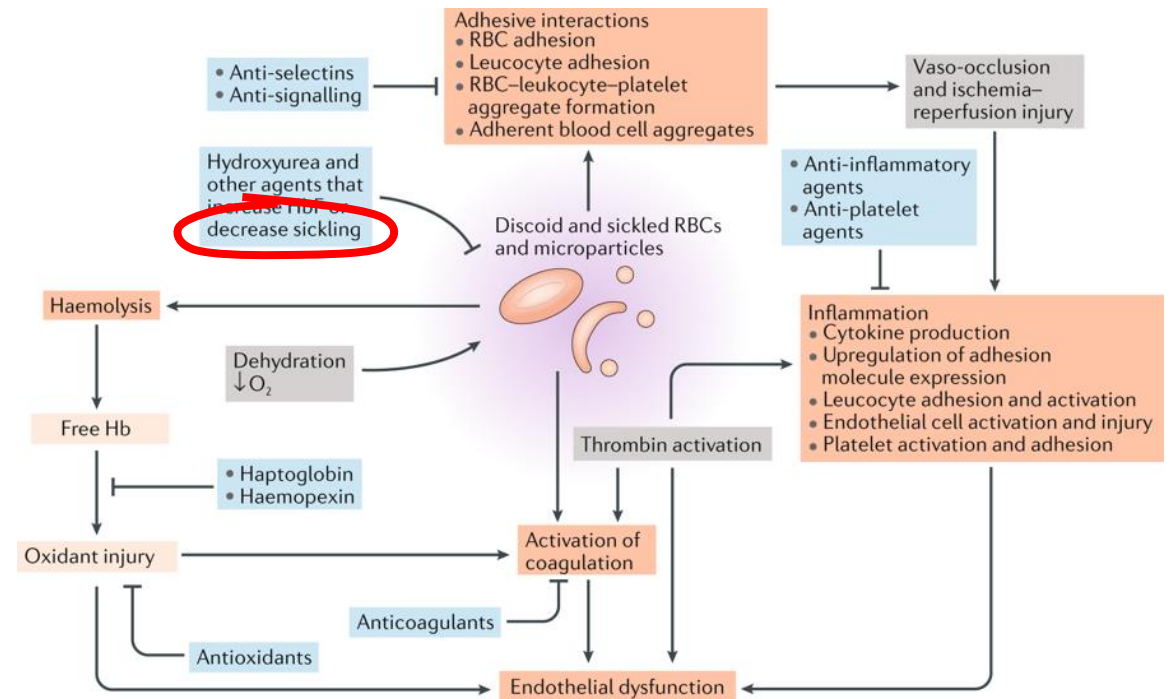
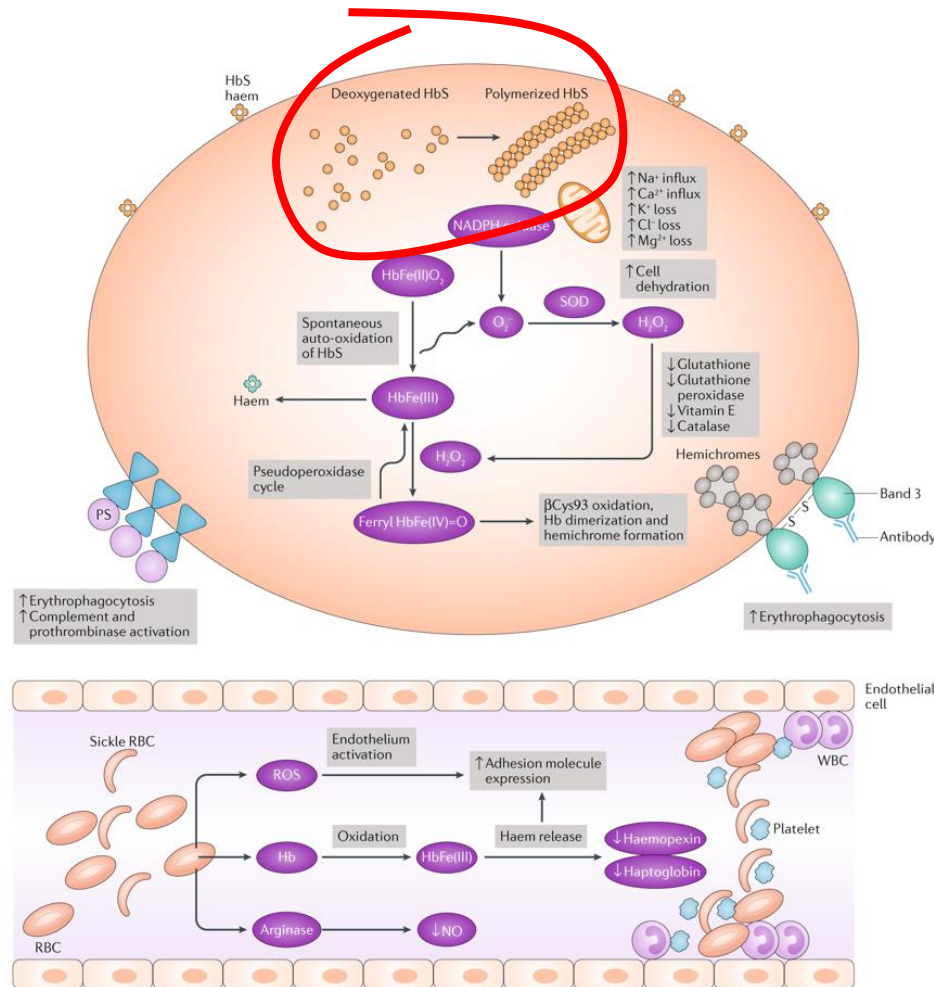


# Hämoglobin-Stabilisatoren

**Dani Hakimeh**

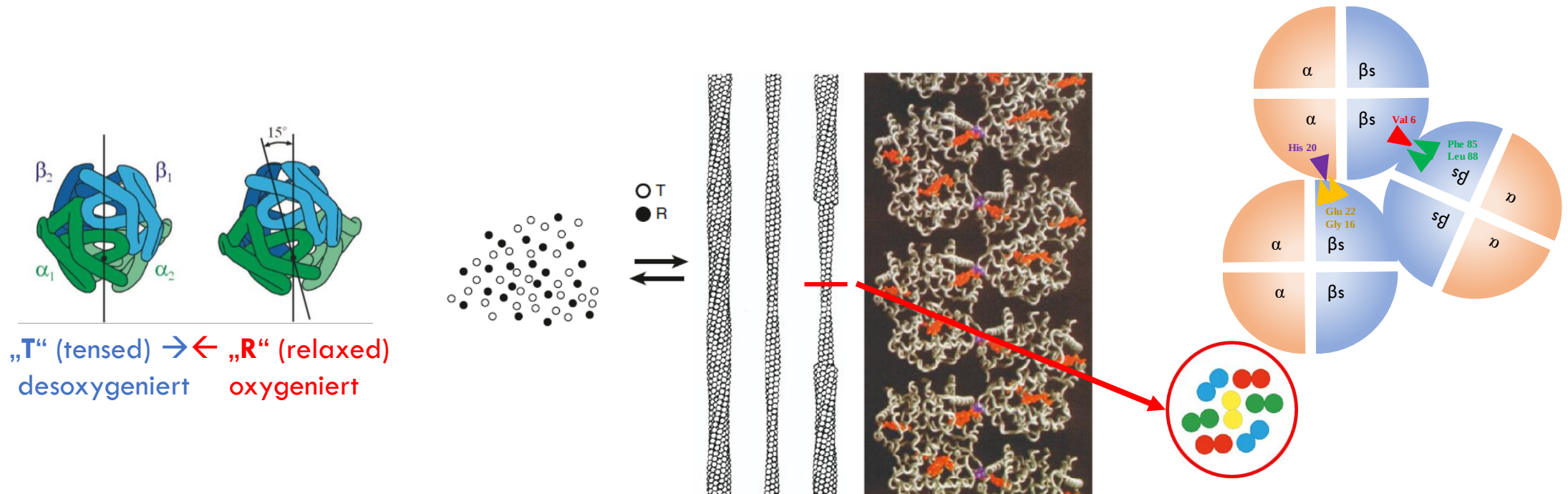
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und SZT  
Charité - Campus Virchow Klinikum

# SCD: Pathophysiologie & Therapieansätze



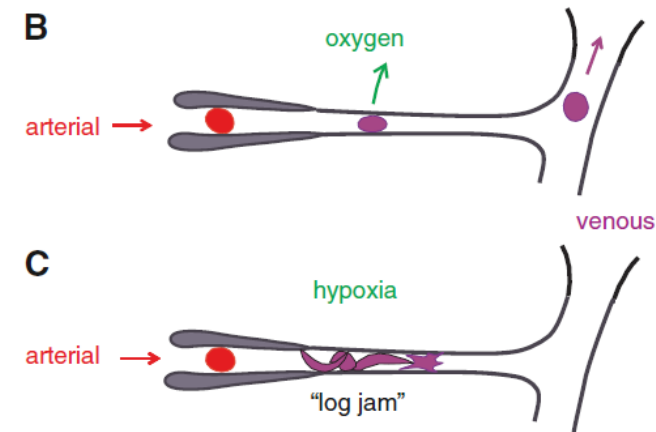
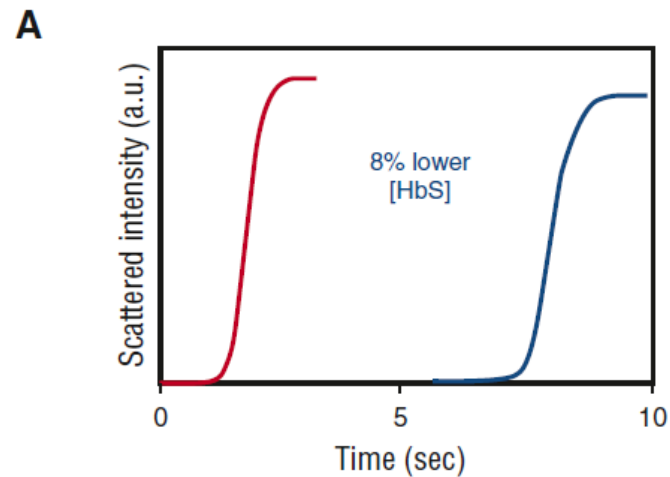
# SCD: das Hämoglobin S

- Punktmutation in  $\beta$ -Globingen (HBB: c.20A>T)
- Austausch der hydrophilen Glutaminsäure mit der hydrophoben Valin in der Position 6 der  $\beta$ -Globinkette
- Hb im desoxygenierten Status (T-Konformation) neigt zur Polymerisation und Fibrillen-Bildung

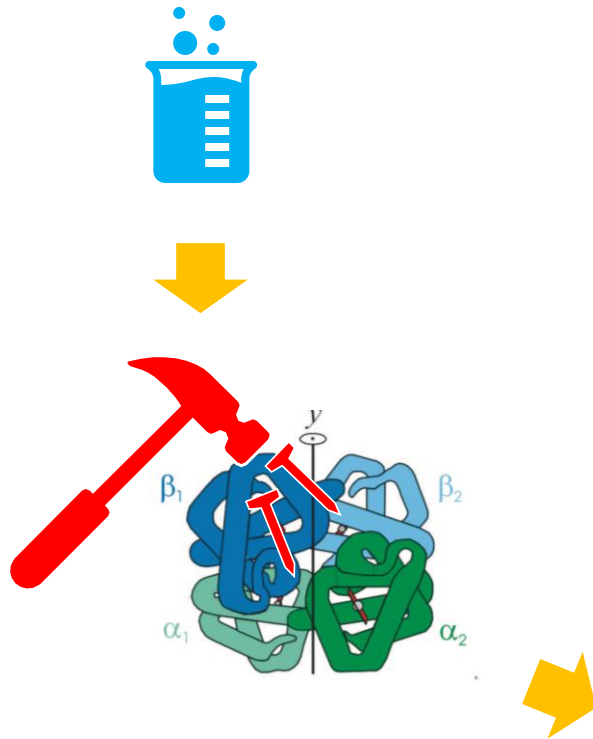


# SCD: das Hämoglobin S

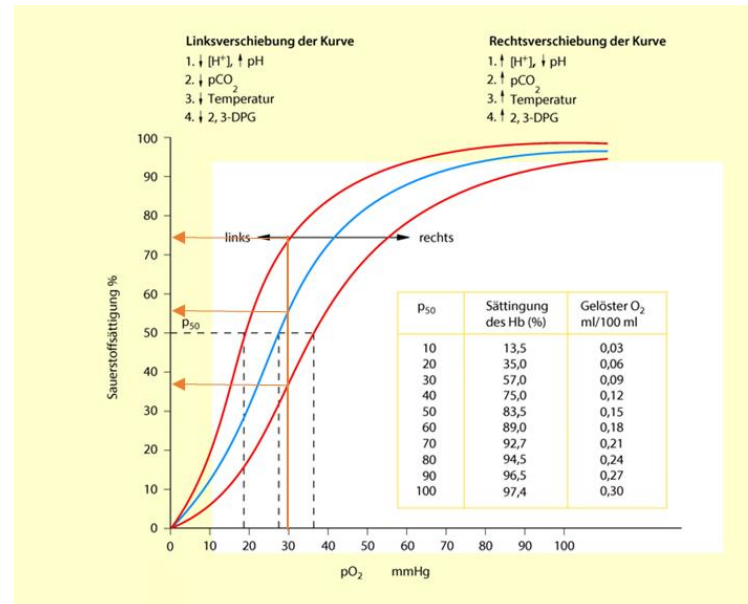
- Punktmutation in  $\beta$ -Globingen (HBB: c.20A>T)
- Austausch von hydrophilen Glutaminsäure mit dem hydrophoben Valin in der Position 6 der  $\beta$ -Globinkette
- Hb im desoxygenierten Status neigt zur Polymerisation und Fibrillen-Bildung
- Das „Sicheln“ tritt mit einer Latenzzeit auf (postkapillare Venolen)



# Hb-Stabilisatoren



- Organische Verbindungen die durch ihre Interaktion mit dem Hämoglobin zur Stabilisierung des Hämoglobins in einer der Konformationen „T“ (*tensed*) oder „R“ (*relaxed*)
- Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve zu einer höheren oder einer niedrigeren O<sub>2</sub>-Affinität und somit Einflussnahme auf der Pathophysiologie von bestimmten Erkrankungen.



# Hb-Stabilisatoren

|                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>5-Hydroxymethylfurfural (Aes-103/Bax555)</b>                                                               | Bildet einen hochaffinen Schiff'sche Base mit dem N-terminalen Valin und vielleicht auch Lysin der $\alpha$ -Globin des HbS                                     | <p>Die Medikamentenentwicklung wurde trotz der Wirksamkeit in den ersten Untersuchungen nicht fortgeführt. Möglicherweise aufgrund der ungünstigen PK/PD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ NCT01597401, Phase I/II Single Dose Aes-103 Gabe bei 19 SCD-Patienten im Juni 2013 abgeschlossen, keine Daten wurden bisher publiziert (Baxalta, Shire)</li> <li>➤ NCT01987908, Phase II, im Mai 2015 abgeschlossen, vorzeitig beendet durch den Sponsor bei einem Fehler in der Verblindung</li> <li>➤ Weitere Ether- und Esther-Verbindungen der 5-HMF werden jetzt in Vitro evaluiert (z.B. 5-PMFC: 5-(Phenoxymethyl)furan-2-carbaldehyde mit einer 4x stärkeren Hemmung des Sichelns</li> </ul> |
|  <b>GBT-440 (Vvoxelotor)</b> | Bildet einen hochaffinen Schiff'sche Base mit dem N-terminalen Valin der $\alpha$ -Globin des HbS und eine Wasserstoffbrückenbindung                            | Phase III multizentrische Studie (GBT_HOPE: NCT03036813) läuft noch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Vanillin Derivate</b>                                                                                      | Hb-Stabilisierung in der R-Konformation auch durch eine kovalente Bindung zum N-terminalen Valin aber auch zu weiteren Aminosäuren der $\alpha$ -Globin des HbS | In Vitro Untersuchungen zu den chemischen und crystallographischen Strukturen sowie Analyse der Bindung zum Hb-Molekül und des Anti-Sicklig-Effekts werden noch überprüft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Vzhe-039</b>                                                                                               | Ein benzaldehyde, der vermutlich durch eine kovalente Bindung zur N-terminalen Valin bindet und zur Stabilisierung der Hb-R-Konformation beiträgt               | In Vitro Untersuchungen zu PK/PD laufen aktuell                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Triazole disulfide</b>                                                                                     | Hb-Stabilisierung in der R-Konformation durch eine kovalente Bindung zum Thiolgruppe der Cys93 des $\beta$ -Globins                                             | Reduziert die HbS-Polymerisation und den Anzahl von Sichelzellen in Vitro → weitere in-Vitro und Tierversuche laufen noch                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Quellen:

www.clinicaltrials.gov

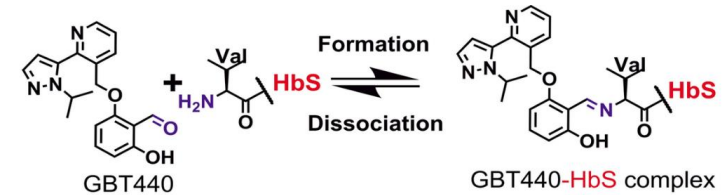
Telen MJ et al. Nature Reviews Drug Discovery 2019.

Safo MK et al. Blood 2016.

Abdulmalik O et al. ACS 2017.

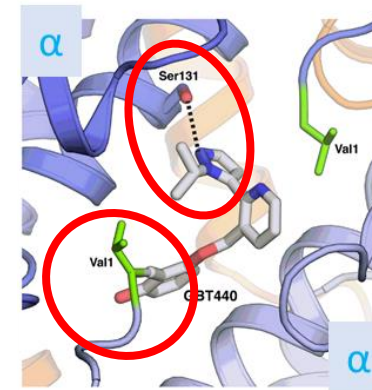
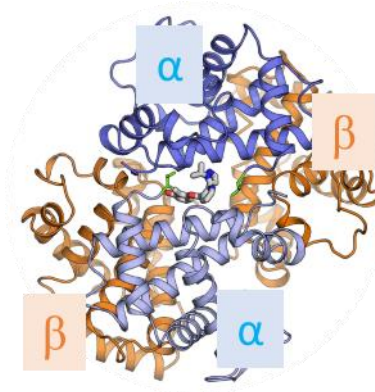
# Voxelotor (GBT440, Global Blood Therapeutics, Inc.)

- Das erste zur oralen Einnahme verfügbare Hb-Stabilisator
- Wirkmechanismus: reversible kovalente Bindung (Schiff'sche Base) zum N-terminalen **Valin 1** vom ersten  **$\alpha$ -Globin** und eine Wasserstoff-Brückenbindung zum **Serin 131** vom zweiten  **$\alpha$ -Globin** → Hb-Stabilisierung in der R-Konformation



GBT440: „small molecule“

(2-hydroxy-6 ((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl) pyridin-3-yl) methoxy) benzaldehyde)

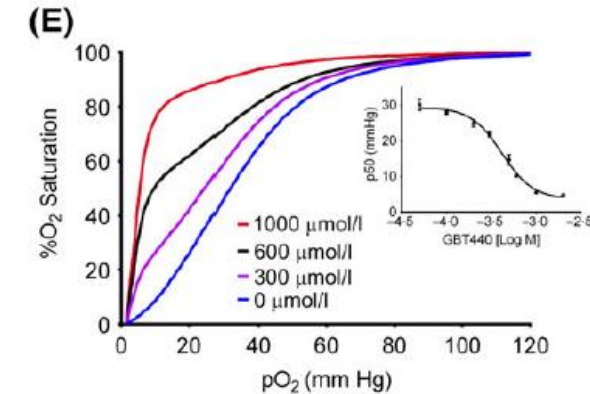


„R“ (relaxed)  
oxiginiert



# Voxelotor (GBT440, Global Blood Therapeutics, Inc.)

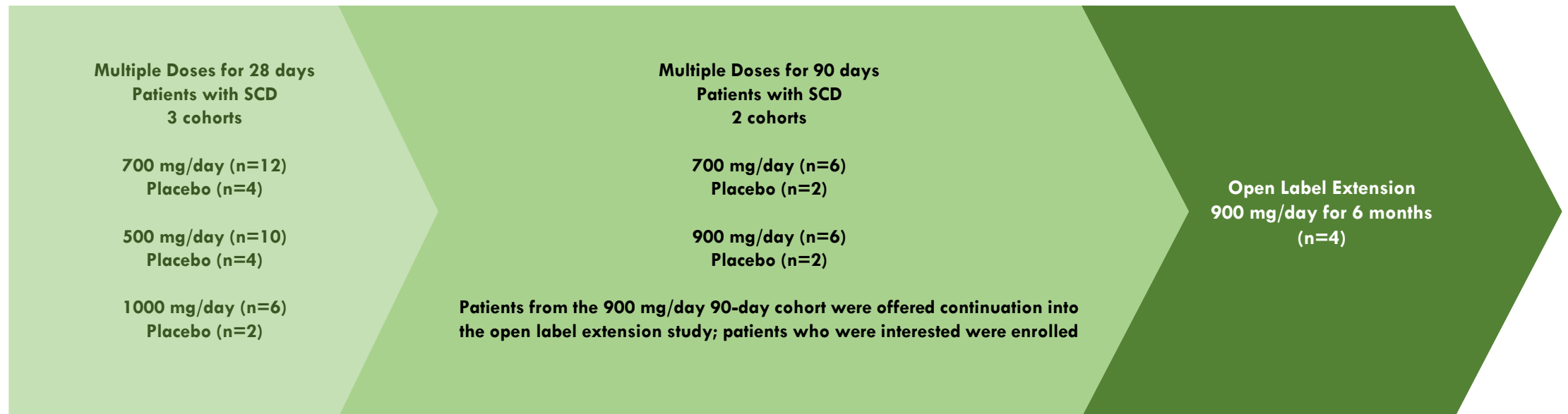
- Das erste zur oralen Einnahme verfügbare Hb-Stabilisator
- Wirkmechanismus: reversible kovalente Bindung (Schiff'sche Base) zum N-terminalen Valin 1 vom ersten  $\alpha$ -Globin und eine Wasserstoff-Brückenbindung zum Serin 131 vom zweiten  $\alpha$ -Globin  $\rightarrow$  Hb-Stabilisierung in der R-Konformation
- Präklinische in-Vitro Ergebnisse:
  - Günstige Erythrozyt-Plasma-Verteilung
  - Dosisabhängige Links-Verschiebung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve
  - Nachgewiesene Reduktion von Sichelzellen
  - Verlängerung der „Zeit bis zum Sicheln“ vergleichbar mit der Wirkung von HbF



|             | GBT440-HbS       | HbF              |
|-------------|------------------|------------------|
| % Inhibitor | Delay time (min) | Delay time (min) |
| 0%          | 9.0              | 9.0              |
| 10%         | 12.0             | 12.5             |
| 20%         | 18.5             | 17.5             |
| 30%         | 22.0             | 22.0             |

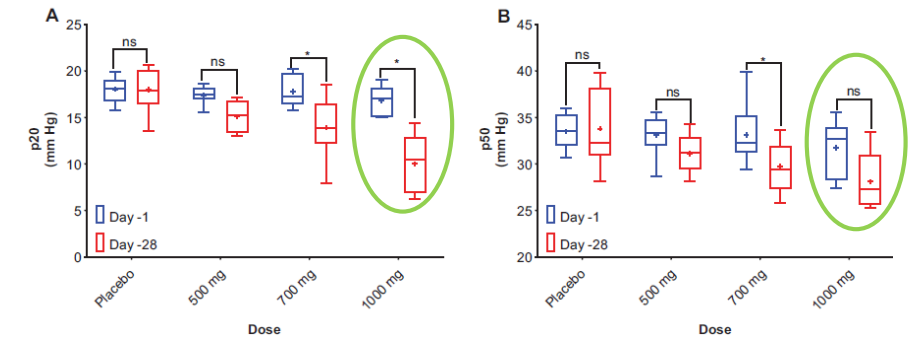


# Voxelotor (GBT440): Phase I/II Studie

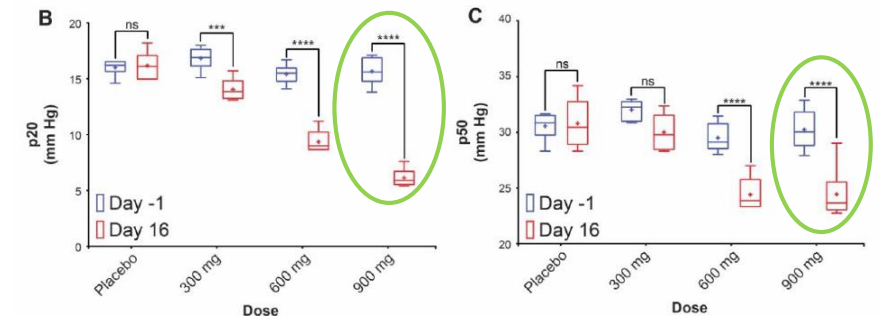


# Voxelotor (GBT440): Phase I/II Studie

- Gut verträglich
- Günstige Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:
  - Hb-Modifikation (%):
    - nach 15d Therapie mit 900mg bei gesunden Probanden:  $38 \pm 9\%$  (1)
    - nach 90d Therapie bei SCD-Patienten mit 900 mg  $19.8 \pm 4.5\%$  (2)
  - Halbwertszeit bei SCD-Patienten:  $50 \pm 3$  h
- Keine signifikante Veränderung in der p50-Wert bei SCD-Patienten nach 28d Therapie mit 1000mg Voxelotor, dafür aber für die p20-Wert (Biphasische O<sub>2</sub>-Bindungskurve unter Voxelotor)



p20 & p50 Entwicklung unter Voxelotor-Therapie bei SCD-Patienten über 28d (1)



p20 & p50 Entwicklung unter Voxelotor-Therapie bei gesunden Probanden über 15d (2)

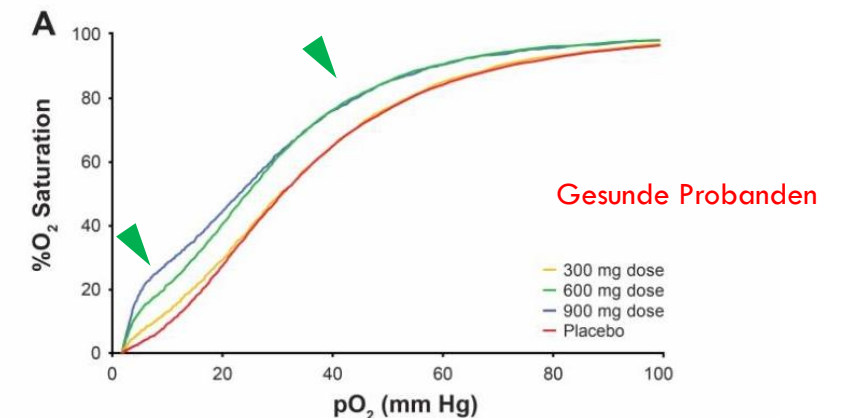
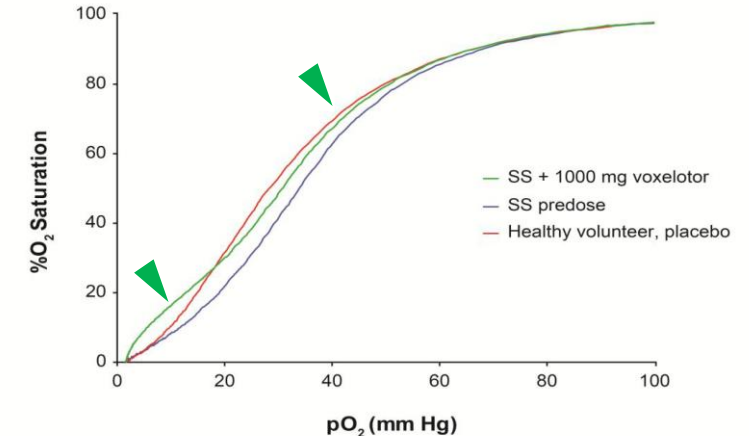
## Quellen:

(1) Howard J. et al. Blood 2019. Accepted article, January 17, 2019. article doi: 10.1182/blood-2018-08-868893

(2) Hutchaleelaha A. et al. Br J Clin Pharm. 2019. Accepted, Feb 11, 2019. article doi: 10.1111/bcp.13896

# Voxelotor (GBT440): Phase I/II Studie

- Gut verträglich
- Weist günstige Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auf:
  - Hb-Modifikation (%):
    - nach 15d Therapie mit 900mg bei gesunden Probanden:  $38 \pm 9\%$  (1)
    - nach 90d Therapie bei SCD-Patienten mit 900 mg  $19.8 \pm 4.5\%$  (2)
  - Halbwertszeit bei SCD-Patienten:  $50 \pm 3$  h
- Keine signifikante Veränderung in der p50-Wert bei SCD-Patienten nach 28d Therapie mit 1000mg Voxelotor, dafür aber für die p20-Wert (Biphasische O<sub>2</sub>-Bindungskurve unter Voxelotor)



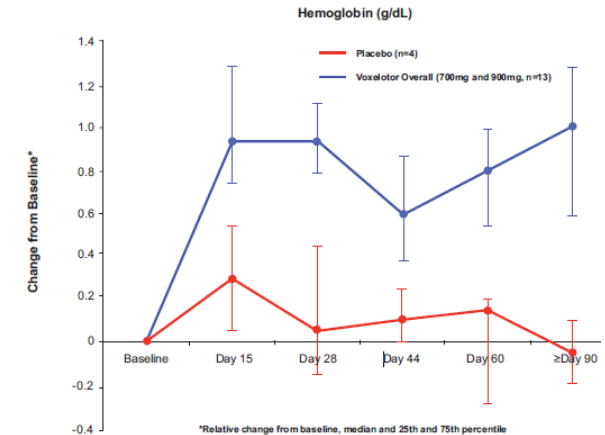
## Quellen:

(1) Howard J. et al. Blood 2019. Accepted article, January 17, 2019. article doi: 10.1182/blood-2018-08-868893

(2) Hutchaleelaha A. et al. Br J Clin Pharm. 2019. Accepted, Feb 11, 2019. article doi: 10.1111/bcp.13896

# Voxelotor (GBT440): Phase I/II Studie

- Signifikanter Hb-Anstieg in den Patienten mit 90d Therapie
- Signifikante Reduktion der Hämolyseparameter (unkonjugiertes Bilirubin, Retis%, SCD-RBC%)



524 Table 1. Patient demographics and baseline characteristics  
525

| Voxelotor/Placebo, mg/day                                                        | Multiple dose for 28 days |                  |                  |                  | Multiple dose for 90 days |                  |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------|------------------|------------------|
|                                                                                  | Placebo                   | 500 mg           | 700 mg           | 1000 mg          | Placebo                   | 700 mg           | 900 mg           |
| N                                                                                | 10                        | 10               | 12               | 6                | 4                         | 6                | 6                |
| Median age (range), y                                                            | 38 (21-53)                | 29 (20-48)       | 29 (20-56)       | 40 (25-47)       | 28 (18-48)                | 41 (29-53)       | 37 (25-42)       |
| Male gender, n (%)                                                               | 6 (60)                    | 8 (80)           | 4 (33)           | 2 (33)           | 3 (75)                    | 4 (67)           | 3 (50)           |
| Median BMI (range), kg/m <sup>2</sup>                                            | 23.5 (19.6-30.5)          | 21.4 (17.2-27.5) | 23.0 (17.8-34.4) | 22.4 (20.2-26.1) | 18.8 (17.2-28.4)          | 26.9 (21.9-35.3) | 22.8 (20.0-27.3) |
| Median baseline Hb (range), g/dL                                                 | 8.1 (7.2-10.0)            | 7.9 (7.0-9.7)    | 9.1 (7.5-9.8)    | 8.2 (7.5-8.4)    | 7.9 (7.2-9.3)             | 8.3 (7.1-9.7)    | 9.0 (7.6-9.7)    |
| Hospitalizations due to painful crisis in the previous 12 months, median (range) | 1 (0-7)                   | 0 (0-1)          | 1 (0-7)          | 1 (0-4)          | 1 (0-2)                   | 0 (0-2)          | 0 (0-1)          |
| Patients with 0 events in previous 12 months, n                                  | 50%<br>5                  | 70%<br>7         | 40%<br>5         | 50%<br>3         | 50%<br>2                  | 66%<br>4         | 83%<br>5         |
| Blood transfusions in previous 12 months, median (range)                         | 0 (0-1)                   | 0 (0)            | 0 (0-4)          | 0 (0-5)          | 0 (0)                     | 0 (0)            | 0 (0-1)          |
| Current use of HU, n (%)                                                         | 3 (30)                    | 1 (10)           | 3 (25)           | 2 (33)           | 1 (25)                    | 0 (0)            | 2 (33)           |

526 Hb, hemoglobin; HU, hydroxyurea.

Table 4. TEAEs occurring in ≥10% of patients

|                                                    | Voxelotor/placebo, mg/day |        |        |                    |        |                 | Pooled Placebo |
|----------------------------------------------------|---------------------------|--------|--------|--------------------|--------|-----------------|----------------|
|                                                    | 500                       | 700    | 700    | 900                | 1000   | All             |                |
| Days                                               | 28                        | 28     | 90     | 90 days – 6 months | 28     |                 | 28 to 90       |
| N                                                  | 10                        | 12     | 6      | 7 <sup>§</sup>     | 6      | 41 <sup>§</sup> | 14             |
| Headache, n (%)                                    | 4 (40)                    | 5 (42) | 1 (17) | 2 (29)             | 4 (67) | 16 (39)         | 8 (57)         |
| Back pain, n (%)                                   | 2 (20)                    | 3 (25) | 0      | 2 (29)             | 2 (33) | 9 (22)          | 2 (14)         |
| Pain, n (%)                                        | 1 (10)                    | 4 (33) | 0      | 2 (29)             | 1 (17) | 8 (20)          | 4 (29)         |
| Pain in extremity, n (%)                           | 1 (10)                    | 1 (8)  | 1 (17) | 2 (29)             | 0      | 5 (12)          | 0              |
| Diarrhea,* n (%)                                   | 0                         | 2 (17) | 0      | 2 (14)             | 2 (33) | 6 (15)          | 0              |
| Cough, n (%)                                       | 0                         | 2 (17) | 2 (33) | 0                  | 1 (17) | 5 (12)          | 0              |
| Rash, <sup>†</sup> n (%)                           | 0                         | 0      | 1 (17) | 1 (14)             | 3 (50) | 5 (12)          | 1 (7)          |
| Sickle cell anemia with crisis, <sup>‡</sup> n (%) | 2 (20)                    | 2 (17) | 2 (33) | 2 (29)             | 1 (17) | 9 (22)          | 1 (7)          |

\*Grade 1; all resolved with continued dosing.

<sup>†</sup>Two patients had possibly treatment-related rashes: 1 in the GBT440 1000-mg group and 1 in the voxelotor 900-mg group. Other TEAEs of rash were not consistent with drug rashes; includes preferred terms of rash and rash papular.

<sup>‡</sup>Also referred to as VOC. Events occurred off treatment (during posttreatment follow-up) or after a dose hold/dose reduction (voxelotor 900-mg group, n = 1).

<sup>§</sup>Includes 1 patient who received placebo in GBT440-001 and transitioned to voxelotor 900 mg in the extension study.

- Die meisten Patienten (>70%) haben keine HU-Therapie trotz Alter >18J
- Einfluss von Voxelotor auf VOC-Häufigkeit

# Voxelotor (GBT440): Phase III Studie, die GBT-HOPE-Studie

*“A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study of GBT440 Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease”*

- Januar 2017 – Juni 2019
- 73 Zentren in 12 Länder:  
Kanada, Ägypten, Frankreich, Italien, Jamaika, Kenia, Libanon, Niederlande, Oman, Türkei, vereinigte Königreich, vereinigte Staaten
- Primäre Endpunkte:
  - Hb-Veränderung [Baseline bis Woche 24]
  - Anteil der Teilnehmer mit einem Hb-Anstieg  $>1$  g/dL [Baseline bis Woche 24]
- Einschluss Kriterien:  $\geq 1$  VOC in den letzten 12 Monaten, Alter 12 - 65 J, Hb  $\geq 5.5$  &  $\leq 10.5$  g/dL, unveränderte HU-Dosis in den letzten 3 Monaten
- Ausschluss Kriterien:  $\geq 10$  VOCs in den letzten 12 Monaten mit Bedarf zur Vorstellung in einer Klinik, regelmäßige EK-Transfusion oder EK-Transfusion in den letzten 60 Tagen, stationäre Aufenthalt wegen VOC bzw. VO-Ereignis in den letzten 14 Tagen, Leber- und Nierenfunktionseinschränkung

# Hb-Stabilisatoren

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>5-Hydroxymethylfurfural (Ae 103/Bax555)</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Die Medikamentenentwicklung wurde trotz der Wirksamkeit in den ersten Untersuchungen nicht wegen unzureichenden PK/PD</p> <p>Gabe bei 19 SCD-Patienten im Juni 2013<br/>geplant (Baxalta, Shire)<br/>abgebrochen, vorzeitig beendet durch den Sponsor bei<br/>mangelnder Wirksamkeit</p> <p>5-HMF werden jetzt in Vitro evaluiert (z.B. 5-<br/>PMFC mit einer 4x stärkeren Hemmung des Sichelns</p> |
| <p>GBT-440 (Vvoxelotor)</p>                    | <p><b>A. Ester Derivatives</b></p> <div> <div> <chem>CC(=O)OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE004</p> </div> <div> <chem>CC(C)(C)OC(=O)OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE006</p> </div> <div> <chem>c1ccccc1C(=O)OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE007</p> </div> <div> <chem>COP(=O)(OC)OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE014</p> </div> </div>                                                           | <p>3036813) läuft noch</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Vanillin Derivate</p>                       | <p><b>B. Alkyl Ether Derivatives</b></p> <div> <div> <chem>COCCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE005<br/>(originally 010)</p> </div> <div> <chem>CCOCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE011</p> </div> <div> <chem>CC(C)(C)OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE013</p> </div> <div> <chem>CCOCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE015</p> </div> <div> <chem>CC(C)OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>VZHE016</p> </div> </div> | <p>crystallographischen Strukturen sowie Analyse<br/>des Hemmungseffekts werden noch überprüft</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p>Vzhe-039</p>                                | <p><b>C. Aryl Ether Derivatives</b></p> <div> <div> <chem>c1ccccc1OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>5-PMFC</p> </div> <div> <chem>Clc1ccc(OCCc1cc(C=O)oc1)cc1</chem> <p>5-CMFC</p> </div> <div> <chem>O=[N+]([O-])c1ccccc1OCc1cc(C=O)oc1</chem> <p>5-NMFC</p> </div> </div>                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>Triazole disulfide</p>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>von Sichelzellen in Vitro → weitere in-Vitro und</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Quellen:

www.clinicaltrials.gov

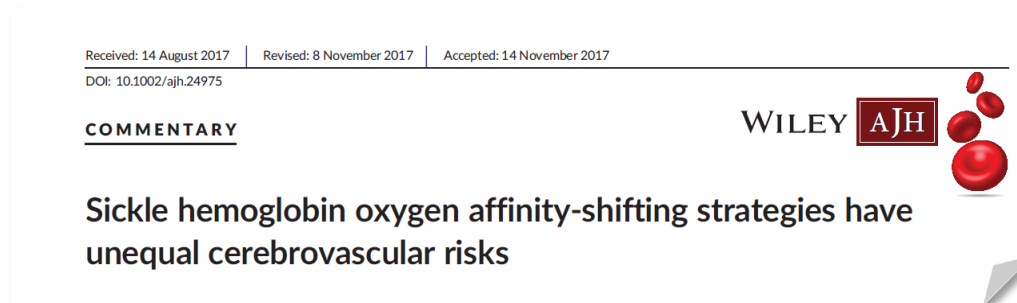
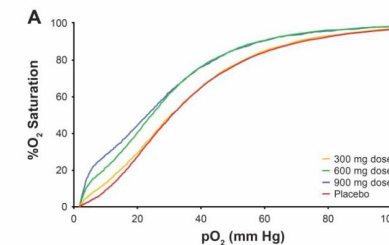
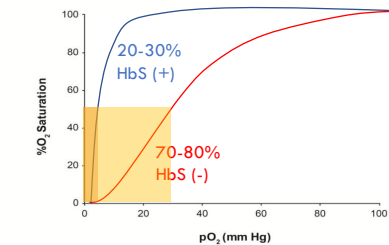
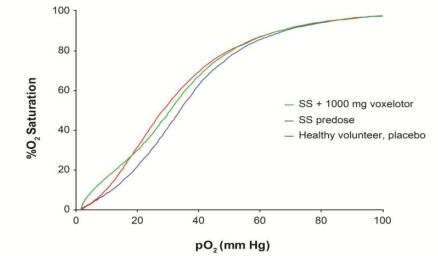
Telen MJ et al. Nature Reviews Drug Discovery 2019.

Safo MK et al. Blood 2016.

Abdulmalik O et al. ACS 2017.

# Hb-Stabilisatoren: Herausforderungen

- Bisher unklare Risiken durch die Beeinflussung der O<sub>2</sub>-Affinität
  - Modifiziertes HbS weist eine hyperbole O<sub>2</sub>-Bindungskurve auf → hohe O<sub>2</sub>-Affinität für die modifizierte HbS-Moleküle
  - Durch ungleichmäßige HbS-Bindung könnte ein Defizit bei der O<sub>2</sub>-Dissoziation entstehen, da für die modifizierte HbS-Moleküle ein viel niedrigerer pO<sub>2</sub> erreicht werden muss, bis sie das O<sub>2</sub> abgeben (*Concept Of Functional Oxygen Content*)
  - Dadurch könnten kritische pO<sub>2</sub>-Werte für z.B. Muskelgewebe bzw. Hirnrinde (bei ca. 15-20 mmHg angenommen) erreicht werden, ohne dass die O<sub>2</sub>-Abgabe aus dem modifizierten HbS-Anteil stattfindet
- Vermutlich Indikationsgebiet in Prophylaxe aber nicht zur akuten Therapie bei VOC





# Hb-Stabilisatoren: Zusammenfassung

- Vielversprechende Substanzgruppe zur weiteren Optimierung der Therapie von SCD
- Modifikation der HbS-Polymerisation durch Beeinflussung der O<sub>2</sub>-Affinität des Hämoglobins
- Erste Ergebnisse über Voxelotor sprechen für eine gute Verträglichkeit, Phase III Studie offen
- Viele Substanzen in der Präklinische Entwicklung
- Der Sicherheitsprofil und die Langzeit-Effekte werden noch untersucht

# Vielen Dank!

Dani Hakimeh

Klinik für Pädiatrie m. S. Onkologie, Hämatologie und SZT

Charité – Campus Virchow Klinikum

Augustenburgerplatz 1, 13353, Berlin

[dani.hakimeh@charite.de](mailto:dani.hakimeh@charite.de)