



La terapia genica *una tantum* betibeglogene autotemcel (beti-cel) per la β -talassemia continua a dimostrare un'efficacia duratura in pazienti di tutte le età egenotipi secondo i dati presentati all'edizione virtuale di EHA2021

Con 51 pazienti arruolati, i dati dello studio di follow-up a lungo termine (LTF-303) dimostrano che tutti i pazienti trattati con beti-cel che raggiungono l'indipendenza trasfusionale (IT) rimangono liberi da trasfusioni, con il follow-up più lungo pari a sette anni¹

In tutti gli studi di Fase 3, l'89% (32/36) dei pazienti valutabili di tutte le età e genotipi ha raggiunto la ITE rimane libero da trasfusioni²

L'assenza di eventi avversi associati al farmaco oltre 2 anni dopo l'infusione conferma un profilo di sicurezza a lungo termine favorevole per beti-cel¹

I livelli di ferro si sono avvicinati alla normalità e i marcatori dell'emolisi si sono normalizzati, ad indicare una produzione di globuli rossi sani in assenza di trasfusioni^{1,2}

Milano— (BUSINESS WIRE)—14 giugno 2021- bluebirdbio, Inc. (Nasdaq: BLUE) ha presentato nei giorni scorsi i dati di diversi studi sulla terapia genica betibeglogene autotemcel (beti-cel) in pazienti con β -talassemia trasfusione-dipendente (TDT). I dati sono stati presentati in occasione dell'edizione virtuale dell'EHA2021, il 26° Congresso annuale della European Hematology Association, che si svolge dal 9 al 17 giugno 2021.

"I dati clinici che stiamo acquisendo nel tempo continuano a produrre i risultati che avevamo sperato, con pazienti liberi da trasfusioni che mantengono livelli di emoglobina elevati nel corso degli anni¹", ha dichiarato Richard Colvin, M.D., Ph.D., VP, Chief Medical Officer ad interim di bluebird bio. "La TDT viene solitamente diagnosticata nei primi due anni di vita e i pazienti affetti da questa malattia hanno bisogno di trasfusioni di sangue regolari per tutta la vita –generalmente ogni poche settimane. Pertanto, non avere più bisogno di trasfusioni di sangue continue sarebbe davvero risolutivo per questi pazienti e per le loro famiglie^{4,5,6,7}

La TDT è una malattia genetica grave causata da mutazioni del gene della β -globina in grado di ridurre o diminuire in modo significativo i valori dell'emoglobina (Hb).^{8,9} Per sopravvivere, le persone con TDT hanno bisogno di trasfusioni di sangue croniche per mantenere adeguati livelli di Hb.^{4,8,9} Le trasfusioni comportano il rischio di un progressivo danno multiorgano dovuto all'inevitabile sovraccarico di ferro^{4,9,10}.



Beti-cel è una terapia genica *una tantum* che aggiunge copie funzionali di una forma modificata del gene della β -globina (gene della β^{A-T87Q} -globina) nelle cellule staminali ematopoietiche (del sangue) del paziente.^{11,12} Una volta introdotto il gene della β^{A-T87Q} -globina, il paziente è potenzialmente in grado di produrre HbA^{T87Q}, emoglobina dell'adulto derivata dalla terapia genica, in quantità tale da eliminare o ridurre significativamente la necessità di trasfusioni.^{11,12}

Negli studi su beti-cel, l'indipendenza dalle trasfusioni è definita come la mancanza della necessità di trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 mesi, mantenendo una Hb media ponderata di almeno 9 g/dl.^{1,2,3}

*"Molti dei miei pazienti, alcuni dei quali molto giovani, hanno bisogno di trasfusioni a distanza di poche settimane per sopravvivere", ha spiegato la dottoressa **Evangelia Yannaki, direttore del Centro di terapia genica e cellulare, Dipartimento di ematologia, Ospedale George Papanicolaou, Salonicco, Grecia.** "Nonostante il beneficio delle trasfusioni, la dipendenza da queste comporta complicanze come il sovraccarico di ferro^{13,14}, compromettendo gravemente la qualità di vita.¹⁵ I dati a lungo termine di beti-cel presentati all'EHA sono particolarmente incoraggianti, in quanto i marcatori della produzione di globuli rossi sani e la riduzione del carico di ferro risultano migliorati tra i pazienti che hanno raggiunto l'indipendenza trasfusionale."*

Alla data di chiusura dei dati il 9 marzo 2021, un totale di 63 pazienti con TDT di tutti i genotipi ed età, compresi 19 pazienti con almeno cinque anni di follow-up, 8 con almeno sei anni e 2 fino a sette anni, sono stati trattati con beti-cel negli studi di Fase 1/2 HGB-204 (Northstar) e HGB-205, e negli studi di Fase 3 HGB-207 (Northstar-2) e HGB-212 (Northstar-3).¹

###

Note

Studio di follow-up a lungo termine LTF-303

Dopo aver partecipato e ultimato i due anni di follow-up in uno qualsiasi degli studi di Fase 1/2 o Fase 3 (HGB-207, HGB-212), i pazienti trattati con beti-cel sono stati invitati ad arruolarsi in uno studio di follow-up a lungo termine di 13 anni, l'LTF-303.¹ Alla data del 9 marzo 2021, 51 su 63 pazienti di diverse fasce d'età e genotipi con TDT di gravità variabile hanno completato 2 anni di follow-up nello studio di riferimento e sono stati arruolati nell'LTF-303 (22 trattati negli studi di fase 1/2, 29 trattati negli studi di fase 3).^{1/2}, 29 trattati negli studi di Fase 3) con un follow-up mediano post-infusione di 44,2 mesi (min-max: 22,9 - 86,5).¹



Dei 51 pazienti arruolati nell'LTF-303, tutti i 40 pazienti che avevano raggiunto l'indipendenza trasfusionale nello studio di origine l'hanno mantenuta all'ultimo follow-up dell'LTF-303: 15/22 (68%) pazienti trattati negli studi di Fase 1/2 e 25/29 (86%) pazienti trattati negli studi di Fase 3.¹

Alla data di chiusura dei dati, tutti i pazienti che avevano raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni (IT) (n=40) sono rimasti liberi da trasfusioni fino all'ultimo follow-up.¹ I pazienti della fase 1/2 hanno avuto una durata mediana della IT di 57,1 mesi (min-max: 15,8 - 84,1), mentre i pazienti della fase 3 hanno avuto una durata mediana della IT di 26,3 mesi (min-max: 13,1 - 39,4).¹

L'emoglobina (Hb) media ponderata tra i pazienti che hanno ottenuto la IT ha raggiunto livelli normali o quasi normali negli studi di Fase 1/2 (10,3 g/dl; min-max: 9,1 - 13,2) e negli studi di Fase 3 (11,8 g/dl; min-max: 9,4 - 13,7).¹

Dopo l'infusione, la concentrazione epatica di ferro (LIC) nei pazienti che hanno raggiunto la IT ha mostrato nel tempo una tendenza alla diminuzione verso livelli normali, in particolare nei pazienti con un elevato carico di ferro al basale.¹ I pazienti con un carico di ferro grave (LIC >15 mg/g, n=5) e significativo (LIC ≥7 - 15 mg/g, n=14) al basale hanno ottenuto rispettivamente una riduzione mediana del 59% e del 37% dal basale al mese 48.¹ A 48 mesi, risultavano disponibili le valutazioni per 2/5 e 6/14 pazienti.¹

Prima dell'infusione di beti-cel, tutti i pazienti ricevevano la terapia ferro-chelante, necessaria per ridurre il ferro in eccesso causato dalle trasfusioni di sangue croniche.¹ Tra i 40 pazienti che hanno raggiunto la IT dopo il trattamento con beti-cel, il 70% (28/40) ha ripreso la terapia ferro-chelante dopo l'infusione. La maggioranza (61%, 17/28) dei pazienti che avevano ripreso la terapia ferro-chelante ha interrotto tale terapia dopo l'infusione; il 28% (11/40) ha potuto sottoporsi alla flebotomia (rimozione del sangue), il metodo di prima scelta per ridurre il ferro.¹ Tra gli 11 pazienti che hanno potuto ricevere la flebotomia, 10 non ne hanno più avuto bisogno da oltre sette mesi. Il valore dell'Hb totale all'ultima visita dello studio variava da 10,5 a 14,0 g/dl.¹

Non si sono registrati decessi e non sono stati riportati casi di lentivirus competente per la replicazione derivato dal vettore né eventi di oncogenesi inserzionale o tumori maligni.

Nello studio di follow-up a lungo termine non è stato segnalato nessun EA correlato al farmaco.¹ Gli EA gravi durante l'LTF-303 non correlati a beti-cel comprendevano insufficienza gonadotropica, gravidanza



ectopica, ispessimento della parete della cistifellea/polipi, batteriemia, neutropenia, colelitiasi, chetoacidosi diabetica, embolia polmonare, morte fetale (a seguito di un aborto spontaneo), e depressione maggiore (n=1 per ciascuno).¹

Studi di Fase 3 Northstar-2 e Northstar-3

Alla data del 9 marzo 2021, 41 pazienti sono stati trattati negli studi di Fase 3 HBG-207 (Northstar-2; n=23; follow-up mediano 24,3 mesi [min-max: 13,0 - 27,5]) e HGB-212 (Northstar-3; n=18; follow-up mediano 23 mesi [min-max: 4,1 - 26,8]).²

In seguito al trattamento con beti-cel, l'89% (32/36) dei pazienti valutabili di tutte le età e genotipi in entrambi gli studi di Fase 3 ha raggiunto l'indipendenza trasfusionale (IT).² Alla data di chiusura dei dati, questi pazienti continuano ad essere liberi da trasfusioni con una durata mediana di 25 mesi (min-max: 12,5 - 38,5) e valori medi ponderati di emoglobina totale durante la IT pari a 11,6 g/dl (min-max: 9,3 - 13,7).²

L'emoglobina mediana derivata dalla terapia genica (HbA^{T87Q}) è rimasta stabile per circa sei mesi dopo l'infusione: 8,8 g/dl al mese 6 (n=33), 9,2 g/dl al mese 9 (n=34), 8,7 g/dl al mese 12 (n=36), 9,3 g/dl al mese 18 (n=29) e 8,9 g/dl al mese 24 (n=26).²

Nelle analisi esplorative, i biomarcatori dell'eritropoiesi inefficace (produzione di globuli rossi) hanno mostrato una tendenza alla normalità nel tempo nei pazienti che hanno raggiunto la IT. Anche i marcatori dell'emolisi si sono normalizzati nei pazienti che hanno raggiunto la IT, a sostegno del potenziale di modificazione della malattia di beti-cel nei pazienti con TDT.²

Il regime terapeutico comprendente mobilizzazione/afèresi, condizionamento ed infusione di beti-cel ha un profilo di sicurezza coerente con gli effetti noti della mobilizzazione con G-CSF e plerixafor e della mieloablazione con busulfano in monoterapia.²

La malattia epatica veno-occlusiva di grado ≥ 3 osservata in tre pazienti è stata attribuita al condizionamento con busulfano e si è risolta con il trattamento con defibrotide.² Un paziente ha sviluppato un grave scompenso cardiaco congestizio di grado 3 non correlato al prodotto farmaceutico, passata al grado 1 a 5 mesi e risoltosi a 12 mesi.²



Gli eventi avversi considerati correlati o potenzialmente correlati al prodotto farmaceutico sono stati trombocitopenia (n=3), dolore addominale (n=3), leucopenia (n=1), neutropenia (n=1), dolore alle estremità (n=1), tachicardia (n=1) e disturbi autoimmuni (n=1).²

Gli EA non ematologici post-infusione di grado ≥ 3 non associati a beti-cel in ≥ 3 pazienti in entrambi gli studi comprendono infiammazione orofaringea (n=29), neutropenia febbrile (n=20), epistassi (n=8), calo dell'appetito (n=6), piressia (n=5), aumento dell'alanina aminotransferasi (n=5) e malattia epatica veno-occlusiva (n=3).² Non vi sono stati decessi, nessun fallimento del trapianto o malattia del trapianto contro l'ospite, e nessun caso di lentivirus competente per la replicazione, oncogenesi inserzionale, predominanza clonale o neoplasia maligna.²

Le presentazioni sono disponibili su richiesta sul [sito web](#) della conferenza EHA2021:

PresentazioneOrale [S257]: Betibeglogeneautotemcel Gene Therapy for the Treatment of Transfusion-Dependent β -Thalassemia: Updated Long-Term Efficacy and Safety Results

AutoreRelatore: Dr. Evangelia Yannaki, Director, Gene and Cell Therapy Center, Hematology Department, George Papanicolaou Hospital, Salonicco, Grecia

Titolo della Sessione: Cellular Immunotherapy and Gene Therapy – Clinical

Data&Ora: disponibile su richiesta, venerdì 11 giugno 9:00 a.m. CEST/3 a.m. EDT; Sessione Live Q&A

Presentazione Orale[S266]: Betibeglogene autotemcel in Patients With Transfusion-Dependent β -Thalassemia: Updated Results From HGB-207 (Northstar-2) and HGB-212 (Northstar-3)

Autore relatore: Professor Franco Locatelli, Direttore, Reparto di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia

Titolo della Sessione: Changing the Scene on Thalassemias

Data&Ora: disponibile su richiesta, venerdì 11 giugno; 9:00 a.m. CEST/3 a.m. EDT; Sessione Live Q&A

ePoster [EP1301]: Interim Results of BetibeglogeneautotemcelGene Therapy in Pediatric Patients with Transfusion-Dependent β -thalassemia (TDT) Treated in the Phase 3 Northstar-2 (HGB-207) and Northstar-3 (HGB-212) Studies

AutoreRelatore: Dr. Andreas E. Kulozik, Chairman, Department of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, and Director, Hopp Children's Cancer Center, University of Heidelberg, Heidelberg, Germania

betibeglogene autotemcel (beti-cel)



Betibeglogene autotemcel (beti-cel) è una terapia genica *una tantum* che aggiunge copie funzionali di una forma modificata del gene della β -globina (gene β^{A-T87Q} -globina) nelle cellule staminali ematopoietiche (del sangue) del paziente (CSE).^{11,12} Quando un paziente possiede il gene β^{A-T87Q} -globina, è in grado di produrre HbA^{T87Q}, ovvero emoglobina adulta derivata dalla terapia genica, a livelli tali da eliminare o ridurre significativamente il ricorso alle trasfusioni.^{11,12} Negli studi su beti-cel, la IT è definita come l'assenza della necessità di ricevere trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 mesi, mantenendo una Hb media ponderata pari almeno a 9 g/dL.^{1,2,3}

La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) per beti-cel nel giugno del 2019.

Il 28 aprile 2020, l'EMA ha rinnovato la CMA per beti-cel. La CMA per beti-cel è valida nei 27 stati membri dell'UE, nonché nel Regno Unito, in Islanda, nel Liechtenstein e in Norvegia.¹⁶ Nel novembre 2020, bluebird bio ha presentato domanda all'EMA per il secondo rinnovo della CMA. Questa procedura è attualmente sospesa poiché il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA sta esaminando la sicurezza di beti-cel.¹⁶ La CMA rimane valida durante la valutazione della domanda di rinnovo da parte dell'ente regolatorio.¹⁶

L'FDA ha concesso a beti-cel lo status di farmaco orfano e la designazione di Breakthrough Therapy per il trattamento della TDT.¹⁶

bluebird bio sta portando avanti, nei tempi previsti, il completamento della domanda di autorizzazione per i prodotti biologici (BLA) all'FDA per beti-cel a metà del 2021.¹⁶

Beti-cel continua ad essere valutato negli studi di fase 3 Northstar-2 (HGB-207) e Northstar-3 (HGB-212) attualmente in corso.¹⁶ bluebird bio sta conducendo uno studio di follow-up sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine, LTF-303, per i soggetti che hanno partecipato agli studi clinici di beti-cel sponsorizzati da bluebird bio.¹⁶

Informazioni su bluebird bio, Inc.

bluebird bio è all'avanguardia nella terapia genica con uno scopo. Dalla nostra sede centrale di Cambridge, in Massachusetts, stiamo sviluppando terapie geniche e cellulari per gravi malattie genetiche e cancro, con l'obiettivo che le persone che affrontano condizioni potenzialmente fatali con opzioni di trattamento limitate possano vivere pienamente la loro vita. Al di là dei nostri laboratori, stiamo lavorando per sconvolgere positivamente il sistema sanitario per creare accesso, trasparenza e formazione, in modo che la terapia genica possa diventare disponibile per tutti coloro che possono beneficiare.



bluebird bio è un'azienda umana alimentata da storie umane. Stiamo mettendo la nostra cura e la nostra esperienza nel lavoro su diverse patologie: adrenoleucodistrofia cerebrale, anemia falciforme, β -talassemia e mieloma multiplo, utilizzando tecnologie di terapia genica e cellulare tra cui l'aggiunta di geni ed editing genetico (megaTAL-enabled).

bluebird bio ha altri nidi a Seattle, Wash; Durham, N.C.; e Zug, Svizzera. Per ulteriori informazioni, visitare bluebirdbio.it.

Seguite bluebird bio sui social media: @bluebirdbio, LinkedIn, Instagram e YouTube.

Investitori:

Elizabeth Pingpank, 617-914-8736

epingpank@bluebirdbio.com

Media:

Claudia Nabaie, +41-79-906-5814

cnabaie@bluebirdbio.com

###

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

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

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

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

⁵Musallam 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.

⁶Yardumian 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. 3rd ed. United Kingdom Thalassaemia Society; 2016.

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

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

⁹Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.

¹⁰Tubman 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.

¹¹Zynteglo (betibeglogene autotemcel) Summary of Product Characteristics; 2020.

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



¹³ 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ 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.

¹⁶ bluebird bio press release, 7 June 2021. bluebird bio Announces the Lifting of FDA Clinical Hold for Sickle Cell Disease and β -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.