



Openbare samenvatting

Pfizer Inc.

Study C3391003

Het kader van onderzoek en ontwikkeling

- *Titel van de studie:*

Fase 3, open-label studie met één groep ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van PF-07055480 (gentherapie met recombinant AAV2/6 menselijke Factor VIII) bij volwassen mannelijke deelnemers met matig ernstige tot ernstige hemofilie A (FVIII:C \leq 1%)

- *Korte beschrijving van het project:*

Het genetisch gemodificeerd organisme (GGO) zal worden onderzocht in een fase 3 hoofdstudie ter evaluatie van de klinische werkzaamheid en veiligheid van een eenmalige i.v. infusie met PF-07055480 (INN: giroctocogeen fitelparvovec) bij volwassen mannelijke deelnemers met matig ernstige tot ernstige hemofilie A (FVIII:C \leq 1%) voor een studieduur van ongeveer 5 jaar voor elke deelnemer. De studiebehandeling, een eenmalige infusie met PF-07055480, een gentransfermiddel, wordt toegediend op dag 1 aan een dosis van 3×10^{13} vg/kg lichaamsgewicht. Wereldwijd krijgen minstens 50 patiënten een dosis PF-07055480.

De primaire doelstelling van de studie is de werkzaamheid beoordelen van een eenmalige infusie met PF-07055480 bij deelnemers ≥ 18 en < 65 jaar met matig ernstige tot ernstige hemofilie A (FVIII:C \leq 1%). De belangrijkste eindpunten omvatten de jaarlijkse bloedingsfrequentie, FVIII-activiteitsniveaus en het gebruik van exogene FVIII.

Voordat de fase 3 klinische studie begint, is PF-07055480 getest op dieren. Er zijn vijf afzonderlijke *in vivo* studies uitgevoerd met PF-07055480, waaronder twee muismodellen en één bij immuun-onderdrukte java-aperen. Daarnaast is er in één studie met java-aperen, die vroeg in het ontwikkelingstraject werd uitgevoerd, een zeer gerelateerde variant van PF-07055480 beoordeeld en daaruit zijn ondersteunende gegevens gekomen. Over het algemeen waren de resultaten van de niet-klinische farmacologische studies opvallend consistent in het aanduiden dat behandeling met PF-07055480 (of een zeer gerelateerde variant) leidt tot een circulerende concentratie biologisch actieve hFVIII die voldoende blijkt om een werkzame impact te hebben op menselijke proefpersonen.

PF-07055480 wordt beoordeeld in een open-label, adaptieve fase 1/2 studie naar dosisbereik (SB-525-1603) om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen bij mannelijke deelnemers ≥ 18 jaar met ernstige hemofilie A. Deze gegevens duiden er specifiek op dat de behandeling van hemofilie A met PF-07055480 over het algemeen goed verdragen wordt en wijzen op een dosisafhankelijke toename in FVIII-concentratie. Klinisch relevante stijgingen in FVIII-activiteit worden bereikt in de cohorten met hogere dosis, en FVIII-concentraties in een licht tot normaal bereik in het



dosiscohort met 3×10^{13} vg/kg. Er is ook een dosisafhankelijke daling in het gebruik van FVIII-substitutie therapie waargenomen. Deelnemers in het hoogste dosiscohort hadden geen factorvervangings therapie nodig na het eerste gebruik van profylactische factor en hebben tot nu toe geen bloedingsvoorvallen gehad.

Beschrijving van het GGO

PF-07055480 is een niet-replicerende recombinante vector die is afgeleid van adeno-geassocieerd virus met een codon-geoptimaliseerde versie van het menselijke Factor VIII-gen, dat doeltreffend kan zijn voor de behandeling van patiënten met hemofilie A.

Het beoogde resultaat van de genetische modificatie was de creatie van een recombinante AAV-vector zonder virale genen, zodat de vector replicatie-incompetent zou zijn en enkel zou dienen om het transgen te introduceren dat de sequentie-codering omvat voor het B-domein gewiste hFVIII voor de behandeling van hemofilie A.

Het vectorgenoom omvat een leverspecifieke promotormodule, een transgen dat codeert voor het B-domein gewiste menselijke Factor VIII en een polyadenylatiesignaal, geflankeerd door AAV inverted terminal repeats (ITR's). Alleen het vectorgenoom is aanwezig in het uiteindelijke GGO. Daarnaast bevat het recombinante baculovirus (rBV) de baculovirus-achtergrond, waaronder het gentamycine-resistentiegen. Deze elementen worden niet overgedragen aan het definitieve GGO.

Naar verwachting zal de toediening van PF-07055480 leiden tot aanhoudende productie van FVIII in de lever van hemofilie A-deelnemers zodat de behoefte aan FVIII-vervangings therapie daalt of verdwijnt.

De aard en het doel van de voorziene opzettelijke afgifte

De opzettelijke afgifte van PF-07055480 gaat gepaard met vectoruitscheiding bij patiënten aan wie het is toegediend.

AAV-vectoruitscheiding in biologisch vocht wordt vaak waargenomen in studies met intraveneuze infusies van AAV-vectoren. De uitscheiding is zeer weinig, en rekening houdend met het feit dat PF-07055480 zich niet kan repliceren, wordt ze niet beschouwd als een risico voor mensen en het milieu. De uitscheiding van PF-07055480 wordt zorgvuldig beoordeeld tijdens de klinische fase 3 studie.

De mogelijke voordelen van de opzettelijke afgifte

PF-07055480 wordt getest als mogelijke gentherapie voor hemofilie A. Men hoopt dat de toediening van PF-07055480 aan patiënten met matig ernstige tot ernstige hemofilie A zal leiden tot verbetering van de toestand van de patiënt.

Beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu geassocieerd met de opzettelijke afgifte

Afgifte van PF-07055480 zoals beschreven in deze toepassing zal naar verwachting niet leiden tot nadelige gevolgen voor het milieu, ook niet voor de menselijke patiëntenpopulatie, om de volgende redenen:



1. Gebrek aan pathogeniteit van het oudervirus en het GGO: Ondanks een geschatte seroprevalentie van ~80% voor sommige vaak voorkomende humane serotypes, zijn er geen pathogene effecten van AAV vastgesteld. De wijzigingen die hebben geleid tot de creatie van het GGO hebben de pathogeniteit niet verhoogd (zie punt 6 hieronder).
 2. Replicatie-incompetent GGO: PF-07055480 is een niet-pathogene recombinante AAV-vector die geen enkel AAV-viraal gen bevat en zich niet kan repliceren zonder AAV-specifieke helperfuncties en helper-virusactiviteiten. PF-07055480-replicatie kan alleen optreden in het uiterst onwaarschijnlijke geval dat een gastheercel besmet raakt met wild-type AAV en een helper-virus zoals humaan adenovirus of herpes-simplexvirus. Als replicatie zou plaatsvinden, zijn de enige verwachte producten PF-07055480 en WT AAV, beide intrinsiek niet-pathogene virussen.
 3. Risico op overdracht door virale uitscheiding: PF-07055480 is replicatie-incompetent en kan naar verwachting niet overleven, vermenigvuldigen of verspreiden als het intact zou worden uitgescheiden door de behandelde patiënt. Men weet dat op AAV gebaseerde gentherapieën uitgescheiden worden via lichaamsvocht. Er is consequent aangetoond dat vectoren gedurende korte tijd uitgescheiden worden, maar dan ondetecteerbaar worden in lichaamsvocht. Men verwacht dat de virale lading die in lichaamsvocht uitgescheiden wordt, laag is, lager dan de dosis die nodig is om detecteerbare genexpressie bij mensen te bekomen. Vectoruitscheiding wordt beoordeeld in plasma, PBMC, speeksel, zaadcellen en urine. Stalen worden genomen bij de baseline en elke week na de studie-interventie tot 3 opeenvolgende stalen negatief testen voor dat staaltje. Deelnemers zijn geschikt voor deelname als ze akkoord gaan met het volgende tijdens de interventieperiode en gedurende minstens de nodige periode om 3 opeenvolgende ejaculatie-stalen te bekomen die negatief testen voor vectoruitscheiding:
 - geen sperma doneren.
 - Zich onthouden van heteroseksuele of homoseksuele geslachtsgemeenschap of ermee instemmen anticonceptie/barrièremethodes te gebruiken.
- Minimale blootstelling aan PF-07055480, zoals omgevingsblootstelling, van andere personen dan studie-deelnemers, zou geen voldoende dosis geven om te leiden tot significante genexpressie bij mensen. Behalve bij mogelijke menselijke gastheren wordt niet verwacht dat blootstelling aan PF-07055480 niet-doelorganismen beïnvloedt, hetzij direct hetzij indirect.
4. Minimaal risico op insertiemutagenese: Gegevens van muizen, honden, NHP's en mensen suggereren dat de integratie van AAV-vectoren in het gastgenoom een zeldzaam voorval is, waarbij het grootste deel van de vector assimileert in concatemerepisomen. In tegenstelling tot retrovirale vectoren, die virale eiwitten coderen om dubbelstrengsbreuken te creëren, gebeurt AAV-integratie, als die toch optreedt, op reeds bestaande chromosomale breuken. De resultaten van integratie zijn deleties in de AAV ITR's en duplicaties van gastheersequenties. Tot nu toe zijn er in geen enkele klinische studie met AAV voorvallen van insertiemutagenese gemeld.
 5. Weefsel specifieke transgenexpressie: PF-07055480 vertoont een sterk tropisme voor de lever na i.v. toediening. Transgenexpressie van PF-07055480 wordt



gedreven door een leverspecifieke promotor. Daarom zou de transductie van niet-hepatocyte cellen niet mogen leiden tot transgenexpressie.

6. Minimaal risico geassocieerd met het transgen: De virale vector bevat geen virale sequenties, behalve ITR's, die transgenexpressie vergemakkelijken en niet leiden tot productie van virale eiwitten, deeltjes of DNA-replicatie. In uitgebreide studies naar de toxiciteit is geen toxisch effect van PF-07055480 gezien aan de beoogde dosis. Het eiwit dat door het transgen gecodeerd wordt, is een natuurlijk voorkomend eiwit. Het is dus onwaarschijnlijk dat het toxisch zou zijn voor mensen of andere organismen. In het GGO zijn geen genen voor toxines geplaatst, en geen mogelijke oncogenen, groeifactoren of andere genen die mogelijk schadelijk kunnen zijn. Bij toediening van PF-07055480 aan mensen zijn de enige vreemde eiwitten waaraan het immuunsysteem blootgesteld wordt, de virale capsid-eiwitten.

Voorgestelde maatregelen om de mogelijke risico's te beperken, om de opzettelijke afgifte onder controle te houden en om ze op te volgen.

PF-07055480 wordt naar studiecentra verzonden conform de standaardaanbevelingen voor het vervoer van biologisch gevaarlijk materiaal. PF-07055480 zal door opgeleide zorgverleners, enkel in het ziekenhuis, worden bewaard, bereid en toegediend aan patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria voor klinische studie C3731003. Het personeel zal het afval- en verwijderingsbeleid naleven conform de plaatselijke centrumvereisten voor het wegwerpen van materiaal gebruikt bij de bereiding en toediening van het GGO. Het gebruik van naalden wordt tot een minimum beperkt.

Een handleiding voor de apotheek en trainingsmateriaal in het centrum geven het personeel van de apotheek en het klinisch personeel aanwijzingen voor gebruik, bewaring en vernietiging van het experimenteel geneesmiddel. Daarin staan ook aanwijzingen voor het documenteren van de controle van het experimenteel geneesmiddel vanaf het moment van ontvangst in het onderzoekscentrum tot definitieve verantwoording en vernietiging. Daarnaast is er een beschrijving van de nodige procedures voor het beheren en documenteren van problemen, zoals verzending of bewaring, temperatuursafwijkingen en rapportage van technische productklachten. De risico's in verband met vrijgave in het milieu van het GGO of risico's voor personeel in geval er sprake is van een schending van de integriteit van de verpakking en/of bewaring of accidenteel morsen in het centrum of tijdens verzending/bewaring, worden beschouwd als verwaarloosbaar. Het GGO wordt enkel gehanteerd door afgevaardigd, opgeleid personeel en mocht er toch gemorst worden, is het product niet-pathogeen en niet-replicatief, waardoor de verspreiding en risico's voor het milieu of personeel beperkt blijven.

Patiënten krijgen PF-07055480 via een eenmalige i.v. infusie in een klinische omgeving, en blijven na dosering minstens 24 uur in het infuuscentrum of het studiecentrum. Bovendien wordt er in deze studie virale vectoruitscheiding beoordeeld. Dit geeft aan wanneer vectoruitscheiding in plasma, speeksel, mononucleaire bloedcellen in perifere bloed (PBMC's), urine en zaadcellen is gestopt (negativiteit moet bij 3 opeenvolgende gelegenheden bevestigd worden). Aangezien PF-07055480 niet-replicatief is, kunnen virale deeltjes zich niet vermenigvuldigen en dus is de verspreiding van het GGO inherent beperkt.



Procedures voor het gebruik van alle loten PF-07055480 staan beschreven in het componentspecifieke veiligheidsinformatieblad (Material Safety Datasheet, MSDS). Tenzij vermeld in de handleiding van het onderzoeksmiddel die ook aan het centrapersoneel wordt verstrekt, moeten bovendien de plaatselijke procedures en richtlijnen voor het beheer en de verwijdering van een RG1-product gevolgd worden door al het personeel dat verantwoordelijk is voor het vervoeren, voorbereiden, toedienen en wegwerpen van PF-07055480 of apparatuur/materialen die in contact zijn gekomen met het product voor gebruik in de klinische studie. **Tabel 1** vat de procedures samen die door personeel zullen worden gebruikt om incidenten met betrekking tot PF-07055480 te managen.



Tabel 1: Beheer van incidenten in verband met PF-07055480

Incident	Procedure
Accidenteel morsen	Ingeval de inhoud van de flacon(s) PF-07055480 of verdund product voor infusie per ongeluk vrijkomt en in contact komt met verzendmaterialen, apotheek-/ziekenhuisoppervlakken, moet het gemorste product ontsmet en verwijderd worden volgens de praktijk van het ziekenhuis.
Letsel door scherpe voorwerpen	Het gebruik van naalden moet tot een minimum worden beperkt. Volg in geval van letsel de lokale procedures van het ziekenhuis en maak melding aan de hoofdonderzoeker (PI). De PI dient dan de CRA op de hoogte te brengen.
Contact met huid en kledij	Doe besmette kledij uit. Spoel de zone overvloedig met water. Gebruik zeep. Roep medische hulp in.
Contact met ogen	Spoel minstens 15 minuten lang met water terwijl u de oogleden openhoudt. Roep onmiddellijk medische hulp in.

PF-07055480 wordt bewaard in doorzichtige afgesloten flacons van 10 ml, met elk 6 ml. Het personeel wordt verwittigd dat voorzichtigheid geboden is bij het hanteren van de flacons en dat het gebruik van naalden tot een minimum beperkt moet worden. In geval van letsel zal het personeel de lokale procedures van het ziekenhuis volgen.