



Résumé public

Pfizer Inc.

Study C3391003

Cadre de la recherche et du développement

- *Titre de l'étude :*

Étude de phase 3, en ouvert, à bras unique, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du PF-07055480 (thérapie génique utilisant le facteur VIII recombinant humain à base d'AAV2/6) chez des participants adultes de sexe masculin atteints d'hémophilie A modérément sévère à sévère (FVIII:C \leq 1 %)

- *Brève description du projet :*

L'organisme génétiquement modifié (OGM) sera étudié dans une étude pivot de phase 3, visant à évaluer l'efficacité clinique et la sécurité d'emploi d'une perfusion IV unique de PF-07055480 (DCI : giroctocogène fitelparvovec) chez des participants adultes de sexe masculin atteints d'hémophilie A modérément sévère à sévère (FVIII:C \leq 1 %), la durée d'étude étant d'environ 5 ans pour chaque participant. Le traitement à l'étude, une perfusion unique de PF-07055480, un agent de transfert génique, sera administré le Jour 1 à une dose de 3×10^{13} vg/kg de poids corporel. Au moins 50 patients recevront du PF-07055480 dans le monde.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité d'une seule perfusion de PF-07055480 chez des participants âgés de \geq 18 ans et $<$ 65 ans atteints d'hémophilie A modérément sévère à sévère (FVIII:C \leq 1 %). Les critères d'évaluation principaux comprennent les taux de saignement annuels, les niveaux d'activité du FVIII et l'utilisation de FVIII exogène.

Avant de commencer l'étude clinique de phase 3, le PF-07055480 a été testé chez des animaux. Cinq études *in vivo* distinctes ont été menées avec le PF-07055480, dont deux études sur des modèles murins et une sur des macaques de Buffon immunodéprimés. En outre, une étude menée de façon précoce sur la voie de développement chez le macaque de Buffon a évalué une variante hautement apparentée du PF-07055480 et fourni des données favorables. Dans l'ensemble, les résultats des études de pharmacologie non cliniques ont été remarquablement cohérents : ils ont montré que le traitement par PF-07055480 (ou une variante hautement apparentée) provoquait des taux circulants de FVIII humain (hFVIII) biologiquement actif, qui semblent suffisants pour affecter efficacement des patients humains.

Le PF-07055480 est actuellement évalué dans une étude de phase 1/2 en ouvert, adaptative, de détermination de la dose (SB-525-1603) visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité chez des participants de sexe masculin âgés de \geq 18 ans atteints d'hémophilie A sévère. Plus particulièrement, ces données indiquent que le traitement de l'hémophilie A par PF-07055480 est généralement bien toléré, et il a démontré une augmentation dose-dépendante dans les taux de FVIII, avec une activité du FVIII augmentant de façon cliniquement pertinente dans les cohortes recevant une dose plus



élevée, tandis que ces taux de FVIII restaient dans la plage légère à normale dans la cohorte de dose 3,0E10¹³ vg/kg. Une réduction dose-dépendante de l'utilisation de la thérapie de remplacement du FVIII a également été observée, les participants dans la cohorte de dose la plus élevée ne nécessitant pas de thérapie substitutive du facteur après utilisation initiale du facteur prophylactique et n'ayant pas présenté d'événement hémorragique à ce jour.

Description de l'OGM

Le PF-07055480 est un vecteur recombinant non répliquatif dérivé d'un virus adéno-associé contenant une version optimisée pour les codons du gène du facteur VIII humain, qui peut être efficace pour le traitement des patients atteints d'hémophilie A.

Le résultat attendu de la modification génétique était de générer un vecteur AAV recombinant dépourvu de gènes viraux, de sorte que le vecteur serait incapable de se répliquer et ne servirait qu'à introduire le transgène, qui comprend la séquence codant pour le hFVIII dépourvu du domaine B, pour traiter l'hémophilie A.

Le génome du vecteur comprend un module promoteur spécifique du foie, un transgène codant pour le facteur VIII humain dépourvu du domaine B et un signal de polyadénylation, flanqué de répétitions terminales inversées (RTI) d'AAV. Seul le génome du vecteur est présent dans l'OGM final. De plus, le baculovirus recombinant (rBV) contient le squelette du baculovirus et, avec lui, le gène de résistance à la gentamicine. Ces éléments ne sont pas transférés à l'OGM final.

On s'attend à ce que l'administration de PF-07055480 entraîne une production hépatique soutenue de FVIII chez les participants atteints d'hémophilie A, afin de réduire ou d'éliminer le besoin de traitement substitutif du FVIII.

Nature et objectif de la libération délibérée prévue

La libération délibérée de PF-07055480 est associée à l'excrétion du vecteur viral chez les patients à qui l'OGM aura été administré.

L'excrétion du vecteur AAV dans les liquides biologiques est fréquemment observée dans les études impliquant des perfusions intraveineuses de vecteurs à base d'AAV. L'excrétion se produisant à de très faibles niveaux et le PF-07055480 étant incapable de répliquer, cette excrétion n'est pas considérée comme un risque pour les personnes et l'environnement. L'excrétion de PF-07055480 sera soigneusement évaluée pendant la phase 3 de l'étude clinique.

Avantages potentiels de la libération délibérée

Le PF-07055480 est en cours d'étude en tant que traitement génique potentiel pour l'hémophilie A. On espère que l'administration de PF-07055480 aux patients atteints d'hémophilie A modérément sévère à sévère permettra une amélioration de la pathologie du patient.



Évaluation des risques potentiels de la libération délibérée pour la santé humaine et l'environnement

La libération de PF-07055480 selon les modalités décrites dans cette demande ne devrait pas entraîner d'impact environnemental indésirable, y compris sur la population de patients humains, pour les raisons suivantes :

1. Absence de pathogénicité du virus parental et de l'OGM : Malgré un taux de séroprévalence estimé à ~80 % pour certains sérotypes humains courants, aucun effet pathogène n'a été identifié pour l'AAV. Les modifications ayant mené à la génération de l'OGM n'ont pas provoqué d'augmentation de la pathogénicité (voir point 6 ci-dessous).
2. OGM incapable de répllication : Le PF-07055480 est un vecteur AAV recombinant non pathogène dépourvu de tous les gènes viraux d'AAV et ne peut pas se répliquer sans les fonctions auxiliaires spécifiques de l'AAV et les activités auxiliaires du virus. La répllication du PF-07055480 ne pourrait survenir que dans le cas extrêmement peu probable d'une cellule hôte infectée par un AAV de type sauvage et un virus auxiliaire tel que l'adénovirus humain ou le virus de l'herpès simplex. En cas de répllication, les seuls produits attendus seraient PF-07055480 et l'AAV de type sauvage (AAV WT), soit deux virus intrinsèquement non pathogènes.
3. Risque de transmission par l'excrétion virale : Le PF-07055480 est incapable de se répliquer et ne devrait pas survivre, se multiplier ou se propager s'il était éliminé de manière intacte par le patient traité. Les thérapies géniques à base d'AAV sont connues pour provoquer des excrétions virales via les fluides corporels. Il a été montré, de façon constante, que les vecteurs sont excrétés pendant une courte période de temps avant de devenir indétectables dans les fluides corporels. On s'attend à ce que la charge virale libérée dans les fluides corporels soit faible en comparaison à la dose nécessaire requise pour obtenir une expression génique détectable chez l'homme. L'excrétion du vecteur viral sera évaluée dans le plasma, les cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP), la salive, le sperme et l'urine. Les échantillons seront prélevés à l'entrée dans l'étude, puis chaque semaine après l'intervention de l'étude jusqu'à ce que 3 échantillons consécutifs soient négatifs pour le type d'échantillon donné. Les participants sont éligibles à la participation s'ils acceptent ce qui suit pendant la période d'intervention et pendant au moins le délai requis pour recueillir 3 échantillons d'éjaculats consécutifs présentant un résultat d'excrétion du vecteur négatif :
 - S'abstenir de don de sperme.
 - S'abstenir de rapports sexuels, hétérosexuels ou homosexuels, ou accepter d'utiliser une méthode de contraception/méthode barrière.

Une exposition minimale au PF-07055480, par exemple une exposition environnementale, de personnes ne participant pas à l'étude ne constituerait pas une quantité suffisante pour entraîner une expression génique significative chez l'humain. Outre les hôtes humains potentiels, l'exposition au PF-07055480 ne devrait pas non plus affecter, directement ou indirectement, d'organismes non cibles.

4. Risque minimal de mutagenèse insertionnelle : Les données recueillies auprès de souris, de chiens, de primates non-humains (PNH) et de sujets humains semblent indiquer que l'intégration de vecteurs AAV dans le génome de l'hôte est un



événement rare, au cours duquel la majeure partie du vecteur s'assimile aux épisomes concatémériques. Contrairement aux vecteurs rétroviraux, qui codent des protéines virales pour créer des cassures double brin, lorsque l'intégration de l'AAV se produit, elle survient au niveau de cassures chromosomiques déjà existantes. L'intégration provoque des délétions dans les RTI de l'AAV et des duplications de séquences hôtes. À ce jour, aucun essai clinique avec l'AAV n'a rapporté d'incidence de mutagenèse insertionnelle.

5. Expression transgénique spécifique aux tissus : Le PF-07055480 montre un fort tropisme pour le foie après l'administration IV. L'expression transgénique du PF-07055480 est entraînée par un promoteur spécifique au foie. Par conséquent, la transduction de cellules non-hépatocytaires ne devrait pas provoquer d'expression transgénique.
6. Faible risque associé au transgène : Le vecteur viral ne contient pas de séquences virales, sauf les RTI, qui facilitent l'expression transgénique et ne conduisent pas à la production de protéines ou de particules virales ou à la réplication d'ADN viral. Des études de toxicité détaillées n'ont démontré aucun effet toxique du PF-07055480 à la dose prévue. La protéine codée par le transgène est une protéine naturelle, et il est donc peu probable qu'elle soit toxique pour l'homme ou pour d'autres organismes. Aucun gène de toxines, d'oncogènes potentiels, de facteurs de croissance ou d'autres gènes potentiellement dangereux n'ont été insérés dans l'OGM. Suite à l'administration de PF-07055480 à l'humain, les seules protéines étrangères auxquelles le système immunitaire sera exposé sont les protéines de capsid virale.

Mesures proposées pour limiter les risques potentiels et pour contrôler et assurer le suivi de la dissémination volontaire.

Le PF-07055480 sera expédié aux centres d'étude suivant les recommandations standards en matière de transport de matériaux biologiques dangereux. Le PF-07055480 sera conservé, préparé et administré par des professionnels médicaux formés, en milieu hospitalier uniquement, aux patients respectant les critères pour l'inclusion dans l'étude clinique C3731003. Pour éliminer les consommables utilisés dans la préparation et l'administration de l'OGM, le personnel suivra les politiques en matière d'élimination des déchets, conformément aux exigences du centre local. L'utilisation des aiguilles sera réduite au minimum.

Un manuel de pharmacie et des matériels de formation situés dans les centres fournissent au personnel de la pharmacie et au personnel médical clinique des instructions sur l'utilisation, le stockage et la destruction du produit médicamenteux expérimental (PME). Il comprend également des instructions pour documenter le contrôle du PME, de sa réception au centre de l'étude à sa comptabilisation finale et sa destruction. Il décrit également les processus requis pour la gestion et la documentation des problèmes, par exemple au niveau de l'expédition ou du stockage, des déviations de température et du signalement de réclamations techniques liées au médicament. Les risques liés à la dissémination de l'OGM dans l'environnement ou des risques pour le personnel en cas de violation de l'intégrité du conteneur et/ou de son stockage, ou de déversement accidentel au centre ou pendant l'envoi/le stockage, sont considérés comme négligeables. L'OGM ne sera manipulé que par un personnel délégué et formé,



et même si un déversement a lieu, le médicament n'est ni pathogène ni répliquatif, ce qui limite la propagation et les risques pour l'environnement ou le personnel.

Les patients recevront le PF-07055480 par perfusion IV unique dans un contexte clinique et resteront au centre de perfusion ou au centre de l'étude pendant au moins 24 heures après l'administration. En outre, l'excrétion du vecteur viral sera évaluée lors de cette étude. Ainsi, il sera possible de détecter le moment auquel l'excrétion du vecteur dans le plasma, la salive, les cellules mononucléées du sang périphérique (CMSP), l'urine et le sperme aura cessé (la négativité doit être confirmée consécutivement à 3 reprises). Comme le PF-07055480 ne se réplique pas, les particules virales excrétées sont incapables de se multiplier et, par conséquent, la propagation des OGM est intrinsèquement limitée.

Pour tous les lots de PF-07055480, les procédures d'utilisation sont décrites dans la Fiche de données de sécurité (FDS) spécifique au composant. En outre, et sauf indication contraire dans le manuel du PME qui sera également fourni au personnel du centre, les procédures locales et les lignes directrices pour la prise en charge et l'élimination d'un médicament RG1 doivent être respectées par l'ensemble du personnel responsable du transport, de la préparation ou de l'élimination du PME PF-07055480 ou des équipements/consommables qui sont entrés en contact avec le produit désigné pour une utilisation dans le cadre d'une étude clinique. Le **Tableau 1** résume les procédures qui seront utilisées par le personnel pour gérer les incidents liés au PF-07055480.



Tableau 1 : Gestion des incidents liés au produit PF-07055480

Incident	Procédure
Déversement accidentel	Si le contenu du/des flacon(s) de PF-07055480 ou du médicament dilué pour perfusion est accidentellement libéré et entre en contact avec le matériel d'expédition ou avec les surfaces de la pharmacie/de l'hôpital, alors le déversement devra être décontaminé et éliminé conformément aux pratiques de l'établissement.
Blessure due à une aiguille	Les aiguilles ne doivent être utilisées qu'au minimum. En cas de blessure, suivez les procédures institutionnelles locales et signalez l'événement à l'investigateur principal (IP). L'IP devra ensuite en informer l'associé de recherche clinique (ARC).
Contact avec la peau et les vêtements	Retirez les vêtements contaminés. Lavez la zone touchée avec beaucoup d'eau. Passez du savon. Consultez un médecin.
Contact avec les yeux.	Rincez à l'eau en gardant les paupières ouvertes pendant au moins 15 minutes. Consultez un médecin immédiatement.

Le PF-07055480 est conservé dans des flacons fermés de 10 mL, contenant chacun 6 mL de médicament. Il sera recommandé au personnel de faire preuve de prudence lors de la manipulation des flacons et de réduire l'utilisation d'aiguilles au minimum. En cas de blessure, le personnel suivra les procédures institutionnelles locales.