



bluebird bio erhält eine bedingte Marktzulassung für Zynteglo™ ▼ (autologe CD34+-Zellen, die das β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodieren) für den europäischen Markt als Gentherapie für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) und Nicht- β^0/β^0 -Genotyp

Zynteglo ist die erste zugelassene Gentherapie für TDT

Schnellste Prüfung eines Arzneimittels für neuartige Therapien (advanced therapy medicinal product, ATMP) im Rahmen des Priority Medicines (PRIME)-Schemas der Europäischen Arzneimittelagentur

bluebird bios erste Gentherapie erhält bedingte Zulassung

München — 3. Juni 2019 — bluebird bio, Inc. gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission (EK) eine bedingte Marktzulassung für Zynteglo (autologe CD34+-Zellen, die das β^{A-T87Q} -Globin-Gen kodieren) erteilt hat. Dabei handelt es sich um eine Gentherapie für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit transfusionsabhängiger β -Thalassämie (TDT) und einem Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, für die eine hämatopoetische Stammzellen-Transplantation (HSZT) in Frage kommt, aber kein verwandter Spender mit passendem humanen Leukozytenantigen (HLA) verfügbar ist. bluebird bio arbeitet in Deutschland mit den lokalen Behörden und Kostenträgern zusammen, um die Einführung von Zynteglo vorzubereiten.

TDT ist eine schwere genetische Erkrankung, die durch die Mutationen im β -Globin-Gen verursacht wird, wodurch der Körper zu wenig oder kein Hämoglobin produziert. Um zu überleben, sind Menschen mit TDT lebenslang auf chronische Bluttransfusionen angewiesen, durch die die Hämoglobinwerte aufrechterhalten werden. Diese Transfusionen bergen das Risiko fortschreitender Multiorganschädigung aufgrund einer unvermeidlichen Eisenüberladung. Die jetzt zugelassene Gentherapie Zynteglo ist in ihrer Form einzigartig und setzt an der genetischen Ursache von TDT an und bietet eine Chance für Patienten ab 12 Jahren mit einem Nicht- β^0/β^0 -Genotyp, lebenslang transfusionsunabhängig zu werden.

„Die Zulassung von Zynteglo durch die Europäische Kommission stellt den Kulminationspunkt jahrzehntelanger Forschung dar. Ich möchte den klinischen Prüfärzten, den Leistungserbringern, den Patienten und ihren Familien sowie unseren Mitarbeitern danken. Jeder Einzelne hat dazu beigetragen, dass sich aus einer Idee eine offiziell zugelassene Therapie entwickeln konnte“, sagte Nick Leschly, CEO von bluebird bio. „Unsere erste Zulassung markiert den Punkt, an dem bluebird bio zu einem kommerziellen Unternehmen wird. Wir verstehen diesen Schritt als Verantwortung, kontinuierlich mit den Patientenorganisationen und den unterschiedlichen Akteuren der Gesundheitssysteme zusammenzuarbeiten, um Patienten den bestmöglichen Zugang zu unseren Behandlungen sicherzustellen.“

Zusätzlich zum PRIME-Status (PRiority MEDicines Verfahren) erhielt die Therapie einen Orphan Drug Status für die Behandlung von β -Thalassämie intermedia und major, wozu auch TDT zählt. Die Beurteilung erfolgte über die Programme für PRiority MEDicines (PRIME) und Adaptive Pathways der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Diese fördern Medikamente, die einen signifikanten



therapeutischen Zusatznutzen gegenüber bestehenden Behandlungsoptionen haben oder Patienten ohne Behandlungsmöglichkeiten überhaupt erst eine Versorgung bieten könnten. Die PRIME- und Adaptive Pathway-Programme ermöglichen einen frühzeitigen und verstärkten Dialog sowie eine beschleunigte Prüfung. Das Zynteglo-Verfahren stellt bisher die schnellste Evaluierung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) durch die EMA dar.

„Als einer der Prüfarzte der klinischen Studien zu Zynteglo habe ich aus erster Hand erfahren, wie diese Gentherapie Patienten und deren Familien Hoffnung geben kann, die diese Erkrankung und die dazugehörigen Transfusionen seit Jahren, wenn nicht sogar seit Jahrzehnten bewältigen mussten“, sagte Dr. Franco Locatelli, Professor für Pädiatrie an der Universität La Sapienza in Rom, und Direktor der Abteilung für pädiatrische Hämatologie/Onkologie und Zell- und Gentherapie der IRCCS Kinderklinik Bambino Gesù. „Die Zulassung durch die Europäische Kommission bedeutet, dass wir nun eine Gentherapie für bestimmte Patienten mit TDT haben, die durch die Perspektive einer transfusionsfreien Zukunft möglicherweise Leben verändern kann.“

„Eine sichere Anwendung unserer Therapien für die Patienten in Deutschland ist unsere höchste Priorität“, sagt Susanne Digel, General Manager bluebird bio Germany GmbH. Daher baut bluebird bio derzeit gezielt qualifizierte Behandlungszentren auf, um die Voraussetzungen für eine Behandlung mit Zynteglo und den damit verbundenen aufwändigen Prozessen vorzubereiten. Daneben ist die Partnerschaft mit der Firma apceth Biopharma GmbH in München von großer Bedeutung. „apceth wird im Auftrag von bluebird bio Zynteglo für die Behandlung von Patienten in Europa herstellen“, erklärt Susanne Digel weiter.

„Wir begrüßen die Zulassung der ersten Gentherapie zur Behandlung von TDT durch die Europäische Kommission. Dadurch steht nun TDT-Patienten eine weitere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, die ihre Krankheit bisher lediglich mit chronischen Transfusionen bewältigen konnten“, so Dr. Androulla Eleftheriou, Exekutivdirektorin der Thalassaemia International Federation (TIF). „Wir stehen erst am Anfang einer umfassenden Versorgung von TDT-Patienten. TIF möchte mit allen Akteuren des Gesundheitssystems zusammenarbeiten, um dieses Ziel zu erreichen.“

Die bedingte Marktzulassung ist in allen 28 Mitgliedstaaten der EU sowie Island, Liechtenstein und Norwegen gültig.

Wie die Behandlung funktioniert

Der Therapieansatz fügt funktionelle Kopien einer modifizierten Form des β -Globin-Gens (β^{A-T87Q} -Globin-Gen) den eigenen blutbildenden hämatopoetischen Stammzellen (HSZs) des Patienten hinzu. Dies bedeutet, dass keine HSZs von Spendern benötigt werden, wie es für die allogene HSZ-Transplantation (allo-HSZT) erforderlich ist. Die HSZs eines Patienten werden durch einen Prozess, der als Apherese bezeichnet wird, aus dem Körper entnommen. Anschließend werden sie in ein Labor gebracht, wo mithilfe eines lentiviralen Vektors das β^{A-T87Q} -Globin-Gen in die HSZs des Patienten eingefügt wird. Dieser Vorgang wird als Transduktion bezeichnet. Bevor die modifizierten HSZs den Patienten erneut durch eine Infusion verabreicht werden, erhalten diese eine Chemotherapie, um ihr Knochenmark auf die modifizierten HSZs, die jetzt das β^{A-T87Q} -Globin-Gen tragen, vorzubereiten. Sobald ein Patient über



das β^{A-T87Q} -Globin-Gen verfügt, ist sein Körper in der Lage, HbA^{T87Q} , ein von der Gentherapie abgeleitetes Hämoglobin, in der Menge zu produzieren, die die Notwendigkeit von Transfusionen signifikant reduziert oder beseitigt. Es wird erwartet, dass die Wirkung der Behandlung nach dem Anwachsen des Transplantats und dem Erreichen der Transfusionsunabhängigkeit lebenslang anhält.

Daten, die das klinische Profil von Zynteglo unterstützen

Die bedingte Marktzulassung wird durch Wirksamkeits-, Sicherheits- und Haltbarkeitsdaten der abgeschlossenen Phase-1/2-Studie HGB-205 und der Phase-1/2-Studie Northstar (HGB-204) sowie Daten aus den laufenden Phase-3-Studien Northstar-2 (HGB-207) und Northstar-3 (HGB-212) und der Langzeit-Follow-up-Studie LTF-303 (Endstichtag der Datenerhebung am 13. Dezember 2018) unterstützt.

Die Daten der Phase-1/2-Studie HGB-205 zeigten, dass 75 Prozent ($n = 3/4$) der Patienten mit Nicht- β^0/β^0 -Genotypen die Transfusionsunabhängigkeit erreichten. Das heißt, dass sie nach der Infusion mindestens 12 Monate lang und zu jeder Zeit während der Studie keine Transfusion von roten Blutkörperchen erhalten und einen Hämoglobin-Wert von ≥ 9 g/dl hatten. In der Phase-1/2-Studie Northstar erreichten 80 Prozent ($n = 8/10$) der Patienten vom Nicht- β^0/β^0 -Genotypen die Transfusionsunabhängigkeit.

Diese elf Patienten (drei aus HGB-205 und acht aus Northstar) hielten die Transfusionsunabhängigkeit für eine Dauer von 21 bis 56 Monaten aufrecht. Fünf Patienten aus der Northstar-2 Phase-3-Studie konnten zum Stichtag bezüglich ihrer Transfusionsunabhängigkeit evaluiert werden. Von diesen fünf erreichten 80 Prozent ($n = 4/5$) die Transfusionsunabhängigkeit.

Während der klinischen Studie wurden nicht schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet, darunter Hitzewallungen, Dyspnoe, Abdominalschmerz, Gliederschmerzen und nicht-kardialer Brustschmerz. Als schwerwiegende Nebenwirkung wurde Thrombozytopenie, die möglicherweise auf die Therapie zurückzuführen ist, festgestellt. Weitere nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die während der klinischen Studien beobachtet wurden, sind konsistent mit den Nebenwirkungen einer Apherese von HSZ und Knochenmarksablation mit Busulfan, einschließlich der schwerwiegenden Nebenwirkung Lebervenenverschlusserkrankung.

Die Behandlung wird weiterhin in den laufenden Phase-3-Studien Northstar-2 und Northstar-3 sowie in der Langzeit-Follow-up-Studie LTF-303 evaluiert.

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. Unser Ziel ist es, dass Menschen mit potenziell lebensbedrohlichen Erkrankungen und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten ein erfülltes Leben führen können. Neben unserer Arbeit in den Laboren engagieren wir uns dafür, das Gesundheitswesen positiv zu gestalten. Wir möchten Zugang, Transparenz und Aufklärung schaffen, um Gentherapien für all diejenigen verfügbar zu machen, die davon profitieren können.



Für bluebird bio steht der Mensch an erster Stelle und das Unternehmen wird durch persönliche Erfahrungen angetrieben. Wir setzen unsere Sorgfalt und Expertise dafür ein, um die Erkrankungen zerebrale Adrenoleukodystrophie (CALD), Sichelzellkrankheit, transfusionsabhängige β -Thalassämie und 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 „Nester“ in Europa (Frankreich, Italien, Großbritannien und den Niederlande) sowie in den USA.

Zynteglo und LentiGlobin sind Marken von bluebird bio.

Die vollständige Bezeichnung für Zynteglo ist: Eine genetisch veränderte autologe, mit CD34+Zellen angereicherte Population, die hämatopoetische Stammzellen enthält, die mit einem lentiviralen Vektor transduziert wurden, der das β A-T87Q-Globin-Gen kodiert.

Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Pressemitteilung enthält „zukunftsgerichtete Aussagen“ (Forward-Looking Statements) im Sinne des Private Securities Litigation Reform Act von 1995, darunter Aussagen über Pläne und Erwartungen hinsichtlich der Vermarktung von Zynteglo (autologe CD34+ Zellen, die das β A-T87Q-Globin-Gen kodieren, zuvor LentiGlobin™ für TDT) zur Behandlung von TDT und der möglichen Auswirkungen klinischer Daten für Patienten. Alle zukunftsgerichteten Aussagen basieren auf den derzeitigen Erwartungen des Managements zu zukünftigen Ereignissen und unterliegen einer Anzahl von Risiken und Ungewissheiten, die dazu führen könnten, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich und nachteilig von denen abweichen, die in derartigen zukunftsgerichteten Aussagen ausdrücklich oder stillschweigend vermittelt werden. Zu diesen Risiken und Unsicherheiten zählen unter anderem: das Risiko, dass die Wirksamkeit und Sicherheit unserer früheren und laufenden klinischen Studien mit Zynteglo in unseren laufenden oder geplanten klinischen Studien mit Zynteglo nicht fortbestehen oder wiederholt werden können; das Risiko, dass die laufenden oder geplanten klinischen Studien mit Zynteglo nicht ausreichen, um die Einreichung von Zulassungsanträgen oder die Marktzulassung in den USA oder für weitere Patientenpopulationen in der EU zu unterstützen; das Risiko, dass die Produktion von HbA^{T87Q} nicht über längere Zeiträume aufrechterhalten werden kann; und das Risiko, dass wir möglicherweise keine angemessene Preisgestaltung oder Rückerstattung gewährleisten, um die weitere Entwicklung oder Vermarktung von Zynteglo nach behördlicher Zulassung zu unterstützen. Eine Erläuterung weiterer Risiken und Ungewissheiten sowie anderer wichtiger Faktoren, von denen jeder dazu führen kann, dass die tatsächlichen Ergebnisse von denen abweichen, die in den zukunftsgerichteten Aussagen enthalten sind, finden Sie im Abschnitt „Risikofaktoren“ unseres aktuellen 10-Q-Formulars und in unserer Erläuterung potenzieller Risiken, Ungewissheiten und anderer wichtiger Faktoren in unseren danach bei der Securities and Exchange Commission eingereichten Dokumenten. Alle Informationen in dieser Pressemitteilung gelten zum Datum der Mitteilung, und bluebird bio übernimmt keine Verpflichtung, diese Informationen zu aktualisieren, es sei denn, dies ist gesetzlich vorgeschrieben.

###



bluebird bio

Investoren:

Elizabeth Pingpank, +1-617-914-8736

epingpank@bluebirdbio.com

oder

Medien:

Claudia Nabaie, +41-79-906-5814

cnabaie@bluebirdbio.com