



bluebird bio präsentiert Daten aus der Phase-1/2-Studie HGB-206 Gruppe C, die zeigen, dass die LentiGlobin®-Gentherapie sechs Monate nach Behandlung der Sichelzellerkrankung (SCD) zu einem sichelfreien Hämoglobinanteil von 40 % und mehr am Gesamthämoglobin führt¹

Keine Anzeichen eines akuten Thoraxsyndroms (ATS) oder einer schweren vaso-okklusiven Krise (VOC) bis zu 21 Monate nach der LentiGlobin-Behandlung bei Patienten der Gruppe C.¹

ZUG, Schweiz – 8. Dezember 2019 – bluebird bio, GmbH. (Nasdaq: BLUE) gab heute auf dem 61. Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) in Orlando, Florida, USA, jüngste Ergebnisse der klinischen Phase-1/2-Studie HGB-206 Gruppe C ihrer LentiGlobin-Gentherapie für die Behandlung von Patienten mit einer SCD bekannt.¹

„Beim ASH zeigen wir weitere wichtige Daten unserer klinischen Studien mit LentiGlobin bei der Sichelzellerkrankung bei 26 behandelten Patienten mit bis zu vier Jahren Nachbeobachtungszeit“, sagte David Davidson, M.D., Chief Medical Officer, bluebird bio. „Wir beobachten weiterhin, dass Patienten der Behandlungsgruppe C hohe Werte des von der Gentherapie stammendem *anti-sichel* Hämoglobins, HbA^{T87Q}, produzieren. Dieses trägt bei Patienten mit einer Nachbeobachtung von sechs oder mehr Monaten zu mindestens 40% des Gesamthämoglobins bei. Explorative Untersuchungen zeigen, dass HbA^{T87Q} in den meisten roten Blutzellen der behandelten Patienten nachweisbar ist. Die stabile Produktion von HbA^{T87Q} führte zu einer wesentlichen Reduktion des Sichelzellerhämoglobins (HbS) und ebenfalls zu einer Verbesserung von Zeichen der Hämolyse. Am wichtigsten ist, dass Patienten der Gruppe C nach der Therapie mit LentiGlobin bei der SCD keine weiteren Episoden von ATS oder schweren VOC hatten.“

Die SCD ist eine schwere, fortschreitende und beeinträchtigende genetische Erkrankung, die durch eine Mutation im β -Globin-Gen verursacht wird. Diese bewirkt die Produktion von abnormem HbS, wodurch sich rote Blutkörperchen (RBCs) sichelförmig ausbilden und brüchig werden, was zu einer chronischen hämolytischen Anämie, Vaskulopathie und schmerzhaften VOCs führt.^{2,3,4,5,6} Für Erwachsene und Kinder mit SCD kann dies unvorhersehbare und schmerzhaftes Episoden aufgrund von Gefäßverschlüssen sowie andere akute Komplikationen wie ATS, Schlaganfall sowie Infektionen bedeuten, die bei diesen Patienten zum vorzeitigen Tod beitragen können.^{5,7,8}

Zum 26. August 2019 waren 17 der 49 SCD-Patienten, die an der laufenden Open-Label Phase-1/2-Studie HGB-206 teilnehmen, mit der LentiGlobin-Gentherapie behandelt. Die längste Nachbeobachtungszeit betrug 21 Monate.¹ Bei 12 der 17 behandelten Patienten der Gruppe C hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine mindestens sechsmontatige Nachbeobachtung stattgefunden.¹ Bei diesen Patienten lag der Medianwert des gentherapeutisch gewonnenen „anti-sichel“ Hämoglobins HbA^{T87Q} bei mindestens 40% des Gesamthämoglobins¹ und die bei der jeweils letzten Visite ermittelten Gesamthämoglobin-Werte lagen zwischen 9,3-15,2 g/dL, die HbA^{T87Q}-Werte zwischen 2,7-9,0 g/dL. Keiner der Patienten benötigte nach der Behandlung weitere regelmäßige RBC-Transfusionen.¹

Die anhaltende Wirkung von gentherapeutisch gewonnenem Hämoglobin bei Patienten der Gruppe C führte zu einem Rückgang des HbS, das sich dem Wert von Menschen annäherte, die nur ein Gen der

Sichelzellkrankheit tragen. Dies deutet darauf hin, dass die LentiGlobin-Behandlung zur Verbesserung der biologischen Merkmale der Erkrankung führt.^{2,9}

Bei neun von zwölf Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens sechs Monaten, bei denen in den zwei Jahren vor der Behandlung vier oder mehr VOC oder ATS aufgetreten waren, wurde im Zeitraum bis zu 21 Monate nach der Behandlung eine mittlere annualisierte Häufigkeit von null VOC oder ATS berichtet.¹

Die Ergebnisse der Gruppe C wurden durch Ergebnisse aus explorativen Untersuchungen bekräftigt, in denen der Zusammenhang zwischen den Merkmalen von LentiGlobin und der RBC-Physiologie bewertet wurde.¹⁰ Im Zuge der Untersuchungen an Proben aus einer Teilmenge der Patienten der Gruppen A, B und C in HGB-206 wurde sechs Monate nach der Behandlung in durchschnittlich 80 % oder mehr der RBCs von Patienten HbA^{T87Q} nachgewiesen.¹⁰ Dies deutet auf eine panzelluläre Verteilung von HbA^{T87Q} hin, die für die krankheitsmodifizierende Wirkung von LentiGlobin zur Behandlung der SCD als entscheidend angesehen wird.¹⁰

Zum Stichtag der Datenerhebung zeigen die Sicherheitsdaten der Gruppe C in HGB-206 die bekannten Nebenwirkungen der zugrundeliegenden SCD, der Apherese von hämatopoetischen Stammzellen (HSZ) und der myeloablativen Konditionierung, was schwere Fälle von Übelkeit und Erbrechen einschließt, die jeweils 11,8 % der Patienten betrafen.¹ Eine milde, nicht schwerwiegende Nebenwirkung in Form von Hitzewallungen wurde erfasst, die laut Prüfarzt möglicherweise auf LentiGlobin zurückzuführen sein könnte.¹¹

Informationen über LentiGlobin zur Behandlung der Sichelzellkrankheit

LentiGlobin ist eine Gentherapie, die als potenzielle Behandlung der SCD untersucht wird. Das klinische Entwicklungsprogramm von bluebird bio für LentiGlobin für die Behandlung der SCD beinhaltet die laufende Phase-1/2-Studie HGB-206.

LentiGlobin zur Behandlung der SCD schleust funktionelle Kopien einer modifizierten Form des β -Globin-Gens (β^{A-T87Q} -Globin-Gen) in die HSZ eines Patienten ein.¹² Sobald die Patienten über das β^{A-T87Q} -Globin-Gen verfügen, haben sie das Potenzial, funktionelle RBC herzustellen, mit dem Ziel, sichelförmige RBC, Hämolyse und weitere Komplikationen zu reduzieren.²

LentiGlobin erhielt von der Europäischen Kommission die Bezeichnung „Orphan Medicinal Product“ für die Behandlung der SCD.

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erteilte LentiGlobin zur Behandlung der SCD den Status „Orphan Drug“ sowie die Bezeichnung „Regenerative Medicine Advanced Therapy“.

bluebird bio führt eine langfristige Sicherheits- und Wirksamkeits-Folgestudie (LTF-303) für Menschen durch, die an von bluebird bio geförderten klinischen Studien mit LentiGlobin zur Behandlung der SCD teilgenommen haben. Weitere Informationen erhalten Sie bei clinicaltrials.gov unter Verwendung des Identifikators NCT02633943 for LTF-303.

Über bluebird bio, Inc.

bluebird bio ist wegweisend im Bereich der Gentherapie.

Wir entwickeln Gentherapien für schwerwiegende genetische Erkrankungen und Krebs. Unser Hauptsitz ist in Cambridge, Massachusetts, USA. Unser Ziel ist es, dass Menschen mit potenziell lebensbedrohlichen

Erkrankungen und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten ein erfülltes Leben führen können. Neben unserer wissenschaftlichen Arbeit in den Laboren suchen wir auch neue Wege in der Gesundheitsversorgung, um im Sinne der Patienten Lösungen zu schaffen. Wir möchten Zugang zu Therapien, Transparenz und Aufklärung schaffen, um zugelassene Gentherapien für all diejenigen verfügbar zu machen, die davon profitieren können.

Für bluebird bio steht der Mensch an erster Stelle. Wir setzen unsere Sorgfalt und Expertise dafür ein, um die zerebrale Adrenoleukodystrophie (CALD), Sichelzellkrankheit (SCD), β -Thalassämie und das multiple Myelom unter Verwendung von drei Gentherapietechnologien zu erforschen: Gen-Addition, Zelltherapie und (megaTAL-aktivierte) Gen-Editierung.

bluebird bios europäischer Hauptsitz befindet sich in Zug, Schweiz. Die deutsche Niederlassung ist in München. Daneben hat bluebird bio zusätzliche Niederlassungen in Europa (Frankreich, Italien, Großbritannien und den Niederlanden) sowie in den USA.

Zynteglo, LentiGlobin und Lenti-D sind Marken von bluebird bio.

Investoren:

Elizabeth Pingpank, +1-617-914-8736
epingpank@bluebirdbio.com

oder

Presse:

Åsa Josefsson, +41-79-679-1217
ajosefsson@bluebirdbio.com

Referenzen

¹ Kanter J, Tisdale J, Mapara M, *et al.* Resolution of Sickle Cell Disease Manifestations in Patients Treated with LentiGlobin Gene Therapy: Updated Results from the Phase 1/2 HGB-206 Group C Study. Poster presentation (Abstract #990). 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; 2019 Dec 7-10; Orlando, Florida, USA.

² Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, *et al.* Sickle cell disease. *Lancet.* 2017;390:311-323.

³ Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376:2018-2031.

⁴ Bender MA. Sickle Cell Disease. 15. Sep. 2003 [Aktualisiert 17. Aug. 2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, Herausgeber. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Zu beziehen bei: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.

⁵ Kato GJ, Piel FB, Reid CD, *et al.* Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:18010.

⁶ Li X, Dao M, Lykotrafitis G, *et al.* Biomechanics and biorheology of red blood cells in sickle cell anemia. *J Biomech.* 2017;50:34-41.

⁷ Chaturvedi S, Ghafari DL, Jordan N, *et al.* Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol.* 2018;93:1153–1160.

-
- ⁸ Powars D, Chan L, Hiti A, et al. Outcome of Sickle Cell Anemia: A 4-Decade Observational Study of 1056 Patients. *Medicine*. 2005;84:363-376.
- ⁹ Shaeffer J, Kingston R, McDonald M, et al. Competition of normal beta chains and sickle haemoglobin beta chains for alpha chains as a post-translational control mechanism. *Nature*. 1978; 276(5688):631-3.
- ¹⁰ Bonner M, Kanter J, Macari E, et al. The Relationships Between Target Gene Transduction, Engraftment of HSCs and RBC Physiology in Sickle Cell Disease Gene Therapy. Oral presentation (Abstract #206). 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; 2019 Dec 7-10; Orlando, Florida, USA.
- ¹¹ Walters MC, Tisdale JF, Kwiatkowski JL, et al. Exploring the Drivers of Potential Clinical Benefit in Initial Patients Treated in the HGB-206 Study of LentiGlobin for Sickle Cell Disease (SCD) Gene Therapy. Poster presentation (Abstract #2061). 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; 2019 Dec 7-10; Orlando, Florida, USA.
- ¹² Negre O, Eggimann AV, Beuzard Y, et al. Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum Gene Ther*. 2016;27(2):148-165.