



bluebird bio präsentiert auf dem ASH-Jahreskongress neue Daten zur Gentherapie LentiGlobin®, die die langfristige Transfusionsunabhängigkeit* und Sicherheit bei der Behandlung von β -Thalassämie genotypübergreifend belegen^{1,2,3}

Langzeitergebnisse der abgeschlossenen Phase-1/2 Northstar-Studie belegen eine dauerhafte Transfusionsunabhängigkeit (transfusion independence, TI) von über vier Jahren, stabile Gesamthämoglobinwerte (Hb) und reduzierte Eisenkonzentrationen¹

90% (9/10) der bisher auswertbaren Patienten erreichten TI in der laufenden Phase-3 Northstar-2-Studie mit gewichteten mittleren Gesamthämoglobinwerten von 12,2 g/dL und verbesserten Markern für die Produktion von gesunden roten Blutkörperchen²

100% (2/2) der bisher auswertbaren Patienten erreichten TI in der laufenden Phase-3 Northstar-3-Studie³

ZUG, Schweiz – 9. Dezember 2019 – bluebird bio, GmbH. (Nasdaq: BLUE) gab auf dem 61. Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) in Orlando, Florida, USA, aktuelle Langzeitergebnisse der abgeschlossenen Phase-1/2 Northstar-Studie (HGB-204) sowie neue Daten aus den laufenden Northstar-2 (HGB-207) und Northstar-3 (HGB-212) Phase-3-Studien seiner LentiGlobin-Gentherapie für Patienten mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) bekannt.^{1,2,3}

Im Rahmen des klinischen Programms von Northstar mit LentiGlobin wurden 52 TDT-Patienten behandelt, darunter Kinder, Jugendliche und Erwachsene, einschließlich solcher mit und ohne β^0/β^0 -Genotyp oder IVS-I-110-Mutationen.^{1,2,3}

„Die Ergebnisse unserer klinischen Studien mit LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie untermauern den potenziellen Nutzen und das konsistente Sicherheitsprofil über ein breites Spektrum von TDT-Genotypen und Patientenpopulationen, einschließlich pädiatrischer Patienten, in der die längsten Nachbeobachtungen über fünf Jahre hinausreichen“, sagte Dr. David Davidson, Chief Medical Officer, bluebird bio. „Hervorzuheben ist, dass Patienten eine dauerhafte Transfusionsunabhängigkeit erreicht und aufrechterhalten haben. Bei Ihnen wurde darüber hinaus eine Verbesserung bei mehreren Markern für die Produktion von roten Blutkörperchen (RBC) im Knochenmark sowie eine geringere Eisenüberladung festgestellt. Diese Ergebnisse untermauern das langfristige krankheitsverändernde Potenzial von LentiGlobin bei Menschen, die an TDT leiden.“

TDT ist eine schwere genetische Erkrankung, die durch Mutationen im β -Globin-Gen verursacht wird. Sie führt zu einer signifikanten Verringerung von Hb.^{4,5} Um zu überleben, müssen Menschen mit TDT den Hb-Spiegel durch lebenslange chronische Bluttransfusionen aufrechterhalten.^{2,5} Regelmäßige Transfusionen verursachen eine Eisenüberlastung, die zu fortschreitenden Multiorganschäden führt, wenn sie nicht mit Chelatbildnern behandelt wird, die überschüssiges Eisen aus dem Körper entfernen.^{2,5}

LentiGlobin wurde entwickelt, um die zugrundeliegende genetische Ursache von TDT zu behandeln, indem funktionelle Kopien einer modifizierten Form des β -Globin-Gens (β^{A-T87Q} -Globin-Gen) in die patienteneigenen hämatopoetischen (Blut-)Stammzellen (HSZ) eingeschleust werden.⁶ Patienten mit β^{A-T87Q} -Globin-Gen verfügen über das Potenzial, das aus der Gentherapie gewonnene Hämoglobin

**Transfusionsunabhängigkeit (TI) wird in Studienprotokollen definiert als mindestens 12 Monate während der Zeitraum, während dessen ein Patient keine Transfusion erhält und einen gewichteten mittleren Hb-Wert von 9 g/dL oder höher aufrechterhält.*



HbA^{T87Q} auf einem Niveau zu produzieren, das Transfusionen überflüssig macht oder deren Häufigkeit deutlich reduziert.⁶

Phase-1/2 Northstar (HGB-204) – Wirksamkeit

Zum 12. Juni 2019 zeigen Daten, die in bis zu fünf Jahren (Mittelwert 44,9; Min.-Max.: 34,8-61,3 Monate) Nachbeobachtungzeit der abgeschlossenen Phase-1/2 Northstar-Studie gesammelt wurden, eine dauerhafte TI und stabile HbA^{T87Q}-Niveaus bei Patienten aller Genotypen.¹

80 % (8/10) der Patienten ohne β^0/β^0 -Genotyp, die mit LentiGlobin behandelt wurden, hielten zum Zeitpunkt der Datenanalyse die TI bis zu 51,3 Monate aufrecht. Der gewichtete mittlere Hämoglobinspiegel während der TI betrug 10,3 g/dL. Alle Patienten, die eine TI erreicht hatten, hielten diesen Zustand aufrecht.¹ Die Transfusionsvolumen wurden bei den beiden Patienten, die keine TI erreichten, um 79 % bzw. 52 % reduziert.¹

Bei Patienten mit einem β^0/β^0 -Genotyp erreichten 38 % (3/8) eine TI über die Dauer von bis zu 30,4 Monaten mit einem gewichteten mittlere Hämoglobinspiegel von 9,9 g/dL während der TI.¹

Der Eisengehalt der Leber, das Serumferritin und die Transferrinsättigung nahmen mit der Zeit bei Patienten aller Genotypen nach Erreichen der TI ab.¹

Phase-3 Northstar-2 (HGB-207) – Wirksamkeit

Zum 12. Juni 2019 wurden 21 von 23 Patienten behandelt und über einen Zeitraum von durchschnittlich 11,6 Monaten beobachtet.² 90 % (9/10) der bisher bewertbaren Patienten hatten eine TI erreicht, mit einem gewichteten mittleren Hämoglobinspiegel von 12,2 g/dL (Min.-Max.: 11,4-12,8 g/dL) während der TI.² Alle neun Patienten hielten zum Zeitpunkt der Datenanalyse die TI für eine mittlere Dauer von 15,2 Monaten (Min.-Max.: 12,1-21,3 Monate) aufrecht.²

90 % (18/20) der Patienten mit mindestens fünf Monaten Nachbeobachtung hatten seit mindestens 3,5 Monaten keine Transfusion mehr erhalten und der Gesamthämoglobinspiegel war bei den meisten Patienten nahezu normal, wobei der mittlere Gesamthämoglobinspiegel nach 6, 12, 18 bzw. 24 Monaten 11,5 g/dL (n=17), 12,3 g/dL (n=11), 12,2 g/dL (n=8), 12,5 g/dL (n=3) betrug.² Die HbA^{T87Q}-Werte waren über die Zeit stabil: 8,7 g/dL im 6. Monat; 9,3 g/dL im 12. Monat, 9,4 g/dL im 18. Monat und 8,8 g/dL im 24. Monat.²

Verbesserungen bei der Dyserythropoese (abnormale RBC-Produktion) wurden bei Patienten mit TDT beobachtet, die transfusionsfrei waren und mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden.² Bei transfusionsfreien Patienten wurden eine verbesserte Zellstruktur des Knochenmarks und ein besseres M-E-Verhältnis (Myeloid zu Erythroid) festgestellt, was auf eine Verbesserung der Knochenmarkfunktion und einen Trend in Richtung Normalisierung der Anzahl löslicher Transferrin-Rezeptoren und Retikulozyten, Markern für die RBC-Zerstörung, hinweist.² Diese Effekte unterstreichen das krankheitsmodifizierende Potenzial von LentiGlobin zur Behandlung von Patienten mit TDT.

Northstar-3 (HGB-212) – Wirksamkeit

Zum 30. September 2019 waren 13 Patienten (acht β^0/β^0 , zwei $\beta^0/\text{IVS-I-110}$, drei homozygote IVS-I-110-Genotypen), die mit LentiGlobin behandelt wurden, im Mittel über 8,8 Monate nachbeobachtet worden (Min.-Max.: 2,5-20 Monate).³



Beide Patienten, bei denen die TI bereits auswertbar war, – darunter ein pädiatrischer Patient – erreichten und behielten die TI mit Hämoglobinspiegeln von 13,2 g/dL bzw. 10,4 g/dL bei der letzten Untersuchung.³ 82 % (9/11) der Patienten mit mindestens sechsmonatiger Nachbeobachtung haben für mehr als drei Monate nach der letzten Untersuchung keine Transfusionen mehr erhalten und wiesen Hämoglobinspiegel von 8,3-14,2 g/dL auf.³

LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie – Sicherheit des Präparats

Zu den während klinischer Studien beobachteten nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (NW), die LentiGlobin für β -Thalassämie zugeschrieben wurden, zählten Hitzewallungen, Dysplasie, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und nicht-kardiale Brustschmerzen.^{1,2,3} Das Auftreten einer schwerwiegenden Nebenwirkung (SNW) in Form einer langanhaltende Thrombozytopenie könnte potenziell auf LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie zurückzuführen sein.²

Zusätzliche in den klinischen Studien beobachtete NW standen im Einklang mit den bekannten Nebenwirkungen, die bei der Mobilisierung/Apherese von HSZ und der Knochenmarkablation mit Busulfan auftreten, einschließlich SNW in Form von veno-okklusiven Erkrankungen, die sämtlich mit Defibrotid erfolgreich behandelt wurden.^{1,2,3}

Bei über fünf Jahren Nachbeobachtungszeit wurden keine Todesfälle, kein Transplantatversagen und keine Fälle von vektorvermitteltem replikationskompetentem Lentivirus oder klonaler Dominanz verzeichnet.^{1,2,3} Darüber hinaus waren keine neuen Fälle veno-okklusiver Lebererkrankungen (VOD) ab dem bei der ASH-Tagung vorgestellten Zeitpunkt der Datenerfassung aufgetreten.^{1,2,3}

Informationen über LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie

Die Europäische Kommission hat die bedingte Marktzulassung für LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie erteilt. Das Produkt wird vermarktet als ZYNTEGLO[®]▼ (autologe CD34+ Zellen, die das β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodieren) für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit TDT und einem Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, für die eine hämatopoetische Stammzell-Transplantation (HSZT) in Frage kommt, aber kein verwandter Spender mit passendem humanen Leukozytenantigen (HLA) verfügbar ist.⁶

Die bedingte Zulassung für ZYNTEGLO[®]▼ gilt für die 28 Mitgliedsstaaten der EU sowie in Island, Liechtenstein und Norwegen. Nähere Einzelheiten erhalten Sie in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften (SmPC).⁶ Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erteilte LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie den Status „Orphan Drug Status“ sowie die Bezeichnung „Breakthrough Therapy Design“.

LentiGlobin zur Behandlung von β -Thalassämie wird weiterhin in den laufenden Phase-3-Studien Northstar-2 und Northstar-3 untersucht. Weitere Informationen zu den laufenden klinischen Studien erhalten Sie auf clinicaltrials.gov unter Angabe der Kennung NCT02906202 für Northstar-2 (HGB-207) und NCT03207009 für Northstar-3 (HGB-212).

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt der zusätzlichen Überwachung.



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 Kwiatkowski J, Thompson A, Rasko J, et al. Long-Term Clinical Outcomes of LentiGlobin Gene Therapy for Transfusion-Dependent β -Thalassemia in the Northstar (HGB-204) Study. Poster presentation (Abstract #4628). 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; 2019 Dec 7-10; Orlando, Florida, USA.

² Thompson A, Walters M, Kwiatkowski J, et al. Northstar-2: Updated Safety and Efficacy Analysis of LentiGlobin Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Non- β 0/ β 0 Genotypes. Poster presentation (Abstract #3543). 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; 2019 Dec 7-10; Orlando, Florida, USA.

³ Lal A, Locatelli F, Kwiatkowski J, et al. Northstar-3: Interim Results from a Phase 3 Study Evaluating LentiGlobin Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia and Either a β 0 or IVS-I-110 Mutation at Both Alleles of the *HBB* Gene. Oral presentation (Abstract #815). 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; 2019 Dec 7-10; Orlando, Florida, USA.

⁴ Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(5):a011700.

⁵ Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:11.

⁶ Zynteglo: EPAR – Product Information. European Medicines Agency. 3 June 2019. Zu beziehen bei: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zynteglo-epar-medicine-overview_en.pdf