

Het kader van onderzoek en ontwikkeling

- *Titel van het onderzoek:*

C0371002 - Fase 3, open-label onderzoek met één arm ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van FIX-genoverdracht met PF-06838435 (rAAV Spark100-hFIX-R338L) bij volwassen mannelijke deelnemers met matig ernstige tot ernstige hemofilie B (FIX:C \leq 2%) (BeneGene 2).

- *Korte beschrijving van het project:*

Het GGO zal worden gebruikt in een fase 3, wereldwijd, open-label enkelarmig onderzoek in meerdere centra bij volwassen mannelijke deelnemers, die ten minste 6 maanden prospectief verzamelde gegevens hebben afgerond terwijl ze een vervangende behandeling voor bloedstollingsfactor IX (FIX) kregen volgens hun gebruikelijke zorg tijdens het inleidende onderzoek (C0371004). Deelnemers die in aanmerking komen krijgen een eenmalige intraveneuze (IV) infusie toegediend van PF-06838435 (Fidanacogene elaparvovec). Alle deelnemers worden gedurende zes jaar na de toediening van PF-06838435 opgevolgd.

Het primaire doel is om de werkzaamheid van een eenmalige infusie van PF-06838435 aan te tonen bij mannelijke patiënten \geq 18 jaar met matig ernstige tot ernstige hemofilie B (FIX:C \leq 2%).

Op het moment van de aanvraag van het klinisch onderzoek bij de Belgische regelgevende instantie via het Europese CTR-proces waren er doorlopende deelnemers aan het inleidende C0371004-onderzoek in België. Aangezien deze deelnemers deelnamen aan C0371004 met de afspraak dat ze na de succesvolle afronding van C0371004 de mogelijkheid zouden krijgen om in te stemmen met C0371002 en gedoseerd zouden worden met gentherapie (op voorwaarde dat ze nog steeds voldoen aan de criteria om in aanmerking te komen), blijft de sponsor zich inzetten voor het doseren van deze deelnemers. De gegevens van alle deelnemers zullen extra klinische ervaring opleveren over de duurzaamheid van de werkzaamheid en zullen een bijdrage leveren aan de algemene veiligheidsdatabase. Op het moment van de aanvraag in België voert Pfizer dit klinisch C0371002-onderzoek reeds uit in Australië, Canada, Frankrijk, Duitsland, Griekenland, Japan, Korea, Saoedi-Arabië, Zweden, Taiwan, Turkije, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.

Beschrijving van het GGO

PF-06838435 is een niet-replicerende recombinante vector afgeleid van een adeno-geassocieerd virus dat een expressiecassetteversleuteling bevat voor een natuurlijk voorkomende bloedstollingsfactor IX.

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 en om de sequentie-codering te bevatten voor FIX om patiënten te behandelen met matig ernstige tot ernstige hemofilie B.

De aard en het doel van de voorziene opzettelijke afgifte

De opzettelijke afgifte van PF-06838435 gaat gepaard met vectoruitscheiding bij patiënten aan wie het is toegediend.

AAV-vectoruitscheiding wordt vaak waargenomen in onderzoeken waarbij AAV-vectoren betrokken zijn. Uitscheiding doet zich voor aan zeer lage niveaus, en rekening houdend met het feit dat PF-06838435 zich niet kan repliceren, wordt dat niet beschouwd als een risico voor mensen en het milieu. De uitscheiding van PF-06838435 wordt zorgvuldig beoordeeld tijdens het klinische fase 3-onderzoek.

De mogelijke voordelen van de opzettelijke afgifte

De PF-06838435 is bedoeld als potentiële gentherapie voor hemofilie B. Verwacht wordt dat toediening van PF-06838435 aan patiënten met hemofilie B zal leiden tot verbetering van de aandoening van de patiënten.

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

De vrijgave van PF-06838435 zal naar verwachting niet leiden tot nadelige gevolgen voor het milieu, waaronder voor de menselijke patiëntenpopulatie, om de volgende redenen:

1. Gebrek aan pathogeniteit van het oudervirus en het GGO: Ondanks een geschatte seroprevalentie van maximaal 80% voor sommige vaak voorkomende menselijke serotypes, werden geen pathogene effecten van AAV geïdentificeerd. 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-06838435 is een niet-pathogene recombinante AAV-vector die alle virale AAV-genen mist en zich niet kan repliceren zonder AAV-specifieke helperfuncties en helper-virusactiviteiten. PF-06838435-replicatie kan alleen optreden in het uiterst onwaarschijnlijke geval dat een gastheercel besmet raakt met wild-type AAV en een helpervirus zoals humaan adenovirus of herpes-simplexvirus. Als replicatie zou plaatsvinden, zijn de enige verwachte producten PF-06838435 en WT AAV, beide intrinsiek niet-pathogene virussen.
3. Minimaal risico op overdracht door virale uitscheiding: PF-06838435 is replicatie-incompetent en kan naar verwachting niet overleven, vermenigvuldigen of verspreiden als het intact zou worden uitgescheiden door de behandelde patiënt. Van op AAV gebaseerde gentherapieën is bekend dat ze zich via lichaamsvloeistoffen uitscheiden. Er is consequent aangetoond dat vectoren gedurende korte tijd uitgescheiden worden, maar dan ondetecteerbaar worden in lichaamsvocht. Naar verwachting is de virale lading die in lichaamsvocht uitgescheiden wordt, laag. Lager dan de dosis die nodig is om detecteerbare genexpressie bij mensen te bekomen. De uitscheiding van vectoren wordt gecontroleerd en gemeten in plasma, perifeer bloed, speeksel, sperma en urine van deelnemers na toediening van PF-06838435 tot 3 opeenvolgende stalen negatief zijn. Minimale blootstelling, zoals blootstelling aan het milieu, van andere personen dan deelnemers aan het onderzoek, zou een onvoldoende dosis zijn om te leiden tot significante genexpressie bij mensen. Behalve bij mogelijke menselijke gastheren

wordt niet verwacht dat blootstelling aan PF-06838435 niet-doelorganismen

beïnvloedt, hetzij direct hetzij indirect. Het risico voor mens en milieu in verband met de virusuitscheiding van PF-06838435 is zodoende verwaarloosbaar.

4. Minimaal risico op insertiemutagenese: Gegevens van muizen, honden, NHP's en mensen suggereren dat de integratie van AAV-vectoren in het gastheergenoom 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. Gezien het weefseltropisme van AAV9 en de resultaten van niet-klinische onderzoeken, doet de grootste kans op integratie zich voor binnen hepatocyten en skelet- en hartmyocyten. Tot nu toe zijn er in geen enkel klinisch onderzoek met AAV voorvallen van insertiemutagenese gemeld.
5. Weefsel specifieke transgenexpressie: PF-06838435 bevat een gen dat een menselijke factor IX-eiwitvariant codeert, die een hogere specifieke activiteit heeft dan wtFIX. Expressie wordt aangestuurd door zowel een lever-specifieke versterker als een promotor die ingekapseld is in een gewijzigd capsid afgeleid van een natuurlijk voorkomend AAV-serotype, met een sterk tropisme voor de lever, die de lever zeer efficiënt transduceert bij intraveneuze toediening.
6. Minimaal risico geassocieerd met het transgen: De virale vector bevat geen virale sequenties, behalve ITR's, die transgenexpressie vergemakkelijken en niet leiden tot de productie van virale eiwitten, deeltjes of DNA-replicatie. Het eiwit dat door het transgen gecodeerd wordt, is een menselijke stollingsfactor en is daarom waarschijnlijk niet toxisch 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-06838435 aan mensen zijn de enige vreemde eiwitten waaraan het immuunsysteem blootgesteld wordt, de virale capsid-eiwitten.
7. Minimaal risico geassocieerd met immunoreacties bij patiënten: Patiënten krijgen corticosteroiden om de immunrespons op de virale capsid-eiwitten te minimaliseren.

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

PF-06838435 wordt naar onderzoekscentra verzonden conform de standaardaanbevelingen voor het vervoer van biologisch gevaarlijk materiaal. PF-06838435 zal door opgeleide zorgverleners, enkel in het ziekenhuis, worden bewaard, bereid en toegediend aan patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria voor het klinisch C0371002-onderzoek. 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 geteste product en gerelateerd afval. Daarin staan ook aanwijzingen voor het documenteren van de controle van het GGO-product vanaf het

moment van ontvangst in het onderzoekscentrum tot definitieve verantwoording en

vernietiging. Daarnaast is er een beschrijving van de nodige procedures bij beheer en documentatie van problemen, zoals verzending of bewaring, temperatuurafwijkingen 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-06838435 toegediend middels een eenmalige intraveneuze infusie in een klinische omgeving. Bovendien wordt er in dit onderzoek virale vectoruitscheiding beoordeeld. Dit zal aangeven wanneer de vectoruitscheiding in plasma, perifere bloed, speeksel, sperma en urine is gestopt. Aangezien PF-06838435 niet-replicatief is, kunnen virale deeltjes zich niet vermenigvuldigen en dus is de verspreiding van het GGO inherent beperkt.

Daarnaast zal de handleiding over PF-06838435 ook worden verstrekt aan personeel in het centrum, voor het beheer en de verwijdering van PF-06838435. Deze handleiding moet worden gevolgd door alle personeel dat verantwoordelijk is voor het vervoeren, voorbereiden, toedienen of wegwerpen van het geneesmiddel PF-06838435 of voor apparatuur/verbruiksgoederen die in contact zijn gekomen met het product voor gebruik in het klinisch onderzoek.

Locatie van de klinische studie in België

Universitair Ziekenhuis Saint-Luc, Afdeling Hemostase en Trombose
Hippokrateslaan 10, Gebouw 54
1200 Sint-Lambrechts-Woluwe

Het geschatte aantal patiënten in België is 2.

Begindatum van het onderzoek in België: circa mei 2024

Einddatum van het onderzoek in België: circa juli 2030