



**bluebird bio verkündet die Genehmigung des Antrags auf Marktzulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) für die Gentherapie mit elivaldogene autotemcel (eli-cel, Lenti-D™) zur Behandlung der Zerebralen Adrenoleukodystrophie (CALD)**

*Die Europäische Arzneimittelagentur entscheidet über den Antrag auf Marktzulassung für eli-cel-im beschleunigten Beurteilungsverfahren*

ZUG, Schweiz – 1. Oktober 2020 – [bluebird bio, Inc.](https://www.bluebirdbio.com) gab heute bekannt, dass die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Zulassungsantrag des Unternehmens für die neuartige Gentherapie elivaldogene autotemcel (eli-cel, Lenti-D™) zur Behandlung einer Teilgruppe von Patienten mit Zerebraler Adrenoleukodystrophie (CALD) angenommen hat. CALD ist eine sehr seltene, aber häufig tödlich verlaufende neurodegenerative Krankheit, von der vor allem kleine Jungen betroffen sind.

„Die CALD ist eine verheerende Krankheit, die in der Regel durch eine rasche Neurodegeneration und die Entwicklung schwerer funktioneller Behinderungen gekennzeichnet ist und schließlich tödlich endet. Die Annahme des Zulassungsantrags für eli-cel ist ein entscheidender Meilenstein in unserer anhaltenden Zusammenarbeit mit der EMA mit dem Ziel, an CALD erkrankten Jungen eine Gentherapie zu ermöglichen“, sagte Dr. Gary Fortin, SVP, Severe Genetic Diseases, bluebird bio. „Daten aus klinischen Studien, die bei Patienten mit früher CALD durchgeführt wurden, zeigen, dass eli-cel das Fortschreiten der CALD stabilisiert.<sup>1</sup> Im Falle einer Zulassung wäre eli-cel die erste Therapie für CALD, bei der patienteneigene hämatopoetische Stammzellen verwendet werden. Auf diese Weise kann das Risiko von Immunkomplikationen gemindert werden, die sonst im Zusammenhang mit einer Transplantation mit fremden Spenderzellen auftreten können.“

Dem Antrag auf Marktzulassung liegen Daten aus der Phase-2/3-Starbeam-Studie (ALD-102) zugrunde. Weitere Daten aus der laufenden Phase-3-Studie ALD-104 und der Langzeit-Folgestudie (LTF-304) unterstützen den Antrag auf Marktzulassung. Aktuelle Ergebnisse aus diesen Studien wurden auf der 46. Jahrestagung der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2020) im August 2020 vorgestellt.<sup>1</sup>

Eli-cel ist eine investigative Gentherapie, bei der im Rahmen einer einmaligen Behandlung funktionelle Kopien des ABCD1-Gens in patienteneigene hämatopoetische (Blut-)Stammzellen (HSCs) eingefügt werden. Klinische Daten deuten darauf hin, dass das Einfügen eines funktionellen Gens dazu führt, dass Patienten das Adrenoleukodystrophie-Protein (ALDP) produzieren können. Es wird angenommen, dass das ALDP überlangkettige Fettsäuren (very long chain fatty acids, VLCFAs) im Gehirn abbaut, die bei dieser Erkrankung in toxischer Konzentration im Gehirn auftreten. Bei dieser Therapie werden keine Stammzellen eines Fremdspenders benötigt. Die Behandlung, bestehend aus Mobilisierung/Apherese, Konditionierung und eli-cel-Infusion, zeigte ein Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das im Wesentlichen Effekten der Mobilisierung/Apherese und Konditionierung entsprach.

Die EMA hat die eli-cel-Gentherapie zur Behandlung einer Teilgruppe von Patienten mit CALD im Juli 2018 in ihr Priorities Medicines Scheme (PRIME) aufgenommen und zuvor eli-cel den Orphan Drug Status erteilt. Im Juli 2020 gewährte der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA eli-cel ein beschleunigtes Beurteilungsverfahren, so dass die Evaluierung des Antrags auf Marktzulassung durch die



EMA von 210 Tagen auf 150 Tage reduziert wird. Das beschleunigte Zulassungsverfahren gewährt die EMA Produkten, die von großem Interesse für das Gesundheitswesen und therapeutische Innovationen sind.

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) erteilte eli-cel den Orphan Drug Status, die Rare Pediatric Disease Designation und die Breakthrough Therapy Designation für eine Teilgruppe von Patienten mit CALD. bluebird bio bereitet derzeit eine Biologics License Application (BLA) in den U.S. für Mitte 2021 vor.

Eli-cel ist in keiner Region für eine Indikation zugelassen.

### **Über die Zerebrale Adrenoleukodystrophie (CALD)**

Die Adrenoleukodystrophie (ALD) ist eine seltene, X-chromosomale vererbte Stoffwechselstörung, von der schätzungsweise eines von 21.000 männlichen Neugeborenen weltweit betroffen ist.<sup>2,3</sup> ALD wird durch Mutationen im ABCD1-Gen verursacht, die die Produktion des Adrenoleukodystrophie-Proteins (ALDP) beeinträchtigen. In der Folge kommt es zu einer toxischen Anhäufung überlangkettiger Fettsäuren (very long-chain fatty acids, VLCFAs), vor allem in der Nebennierenrinde sowie in der weißen Substanz im Gehirn und im Rückenmark.<sup>2,3</sup>

Etwa 40% der Jungen mit Adrenoleukodystrophie entwickeln eine CALD, die schwerste Form der ALD.<sup>3,4</sup> Die CALD tritt in der Regel in der frühen Kindheit auf und kann schnell zu schwersten Behinderungen eines betroffenen Patienten führen. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, kann sie im weiteren Verlauf zu vollständigem Kommunikationsverlust, Blindheit, Notwendigkeit von Ernährung über eine Sonde, Inkontinenz, Rollstuhlabhängigkeit, vollständigem Verlust der willentlichen Bewegung und schließlich zum Tod führen.<sup>5,6,7,8,9,10</sup>

Obwohl die allogene hämatopoetische Stammzellentransplantation (allo-HSCT) einen günstigen Effekt auf das Fortschreiten der Erkrankung und das Langzeitüberleben gezeigt hat<sup>11</sup>, und das Fortschreiten der Krankheit bei Behandlung in einem frühen Stadium aufgehalten werden kann, ist die allo-HSCT mit erheblichen Risiken wie transplantationsbedingter Mortalität (TRM), Transplantatversagen oder -abstoßung, Graft-versus-Host-Erkrankung und dem Potenzial für opportunistische Infektionen verbunden.<sup>6,11</sup> Die Sicherheitsergebnisse fallen in der Regel günstiger aus, wenn die allo-HSCT mit Zellen von einem HLA-passendem Geschwisterspender durchgeführt wird. Ein passender Geschwisterspender ist nicht für alle Patienten verfügbar.<sup>6,11</sup>

Eine frühe Diagnose der CALD ist wichtig, da das Ergebnis der verfügbaren Therapien vom klinischen Stadium der Erkrankung abhängt.<sup>6,11,12,13,14</sup> Das Neugeborenencreening für ALD stellt eine entscheidende Voraussetzung für die frühzeitige Diagnose und erfolgreiche Behandlung von ALD dar. Sobald bei einem Patienten eine ALD diagnostiziert wird, sind regelmäßige MRT-Untersuchungen von entscheidender Bedeutung, um Veränderungen der weißen Substanz zu erkennen, die auf die Entwicklung einer CALD hinweisen.

In Deutschland ist die ALD bisher nicht Teil des Neugeborenencreenings<sup>15</sup>

### **Über bluebird bio, Inc.**



bluebird bio ist wegweisend im Bereich der Gentherapie. Wir entwickeln Gen- und Zelltherapien 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),  $\beta$ -Thalassämie und das multiple Myelom unter Verwendung von drei Gen- und Zelltherapietechnologien 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.

Weitere Informationen über bluebird bio in Deutschland erhalten Sie unter **[bluebirdbio.de](https://www.bluebirdbio.de)**.  
Weitere Informationen über bluebird bio in der EU erhalten sie unter **[bluebirdbio.eu](https://www.bluebirdbio.eu)**.

Eli-cel und bluebird bio sind Marken von bluebird bio, Inc.

Medien:

Åsa Josefsson, +41-79-679-1217  
[ajosefsson@bluebirdbio.com](mailto:ajosefsson@bluebirdbio.com)

Investoren:

Ingrid Goldberg, +1-410-960-5022  
[igoldberg@bluebirdbio.com](mailto:igoldberg@bluebirdbio.com)

Elizabeth Pingpank, +1-617-914-8736  
[epingpank@bluebirdbio.com](mailto:epingpank@bluebirdbio.com)

###

---

<sup>1</sup> Kühl J-S, et al. Lenti-D Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy Stabilizes Neurologic Function in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy. Poster presentation (Abstract O077). 46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2020); Virtual Congress, 29 August – 1 September 2020.

<sup>2</sup> Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120:1485–1508.

<sup>3</sup> Moser HW, et al. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nature Clin Pract Neurol* 2007;3:140–151.

<sup>4</sup> Bezman L, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001;49:512–517.

<sup>5</sup> Mahmood A, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant* 2005; 9 Suppl 7:55–62.

<sup>6</sup> Raymond GV, et al. Survival and functional outcomes in boys with cerebral adrenoleukodystrophy with and without hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:538–548.

<sup>7</sup> Engelen M, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51.

<sup>8</sup> Suzuki Y, et al. Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev* 2005;27:353–357.

<sup>9</sup> Eichler F, et al. Hematopoietic stem-cell gene therapy for cerebral adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1630–1638.

<sup>10</sup> Miller W. Stem cell-transplantation therapy for adrenoleukodystrophy: current perspectives. *J Neurorestoratology* 2017;5:5–19.

<sup>11</sup> Miller WP, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971–1978.

<sup>12</sup> Mahmood A, et al. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol* 2007;6:687–682.

<sup>13</sup> Peters C, et al. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881–888.

<sup>14</sup> Polgreen LE, et al. Early diagnosis of cerebral X-linked adrenoleukodystrophy in boys with Addison's disease improves survival and neurological outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170:1049–1054.

<sup>15</sup> Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V., online verfügbar unter: <https://www.screening-dgns.de/>