

Bluebird Bio Announces EU Conditional Marketing Authorization for ZYNTEGLO™ (autologous CD34+ cells encoding β^A -T87Q-globin gene) Gene Therapy for Patients 12 Years and Older with Transfusion-Dependent β -Thalassemia Who Do Not Have β^0/β^0 Genotype

June 03, 2019

Bluebird Bio Presents Long-Term Efficacy and Safety Data from Clinical Studies of LentiGlobin® Gene Therapy for Transfusion-Dependent β -Thalassemia (TDT) at 24th European Hematology Association (EHA) Congress

June 14, 2019



작성자 : ICGM 본부장 염선분

<2019년 6월 3일, 6월 14일 Business Wire에 실린 상기의 내용을 요약 정리함>

1 개요

- EU는 β^0/β^0 유전자형이 아닌 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있는 12세 이상의 TDT 치료제로 ZYNTEGLO™ (Autologous CD34+ Cells transduced with β^A -T87Q-globin Gene, 이전 LentiGlobin™)을 조건부로 허가함

- TDT는 수혈 의존형 베타 지중해성 빈혈(Transfusion-Dependent β -Thalassemia)로, β -globin 유전자 돌연변이에 의해 야기되는 중증 유전병으로 헤모글로빈이 감소하거나 없어지는 질병임
- TDT 환자는 평생 동안 지속적인 수혈을 통하여 헤모글로빈 수치를 유지하여 생존함. 하지만 이러한 지속적인 수혈은 피할 수 없는 철분 과부하로 다기관 손상을 동반하게 됨
- ZYNTEGLO™는 임상 1/2상 Northstar(HGB-204) 연구에서 최대 3.8년 수혈 독립성 (TI, Transfusion Independence)이 확인됨

2 ZYNTEGLO™ 치료법

- 혈액분반술(Apheresis)로 환자의 조혈모세포(HSCs, Hematopoietic Stem Cells)를 분리한 후 실험실로 옮김
- 환자의 조혈모세포(HSCs)에 Lentiviral Vector로 치료에 최적화된 변형 베타글로빈(β A-T87Q-globin) 유전자를 형질도입(Transduction) 시킴
- 환자는 항암화학요법(Chemotherapy)을 통하여 환자의 조혈모세포를 죽인 후에 골수에 β A-T87Q-globin 유전자가 도입된 조혈모세포(HSCs)를 이식함
- 도입된 β A-T87Q-globin 유전자에 의해 치료에 최적화된 베타글로빈 단백질이 만들어 지고 환자는 수혈이 필요하지 않거나 수혈 횟수가 현격하게 줄어듦
- 생착 및 수혈 독립성 단계에 도달하면 ZYNTEGLO™의 효과를 평생 기대할 수 있음

3 ZYNTEGLO™ 임상 시험 개요

- ZYNTEGLO™의 조건부 승인은 ① Phase 1/2 HGB-205 ② Phase 1/2 Northstar (HGB-204) ③ Phase 3 Northstar-2 (HGB-207) ④ Northstar-3 (HGB-212) ⑤ LTF-303 장기추적시험 (2018.12.13. cut off) 결과를 반영함
- Phase 1/2 HGB-205 결과, β 0/ β 0 유전자형이 아닌 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있는 75% (n=3/4) Hb \geq 9 g/dL를 보이고 12개월 이상 수혈을 중단했음

- ZYNTEGLO™ 임상시험 중에 ① 비 심각한 이상 반응들(AEs, Non-serious Adverse Events)은 고열, 호흡 곤란, 복통, 사지의 통증 및 비 심장 흉통 이었고 ② 심각한 이상반응(SAE, Serious Adverse Event)은 혈소판 감소증 이었음

④ Phase 1/2 Northstar (HGB-204) 연구 결과

- 18명의 환자 중에 10명은 β_0/β_0 유전자형이 아닌 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있으며, 8명은 β_0/β_0 유전자형의 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있음. 18명 환자 모두 2년간의 임상시험을 종료하고 장기추적시험인 LTF-303에 등록됨
- β_0/β_0 유전자형이 아닌 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있는 10명의 환자 중에 **8명**은 12개월 이상 수혈 독립성(TI, Transfusion Independence)을 보였으며 가중 평균 Hb ≥ 9 g/dL을 유지함. 이들 8명의 환자는 TI 동안 가중 평균 Hb 10.3 g/dL (min~max: 9.3~13.2 g/dL)을 유지하였고 45개월 이상 TI을 유지함
- β_0/β_0 유전자형의 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있는 8명의 환자 중에 **3명**은 TI에 성공했고 중앙값 16.4개월 동안(min~max: 16.1~20.8 개월) 가중 평균 Hb 9.5~10.1 g/dL을 유지하였음
- Northstar (HGB-204)에서 **TI에 성공한 11명 환자**의 간 철분 농도(LIC, Liver Iron Concentration)를 측정하였을 때 증가된 철분 수치는 낮은 수혈의 결과로, 높은 철분 수치는 다기관 손상을 초래하므로, TDT 환자는 킬레이팅 요법으로 관리함

⑤ Phase 3 Northstar-2 (HGB-207) 연구 결과

- β_0/β_0 유전자형이 아닌 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있는 8~34세의 20명 환자 중에 5명은 소아(<12세) 15명은 성인(≥ 12 세) 이었음
- 소아 환자 5명 중에 **4명**은 TI에 성공하였고 가중평균 Hb 중앙값 12.4 g/dL (min~max: 11.5~12.6 g/dL)과 중앙값 13.6개월 동안(min~max: 12~18.2 개월) TI를 유지함
- 성인 환자 14명 **13명**은 적어도 3개월은 수혈하지 않았고, 마지막 방문 시 Hb 8.8~13.3 g/dL 이었음. 수혈로부터 자유로워진 환자의 HbAT87Q 수치는 시간이 지남에 따라 안정되었고 6개월(n=10)의 HbAT87Q 중앙값은 9.5 g/dL 이었고, 12개월(n=7) HbAT87Q는 9.3 g/dL 이었음

- ZYNTEGLO™ 치료 후 12개월 동안 7명 환자의 Bone Marrow를 분석한 결과, 골수 대 적혈구 비율(Myeloid to Erythroid Ratio)이 증가하여 적혈구 생성이 증가했음을 시사함

6 Northstar-3 (HGB-212) 중간 결과

- 2019. 04. 12 현재, TDT와 $\beta 0/\beta 0$ 유전자형 또는 IVS-I-110 돌연변이를 가진 **11명**의 환자가 치료를 받고 있음
- 1명의 환자는 T1로 평가할 수 있었고 16개월의 추적 결과 총 Hb 13.6 g/dL을 보였음
- 5명의 환자는 최소 3개월 동안 수혈을 중단했고 마지막 방문 시(치료 후 5 ~ 16개월) 10.2~13.6 g/dL의 Hb 수치를 보였음. 6개월 추적 관찰한 4명은 aHbAT87Q 수치가 8 g/dL 이었음

7 결론

- European Commission (EC)는 $\beta 0/\beta 0$ 유전자형이 아닌 베타글로빈 유전자 결함을 가지고 있으며 기증자와 HLA (Human Leukocyte Antigen)이 일치하지 않아 이식이 불가능한 12세 이상의 수혈 의존형 베타-지중해 빈혈(TDT) 환자들을 위한 유전자치료제인 ZYNTEGLO™ (Autologous CD34⁺ Cells transduced with β A-T87Q-globin Gene)를 조건부로 허가함
- ZYNTEGLO™는 환자의 조혈모세포(HSCs)에 Lentiviral Vector로 β A-T87Q-globin 유전자를 형질도입(Transduction) 시킴. β A-T87Q-globin 유전자를 가지고 있는 환자는 HbAT87Q을 생산하여 수혈이 필요하지 않거나 수혈 횟수가 현격하게 줄어들
- 환자들이 시기 적절하게 새로운 치료를 받을 수 있도록 EMA는 ZYNTEGLO™에 PRIME, Orphan Medicinal Product, Adaptive Pathways 등을 적용함
- 미국 FDA도 ZYNTEGLO™를 Orphan Drug, Breakthrough Therapy로 지정을 함
- ZYNTEGLO™ 임상 연구는 임상 3상 Northstar-2 및 Northstar-3, 장기 추적 연구 LTF-303 등이 진행되고 있음. 진행 중인 임상 연구에 대한 자세한 내용은 www.northstarclinicalstudies.com 또는 clinicaltrials.gov에서 Northstar (HGB-204) NCT01745120, Northstar-2 (HGB-207) NCT02906202, Northstar-3 NCT03207009 (HGB- 212) 및 LTF-303 NCT02633943 등을 확인할 수 있음