

## Cadre de la recherche et du développement

- *Titre de l'étude:*

C0371002 – Étude de phase 3, ouverte, à un seul bras, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du transfert du gène FIX avec PF-06838435 (rAAV-Spark100-hFIX-R338L) chez des participants adultes de sexe masculin atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (FIX:C  $\leq$  2 %) (BeneGene 2).

- *Brève description du projet:*

L'OGM sera utilisé dans une étude de phase 3, mondiale, à un seul bras, multicentrique, ouverte, chez des participants adultes de sexe masculin, ayant fait l'objet d'un recueil prospectif de données sur au moins 6 mois au cours desquels ils ont reçu un traitement prophylactique substitutif par facteur IX (FIX) de coagulation sanguine conformément à leur prise en charge habituelle dans le cadre de l'étude de qualification (C0371004). Les participants éligibles recevront une perfusion intraveineuse (IV) unique de PF-06838435 (fidanacogène élaparvovec). Tous les participants seront suivis pendant six ans après l'administration de PF-06838435.

L'objectif principal est de démontrer l'efficacité d'une perfusion unique de PF-06838435 chez des participants de sexe masculin âgés de 18 ans ou plus, atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère (FIX:C  $\leq$  2 %).

Au moment de la demande d'essai clinique auprès de l'autorité de réglementation belge par le biais du processus du CTR de l'UE, des participants prennent part à l'étude de qualification C0371004 en Belgique. Comme ces participants ont intégré l'étude C0371004 avec la compréhension qu'une fois l'étude C0371004 achevée avec succès, ils auraient la possibilité de consentir à l'étude C0371002 et d'être traités par thérapie génique (à condition qu'ils répondent toujours aux critères d'éligibilité), le promoteur reste engagé à traiter ces participants. Les données de tous les participants fourniront une expérience clinique supplémentaire sur la durabilité de l'efficacité et s'ajouteront la base de données sur la sécurité globale. Au moment de la demande en Belgique, Pfizer mène déjà cette étude clinique C0371002 en Australie, au Canada, en France, en Allemagne, en Grèce, au Japon, en Corée, en Arabie Saoudite, en Suède, à Taïwan, en Turquie, au Royaume-Uni et aux États-Unis.

## Description de l'OGM

Le PF-06838435 est un vecteur recombinant non répliatif dérivé d'un virus adéno-associé contenant une cassette d'expression codant pour un facteur IX de coagulation sanguine existant dans la nature.

Le résultat attendu de la modification génétique était de générer un vecteur AAV recombinant dépourvu de gènes viraux, de sorte que le vecteur soit incapable de se répliquer et serve uniquement à introduire le transgène et à inclure la séquence codant pour le FIX, pour traiter les patients atteints d'hémophilie B modérément sévère à sévère.

## Nature et objectif de la libération délibérée prévue

La libération délibérée du PF-06838435 est associée à une excrétion du vecteur par les

patients à qui l'OGM a été administré.

L'excrétion du vecteur AAV est fréquemment observée dans des études impliquant des vecteurs à base d'AAV. L'excrétion se produit à de très faibles niveaux, et étant donné que le PF-06838435 est incapable de réplication, elle n'est pas considérée comme posant un risque pour les personnes et l'environnement. L'excrétion du PF-06838435 sera soigneusement évaluée pendant la phase 3 de l'étude clinique.

### **Avantages potentiels de la libération délibérée**

Le PF-06838435 est destiné à être une thérapie génique potentielle pour l'hémophilie B. L'administration du PF-06838435 aux patients atteints d'hémophilie B devrait entraîner une amélioration de l'état des patients.

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

La libération du PF-06838435 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 une séroprévalence estimée jusqu'à 80 % pour certains sérotypes humains courants, aucun effet pathogène d'AAV n'a été identifié. 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 réplication: Le PF-06838435 est un vecteur AAV recombinant non pathogène qui est dépourvu de tous les gènes viraux de l'AAV et qui ne peut pas se répliquer sans les fonctions auxiliaires spécifiques de l'AAV et les activités du virus auxiliaire. La réplication du PF-06838435 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 qu'un adénovirus humain ou le virus de l'herpès simplex. En cas de réplication, les seuls produits attendus seraient le PF-06838435 et l'AAV de type sauvage (AAV WT), soit deux virus intrinsèquement non pathogènes.
3. Risque minimal de transmission par excrétion virale: Le PF-06838435 est incapable de se répliquer et ne devrait pas survivre, se multiplier ou se propager s'il était éliminé intact par le patient traité. On sait que les thérapies géniques à base d'AAV sont excrétées via les fluides corporels. Il a été démontré systématiquement 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 sera surveillée et mesurée dans le plasma, le sang périphérique, la salive, le sperme et l'urine des participants après l'administration de PF-06838435 jusqu'à ce que 3 échantillons consécutifs présentent un résultat négatif. L'exposition minimale, telle que l'exposition environnementale, des personnes autres que les participants à l'étude, ne serait pas d'une dose suffisante pour entraîner une expression génique significative chez l'homme. Outre les hôtes humains potentiels, l'exposition au PF-06838435 ne devrait pas non plus affecter, directement ou indirectement, des organismes non cibles. Le risque pour l'homme et l'environnement associé à l'excrétion virale du PF-06838435 est donc négligeable.

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, la majeure partie du vecteur s'assimilant en épisomes concatémériques. Contrairement aux vecteurs rétroviraux, qui codent pour 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. Étant donné le tropisme tissulaire d'AAV9 et au vu des résultats des études non cliniques, le potentiel d'intégration le plus important se situe dans les hépatocytes, et les myocytes squelettiques et cardiaques. À ce jour, aucun essai clinique avec un AAV n'a rapporté d'incidence de mutagenèse insertionnelle.
5. Expression transgénique spécifique aux tissus: Le PF-06838435 contient un gène codant pour une variante de la protéine humaine du facteur IX, qui a une activité spécifique plus élevée que le FIX de type sauvage. L'expression est déterminée par un promoteur et un amplificateur spécifiques du foie encapsidé dans une capsidie modifiée dérivée d'un sérotype d'AAV existant dans la nature, ayant un fort tropisme pour le foie, qui transduit le foie de manière très efficace lorsqu'il est administré par voie intraveineuse.
6. Risque minimal 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. La protéine codée par le transgène est un facteur de coagulation humaine, 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. Avec l'administration de PF-06838435 à l'humain, les seules protéines étrangères auxquelles le système immunitaire sera exposé sont les protéines de capsidie virale.
7. Risque minimal associé aux réponses immunitaires chez les patients: Les patients recevront des corticostéroïdes afin de minimiser la réponse immunitaire aux protéines de capsidie virale.

### **Mesures proposées pour limiter les risques potentiels et pour contrôler et assurer le suivi de la libération délibérée.**

Le PF-06838435 sera expédié aux centres d'étude suivant les recommandations standards en matière de transport de matériaux biologiques dangereux. Le PF-06838435 sera conservé, préparé et administré par des professionnels médicaux formés, en milieu hospitalier uniquement, pour les patients qui répondent aux critères d'inclusion dans l'étude clinique C0371002. 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 d'aiguilles sera réduite au minimum.

Un manuel de pharmacie et des supports de formation se trouvant dans les centres fournissent au personnel de la pharmacie et au personnel médical clinique des instructions sur l'utilisation, la conservation et la destruction du produit testé et des déchets associés. Il inclut également des instructions pour documenter le contrôle de l'OGM, 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 de la conservation, des déviations de température et du signalement de réclamations techniques liées au médicament. Les risques liés à la libération de l'OGM dans l'environnement ou les risques pour le personnel dans l'hypothèse où l'intégrité et/ou la conservation du récipient sont compromises, ou en cas de déversement accidentel au centre ou pendant l'envoi/la conservation, sont considérés comme négligeables. L'OGM sera manipulé uniquement 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-06838435 par une perfusion intraveineuse unique administrée en milieu clinique. En outre, l'excrétion du vecteur viral sera évaluée dans le cadre de cette étude. Cette évaluation indiquera le moment où l'excrétion du vecteur dans le plasma, le sang périphérique, la salive, le sperme et l'urine prend fin. Comme le PF-06838435 ne se réplique pas, les particules virales excrétées sont incapables de se multiplier et, par conséquent, la propagation de l'OGM est intrinsèquement limitée.

Le manuel du PF-06838435 sera fourni au personnel aux centres d'étude, pour la gestion et l'élimination de PF-06838435; il doit être respecté par l'ensemble du personnel responsable du transport, de la préparation, de l'administration, de l'élimination du médicament PF-06838435 ou des équipements/consommables qui sont entrés en contact avec le produit désigné pour l'utilisation dans cette étude clinique.

#### Lieu de l'étude clinique en Belgique

Cliniques Universitaires Saint-Luc, Division Hémostase et Thromboses  
Avenue Hippocrate 10, Batiment 54  
1200 Woluwe-Saint-Lambert

Le nombre de patients estimé en Belgique est de 2.

Date de début de l'étude en Belgique: vers mai 2024

Date de fin de l'étude en Belgique: vers juillet 2030