. Il est important de noter qu'avec Skysona, le don de CSH d'une autre personne n'est pas nécessaire.

Auparavant, le seul traitement disponible pour la CALD était la transplantation de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur, appelée allo-HSCT, associée à des complications sévères et une mortalité qui augmente pour les patients n'ayant pas de donneur apparenté.⁸ Il est estimé que plus de 80% des patients diagnostiqués avec une CALD n'ont pas de donneur apparenté.¹⁵

« La mise à disposition de ce traitement aux patients européens se fera par l'intermédiaire de centres de traitements dans quatre pays de l'Union européenne, qui pourront accueillir les patients d'autres pays, notamment européens sur la base de la Directive Européenne sur les soins transfrontaliers (CBHC) » a expliqué Frédéric Prince, Vice-Président et Program Lead de la thérapie génique eli-cel pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie chez bluebird bio. « Nous sommes particulièrement heureux d'avoir la possibilité de travailler avec l'Hôpital universitaire Robert-Debré de Paris dans ce cadre afin de faciliter l'accès des patients à ce traitement ».

Skysona a été examiné dans le cadre du programme PRIME (PRiority MEDicines) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) accordé en juillet 2018, après avoir reçu une désignation de Médicament Orphelin. L'autorisation de mise sur le marché est valide dans l'ensemble des 27 pays membre de l'Union Européenne, ainsi que la Norvège, le Liechtenstein et l'Islande.

###

Note aux éditeurs

Données en faveur du profil clinique de SKYSONA ALD-102 and ALD-104

L'autorisation de mise sur le marché de Skysona est étayée par les données d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase II/III Starbeam (ALD-102). La phase III de l'étude clinique ALD-104 (N=19 ; en octobre 2020) est en cours. Tous les patients ayant terminé l'étude ALD-102, plus les patients qui termineront une étude de phase III (ALD-104), sont invités à participer à une étude de suivi à long terme (LTF-304).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude pivot ALD-102 était la proportion de patients qui ne présentaient aucun des six Déficits Fonctionnels Majeurs (MFD), qui étaient en vie, qui ne recevaient pas de seconde allo-GCSH ou d'administration de cellules de secours et qui ne s'étaient pas retirés de l'étude ou n'avaient pas été perdus de vue au mois 24. À ce jour, 32 patients ont été traités par SKYSONA dans l'étude ALD-102 et 30/32 patients étaient évaluables pour le suivi à 24 mois dont 90 % (27/30) ont atteint le critère d'évaluation de survie sans MFD à 24 mois. Comme il a été précédemment rapporté, deux patients ont été retirés de l'étude par l'investigateur ; la maladie d'un autre patient a, quant à elle, évolué précocement et rapidement pendant l'étude entraînant des MFD, puis le décès.¹⁶

Dans l'étude ALD-102, 26 patients sur 28 ont conservé un score de fonction neurologique (NFS) inférieur ou égal à 1 jusqu'au mois 24, et 24 de ces patients ne présentaient aucune variation du NFS, ce qui montre une préservation de la fonction neurologique chez la majorité d'entre eux. Tous les patients ayant terminé l'étude ALD-102 ont été recrutés pour le suivi à long terme dans l'étude LTF-304.

SKYSONA a démontré une efficacité durable sans déficits fonctionnels majeurs (MFD) chez la majorité des patients (26/27, 96.3%) inscrit dans l'essai clinique LTF-304 restant en vie et sans déficits fonctionnels majeurs (MFD) jusqu'au dernier rendez-vous de suivi.

La durée médiane de suivi était de 3,2 années (38,59 mois ; min. : 13,4 ; max. : 82,7) et 14 patients ont atteints au moins leur cinquième année de visite de suivi. Un patient était inscrit à l'essai clinique LTF-304, mais a ensuite refusé le suivi.

Le schéma thérapeutique, comprenant mobilisation/aphérèse, conditionnement et perfusion de SKYSONA, avait un profil de sécurité/tolérance reflétant principalement les effets connus de la mobilisation/aphérèse et du conditionnement.

Les réactions indésirables attribuées à SKYSONA observées dans les essais cliniques incluent une cystite virale, une pancytopenie et des vomissements.

Aucune GVHD, aucun rejet ou échec de greffe, aucun décès lié à la greffe ni aucun cas de lentivirus répliquatif n'a été observé chez les 51 patients traités par SKYSONA dans les études cliniques (ALD-102/LTF-304 et ALD-104). En outre, aucune mutagenèse insertionnelle induite par le vecteur lentiviral ayant entraîné une oncogenèse, dont la myélodysplasie, la leucémie ou le lymphome, associée à SKYSONA n'a été signalée. Néanmoins, il existe un risque théorique de malignité après un traitement par SKYSONA.

Pour plus de détails, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

ALD-103

L'efficacité et la sécurité de l'allo-GCSH chez les patients atteints de CALD ont été analysées dans l'étude comparative concomitante ALD-103 (N=59) qui a évalué cette option thérapeutique chez les garçons de 17 ans ou moins atteints de CALD. Parmi les 59 patients, 27 d'entre eux correspondent à la population de l'essai clinique ALD-102 sur la base des caractéristiques de la maladie. Les participants de l'étude clinique ont ensuite été divisés entre ceux ayant reçu un allo-GCSH d'un donneur apparenté (N=10; ALD-103 efficacité de la population avec un donneur apparenté) et ceux ayant reçu un allo-GCSH à partir d'une source alternative de don, ex : pas un donneur apparenté (N=17; ALD-103 efficacité de la population sans donneur apparenté). La survie sans-MFD a été analysée chez 32 patients dans l'essai clinique ALD-102



(90% [95% CI: 73.5, 97.9]; 27/30 des patients évaluable) et comparée aux 17 patients traités avec un allo-GCSH d'un donneur apparenté dans ALD-103 (66.7% [95% CI: 29.9, 92.5]; 6/9 des patients évaluable).

La proportion des patients évaluable qui ont eu soit une GVHD aigu (\geq Grade II) ou chronique dans ALD-102 vs ALD-103 jusqu'au mois 24, a été de 0% contre 52%. Aucun patient n'est décédé suite à la greffe (MLG), à 100 jours ou 365 jours après la transplantation dans les essais cliniques ALD-102 et ALD-104. En comparaison, 2/59 (3.4%) des patients ont expérimenté une GVHD à 100 jours et 8/59 (13.6%) à 365 jours après la transplantation dans la population de l'étude ALD-103.

À propos de SKYSONA (évaldogène autotemcel, anciennement thérapie génique Lenti-D™)

Au sein de l'Union Européenne, Skysona est approuvé pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale (CALD) débutante chez les patients de moins de 18 ans présentant une mutation du gène ABCD1, et n'ayant pas de donneur de cellules souches hématopoïétiques (CSH) apparenté, issu de la fratrie, HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

Une autorisation de mise sur le marché de Skysona au Royaume-Uni est en cours d'examen par l'Agence Réglementaire des médicaments et des produits de santé (MHRA) du Royaume-Uni.

La fin du recrutement approche dans l'étude de phase III (ALD-104) conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de SKYSONA chez des patients atteints de CALD après un conditionnement myéloablatif par busulfan et fludarabine. Le recrutement en Europe est clôturé.

Le recrutement dans l'étude de phase II/III Starbeam (ALD-102) est terminé. Pour obtenir de plus amples informations sur nos études, consultez : clinicaltrials.gov.

bluebird bio mène également une étude de suivi à long terme de sécurité et d'efficacité (LTF-304) chez des patients ayant été traités par SKYSONA pour la CALD et ayant deux années de suivi dans des études dont bluebird bio est le promoteur. Si SKYSONA est approuvé par la CE, les patients recevant cette thérapie en Europe devraient être inclus dans un registre.

À propos du diagnostic précoce de la CALD

Le diagnostic précoce de la CALD est essentiel car le traitement doit être administré avant une progression trop importante de la maladie.^{8,9,10,11,12,13,14} administré. Le dépistage néonatal est donc un facteur clé du diagnostic précoce d'ALD et offre l'opportunité d'une mise en place rapide des traitements disponibles.^{17,18,19} Une fois le diagnostic d'ALD établi, des IRM régulières sont essentielles pour détecter les modifications de la substance blanche qui indiqueraient une progression vers la CALD.^{10,20} Il n'est pas possible, actuellement, de prévoir si une ALD évoluera en CALD. En l'absence de dépistage néonatal, une détection précoce des symptômes d'ALD est cruciale pour initier rapidement un traitement.⁸

Malheureusement, dans la plupart des pays de l'UE, il n'existe aucun programme de dépistage de l'ALD chez les nouveau-nés. Il est donc difficile de détecter les patients risquant de développer une CALD.

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 possède également des centres à Seattle, Wash. ; Durham, N.C. et Zug, Suisse. Pour plus d'informations, rendez-vous sur bluebirdbio.fr.

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

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

Media:

Olivier Clement, 07 64 47 24 07

oclement@apcoworldwide.com

###

¹ European Medicines Agency. Press release 21 May 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-children-rare-inherited-neurological-disease>. Last accessed 18 July 2021.

² Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain*. 1997;120:1485–508.

³ Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clin Pract Neurol*. 2007;3:140–51.

⁴ Musolino PL, Gong Y, Snyder JMT, et al. Brain endothelial dysfunction in cerebral adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2015;138:3206–20.

⁵ Bezman L, Moser AB, Raymond GV, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol*. 2001;49:512–7.

⁶ Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:4080–5.

⁷ Mallack EJ, Turk BR, Yan H, et al. MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines. *J Inher Metab Disease*. 2021;44:728–39.

⁸ Raymond GV, Aubourg P, Paker A, et al. Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleukodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:538–48.

⁹ Polgreen LE, Chahla S, Miller W, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1049–54.

¹⁰ Mahmood A, Raymond GV, Dubey P, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*. 2007;6:687–92.

¹¹ Miller WP, Rothman SM, Nascene D, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood*. 2011;118:1971–8.

¹² Kühl JS, Kupper J, Baque H, et al. Potential risks to stable long-term outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e180769.

¹³ van den Broek BTA, Page K, Paviglianiti A, et al. Early and late outcomes after cord blood transplantation for pediatric patients with inherited leukodystrophies. *Blood Adv*. 2018;2:49–60.

¹⁴ Boelens JJ, Chiesa R, Duncan C, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplant in patients with cerebral adrenoleukodystrophy vary by donor cell source, conditioning regimen, and stage of cerebral disease status. Presented at: 2020 Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [virtual]. August 29-September 1, 2020. Abstract O106.

- ¹⁵ Raymond GV, Aubourg P, Paker A, et al. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:538–48
- ¹⁶ Kühl S. ElivaldogeneAutotemcel (eli-cel, Lenti-D) Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy: Updated Results from the Phase 2/3 ALD-102 Study and First Report on Safety Outcomes from the Phase 3 ALD-104 Study. Oral presentation (Presidential Symposium). 47th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2021); Virtual Congress, 14 – 17 March 2021.
- ¹⁷ Kemper AR, Brosco J, Comeau AM, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: evidence summary and advisory committee recommendation. *Genet Med.* 2017;19:121–6.
- ¹⁸ Hubbard WC, Moser AB, Liu AC, 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;97:212–20.
- ¹⁹ Richmond PA, van der Kloet F, Vaz FM, et al. Multi-omic approach to identify phenotypic modifiers underlying cerebral demyelination in X-linked adrenoleukodystrophy. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:250.
- ²⁰ Melhem ER, Loes DJ, Georgiades CS, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:839–44.