

## Genterapi med $\beta$ A-T87Q-globin, lentiGlobin (Zynteglo) vid transfusionskrävande $\beta$ -thalassemie hos ungdomar och vuxna

*En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2019-04-12

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (Västra Götalandsregionen, Region Östergötland, Region Stockholm och Region Skåne) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

LentiGlobin är en  $\beta$ -globin-genterapi för sicklecellanemi och  $\beta$ -thalassemie som utvecklas av Bluebird bio (tidigare Genetix Pharmaceuticals) i samarbete med Inserm [1]. Behandlingen bygger på företagets lentivirala gentransportsystem [2]. Själva terapin består av att hematopoetiska stamceller och progenitorceller skördas från patienten varefter de CD34+ berikas och en globingen introduceras innan cellerna återförs till patienten. LentiGlobin är den lentivirala vektor som används för att föra över  $\beta$ -globingenen ( $\beta$ A-T87Q-globin) till de hematopoetiska stamcellerna [2-4]. Behandlingen ges som en intravenös infusion och föregås av myeloblastiv konditionering med intravenös busulfan i fyra dagar följt av en 72 timmar lång wash-out period [5].

Transfusionskrävande  $\beta$ -thalassemie är tillsammans med sicklecellanemi de indikationer som man utvecklar och utvärderar [2, 3]. Den indikation man nu söker marknadsföringstillstånd för är transfusionskrävande  $\beta$ -thalassemie och en non- $\beta^0/\beta^0$  genotyp hos ungdomar och vuxna [1].

Behandlingen har fått sär läkemedelsstatus på indikationen sicklecellanemi och PRIME-status för beta-thalassemi [1]. Utvecklingen av behandlingsmetoden ligger under EMA:s ”Adaptive Pathways pilot programme” [1].

#### **Förväntat godkännande**

EMA accepterade Bluebird bios ansökan om marknadsföringstillstånd för lentiGlobin genterapi för vuxna och ungdomar med transfusionskrävande  $\beta$ -thalassemie och en non- $\beta^0/\beta^0$  genotyp i oktober 2018 [1]. Godkännande för accelererad process gavs i juli samma år. Således kan ett beslut väntas under våren 2019.

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Thalassemi ingår i sjukdomsgruppen  $\beta$ -hemoglobinopater, autosomt recessivt ärftliga sjukdomar kännetecknade av att felaktigt hemoglobinprotein bildas [3, 6]. I sjukdomsgruppen ingår  $\beta$ -thalassemie och sicklecellanemi.  $\beta$ -thalassemie orsakas av mutationer i genen *HBB* (11p15.4) som är en mall för betaglobinkedjan. Detta resulterar i anemi samt toxiska effekter av fria  $\beta$ -globiner som triggar ineffektiv erythropoes och kronisk hemolys [3]. Med färre  $\beta$ -globinkedjor får patienterna ett överskott av  $\alpha$ -kedjor som bildar olösliga utfällningar vilket skadar röda blodkroppars cellvägg och orsakar hemolys. Kompensatoriskt ökad produktion av

erythrocyter kan leda till mjält- och leverförstoring, risk för trombosjukdom samt ökade benmärgsrum i skelettet. På grund av anemin som följer ökar järnupptaget med risk för järnöverskott [3, 6].

Sjukdomens svårighetsgrad beror på hur många av generna som är muterade. Man skiljer på 1) tysta bärare (symtomfria), 2)  $\beta$ -thalassemia minor (vanligen en muterad och en normal gen), 3)  $\beta$ -thalassemia intermedia och 4)  $\beta$ -thalassemia major [3, 6]. En del patienter med  $\beta$ -thalassemia intermedia utvecklar komplikationer till anemin och behöver regelbundna blodtransfusioner, och omgrupperas då till thalassemia major. Den allvarligaste formen av  $\beta$ -thalassemia,  $\beta$ -thalassemia major, blir oftast uppenbar under första levnadsåret då fetalt HbF skiftar till HbA [6]. Anemin leder till minskat tillväxt och risk för utvecklingshämning och infektionskänslighet. Kraftig lever- och mjältförstoring uppkommer också tidigt. De ökade benmärgsrummen leder till skelettskörhet med risk för frakturer och speciellt utseende på grund av påverkan på ansiktsskelettet. Utan blodtransfusioner dör de flesta med  $\beta$ -thalassemia major vid två till tre års ålder till följd av anemi och hjärtsvikt [6].

WHO gjorde för 25 år sedan en uppskattning att det föds 26 000 barn årligen med svår  $\beta$ -thalassemia [2]. Sjukdomen är vanligast i Medelhavsområdet, norra Afrika, Mellanöstern, Indien och Sydostasien där prevalensen ligger på 1–20 procent [2, 3]. I Storbritannien beräknas incidensen av  $\beta$ -thalassemia major vara 1/100 000 [2]. Enligt Socialstyrelsens hemsida för ovanliga diagnoser saknas säkra uppgifter om hur många personer i Sverige som har  $\beta$ -thalassemia [6]. Man uppskattar att det finns cirka 100 personer i Sverige med transfusionsberoende  $\beta$ -thalassemia [6]. De patienter som är aktuell för behandlingen med LentoGlobin är de med transfusionsberoende  $\beta$ -thalassemia som är lämpliga för allogen stamcellsstransplantation men saknar en histokompatibel donator. Uppskattningsvis 25–30 procent av patienterna (förutom i områden med mycket stora familjer) har en HLA-matchad syskonator [3].

### **Förskrivarkategori**

Vuxen- och barnhematologer inom högspecialiserad vård.

### **Rekommenderad behandling idag**

Enligt Socialstyrelsens hemsida för ovanliga diagnoser bör regelbundna blodtransfusioner ges om barnets hemoglobin (Hb) sjunker under 70 gram per liter eller det finns påtagliga tecken på hämmad tillväxt [6]. Enligt riktlinjer från svensk förening för hematologi ges transfusion vid Hb under 95–105 gram per liter [7]. Målet med transfusionerna är att hålla Hb mellan 110–115 g/L, enligt WHO-rekommendationen [6]. Ett alternativt mål är att se till att Hb inte sjunker under cirka 95–105 g/L före nästa transfusion (<https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014/>). Oftast ges transfusionerna varannan till var fjärde vecka [6]. Vid beta-thalassemia major krävs regelbundna blodtransfusioner [6, 7].

Ibland krävs kombinationsbehandling av olika kelatbindare för att uppnå god hematokromatosbehandling [7]. Då ges kelatbindare som subkutant kelerarenoxamin eller defereoxamin med hjälp av pump (5–6 nätter per vecka) alternativt per oralt deferipron eller deferasirox [6, 7]. D-vitaminbrist är inte ovanligt och substitution kan behövas. Likaså krävs observation på tromboemboliska komplikationer och antikoagulantibehandling kan bli aktuellt, evidens avseende profylax är dock sparsam [7].

Ett annat behandlingsalternativ är allogen hematopoetisk stamcellstransplantation [6]. Detta förutsätter dock en HLA-matchad donator, ofta ett syskon. Risken för komplikationer vid allogen hematopoetisk stamcellstransplantation är inte obetydlig och den transplantationsrelaterad mortalitet beräknas till mellan två och tio procent [3].

### **Klinisk effekt**

Upplägget av de olika studierna samt interimsresultat där sådant finns är sammanställda i tabell 1. De studier som ligger till grund för ansökan om marknadsföringstillstånd är Northstar (HGB-204) [8], HGB 205 [9], Northstar-2 (HGB -207) [10] och långtidsuppföljningsstudien av de patienter som deltagit i någon av företagets lentiGlobin-studier, LTF-303 [11].

Effekten av lentiGlobin-behandling efter en uppföljningsmediantid på 26 månader (spann 15–24 månader) efter infusion av genmodifierade celler hos de 22 patienter från fas I/II-studierna HGB-204 och HGB-205 som ingick i interimsanalysen var god [5]. Endast en av de 13 patienter som hade non- $\beta_0/\beta_0$  genotyp behövde erytrocyttransfusioner. Hemoglobinhalt (Hb) låg i spannet 82–137 gram per liter varav HbA<sup>T87Q</sup> hade en halt på 34–100 gram per liter. Hos de nio patienter som hade  $\beta_0/\beta_0$  genotyp eller två kopior av IVS1-110 mutation minskade det årliga transfusionsbehovet med 73 procent. Tre patienter behövde inga transfusioner alls [5].

Interimsanalys på några patienter i fas III-studierna Northstar-2 HGB-207 och Northstar-3 HGB-212 har publicerats på Bluebird bios hemsida och presenterats i december 2018 i San Diego, USA på det årliga mötet för Amerikanska hematologföreningen (American Society of Hematology) [1]. Observera att primär effektvariabel i dessa studier är transfusionsfrihet vid 12–24 månader och endast en av patienterna hade en uppföljningstid på tolv månader. I Northstar-2 hade i september då interimsanalysen gjordes, 16 patienter (8–34 år), två barn och 14 ungdomar/vuxna, med transfusionsberoende  $\beta$ -thalassemie med non- $\beta_0/\beta_0$  genotyp behandlats varav elva hade minst tre månaders uppföljningsdata. Tio av dessa elva hade Hb 111–133 gram per liter och hade inte behövt transfusioner. HbA<sup>T87Q</sup> (genterapideriverat hemoglobin) nivåerna låg mellan 77 och 106 gram per liter och bidrog signifikant (67–92%) till den totala hemoglobinhalten. Hos sex patienter gjordes en exploratorisk analys av myeloid-erytrocytkvoten som visade en ökad kvot vilket indikerar förbättrad erytrocytproduktion hos fem patienter vilka alla hade slutat få transfusioner [1]. I Northstar-3 studien hade i september 2018 tre patienter med transfusionskrävande  $\beta$ -thalassemie med non- $\beta_0/\beta_0$  genotyp eller en IVS-1-110 mutation behandlats, ett barn och två vuxna. I november 2018 hade alla tre Hb över 100 gram per liter, två hade fått en transfusion (uppföljningstid tre respektive sex månader) och en patient hade klarat sig utan i transfusioner under den 12 månader långa uppföljningen [1].

### **Kliniska observanda**

Uppföljning av säkerheten i studierna ska inte ha visat några behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre [1, 5]. Man har inte heller rapporterat några tecken till klonal dominans i benmärgen. Allvarliga biverkningar till följd av benmärgsskördning är dock rapporterade även om de inte bedöms relaterade till själva LentiGlobin-infusionen [1, 5]. I studie HGB-204 rapporterades fem milda biverkningar som bedömdes kunna vara relaterade till lentiGlobin-infusionen [5]. Dessutom rapporterades nio allvarliga biverkningar i HGB-204 och HGB-205 relaterade till busulfanbehandlingen. Inget replikationskompetent lentivirus kunde detekteras och inte heller några dominanta kloner [5]. I HGB-207 och HGB-212 som inkluderar både vuxna och barn samt patienter med både  $\beta_0/\beta_0$  genotyp och icke- $\beta_0/\beta_0$  genotyp fann man samma säkerhetsproblem som man brukar se relaterade till busulfankonditionering, bland annat en allvarlig biverkan i form av venocklusiv leversjukdom [1]. En grad 3-biverkan av trombocytopeni bedömdes kunna vara relaterad till lentiGlobinbehandlingen [1].

Observera dock att resultat endast har presenterats för 25 patienter och uppföljningstiderna generellt är korta vilket gör att biverkningar som förekommer i lägre frekvens än tolv procent inte kan förutsättas upptäckas [12]

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Flera fas III-studier vid  $\beta$ -thalassemie och sicklecellanemi pågår [10, 13] samt även en långtidsstudie [11], se tabell 1.

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Luspatercept (ACE-536), ett rekombinant fusionsprotein som blockerar TGF-beta (transforming growth factor beta) -inhibitorer som kan hämma senare delen av erythropoesen, studeras vid transfusionsberoende  $\beta$ -thalassemie [14, 15]. En fas I/II-studie visade effekt på Hb och transfusionsbehov och en dubbelblindad, placebokontrollerad randomiserad fas III-studie pågår [14, 15]. Sotatercept är en annan TGF-betaligandfångare som visats ha effekt på Hb och transfusionsbehov i fas I/II-studie [16]. Denna mekanism jämte genterapi framhålls i översiktsartiklar [4, 17].

Det finns ett flertal registrerade fas I/II-studier där olika typer av lentivirala vektorer studeras i fas I/II-studier vid transfusionsberoende  $\beta$ -thalassemie [18-20]. I en fas II-studie med ST-400 används Sangamos zinkfingernukleas-teknologi för att genetiskt modifiera patientens egna celler till att öka BCL11A-genen som undertrycker fetal-Hb-produktion [21]. På så sätt ökar fetalt-Hb vilket tänkts kunna kompensera det reducerade adulta och defekta hemoglobinet som  $\beta$ -thalassemiepatienter har [21]. Andra metoder som också prövas är T-cellsutarmat benmärgstransplantat från icke-matchade donatorer [22, 23]. Ruxolitinib, en Jak2 hämmare har också prövats i en fas II-studie [17].

### **Pris**

Priset är idag okänt, men ekonomiska analytiker i USA spekulerar i en kostnad på \$500 000 eller mer. I januari 2019 motsvarar \$500 000 ungefär fem miljoner svenska kronor [24].

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Hälsoekonomiska beräkningar har uppskattat årskostnaden per patient med transfusionskrävande  $\beta$ -thalassemie till mellan 150 000 och 200 000 SEK i olika västländer [3].

Om den nya behandlingen fungerar väl skulle det kunna ersätta regelbundna transfusioner och behandling med kelatbindare och bli ett alternativ till allogen benmärgstransplantation. Behovet av kontinuerlig uppföljning torde dock ej påverkas. Det är rimligt att anta att denna behandling kommer att bli föremål för nationell nivåstrukturering.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Exempel på lämpliga variabler för att följa upp effekten och säkerheten torde vara samma som man haft som utfallsmått i studierna: transfusionsbehov/transfusionsfrihet, Hb, vektorderiverad HbA<sup>T87Q</sup>, järninnehåll i hjärta och lever, förekomst av vektorderiverad replikationskompetent lentivirus. Det saknas nationellt kvalitetsregister för hemoglobinopatier. Skulle behandlingen införas vore ett strukturerat införande sannolikt lämpligt för att säkerställa att man följer upp effekt och säkerhet samt tillgång till behandlingen.

### **Andra marknader**

Företaget har fått FDA-godkännande för "Fast Track designation" för LentiGlobin genterapi vid beta-thalasseme i april 2018 [1].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Potentialen med genterapi som skulle kunna bota medfödda sjukdomar med en engångsbehandling istället för kronisk behandling som enbart lindrar symtomen framhålls av forskare knutna till företaget [3].

### **Författare**

Docent Mia von Euler

Specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Ordförande i expertrådet för neurologiska sjukdomar SLL

Klinisk Farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga uppgivna jävsförhållanden.

**Tabell 1**

	HGB-204 [5] NCT01745120 [8]	HGB-205 [5] NCT02151526 [9]	HGB-207 NCT02906202 [10]	HGB-208	HGB-212 NCT03207009 [13]	LTF-303 NCT02633943 [11]
Studietyp	Fas I/II, öppen, singeldos, singelarm		Fas III, singelarm, singeldos, öppen			Observationell, prospektiv, öppen
Antal patienter	18	7	23	15	15	86
Inklusionskriterier gemensamma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionskrävande* <math>\beta</math>-thalassemi behandlats/dokumenterats</li> <li>• <math>\geq 2</math> år på specialistcenter</li> <li>• Tillgänglig för allogen benmärgstransplantation</li> </ul>					
Inklusionskriterier	12–35 år	5–35 år Även Sicklecellanemi	$\leq 50$ år Non- $\beta 0/\beta 0$ genotyp Om $< 5$ år, vikt $> 6$ kg	Beta-thalassemia major, barn Non- $\beta 0/\beta 0$ genotyp	$\leq 50$ år $\beta 0/\beta 0$ genotyp Om $< 5$ år, vikt $> 6$ kg	$\beta$ -thalassemi/ Sicklecellanemi, behandlad i tidigare Bluebird bio-initierad genterapistudie
Exklusionskriterier, i urval	Svår organskada Blödningssjukdom Malignitet, tidigare eller pågående HIV- eller Hepatit B-positiv Möjlig HLA-matchad donator Tidigare HSCT eller genterapi Leucocytantal $< 3 \cdot 10^9/L$ eller trombocyter $< 100 \cdot 10^9/L$ (om ej sekundärt till splenomegali)					
Uppföljningstid	24 månader					15 år
Primära effektvariabler i urval	-Vektorderiverad HbA <sup>T87Q</sup> # -Transfusionsfrihet -Säkerhet		12–24 månaders transfusionsfrihet	12 månader transfusionsfrihet	Transfusionsreduktion 12–24 mån.	Överlevnad HbA <sup>T87Q</sup> # Transfusionsbehov
Säkerhetsutfallsvariabler i urval	-Transplantationsrelaterad död (100 d) -SAE/AE -Vektorderiverad replikation-kompetent lentivirus					-SAE/AE relaterade till LentiGlobin -Järninnehåll i hjärta/lever
Bortfall	Aferes misslyckad (1)					
Interrimsresultat, primär effektvariabel	N=22, medianobservationstid 26 mån (15–24) -Vektorderiverad HbA <sup>T87Q</sup> : 34–100 g/L -Transfusionsfrihet: 15/22 personer		N=16, varav 11 med $\geq 3$ mån observationstid -Transfusionsfri: 10/11		N=3, 3–12 mån observations-tid -Transfusionsfri: 1/3	

\*Transfusionsberoende definierades som att under de två senaste åren fått:  $\geq 8$  transfusioner/år eller  $\geq 100$  ml/kg packade erythrocyter/år

# HbA<sup>T87Q</sup> betecknar genterapideriverat hemoglobin

## Referenser

1. *bluebird bio Presents New Data for LentiGlobin Gene Therapy in Transfusion Dependent  $\beta$ -Thalassemia at 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology.* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: <https://bluebirdbioinc.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-presents-new-data-lentiglobin-gene-therapy>.
2. *Proposed Health Technology Appraisal LentiGlobin for treating beta-thalassaemia major. Draft Scope (pre-referral).* 2018 [cited 2018 Dec, 27]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10334/documents/draft-scope-pre-referral>
3. Sii-Felice K, Giorgi M, Leboulch P, et al., *Hemoglobin disorders: lentiviral gene therapy in the starting blocks to enter clinical practice.* *Exp Hematol*, 2018. **64**: p. 12-32.
4. Cavazzana, M., C. Antoniani, and A. Miccio, *Gene Therapy for beta-Hemoglobinopathies.* *Mol Ther*, 2017. **25**(5): p. 1142-1154.
5. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al., et al., *Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia.* *N Engl J Med*, 2018. **378**(16): p. 1479-1493.
6. Socialstyrelsen. *Thalassemi. Ovanliga diagnoser* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/thalassemi>.
7. *Nationella rekommendationer för handläggning av patienter med Talassemier Fastställd 2016-.* 2016 [cited 2019 Jan, 11]; Available from: <http://www.sfhem.se/riktlinjer>.
8. NCT01745120. *A Study Evaluating the Safety and Efficacy of the LentiGlobin® BB305 Drug Product in Beta-Thalassemia Major Subjects.* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
9. NCT02151526. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of LentiGlobin BB305 Drug Product in Beta-Thalassemia Major and Sickle Cell Disease.* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
10. NCT02906202. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the LentiGlobin® BB305 Drug Product in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia, Who do Not Have a  $\beta 0/\beta 0$  Genotype.* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
11. NCT02633943. *Longterm Follow-up of Subjects With Hemoglobinopathies Treated With Ex Vivo Gene Therapy.* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
12. Onakpoya, I.J., *Rare adverse events in clinical trials: understanding the rule of three.* *BMJ Evid Based Med*, 2018. **23**(1): p. 6.
13. NCT03207009. *A Study Evaluating the Efficacy and Safety of the LentiGlobin® BB305 Drug Product in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia, Who Have a  $\beta 0/\beta 0$  Genotype* [cited 2018 Dec, 27]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
14. Piga A, Perrotta S, Gamberini MR, et al., *Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia.* *Blood*, 2019. Jan 7. pii: blood-2018-10-879247.
15. NCT02604433. *An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta ( $\beta$ ) Thalassemia (BELIEVE).* [cited 2019 Jan, 11]. Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).

16. Cappellini MD, Porter J, Origa R, et al., *Sotatercept, a novel transforming growth factor beta ligand trap, improves anemia in beta-thalassemia: a phase 2, open-label, dose-finding study*. *Haematologica*, 2018. Oct 18. pii: haematol.2018.198887. [Epub ahead of print]
17. Motta, I., N. Scaramellini, and M.D. Cappellini, *Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for thalassemia*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017. **26**(7): p. 793-802.
18. NCT03275051. *Long-term Safety and Efficacy Follow-up of Subjects Treated With GSK2696277 for Transfusion Dependent Beta-thalassemia in San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy-Beta Thalassemia (TIGET-BTHAL) Study*. [cited 2019 Jan, 11]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
19. NCT02453477. *Gene Therapy for Transfusion Dependent Beta-thalassemia (TIGET-BTHAL)*. [cited 2019 Jan, 11]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
20. NCT03655678. *A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia*. [cited 2019 Jan, 11]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
21. NCT03432364. *A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of ST-400 for Treatment of Transfusion-Dependent Beta-thalassemia (TDT)*. [cited 2019 Jan, 11]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
22. NCT03653338. *T-Cell Depleted Alternative Donor Bone Marrow Transplant for Sickle Cell Disease and Thalassemia (SCD)*. [cited 2019 Jan, 11]; Available from: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).
23. *Kiadis Pharma receives approval to begin Phase I/II trial of ATIR201 to treat thalassemia*. 2019 [cited 2019 Jan, 11]; Available from: <https://www.drugdevelopment-technology.com/news/newskiadis-pharma-receives-approval-to-start-phase-iii-trial-of-atir201-to-treat-thalassemia-5697944/>.
24. McConaghie, A. *Bluebird's first gene therapy gets European fast track*. PMLiVE. 2018;July 27. [cited 2019 Jan, 28]; Available from: [http://www.pmlive.com/pharma\\_news/bluebirds\\_first\\_gene\\_therapy\\_gets\\_european\\_fast\\_track\\_1246019](http://www.pmlive.com/pharma_news/bluebirds_first_gene_therapy_gets_european_fast_track_1246019)