

1. Titre complet de la recherche biomédicale

Etude ouverte de Phase I/II évaluant la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique des béta-hémoglobinopathies (drépanocytose et béta-thalassémie majeure) par autogreffe de cellules souches CD34+ modifiées ex vivo avec un vecteur lentiviral beta-A-T87Q-globine (LentiGlobin BB305)

2. Titre abrégé et facilement compréhensible de la recherche

Essai clinique de Phase I/II évaluant la sécurité et l'efficacité du produit de thérapie génique LentiGlobin BB305 Drug Product dans le traitement de la drépanocytose sévère et la béta-thalassémie majeure.

3. Condition médicale ou pathologie étudiée

Les maladies génétiques de l'hémoglobine suivantes : la drépanocytose dans sa forme la plus sévère et la béta-thalassémie majeure.

4. Brève description facilement compréhensible de la recherche

L'essai clinique HGB-205 vise à évaluer le produit de thérapie génique LentiGlobin BB305 Drug Product pour le traitement des maladies génétiques de l'hémoglobine et en particulier la béta-thalassémie majeure et la drépanocytose dans sa forme la plus sévère.

Ces deux maladies rares sont dues à des mutations du gène de la β -globine. Dans la drépanocytose, le gène muté produit une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S. L'hémoglobine S forme des fibres de polymères dans les globules rouges, causant leur déformation et des occlusions aiguës des petits vaisseaux, ce qui entraîne des "crises vaso-occlusives" très douloureuses et des destructions tissulaires dans de nombreux organes. Une minorité de patients ont une forme particulièrement sévère avec une espérance de vie très limitée.

Dans la béta-thalassémie majeure, des mutations du gène béta-globine empêchent l'expression du gène, ce qui provoque une anémie profonde nécessitant des transfusions, de manière régulière et pour toute la vie, induisant une surcharge en fer potentiellement létale si un traitement spécifique à vie, permanent et pénible à supporter, n'est pas suivi d'une manière très stricte.

Le seul traitement curateur actuel de ces deux maladies est la greffe de cellules souches des cellules sanguines provenant d'un donneur parfaitement compatible. Malheureusement, peu de patients ont un tel donneur et ceux qui en ont un restent cependant à risque de rejet ou de réactions de la greffe dirigées contre les cellules du receveur.

L'essai clinique HGB-205 a pour objectifs d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique pour 7 patients ayant une forme sévère de drépanocytose ou une forme majeure de béta-thalassémie, âgés de 5 à 35 ans, sans donneur compatible disponible.

Les cellules de la moelle des patients seront prélevées sous anesthésie générale, ou bien les cellules sanguines périphériques mononuclées des patients seront collectées par aphérèse. Les cellules collectées seront ensuite purifiées et modifiées génétiquement à l'hôpital Necker à Paris avec le vecteur lentiviral LentiGlobin BB305 qui introduira un gène bêta-globine normal modifié ponctuellement afin d'inhiber la polymérisation de l'hémoglobine S et pour corriger l'anémie de la bêta-thalassémie majeure. Le vecteur utilisé pour le transfert du gène thérapeutique n'est pas un virus mais il contient de petites portions du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de façon à rendre plus efficace son transfert dans les cellules souches des patients. Ce vecteur est incapable de se multiplier. Ceci est vérifié par des méthodes très sensibles pour le vecteur lentiviral et pour les cellules génétiquement modifiées de chaque patient.

Les résultats des essais effectués chez les animaux atteints de ces maladies et dans les cellules humaines ont indiqué une efficacité de l'approche évaluée dans l'étude HGB-205. Trois patients ont déjà été traités avec une approche de thérapie génique *ex-vivo* très similaire dans l'étude de Phase I/II LG001 conduite par bluebird bio avec le vecteur lentiviral LentiGlobin HPV569. L'étude HGB-205 est considérée comme la suite de LG001. Un de ces patients atteint de bêta-thalassémie majeure n'a maintenant plus besoin de transfusion (Cavazzana-Calvo et al. 2010).

Les risques et complications possibles seront expliqués aux patients et aux parents de manière très détaillée avant la signature d'un "consentement éclairé".

Les cellules génétiquement modifiées des patients seront ré-administrées par voie intraveineuse après contrôles rigoureux. Les patients recevront un conditionnement pendant quelques jours avant cette autogreffe de façon à remplacer la moelle produisant des globules rouges malades par la moelle modifiée génétiquement produisant des globules rouges sains. Ce conditionnement est moins toxique que celui utilisé pour les greffes de cellules provenant d'un donneur. Les patients seront suivis régulièrement pendant 2 ans, puis de façon plus espacée pendant un total de 15 ans.

5. Liste des pays dans lesquels il est prévu d'inclure des personnes dans la recherche

France

6. Origine du financement de la recherche

Nom de l'organisme	bluebird bio Inc. avec sa filiale à 100% bluebird bio France
Pays	USA and France

7. Coordonnées du contact en France désigné par le promoteur pour toute question sur la recherche

Nom du promoteur	bluebird bio Inc. (avec sa filiale à 100% bluebird bio France)
Nom du contact	Thierry Rousselot
Adresse électronique du contact	Thierry.Rousselot@nuvisan.com
Autres informations sur le contact (N° de téléphone...)	+33 (0)1.45.15.41.03