

## COMUNICATO STAMPA

### **CRISPR Therapeutics e Vertex presentano nuovi dati su CTX001 al Congresso annuale della American Society of Hematology (ASH)– la terapia sperimentale di editing genetico CRISPR/Cas9 – e annunciano la pubblicazione sul *New England Journal of Medicine***

- Beta-talassemia: tutti e sette i pazienti erano indipendenti da trasfusione a un follow-up da 3 a 18 mesi dopo l’infusione di CTX001 –
- Anemia falciforme: tutti e tre i pazienti erano liberi da crisi vaso-occlusive a un follow-up da 3 a 15 mesi dopo l’infusione di CTX001 –
- Nel corso dei due programmi sono stati trattati con CTX001 diciannove pazienti –
- Il *New England Journal of Medicine* pubblicherà il manoscritto su CTX001, contenente il primo rapporto sull’uso sperimentale dell’*editing* genetico basato sulla tecnica CRISPR/Cas9 per il trattamento di malattie ereditarie nell’uomo –

ROMA, 7 dicembre 2020 – [CRISPR Therapeutics](#) e [Vertex Pharmaceuticals Incorporated](#) hanno annunciato oggi nuovi dati relativi a un totale di 10 pazienti trattati con CTX001 – la terapia di *editing* genetico basata su CRISPR/Cas9 – i quali dimostrano una risposta continua e duratura al trattamento. Tutti e sette i pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente (TDT, *transfusion-dependent thalassemia*), compresi tre con un genotipo grave o  $\beta^0/\beta^0$ , erano indipendenti da trasfusione all’ultimo follow-up, e tutti e tre i pazienti con anemia falciforme (SCD, *sickle cell disease*) sono stati liberi da crisi vaso-occlusive (CVO) dall’infusione di CTX001 fino all’ultimo follow-up. Questi dati sono stati presentati in occasione della sessione scientifica plenaria durante il Congresso annuale dell’ASH, il 6 dicembre 2020. Di seguito viene fornito un riepilogo dei risultati degli studi clinici di fase I/II CLIMB-111 e CLIMB-121.

Le due aziende hanno anche annunciato che il *New England Journal of Medicine* (NEJM) ha pubblicato un articolo sottoposto a revisione paritaria indipendente intitolato *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and Transfusion-Dependent  $\beta$  Thalassemia* (“Editing genetico con CRISPR-Cas9 per anemia falciforme e  $\beta$ -talassemia trasfusione-dipendente”). L’articolo include informazioni dettagliate sul primo paziente con TDT arruolato in CLIMB-111 e sul primo paziente con SCD grave arruolato in CLIMB-121, rispettivamente a 18 e 15 mesi di follow-up.

CTX001 è attualmente valutato in queste due sperimentazioni cliniche di fase I/II in corso come potenziale terapia curativa con somministrazione *una tantum* per pazienti affetti da TDT e da SCD grave.

“Siamo soddisfatti dei dati presentati al Congresso dell’ASH, che dimostrano il potenziale beneficio e durabilità tra una più ampia popolazione di pazienti con beta-talassemia trasfusione-dipendente e con anemia falciforme”, ha affermato **Samarth Kulkarni, PhD, CEO di CRISPR Therapeutics**. “Inoltre, i dati clinici presentati nel NEJM rappresentano la prima pubblicazione su rivista a revisione paritaria per CTX001, la nostra terapia genica CRISPR/Cas9. Insieme, queste due notizie costituiscono un’ulteriore convalida del potenziale di CTX001 per diventare una terapia best-in-class (la migliore della sua categoria). Abbiamo in programma di continuare il rapido progresso dei nostri studi clinici, allo scopo di rendere disponibili ai pazienti queste terapie tanto necessarie”.

“Questi sono i primi risultati pubblicati dalla terapia basata su CRISPR/Cas9 nei soggetti con una malattia genetica, e rappresentano un’importante svolta nella medicina e nella nostra collaborazione con CRISPR Therapeutics. Ancor più importante, questi dati costituiscono un passo avanti fondamentale nell’ambito dei nostri sforzi di rendere disponibili ai pazienti terapie trasformative e potenzialmente curative”, ha dichiarato **Reshma Kewalramani, MD, CEO e Presidente di Vertex**. “Grazie a un proof-of-concept clinico sia per la beta-talassemia sia per l’anemia falciforme – e con 19 pazienti trattati – siamo impazienti di proseguire il nostro impegno per portare il più rapidamente possibile il nostro trattamento sperimentale ai pazienti che convivono con TDT e SCD”.

*“La nostra visione con questo approccio è quella di utilizzare le cellule staminali del paziente per fornire un trattamento trasformativo per queste malattie, cosa che solo pochi anni fa era quasi inimmaginabile”, ha detto il dottor Haydar Frangoul, MD, direttore medico di ematologia e oncologia pediatrica presso il Sarah Cannon Research Institute, HCA Healthcare’s TriStar Centennial Medical Center. “E con questi dati relativi a 10 pazienti riusciamo a vedere il potenziale per realizzare questa nostra visione. Con più dati e una maggiore durata del follow-up, ci auguriamo di poter confermare la disponibilità di una terapia duratura, che potrebbe trasformare la vita di molti pazienti”.*

### **I risultati aggiornati dello studio CLIMB-111 nella TDT**

CTX001 è stato somministrato a un totale di 13 pazienti con TDT, inclusi otto aggiuntisi dall’ultimo aggiornamento di giugno 2020.

I sette pazienti con TDT segnalati in occasione del Congresso annuale dell’ASH sono soggetti che avevano raggiunto almeno tre mesi di follow-up dopo la somministrazione di CTX001, e che, pertanto, hanno potuto essere valutati per la sicurezza e l’efficacia iniziali. Tutti e sette i pazienti hanno mostrato uno schema di risposta simile, con aumenti rapidi e duraturi dell’emoglobina totale, dell’emoglobina fetale e dell’indipendenza da trasfusione all’ultima analisi.

Tutti e sette i pazienti erano indipendenti da trasfusione a un follow-up da 3 a 18 mesi dopo l’infusione di CTX001, con livelli di emoglobina totale da normali a quasi normali all’ultima visita, inclusi valori di emoglobina totale da 9,7 a 14,1 g/dl e di emoglobina fetale dal 40,9% al 97,7%.

I dati di editing allelico del midollo osseo raccolti da quattro pazienti con sei mesi di follow-up e da un paziente con 12 mesi di follow-up dopo l’infusione di CTX001 hanno dimostrato un effetto duraturo.

I dati di sicurezza di tutti e sette i pazienti sono stati generalmente coerenti con un trapianto autologo di cellule staminali e con un condizionamento mieloablattivo. In un paziente si sono verificati quattro eventi avversi gravi (SAE) considerati correlati o possibilmente correlati a CTX001: cefalea, linfoistiocitosi emofagocitica (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*), sindrome da distress respiratorio acuto e sindrome da polmonite idiopatica. Tutti e quattro i SAE si sono verificati nel contesto dell’HLH e si sono risolti. La maggior parte degli eventi avversi non gravi è stata considerata di entità da lieve a moderata.

### **I risultati aggiornati dello studio CLIMB-121 nella SCD grave**

CTX001 è stato somministrato a un totale di sei pazienti con SCD, inclusi quattro aggiuntisi dall’ultimo aggiornamento di giugno 2020.

I tre pazienti segnalati in occasione del Congresso dell’ASH sono soggetti che avevano raggiunto almeno tre mesi di follow-up dopo la somministrazione di CTX001, e che, pertanto, hanno potuto essere valutati per la sicurezza e l’efficacia iniziali. Tutti e tre i pazienti hanno mostrato uno schema di risposta simile, con aumenti rapidi e duraturi dell’emoglobina totale e dell’emoglobina fetale, nonché con l’eliminazione delle CVO come evidenziato nell’ultima analisi.

Tutti e tre i pazienti sono rimasti liberi da CVO a un follow-up da 3 a 15 mesi dopo l’infusione di CTX001, e tutti avevano livelli di emoglobina da normali a quasi normali all’ultima visita, inclusi valori di emoglobina totale da 11,5 a 13,2 g/dl e di emoglobina fetale dal 31,3% al 48,0%.

I dati di editing allelico del midollo osseo raccolti da un paziente con sei mesi di follow-up e da un paziente con 12 mesi di follow-up dopo l’infusione di CTX001 hanno dimostrato un effetto duraturo.

I dati di sicurezza di tutti e tre i pazienti sono stati generalmente coerenti con un trapianto autologo di cellule staminali e con un condizionamento mieloablattivo. Non sono stati riscontrati eventi avversi gravi ritenuti correlati a CTX001 e la maggior parte degli eventi avversi non gravi è stata considerata

di entità da lieve a moderata.

### **CTX001**

CTX001 è una terapia genetica sperimentale autologa, *ex vivo*, condotta con la tecnica di editing genetico CRISPR/Cas9 in corso di valutazione per pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendente (TDT) o anemia falciforme (SCD) grave, nell'ambito della quale le cellule staminali ematopoietiche di un paziente vengono modificate per produrre livelli elevati di emoglobina fetale (HbF; emoglobina F) nei globuli rossi. L'HbF è una forma di emoglobina trasportante ossigeno naturalmente presente alla nascita, per poi passare alla forma tipica dell'adulto. L'aumento dell'HbF da parte di CTX001 ha il potenziale per alleviare i requisiti trasfusionali nei pazienti con TDT e ridurre le crisi falciformi dolorose e debilitanti nei pazienti con SCD.

Sulla base dei progressi compiuti in questo programma finora, CTX001 ha ottenuto dalla US Food and Drug Administration (FDA) le designazioni di Terapia Avanzata di Medicina Rigenerativa (RMAT, Regenerative Medicine Advanced Therapy), Fast Track, Farmaco Orfano e Malattia Pediatrica Rara sia per la TDT sia per la SCD. CTX001 ha anche ottenuto la designazione di Farmaco Orfano dalla Commissione europea per la TDT e la SCD, nonché la designazione di farmaco prioritario (PRIME) dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per la SCD.

CTX001 è stato sviluppato nell'ambito di un accordo di co-sviluppo e co-commercializzazione tra CRISPR Therapeutics e Vertex. Tra gli approcci di editing genetico studiati/valutati per la TDT e la SCD, CTX001 è quello nella fase più avanzata di sviluppo clinico.

### **Lo studio clinico CLIMB-111**

CLIMB-Thal-111 – uno studio in aperto di fase I/II, tuttora in corso – è disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia di una singola dose di CTX001 in pazienti con TDT di età compresa tra 12 e 35 anni. Lo studio arruolerà fino a 45 pazienti, che seguirà per circa due anni dopo l'infusione. A ogni paziente verrà chiesto di partecipare a uno studio di follow-up a lungo termine.

### **Lo studio clinico CLIMB-121**

CLIMB-SCD-121 – uno studio in aperto di fase I/II, tuttora in corso – è disegnato per valutare la sicurezza e l'efficacia di una singola dose di CTX001 in pazienti con SCD grave di età compresa tra 12 e 35 anni. Lo studio arruolerà fino a 45 pazienti, che seguirà per circa due anni dopo l'infusione. A ogni paziente verrà chiesto di partecipare a uno studio di follow-up a lungo termine.

### **Il processo di editing genetico in questi studi**

Le cellule staminali e progenitrici ematopoietiche dei pazienti arruolati in questi studi saranno raccolte dal loro sangue periferico e modificate utilizzando la tecnologia CRISPR/Cas9. Le cellule modificate – CTX001 – verranno quindi re-infuse nel paziente nell'ambito di un trapianto di cellule staminali, un processo che coinvolge, tra le altre cose, un trattamento con un condizionamento mieloablativo con busulfano. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali potrebbero anche sperimentare effetti indesiderati (da lievi a gravi) non correlati alla somministrazione di CTX001. I pazienti saranno inizialmente monitorati per stabilire quando le cellule modificate iniziano a produrre cellule ematiche mature, un processo noto come engraftment (“attecchimento”). Dopo l'attecchimento, i pazienti continueranno a essere monitorati per continuare ad osservare l'impatto di CTX001 su diversi parametri di valutazione della malattia e sulla sicurezza.

### **La collaborazione CRISPR-Vertex**

Nel 2015 CRISPR Therapeutics e Vertex hanno avviato una collaborazione di ricerca strategica incentrata sull'uso della tecnica CRISPR/Cas9, al fine di scoprire e sviluppare potenziali nuovi trattamenti mirati alle cause genetiche alla base delle malattie umane. CTX001 rappresenta il primo potenziale trattamento emerso dal programma di ricerca congiunto. CRISPR Therapeutics e Vertex svilupperanno e commercializzeranno congiuntamente CTX001, e condivideranno equamente tutti i costi e i profitti di ricerca e sviluppo in tutto il mondo.

## **CRISPR Therapeutics**

CRISPR Therapeutics – un'importante società di ingegneria genetica – è focalizzata sullo sviluppo di farmaci trasformativi basati sulla genetica da utilizzare per malattie gravi, mediante la sua piattaforma proprietaria CRISPR/Cas9. CRISPR/Cas9 è una rivoluzionaria tecnologia di editing genetico che consente modifiche precise e dirette al DNA genomico. CRISPR Therapeutics ha costituito un portfolio di programmi terapeutici in una vasta gamma di aree patologiche, tra cui emoglobinopatie, oncologia, medicina rigenerativa e malattie rare. Per accelerare ed espandere i suoi sforzi, CRISPR Therapeutics ha stabilito collaborazioni strategiche con aziende leader, ivi incluse Bayer, Vertex Pharmaceuticals e ViaCyte, Inc. CRISPR Therapeutics AG ha sede a Zugo (Svizzera), con CRISPR Therapeutics, Inc. – la sua consociata statunitense interamente controllata – e le strutture di ricerca e sviluppo basate a Cambridge (Massachusetts, USA) e gli uffici commerciali a San Francisco e a Londra. Per ulteriori informazioni, visitare il sito [www.crisprtx.com](http://www.crisprtx.com).

## **Dichiarazione previsionale di CRISPR Therapeutics**

Questo comunicato stampa può contenere una serie di “dichiarazioni previsionali” ai sensi del Private Securities Litigation Reform Act del 1995 e relative modifiche, comprese le dichiarazioni rese dal Dr. Kulkarni, dal Dr. Kewalramani e dal Dr. Frangoul in questo comunicato stampa, nonché le dichiarazioni riguardanti le aspettative di CRISPR Therapeutics su uno o tutti i seguenti punti: (i) la sicurezza, l'efficacia e il progresso clinico dei vari programmi clinici di CRISPR Therapeutics, incluso CTX001; (ii) lo stato degli studi clinici (inclusi, senza limitazione, i tempi previsti per il rilascio dei dati) relativi ai prodotti candidati in fase di sviluppo da parte di CRISPR Therapeutics e dei suoi collaboratori, comprese le aspettative riguardo ai dati che vengono presentati in questo comunicato stampa, al Congresso dell'ASH e nell'articolo del NEJM; (iii) i benefici attesi delle collaborazioni di CRISPR Therapeutics; e (iv) il valore terapeutico, lo sviluppo e il potenziale commerciale delle tecnologie e terapie di editing genetico con tecnica CRISPR/Cas9. Senza alcuna limitazione a quanto sopra, i termini e le espressioni “ritiene”, “anticipa”, “ha in programma”, “si aspetta” e simili hanno lo scopo di identificare le dichiarazioni previsionali. Sebbene CRISPR Therapeutics ritenga che tali dichiarazioni siano basate su presupposti ragionevoli entro i limiti delle sue conoscenze relative alla sua attività e alle sue operazioni, si avvertono gli investitori attuali e potenziali che le dichiarazioni previsionali sono intrinsecamente incerte e non sono né promesse né garanzie, e non bisogna quindi fare affidamento indebito su tali dichiarazioni, che sono valide solo a partire dalla data in cui sono state rese. Le prestazioni e i risultati effettivi possono differire sostanzialmente da quelli previsti o suggeriti nelle dichiarazioni previsionali, a causa di vari rischi e incertezze. Questi rischi e incertezze includono, tra gli altri: la possibilità che i dati preliminari di qualsiasi sperimentazione clinica e i dati iniziali di un numero limitato di pazienti (come nel caso di CTX001 in questo momento) possano non essere indicativi dei risultati finali o futuri dello studio; la possibilità che i risultati della sperimentazione clinica CTX001 possano non essere favorevoli o possano non supportare la registrazione o l'ulteriore sviluppo; i potenziali impatti dovuti alla pandemia di coronavirus, come le tempistiche e l'avanzamento delle sperimentazioni cliniche; la possibilità che futuri fattori competitivi o altri fattori di mercato possano influire negativamente sul potenziale commerciale di CTX001; le incertezze sulla protezione della proprietà intellettuale per la tecnologia di CRISPR Therapeutics; e i rischi e le incertezze descritti sotto il titolo “Fattori di rischio” nel più recente rapporto annuale di CRISPR Therapeutics sul Modulo 10-K, nel rapporto trimestrale sul Modulo 10-Q e in qualsiasi altra documentazione successiva inoltrata da CRISPR Therapeutics alla US Securities and Exchange Commission, disponibili sul sito web della SEC all'indirizzo [www.sec.gov](http://www.sec.gov). CRISPR Therapeutics declina qualsiasi obbligo o impegno di aggiornare o rivedere qualsiasi dichiarazione previsionale contenuta in questo comunicato stampa, se non nella misura richiesta dalla legge.

Il marchio denominativo e il logo CRISPR THERAPEUTICS® e CTX001™ sono marchi registrati di CRISPR Therapeutics AG. Tutti gli altri marchi registrati appartengono ai rispettivi proprietari.

## **Vertex**

Vertex è una società globale di biotecnologie che investe nell'innovazione scientifica al fine di creare medicinali trasformativi per le persone con malattie gravi. L'azienda dispone di diversi medicinali approvati che trattano la causa alla base della fibrosi cistica (FC), una malattia genetica rara e

potenzialmente fatale, nonché di diversi programmi clinici e di ricerca in corso sulla FC. Oltre alla FC, Vertex vanta una solida pipeline di farmaci sperimentali a piccole molecole per altre malattie gravi, per le quali possiede una visione approfondita della biologia umana causale, tra cui il dolore, il deficit di alfa-1 antitripsina e le malattie renali mediate da APOL1. Inoltre, Vertex dispone di una pipeline in rapida espansione di terapie genetiche e cellulari per malattie come l'anemia falciforme, la beta talassemia, la distrofia muscolare di Duchenne e il diabete mellito di tipo 1.

Fondata nel 1989 a Cambridge (Massachusetts, USA), oggi Vertex ha sede nell'Innovation District di Boston, mentre il suo quartier generale internazionale è a Londra. Inoltre, l'azienda possiede siti di ricerca e sviluppo e uffici commerciali in Nord America, Europa, Australia e America Latina. Vertex viene costantemente riconosciuta come una delle migliori aziende del settore in cui lavorare, ha fatto parte dell'elenco dei migliori datori di lavoro della rivista Science per 11 anni consecutivi ed è stata definita il posto migliore in cui lavorare in termini di uguaglianza LGBTQ dalla Human Rights Campaign. Per aggiornamenti sull'azienda e per saperne di più sulla storia delle sue innovazioni, visitare [www.vrtx.com](http://www.vrtx.com) o seguire l'azienda su Facebook, Twitter, LinkedIn, YouTube e Instagram.

### **Nota speciale di Vertex relativa alle dichiarazioni previsionali**

Questo comunicato stampa contiene dichiarazioni previsionali come definite nel Private Securities Litigation Reform Act del 1995, comprese, senza limitazioni, le dichiarazioni rese dal Dr. Kulkarni, dal Dr. Kewalramani e dal Dr. Frangou in questo comunicato stampa, e le dichiarazioni riguardanti le aspettative e i piani di presentazione dei dati al Congresso dell'ASH, lo sviluppo, incluse le tempistiche previste per lo sviluppo, i dati aggiornati sui pazienti trattati finora e i nuovi dati su ulteriori pazienti, e i potenziali benefici della terapia curativa con CTX001, i nostri piani e le nostre aspettative per i nostri studi clinici e i siti di sperimentazione clinica, comprese le dichiarazioni riguardanti l'arruolamento dei pazienti e lo stato dei nostri studi clinici sui nostri prodotti candidati in fase di sviluppo, da parte nostra e dei nostri collaboratori, incluse le attività presso i siti di sperimentazione clinica e i potenziali risultati. Sebbene Vertex ritenga che le dichiarazioni previsionali contenute in questo comunicato stampa siano accurate, tali dichiarazioni previsionali rappresentano le convinzioni dell'azienda solo alla data di questo comunicato stampa, e vi sono diversi rischi e incertezze che potrebbero far sì che gli eventi o i risultati reali differiscano materialmente da quelli espressi o impliciti in tali dichiarazioni previsionali. Tali rischi e incertezze includono, tra gli altri: la possibilità che i dati di un numero limitato di pazienti possano non essere indicativi dei risultati finali della sperimentazione clinica; la possibilità che i dati dei programmi di sviluppo dell'azienda, inclusi i suoi programmi con i suoi collaboratori, possano non supportare la registrazione o l'ulteriore sviluppo dei suoi composti, a causa di problemi di sicurezza o di efficacia o di altri motivi; la possibilità che la pandemia di COVID-19 possa influire sullo stato o sul progresso delle nostre sperimentazioni cliniche e sui siti di sperimentazione clinica e sulle sperimentazioni cliniche e sui siti delle sperimentazioni cliniche dei nostri collaboratori, incluso l'arruolamento dei pazienti, e altri rischi elencati alla voce "Fattori di rischio" nell'ultimo rapporto annuale di Vertex e nei successivi rapporti trimestrali depositati presso la US Securities and Exchange Commission su [www.sec.gov](http://www.sec.gov) e disponibili tramite il sito Web della società all'indirizzo [www.vrtx.com](http://www.vrtx.com). Non si deve fare indebito affidamento su queste affermazioni o sui dati scientifici presentati. Vertex declina ogni obbligo di aggiornare le informazioni contenute in questo comunicato stampa non appena saranno disponibili nuove informazioni.

### **Per ulteriori informazioni alla stampa:**

#### **Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited**

Edoardo Iannone

[edoardo\\_iannone@vrtx.com](mailto:edoardo_iannone@vrtx.com)

Mob. +44 7568611476

#### **Ufficio stampa Italia Omnicom Public Relations Group**

Teodoro Lattanzio

[teodoro.lattanzio@omnicomprgroup.com](mailto:teodoro.lattanzio@omnicomprgroup.com)

Mob. +39 360 1074335

Viola Brambilla  
[viola.brambilla@omnicomprgroup.com](mailto:viola.brambilla@omnicomprgroup.com)  
Mob. +39 3425105592