



**Selon les données présentées au congrès virtuel de l'EHA 2021, le betibeglogene autotemcel (beti-cel), thérapie génique à administration unique pour la  $\beta$ -thalassémie, continue à se montrer efficace chez les patients pédiatriques et adultes de tous les génotypes**

*Les données de l'étude de suivi à long terme (LTF-303) qui inclut 51 patients traités par beti-cel, montrent que tous ceux ayant obtenu une indépendance transfusionnelle (IT)\*, l'ont conservée avec un suivi allant jusqu'à sept ans<sup>1</sup>*

*Dans les études de phase 3, 89 % (32/36) de tous les patients évaluable, tout génotype confondu, ont obtenu une IT et n'ont plus nécessité de transfusions, dont 91% (20/22) des patients pédiatriques ayant moins de 18 ans<sup>2,3</sup>*

*L'absence d'évènements indésirables liés au médicament plus de 2 ans après perfusion confirme que le profil de sécurité de beti-cel à long-terme est favorable<sup>1</sup>*

*Les niveaux de fer ont approché la normale tandis que les marqueurs d'hémolyse se sont normalisés, ce qui indique que la production de globules rouges sains est maintenue sans le concours de transfusions<sup>1,2</sup>*

**France, Paris** — 11 juin 2021 — [bluebird bio, Inc.](#) (Nasdaq: BLUE) présente aujourd'hui des données de plusieurs études sur la thérapie génique betibeglogene autotemcel (beti-cel) - (commercialisée sous le nom ZYNTEGLO™ dans l'UE, l'EEE et le R-U) chez les patients adultes, adolescents et pédiatriques atteints de  $\beta$ -thalassémie dépendante de la transfusion (TDT). Ces données ont été présentées pendant le congrès virtuel de l'EHA 2021, le 26e congrès annuel de l'association européenne d'hématologie, qui se déroule du 9 au 17 juin 2021.

*« Nos dernières données cliniques continuent à confirmer nos attentes, avec une indépendance transfusionnelle des patients qui maintiennent des taux d'hémoglobine élevés au fil des années,<sup>1</sup> »* explique Richard Colvin, M.D., Ph.D., VP, Chief Medical Officer de bluebird bio. *« La TDT est généralement diagnostiquée dans les deux premières années de vie, et les patients atteints de cette pathologie nécessitent des transfusions de sang régulières pendant toute leur vie, toutes les deux à quatre semaines pour la plupart.<sup>4,5,6,7</sup> »*

La TDT est une maladie génétique grave due à des mutations du gène  $\beta$ -globine qui entraîne une élimination ou une diminution significative de l'hémoglobine (Hb)<sup>8,9</sup>. Pour survivre, les patients atteints de TDT nécessitent des transfusions de sang chroniques pour conserver des taux d'hémoglobine adéquats.<sup>4,8,9</sup> Ces transfusions comportent un risque d'atteinte multi-organique progressive due à l'inévitable surcharge en fer qu'elles induisent.<sup>4,8,9,10</sup>

Beti-cel est une thérapie génique à administration unique qui ajoute des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène  $\beta$ -globine (gène  $\beta^{A-T87Q}$ -globine) dans les cellules souches hématopoïétiques (sanguines) du patient (CSH).<sup>11,12</sup> Lorsqu'un patient est porteur du gène  $\beta^{A-T87Q}$ -globine, il peut produire

---

\* L'indépendance transfusionnelle est définie par l'absence de nécessité de transfusions de globules rouges pendant au moins 12 mois tout en maintenant une hémoglobine moyenne pondérée d'au moins 9 g/dl.

l'HbA<sup>T87Q</sup>, une hémoglobine adulte dérivée de la thérapie génique, à des taux qui peuvent éliminer ou réduire de manière significative la nécessité des transfusions.<sup>11,12</sup>

Dans les études sur beti-cel, l'indépendance transfusionnelle est définie par l'absence de nécessité de transfusions de globules rouges pendant au moins 12 mois tout en maintenant une hémoglobine moyenne pondérée d'au moins 9 g/dl.<sup>1,2,3</sup>

« La plupart des patients que je suis, dont certains sont très jeunes, ont besoin de transfusions toutes les deux à quatre semaines pour survivre, » précise la Dr Evangelia Yannaki, directrice du Centre de thérapie génique et cellulaire, service d'hématologie, Hôpital George Papanicolaou, Thessalonique, Grèce. « Bien que les transfusions apportent des bénéfices, en dépendre de façon chronique entraîne des complications comme la surcharge en fer ce qui compromet la qualité de vie des patients.<sup>9,13,14,15</sup> Les données à long-terme sur beti-cel présentées au congrès de l'EHA sont particulièrement encourageantes, comme le démontre l'amélioration des marqueurs de la production de globules rouges et la réduction de la charge en fer. »

À la date du gel des données, le 9 mars 2021, 63 patients pédiatriques, adolescents et adultes, au total, dont 19 patients ayant au moins cinq ans de suivi, huit ayant au moins six ans de suivi et deux ayant jusqu'à sept ans de suivi, représentant tous les génotypes de la TDT, ont été traités par beti-cel dans les études de phase 1/2 HGB-204 (Northstar) et HGB-205, et les études de phase 3 HGB-207 (Northstar-2) et HGB-212 (Northstar-3).<sup>1</sup>

###

### Étude de suivi à long terme LTF-303

Après deux années de suivi dans les études de phase 1/2 et 3 (HGB-207, HGB-212), les patients traités par beti-cel ont été invités à participer à l'étude de suivi à long terme de 13 ans, LTF-303.<sup>1</sup> Au 9 mars 2021, 51 des 63 patients dans toutes les tranches d'âge et avec des génotypes recouvrant un large éventail de gravités de la TDT ont achevé les deux années de suivi dans l'étude initiale avaient été inclus dans l'étude LTF-303 (22 patients traités dans des études de phase 1/2, 29 patients traités dans des études de phase 3) avec un suivi médian post-perfusion de 44,2 mois (min-max : 22,9 – 86,5).<sup>1</sup>

Sur les 51 patients inclus dans LTF-303, l'indépendance transfusionnelle a été obtenue chez 40 patients : 15 patients sur 22 (68 %) traités dans des études de phase 1/2 et 25 patients sur 29 (86 %) traités dans des études de phase 3.<sup>1</sup> Tous les patients ont atteint l'IT dans les études mères et l'ont maintenu jusqu'au dernier suivi dans l'étude LTF-303.

À la date du gel des données, aucun patient ayant obtenu une indépendance transfusionnelle (IT) n'avait besoin de transfusions pendant toute la durée du suivi (n=40). Les patients des études de phase 1/2 ont une durée médiane d'IT durable de 57,1 mois (min-max : 15,8 – 84,1) et les patients des études de phase 3 ont une durée médiane d'IT durable de 26,3 mois (min-max : 13,1 – 39,4).<sup>1</sup>

Le taux d'hémoglobine (Hb) moyen pondéré chez les patients ayant obtenu une IT a atteint des niveaux normaux ou proches de la normale dans les études de phase 1/2 (10,3 ; min-max : 9,1 – 13,2) et chez les patients de la phase 3 (11,8 g/dl ; min-max : 9,35 – 13,7).<sup>1</sup>

La concentration hépatique en fer (CHF) après la perfusion des patients ayant obtenu une IT a diminué jusqu'à approcher des niveaux normaux au fil du temps, particulièrement chez les patients présentant des taux de fer élevés au moment de l'inclusion. Les patients présentant une surcharge grave en fer (CHF > 15 mg/g, n=5) et une surcharge significative en fer (CHF ≥ 7 – 15 mg/g, n=14) à l'inclusion, avaient des réductions médianes respectives de 59 % et 37 % entre le niveau mesuré à l'inclusion et celui du mois 48. Au 48<sup>ème</sup> mois, les évaluations étaient disponibles pour 2/5 et 6/14 patients.<sup>1</sup>

Avant la perfusion de beti-cel, tous les patients étaient sous traitements chélateurs du fer, nécessaires pour réduire l'excès de fer dû aux transfusions de sang chroniques.<sup>1</sup> Sur les 40 patients ayant obtenu une IT après le traitement par beti-cel, 70 % (28/40) ont repris un traitement chélateur du fer après la perfusion de beti-cel et la majorité (61 %, 17/28) d'entre eux ont depuis arrêté ce traitement ; 28 % (11/40) ont pu avoir une phlébotomie (saignée), qui est la méthode privilégiée pour la réduction du taux de fer.<sup>1</sup> Parmi les 11 patients qui pouvaient recevoir une phlébotomie, 10 patients ont pu s'en dispenser pendant au moins sept mois ; en l'absence de transfusions, leur Hb totale à la dernière visite allait de 10,5 à 14,0 g/dl.<sup>1</sup>

Aucun décès ni lentivirus compétent pour la réplication n'a été observé. Aucun évènement d'oncogénèse ni aucune malignité n'a été signalée chez les patients inscrits au LTF-303.<sup>1</sup>

Aucun EI associé au traitement n'a été rapporté dans les données de suivi à long-termes.<sup>1</sup> Des EI graves ont été rapportés pendant l'étude LTF-303, non associés à beti-cel, notamment une insuffisance gonadotrope, une grossesse ectopique, un épaississement/polype de la paroi de la vésicule biliaire, une bactériémie, une neutropénie, une cholélithiase, une acidocétose diabétique, une embolie pulmonaire, un décès fœtal (par fausse-couche) et un trouble dépressif caractérisé.

### Études de phase 3 Northstar-2 et Northstar-3

Au 9 mars 2021, 41 patients avaient été traités dans les études de phase 3 HBG-207 (Northstar-2 ; n=23 ; suivi médian de 24,3 mois [min-max : 13,0 – 27,5]) et HGB-212 (Northstar-3 ; n=18 ; suivi médian de 23 mois [min-max : 4,1 – 26,8]).<sup>2</sup>

Après un traitement par beti-cel, 89 % (32/36) des patients évaluable de tout âge ou génotype dans les deux études de phase 3, ont obtenu une indépendance transfusionnelle (IT). À la date du gel des données, cette indépendance transfusionnelle perdurait depuis un délai médian de 25 mois (min-max : 12,5 – 38,5), avec des taux d'hémoglobine totale dont la médiane de la moyenne pondérée est de 11,6 g/dl durant l'IT (min-max : 9,3 – 13,7 g/dl).<sup>2</sup>

L'hémoglobine médiane dérivée de la thérapie génique (HbA<sup>T87Q</sup>) était stable environ six mois après la perfusion : 8,8 g/dl au mois 6 (n=33), 9,2 g/dl au mois 9 (n=34), 8,7 g/dl au mois 12 (n=36), 9,3 g/dl au mois 18 (n=29) et 8,9 g/dl au mois 24 (n=26).<sup>2</sup>

Dans les analyses exploratoires, les biomarqueurs de l'érythropoïèse inefficace tendaient vers la normale au fil du temps chez les patients ayant obtenu une IT, ce qui valide le potentiel de beti-cel comme traitement des causes de la TDT ; de plus les marqueurs de l'hémolyse sont normaux chez les patients ayant obtenu une IT.<sup>2</sup>

Le traitement comprenant la mobilisation/l'aphérèse, le conditionnement et la perfusion de beti-cel a un profil de tolérance cohérent avec les effets connus de la mobilisation avec le G-CSF et le plerixafor, et une myéloablation avec une monothérapie de busulfan.<sup>2</sup>

Une hépatopathie veino-occlusive de grade  $\geq 3$  chez trois patients a été attribuée au conditionnement par busulfan et résolue par le recours au défibrotide.<sup>2</sup> Un patient a développé une insuffisance cardiaque congestive (ICC) grave de grade 3 non liée au produit médicamenteux, qui est descendue au grade 1 à 5 mois et s'est résolue à 12 mois.<sup>2</sup>

Les effets indésirables considérés comme liés ou possiblement liés au produit médicamenteux incluaient la thrombopénie (n=3), la douleur abdominale (n=3), la leucopénie (n=1), la neutropénie (n=1), les douleurs des extrémités (n=1), la tachycardie (n=1) et une pathologie auto-immune (n=1).<sup>2</sup>

Les EI de grade  $\geq 3$  non hématologiques post-perfusion de  $\geq 3$  patients dans l'une ou l'autre étude non imputables à beti-cel, incluaient l'inflammation oropharyngée (n=29), la neutropénie fébrile (n=20), l'épistaxis (n=8), la perte d'appétit (n=6), la pyrexie (n=5), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (n=5) et l'hépatopathie veino-occlusive (n=3).<sup>2</sup> Il n'y a eu aucun décès, aucun échec de greffe, aucune maladie du greffon contre l'hôte, et aucun cas de lentivirus compétent pour la réplication, d'oncogénèse insertionnelle, de prédominance clonale ou de malignité.<sup>2</sup>

### **Patients pédiatriques dans les études de phase 3**

Au 9 mars 2021, 27 patients (< 12 ans : n=16 ;  $\geq 12$  à < 18 ans : n=11) étaient traités dans les études de phase 3 HGB-207 (Northstar-2) et HGB-212 (Northstar-3) et disposaient d'une durée médiane de suivi de 25,5 mois (min-max : 4,1 – 41,5 mois).<sup>3</sup>

Après le traitement par beti-cel, 91 % (20/22) des patients évaluables de moins de 18 ans, âgé de 4 à 17, dont 10 patients de moins de 12 ans, ont obtenu une IT.<sup>3</sup> Ces patients sont restés en IT tout au long de leur suivi avec des taux d'Hb dont la médiane de la moyenne pondérée était de : 10,0 g/dl chez les patients de moins de 12 ans (n=10) et 11,7 g/dl chez les patients de 12 à 18 ans (n=10).<sup>3</sup>

Le score médian de départ des 18 patients qui ont atteint l'IT était de 79,90 (intervalle, 47,83-97,83 ; n=18) sur le PedsQL-4.0 ; les enfants en bonne santé atteignent des scores d'environ 84.<sup>3</sup> À 24 mois, l'amélioration de la qualité de vie était environ trois fois plus élevée que la différence minimale cliniquement pertinente (MCMD), un changement entre 4,30 et 4,83 points mesurée par le PedsQL-4.0.<sup>3</sup> Les améliorations étaient plus prononcées chez les patients dont les scores étaient plus sévères au départ, montrant des améliorations plus de cinq fois supérieures à la MCMD.<sup>3</sup>

Les EI associés aux médicaments chez les patients pédiatriques pendant les essais HGB-207 et HGB-212 qui ont été considérés comme liés ou possiblement liés à beti-cel étaient non graves et incluaient une tachycardie (grade 1, n=1), la douleur abdominale (grade 1, n=2) le jour de la perfusion et une thrombopénie de grade 3 chez un patient après la perfusion.<sup>3</sup>

Aucun décès, aucune GVHD, aucun échec de la greffe et aucun cas de lentivirus compétent pour la réplication ou d'oncogénèse par mutagenèse insertionnelle n'a été observé. Aucune prédominance clonale n'a été observée.<sup>3</sup>

Une hépatopathie veino-occlusive de grade 4 a été observée chez deux patients (âgés de  $\geq 12$  à  $< 18$  ans) et un événement de grade 2 est survenu chez un patient âgé de  $< 12$  ans ; tous les événements ont été résolus après traitement par défibrotide.<sup>3</sup>

Les EI de grade  $\geq 3$  non hématologiques post-perfusion observés chez  $\geq 2$  patients de  $< 18$  ans (n=27) non reliés à beti-cel, incluaient : stomatite (n=15), neutropénie fébrile (n=15), épistaxis (n=6), perte d'appétit (n=5), augmentation de l'alanine aminotransférase (n=3), hypoxie (n=3), pyrexie (n=3), inflammation pharyngée (n=3), inflammation des muqueuses (n=3), maladie veino-occlusive (n=2) et dyspepsie (n=2).<sup>3</sup>

Les présentations sont à présent disponibles sur demande sur le [site Web](#) de la conférence de l'EHA 2021 :

**Présentation orale [S257] : Thérapie génique par betibeglogene autotemcel pour le traitement de la  $\beta$ -thalassémie avec dépendance transfusionnelle : actualisation des résultats d'efficacité et de tolérance à long terme**

**Autrice présentatrice** : Dre Evangelia Yannaki, directrice du Centre de thérapie génique et cellulaire, service d'hématologie, Hôpital George Papanicolaou, Thessalonique, Grèce

**Titre de la session** : Immunothérapie cellulaire et thérapie génique – clinique

**Date et heure** : Disponible sur demande, vendredi 11 juin, 9h00 CET/15h00 EDT ; Séance de questions-réponses en direct

**Présentation orale [S266] : Betibeglogene autotemcel chez les patients atteints de  $\beta$ -thalassémie avec dépendance transfusionnelle : actualisation des résultats des études HGB-207 (Northstar-2) et HGB-212 (Northstar-3)**

**Auteur présentateur** : Professeur Franco Locatelli, directeur du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italie

**Titre de la session** : Actualiser les traitements des thalassémies

**Date et heure** : Disponible sur demande, vendredi 11 juin, 9h00 CET/15h00 EDT ; Séance de questions-réponses en direct

**ePoster [EP1301] : Résultats intermédiaires de la thérapie génique par betibeglogene autotemcel chez des patients pédiatriques atteints de  $\beta$ -thalassémie avec dépendance transfusionnelle (TDT) traités dans les études de phase 3 Northstar-2 (HGB-207) et Northstar-3 (HGB-212)**

**Auteur présentateur** : Dr Andreas E. Kulozik, président du service d'oncologie, hématologie et immunologie pédiatriques, et directeur du Hopp Children's Cancer Center, University of Heidelberg, Heidelberg, Allemagne

**À propos du betibeglogene autotemcel (beti-cel)**

Le betibeglogene autotemcel (beti-cel) est une thérapie génique à administration unique qui ajoute des copies fonctionnelles d'une forme modifiée du gène codant pour la  $\beta$ -globine (gène de la  $\beta^{A-T87Q}$ -globine) dans les propres cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient.<sup>11,12</sup> Lorsqu'un patient est porteur du gène  $\beta^{A-T87Q}$ -globine, il peut produire l'HbA<sup>T87Q</sup>, une hémoglobine (Hb) adulte dérivée de la thérapie génique, à des taux qui peuvent éliminer ou réduire de manière significative la nécessité des transfusions.<sup>11,12</sup> Dans les études sur beti-cel, l'indépendance transfusionnelle (IT) est définie par l'absence de nécessité de transfusions de globules rouges pendant au moins 12 mois tout en maintenant une hémoglobine moyenne pondérée d'au moins 9 g/dl.<sup>1,2,3</sup>



La Commission européenne a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) à beti-cel, commercialisé sous le nom de thérapie génique ZYNTEGLO™, pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints de TDT qui n'ont pas de génotype  $\beta^0/\beta^0$ , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.<sup>16</sup> Les événements indésirables (EI) non graves observés au cours des études cliniques attribués à beti-cel étaient les suivants : douleurs abdominales, thrombopénie, leucopénie, neutropénie, bouffées vasomotrices, dyspnée, douleur au niveau des extrémités, tachycardie et douleur thoracique d'origine non cardiaque. Un événement indésirable grave (EIG) de thrombopénie a été considéré comme potentiellement lié à beti-cel.<sup>16</sup>

D'autres EI observés dans les études cliniques étaient cohérents avec les effets secondaires connus du prélèvement des CSH et de la myéloablation par busulfan, notamment des EIG de maladie veino-occlusive.<sup>16</sup> Pour plus de détails, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).<sup>11</sup>

Le 28 avril 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a renouvelé l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du beti-cel. L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de beti-cel est valide dans les 27 États membres de l'UE ainsi qu'au Royaume-Uni, en Islande, au Liechtenstein et en Norvège.<sup>16</sup> En novembre 2020, bluebird bio a envoyé à l'EMA une demande de second renouvellement de l'AMMc. Cette procédure est actuellement en attente des résultats de la revue de sécurité de ZYNTEGLO par le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA. L'AMMc est valide pendant l'examen de la demande de renouvellement.<sup>16</sup>

La FDA a accordé à beti-cel le statut de médicament orphelin et la désignation Breakthrough Therapy pour le traitement du TDT.<sup>16</sup>

bluebird bio est en train de compléter la soumission de sa demande de licence biologique (BLA) à la FDA pour beti-cel à la mi-2021.<sup>16</sup> Cette soumission devrait inclure les adultes, les adolescents et les enfants atteints de  $\beta$ -thalassémie transfusionnelle, tous génotypes confondus (y compris les génotypes non- $\beta^0/\beta^0$  et les génotypes  $\beta^0/\beta^0$ ).<sup>16</sup> Beti-cel n'est pas approuvé aux États-Unis.<sup>16</sup>

Beti-cel est toujours évalué dans les études en cours de phase 3 Northstar-2 (HGB-207) et Northstar-3 (HGB-212).<sup>16</sup> bluebird bio mène une étude de suivi de la sécurité d'emploi et de l'efficacité à long terme (LTF-303) chez les personnes ayant participé aux études cliniques financées par bluebird bio sur beti-cel.<sup>16</sup>

## **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 possède également des centres à Seattle, Wash. ; Durham, N.C. et Zug, Suisse. Pour plus d'informations, rendez-vous sur [bluebirdbio.fr](http://bluebirdbio.fr).

ZYNTEGLO, beti-cel, et bluebird bio sont des marques déposées de bluebird bio, Inc.

**Presse :**

Camille Briquet, 07 76 15 73 85  
[cbriquet@apcoworldwide.com](mailto:cbriquet@apcoworldwide.com)

Olivier Clement, 07 64 47 24 07  
[oclement@apcoworldwide.com](mailto:oclement@apcoworldwide.com)

###

---

<sup>1</sup> Yannaki E. Betibeglogene autotemcel Gene Therapy for the Treatment of Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia: Updated Long-Term Efficacy and Safety Results. Oral presentation; Abstract S257. 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Hematology Association (EHA 2021); Virtual Congress, 9 – 17 June 2021.

<sup>2</sup> Locatelli F. Betibeglogene autotemcel in Patients With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia: Updated Results From HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3). Oral presentation. 26<sup>th</sup> Annual Congress of the European Hematology Association (EHA 2021); Virtual Congress, 9 – 17 June 2021.

<sup>3</sup> Kulozik A. Interim results of betibeglogene autotemcel gene therapy in paediatric patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) treated in the Phase 3 Northstar-2 (HGB-207) and Northstar-3 (HGB-212) studies. Poster. 26<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Hematology Association (EHA 2021); Virtual Congress, 9 – 17 June 2021.

<sup>4</sup> Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al. Guidelines for the management of transfusion-dependent thalassaemia [TDT]. 3<sup>rd</sup> ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2014.

<sup>5</sup> Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, et al. Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2013;130:64–73.

<sup>6</sup> Yardumian A, Telfer P, Shah F, et al. United Kingdom Thalassaemia Society standards for the clinical care of children and adults with thalassaemia in the UK. 3<sup>rd</sup> ed. United Kingdom Thalassaemia Society; 2016.

<sup>7</sup> Vichinsky E, Levine L, et al. Standards of care guidelines for thalassemia. Oakland, CA: Children's Hospital & Research Center Oakland; 2012.

<sup>8</sup> Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010;12:61–76.

<sup>9</sup> Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J RareDis.* 2010;5:11.

---

<sup>10</sup> Tubman VN, Fung EB, Vogiatzi M, et al. Guidelines for the Standard Monitoring of Patients With Thalassemia: Report of the Thalassemia Longitudinal Cohort. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37:e162–9.

<sup>11</sup> Zynteglo (betibelogene autotemcel) Summary of Product Characteristics; 2020.

<sup>12</sup> European Medicines Agency. Zynteglo. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>. November, 2019. Accessed June 2021.

<sup>13</sup> Angelucci E, Muretto P, Nicolucci A, et al. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood*. 2002;100:17–21.

<sup>14</sup> Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000;110:971–7.

<sup>15</sup> Sobota A, Yamashita R, Xu Y, et al. Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the Thalassemia Longitudinal Cohort to reported literature and the US norms. *Am J Hematol*. 2011;86:92–5.

<sup>16</sup> bluebird bio press release, 7 June 2021. bluebird bio Announces the Lifting of FDA Clinical Hold for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia Studies. Available at: <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-announces-lifting-fda-clinical-hold-sickle-cell>. Last accessed June 2021.