EMBARGO JUSQU'AU 21 MAI 13 HEURES (UTC+2)

bluebird bio reçoit un avis positif du CHMP pour sa thérapie génique SKYSONA™ (élivaldogène autotemcel, Lenti-D™) pour les patients de moins de 18 ans atteints d'une forme cérébrale précoce de l'adrénoleucodystrophie (CALD)

SKYSONA est la première et la seule thérapie génique recommandée pour une autorisation de mise sur le marché pour les patients atteints de CALD, une maladie neurodégénérative évolutive

Les dernières données montrent que 90 % des patients (27/30) traités par SKYSONA dans l'étude clinique pivot ALD-102 répondaient au critère d'évaluation principal de survie sans déficits fonctionnels majeurs (MFD) après un suivi de deux ans

Les données de l'étude de suivi à long terme LTF-304 indiquent que SKYSONA continue de montrer un effet durable sur la survie sans MFD, le suivi le plus long étant de près de sept ans (82,7 mois)

Parmi les 51 patients traités à ce jour par SKYSONA dans les études cliniques, aucune maladie du greffon contre l'hôte (MGH), aucun échec ou rejet du greffon, ni aucune mortalité liée à la greffe (MLG) n'ont été rapportés

Paris, France, le 21 mai 2021 – bluebird bio, Inc. (Nasdaq: BLUE) annonce que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un avis favorable pour l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de SKYSONA™ (élivaldogène autotemcel, Lenti-D™), une thérapie génique administrée en une seule fois 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) géno-identique (HLA antigène leucocytaire humain compatible issu de la fratrie) disponible. Approuvée par la Commission européenne (CE), SKYSONA serait ainsi la première thérapie génique administrée en une seule fois autorisée pour traiter la CALD, une maladie neurodégénérative rare qui survient pendant l'enfance et peut entraîner une perte progressive irréversible de la fonction neurologique jusqu'au décès.

L'avis positif du CHMP sera ensuite examiné par la CE, qui a l'autorité d'accorder une autorisation de mise sur le marché pour SKYSONA dans l'Union européenne (UE). Un avis positif du CHMP représente l'une des dernières étapes avant que la CE décide d'autoriser ou non un nouveau médicament. Une décision finale de la CE pour SKYSONA est prévue à la fin du premier semestre 2021. SKYSONA n'est pour l'instant pas encore approuvé pour aucune indication, dans aucune zone géographique.

« *L'objectif du traitement par SKYSONA est de stabiliser la progression de la maladie chez les enfants atteints de CALD pour lesquels un donneur compatible issu de la fratrie n'est pas disponible, afin de prévenir tout déclin neurologique supplémentaire et d'améliorer la survie de ces jeunes patients* » explique Richard Colvin, M.D, Ph.D, Chief Medical Officer par intérim de bluebird bio. « *Cet avis positif du CHMP marque la première recommandation en faveur de l'autorisation réglementaire d'une thérapie génique pour la CALD et nous rapproche d'une option thérapeutique durable en administration unique, qui stabilise la maladie neurologique tout en réduisant le risque de complications immunitaires graves associées à l'allogreffe de cellules souches (allo-GCS), la seule option thérapeutique pour les enfants atteints de cette terrible maladie. Comme la communauté de l'ALD et les investigateurs cliniques, nous sommes tous optimistes : nous pourrons apporter de l'espoir aux patients atteints de cette pathologie redoutable.* »

EMBARGO JUSQU'AU 21 MAI 13 HEURES (UTC+2)

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une affection métabolique rare, liée à l'X, qui touche principalement les garçons ; on estime que l'ALD est diagnostiquée chez un nouveau-né de sexe masculin sur 21 000 dans le monde. 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. Environ 40 % des garçons atteints d'ALD développeront une CALD, la forme la plus sévère de la maladie. 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. Les symptômes de la CALD apparaissent généralement pendant l'enfance (âge médian de 7 ans).

« *Assister au déclin rapide et progressif des fonctions cognitives et physiques d'un enfant vivant avec la CALD est un déchirement pour les parents, les familles et les professionnels de santé. Avec une CALD, chaque jour compte vraiment, car la moitié des patients atteints de CALD qui ne reçoivent pas de traitement meurent dans les cinq ans suivant l'apparition des symptômes* »[1] précise Jean-Hugues Dalle, MD, PhD, Directeur du programme de greffe de CSH et de thérapie génique de l'Hôpital Robert Debré (groupe hospitalier universitaire AP-HP – Nord Université de Paris, France). « *En tant que médecin, je soutiens constamment mes confrères investigateurs pour améliorer le sort des enfants après un diagnostic de CALD, notamment grâce au développement d'une option thérapeutique approuvée comme SKYSONA.* »

« *Les familles concernées par l'ALD cérébrale (CALD) sont confrontées à un diagnostic sévère. Les symptômes qui apparaissent dès l'enfance entrainent une perte progressive d'autonomie et un déclin neurologique rapide. Il y a un besoin urgent de traitement. L'association ELA a montré la voie en investissant massivement dans la recherche sur l'ALD cérébrale depuis 1992. Nous soutenons toutes les initiatives qui, comme la thérapie génique, pourraient changer la vie des malades. Cette étape est une avancée très importante dans la prise en charge des patients atteints d'ALD cérébrale* » a déclaré Guy Alba, Président d'ELA International et fondateur de l'association ELA.

SKYSONA est un traitement expérimental administré en une seule fois qui 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. L'objectif du traitement par SKYSONA est de stabiliser la progression de la CALD et, par conséquent, 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.

En octobre 2020, l'EMA a accepté la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de bluebird bio pour sa thérapie génique expérimentale SKYSONA pour le traitement des patients atteints de CALD. SKYSONA a été accepté dans le programme PRIME (PRIority MEdicines) de l'EMA en juillet 2018, après avoir reçu une désignation comme Médicament Orphelin.

[1] Les taux de survie rapportés à cinq ans selon l'estimateur de Kaplan-Meier parmi les patients non traités sont de 55 % (à partir du diagnostic de CALD) et de 59 % (à partir de l'apparition des premiers symptômes cliniques)

Données en faveur du profil clinique de SKYSONA

L'avis positif du CHMP est étayé par les données d'efficacité et de sécurité de l'étude de phase II/III Starbeam (ALD-102). 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 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 atteignaient le critère d'évaluation de survie sans MFD à 24 mois. Comme 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.

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. La durée médiane de suivi était de 38,59 mois (min. : 13,4 ; max. : 82,7).

Le schéma thérapeutique, comprenant mobilisation/aphérèse, conditionnement et perfusion de SKYSONA, avait un profil de sécurité/tolérabilité 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 pancytopénie et des vomissements.

Aucune MGH, aucun rejet ou échec de greffe, aucun décès lié à la greffe ni de lentivirus réplicatif 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 pour résultat 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. Une expansion clonale entraînant une dominance clonale - sans preuve clinique de malignité - a été détectée chez certains patients traités par SKYSONA.

SKYSONA continue à être évalué dans l'étude de phase III ALD-104 et l'étude de suivi à long terme LTF-304. Si SKYSONA est approuvé par la CE, les patients recevant cette thérapie en Europe devraient être inclus dans le registre REG-502 Stargazer.

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

La Food and Drug Administration (FDA) américaine a accordé à SKYSONA le statut de médicament orphelin, la désignation de maladie pédiatrique rare et de thérapie innovante pour le traitement de la CALD. Bluebird bio prévoit actuellement de déposer une demande de licence de produit biologique (BLA) aux États-Unis vers le milieu de l'année 2021.

SKYSONA n'est pour l'instant approuvé pour aucune indication, dans aucune zone géographique.

EMBARGO JUSQU'AU 21 MAI 13 HEURES (UTC+2)

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 devrait être clôturé à la fin du mois de mai.

Le recrutement dans l'étude de phase II/III Starbeam (ALD-102) est terminé. Pour obtenir de plus amples informations sur nos études, consultez : **www.bluebirdbio.com/our-science/clinical-trials** or **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 le registre REG-502 Stargazer.

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. Les effets du traitement varient selon le stade clinique de la maladie. Le dépistage néonatal est un facteur clé du diagnostic précoce d'ALD et offre l'opportunité d'une mise en place rapide des traitements disponibles. Une fois le diagnostic d'ALD établi, des examens d'IRM réguliers sont essentiels pour détecter les modifications de la substance blanche qui indiquent une progression vers la CALD. Il n'est pas possible, actuellement, de savoir 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.

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 ce jour en Europe, seuls les Pays-Bas ont approuvé l'ajout de l'ALD au programme de dépistage des nouveau-nés.

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 19 États ainsi que dans le District de Columbia, représentant > 60 % des nouveau-nés aux États-Unis.

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.

EMBARGO JUSQU'AU 21 MAI 13 HEURES (UTC+2)

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.

Déclarations prospectives

Ce communiqué contient des « déclarations prospectives » entrant dans le cadre de la loi américaine Private Securities Litigation Reform Act de 1995, y compris des déclarations concernant les projets et attentes de l'entreprise pour les demandes d'homologation et l'autorisation d'eli-cel dans l'Union européenne et les États-Unis. Toutes les déclarations prospectives reposent sur les attentes actuelles de la direction pour les événements à venir et sont soumises à un certain nombre de risques et d'incertitudes pouvant entraîner une différence considérable et défavorable entre les résultats réels et ceux indiqués dans le présent document ou suggérés par de telles déclarations prospectives. Ces risques et incertitudes incluent, notamment : risques que les résultats d'efficacité et de sécurité pour eli-cel dans l'étude Starbeam observés à ce jour ne perdurent ou ne persistent pas ; les risques concernant les autorisations réglementaires potentielles futures d'eli-cel, notamment le risque que l'étude Starbeam soit insuffisante pour étayer les demandes d'homologation ou l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et dans l'UE, ou que l'EMA et/ou la FDA aient besoin de données ou d'informations supplémentaires au-delà des attentes actuelles, le risque que nos demandes d'autorisations réglementaires ne soient jamais déposées ou acceptées par les autorités réglementaires ou ne soient pas déposées ou acceptées par les autorités réglementaires dans les délais que nous attendons ; et le risque qu'eli-cel soit associé à une oncogenèse insertionnelle ou d'autres événements de sécurité impactant le profil bénéfices-risques du traitement. Pour une discussion sur les autres risques et incertitudes, et d'autres facteurs importants, susceptibles d'entraîner une différence entre nos résultats réels et ceux contenus dans les déclarations prospectives, consultez la section intitulée « Facteurs de risques » dans notre dernier formulaire 10-K, ainsi que les discussions sur les risques et incertitudes éventuels, et d'autres facteurs importants dans nos dépôts ultérieurs auprès de la commission boursière américaine (Securities and Exchange Commission). Toutes les informations fournies dans ce communiqué de presse reflètent les données à la date de publication de ce communiqué et bluebird bio ne s'engage pas à mettre à jour ces informations, sauf obligation légale.

Presse :
Camille Briquet, 07 76 15 73 85

cbriquet@apcoworldwide.com

Olivier Clement, 07 64 47 24 07

oclement@apcoworldwide.com

# # #