



## Information pour le public

**Pfizer Inc.**

**Study C3391003**

### **Le cadre de la recherche et du développement**

- *Titre de l'étude :*

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du PF-06939926 pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne.

- *Brève description du projet :*

L'organisme génétiquement modifié (OGM) sera examiné dans une étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo menée chez des participants de sexe masculin dans un contexte ambulatoire, âgés de  $\geq 4$  à  $< 8$  ans, avec un diagnostic génétique de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) qui sont traités par un schéma posologique quotidien stable de glucocorticoïdes. Les participants éligibles seront randomisés au groupe de traitement ou au groupe placebo. Les patients randomisés dans le groupe de traitement recevront une perfusion unique de PF-06939926 ; les patients dans le bras placebo recevront une dose unique du traitement après un an de recrutement dans l'essai. Tous les participants seront suivis pendant cinq ans après l'administration de PF-06939926.

L'objectif principal est de démontrer l'efficacité supérieure du traitement par PF-06939926 par rapport au placebo sur la base du changement par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'Évaluation ambulatoire North Star (*North Star Ambulatory Assessment*, NSAA).

Avant de commencer l'étude clinique de phase III, PF-06939926 a été testé sur des animaux (souris, rats, chiens) ; divers tests pharmacologiques et toxicologiques ont été menés dans des modèles d'animaux en bonne santé et d'animaux atteints de DMD.

Pfizer mène actuellement une autre étude clinique sur PF-06939926 ; cette étude clinique de phase I, qui est la première chez l'homme, a montré des résultats préliminaires prometteurs pour le traitement de la DMD. Vous trouverez de plus amples informations sous les liens suivants :

<https://investors.pfizer.com/investor-news/press-release-details/2020/Pfizers-New-Phase-1b-Results-of-Gene-Therapy-in-Ambulatory-Boys-with-Duchenne-Muscular-Dystrophy-DMD-Support-Advancement-into-Pivotal-Phase-3-Study/default.aspx>

[https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer\\_presents\\_initial\\_clinical\\_data\\_on\\_phase\\_1b\\_gene\\_therapy\\_study\\_for\\_duchenne\\_muscular\\_dystrophy\\_dmd](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_presents_initial_clinical_data_on_phase_1b_gene_therapy_study_for_duchenne_muscular_dystrophy_dmd)



## Description de l'OGM

PF-06939926 est un vecteur recombinant non répliquatif dérivé d'un virus adéno-associé (AAV) contenant une version miniaturisée du gène de la dystrophine humaine (mini-dystrophine), qui pourrait être efficace pour le traitement des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.

Le résultat escompté de la modification génétique était de générer un vecteur AAV recombinant dépourvu de gènes viraux, de telle sorte que le vecteur n'ait pas de compétences en termes de répllication et serve uniquement pour introduire le transgène et pour inclure la séquence codant pour la mini-dystrophine, afin de provoquer le remplacement de la dystrophine absente et ainsi permettre le traitement de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne.

PF-06939926 contient un gène codant pour une variante abrégée, mais fonctionnelle, du gène de la dystrophine humaine. Une expression est entraînée par un promoteur spécifique aux muscles squelettiques et cardiaque. La biodistribution dans les études sur PF-06939926 menées chez les animaux a démontré un transfert du gène prédominant vers les tissus des muscles squelettiques, du cœur et du foie.

Le génome du vecteur comprend un promoteur synthétique spécifique aux muscles squelettiques et cardiaque, un transgène codant pour les domaines fonctionnels essentiels du gène de la dystrophine humaine, et un signal de polyadénylation, enserrés par les répétitions terminales inversées (RTI) d'AAV. Seul le génome du vecteur est présent dans l'OGM final. En outre, le vecteur plasmidique contient une origine bactérienne de répllication et le gène conférant une résistance à la kanamycine pour permettre la propagation du plasmide dans *E.coli*. Ces deux éléments ne sont pas transférés à l'OGM final.

Il est espéré que l'administration de PF-06939926 entraînera l'expression du transgène de la mini-dystrophine et améliorera l'état des sujets de l'étude.

## Nature et objectif de la libération délibérée prévue

La libération délibérée de PF-06939926 est associée à l'excrétion du vecteur des patients à qui il 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 PF-0639926 est incapable de répllication, elle n'est pas considérée comme posant un risque pour les personnes et l'environnement. L'excrétion de PF-0639926 sera soigneusement évaluée pendant l'étude clinique de phase III.

## Avantages potentiels de la libération délibérée

PF-06939926 est désigné comme une thérapie génique potentielle pour traiter la DMD. Il est espéré que l'administration de PF-06939926 aux patients atteints de DMD se traduira par une amélioration de la pathologie du patient.



## Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement liés à la libération délibérée

La libération de PF-06939926 comme décrit dans cette demande ne devrait pas entraîner d'impact environnemental indésirable, y compris s'agissant de la population de patients humains, pour les raisons suivantes :

1. Manque 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 qui ont mené à la génération de l'OGM n'ont pas augmenté la pathogénicité (voir point 6. ci-dessous).
2. OGM incompetent de réplication : PF-06939926 est un vecteur AAV recombinant non-pathogénique qui est exempt de tous gènes viraux d'AAV et qui ne peut pas se reproduire sans fonctions d'assistants spécifiques à AAV, ni activités de virus assistant. La réplication de PF-06939926 ne pourrait survenir que dans les cas extrêmement peu probables où une cellule hôte est infectée par un type sauvage d'AAV et par un virus assistant, comme l'adénovirus humain ou le virus herpès simplex. Si la réplication survient, les seuls produits prévus seraient PF-06939926 et l'AAV de type sauvage, deux virus intrinsèquement non-pathogéniques.
3. Risque minimal de transmission par excrétion virale : PF-06939926 est incompetent de réplication et ne devrait pas survivre, se multiplier ou se disperser s'il devait être éliminé sous une forme intacte 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, mais deviennent alors indétectables dans les fluides corporels. La charge virale excrétée dans les fluides corporels devrait être faible, comparativement à la dose nécessaire requise pour obtenir une expression génique détectable chez l'homme. Les sujets traités dans l'étude C3391003 seront âgés de 4 à ~9 ans lorsqu'ils recevront PF-06939926. Par conséquent, ils ne sont pas sexuellement parvenus à maturité et il peut être supposé sans risque que toute trace de vecteur aura disparu du sperme, lorsque les sujets atteindront la maturité sexuelle. L'excrétion du vecteur sera évaluée pendant un maximum de 6 ans ou jusqu'à l'obtention de 2 résultats négatifs consécutifs (inférieur ou égal à la limite de détection du test) pour un sujet pour une matrice d'échantillon donnée (salive, sang total, urine).

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. En dehors des hôtes humains potentiels, l'exposition à PF-06939926 ne devrait pas affecter des organismes non cibles, soit directement, soit indirectement. Le risque pour l'homme et l'environnement associé à l'excrétion virale de PF-06939926 est donc négligeable.

4. Risque minimal de la mutagenèse insertionnelle : Les données provenant de la souris, du chien, des primates non humains (PNH) et des humains suggèrent que l'intégration de vecteurs AAV dans le génome de l'hôte est un événement rare, la majorité du vecteur assimilant en épisomes concatémériques. Contrairement aux vecteurs rétroviraux, qui codent pour les protéines virales pour créer des cassures double-brin, lorsque l'intégration d'AAV se produit, cela intervient à des cassures

chromosomiques préexistantes. Les résultats de l'intégration sont des suppressions dans les RTI d'AAV et des duplications des séquences de l'hôte. 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, les myocytes squelettiques et cardiaques. À ce jour, aucun des essais cliniques menés sur l'AAV n'a rapporté d'incidences de mutagenèse insertionnelle.

5. Expression transgénique spécifique aux tissus : PF-06939926 montre un puissant tropisme pour le foie, les muscles squelettiques et cardiaques après l'administration en IV. L'expression transgénique de PF-06939926 est entraînée par un promoteur spécifique au muscle. La transduction des cellules non-musculaires ne doit pas donner lieu à l'expression transgénique.
6. Risque minimal associé au transgène : Le vecteur viral ne contient pas de séquences virales, sauf les RTI, ce qui facilite l'expression transgénique et n'entraîne pas la production de protéines virales, de particules ou de réplication d'ADN. Une étude de toxicité complète (dose unique chez des rats) n'a démontré aucun effet toxique de PF-06939926 à la dose prévue. La protéine codée par le transgène est une version abrégée d'une protéine produite naturellement ; il est donc peu probable qu'elle s'avère toxique pour les humains ou d'autres organismes. Il n'a pas été inséré dans l'OGM de gènes pour les toxines, d'oncogènes potentiels, de facteurs de croissance ou d'autres gènes qui pourraient être potentiellement nocifs. Avec l'administration de PF-06939926 à l'homme, les seules protéines étrangères auxquelles le système immunitaire sera exposé sont les protéines de la capsid virale.
7. Risque minimal associé aux réponses immunitaires chez les patients : Les patients recevront des corticostéroïdes afin de minimaliser la réponse immunitaire aux protéines de la capsid virale. Les patients seront surveillés étroitement, particulièrement pendant les premières semaines après le traitement, lorsque le risque d'une réponse immunitaire est le plus grand.

### **Les mesures proposées pour limiter les risques potentiels, contrôler la libération délibérée et en assurer le suivi.**

PF-06939926 sera expédié aux centres d'étude dans le respect des recommandations standards pour le transport de matériaux biologiques dangereux. PF-06939926 sera conservé, préparé et administré par des professionnels de la santé formés, uniquement en milieu hospitalier, aux patients qui répondent aux critères d'inclusion dans l'étude clinique C3391003. Le personnel élimine les consommables utilisés dans la préparation et l'administration de l'OGM conformément à la réglementation en vigueur pour l'élimination de tout médicament non utilisé ou déchet. L'utilisation d'aiguilles sera maintenue au minimum.

Un manuel de pharmacie et du matériel de formation disponibles au sein des centres fournissent au personnel de la pharmacie et au personnel médical clinique des instructions sur l'utilisation, la conservation et la destruction du médicament expérimental. Ces documents incluent également des instructions pour la documentation du contrôle du médicament expérimental à partir du moment de la réception au centre de l'essai et jusqu'à la comptabilisation finale et la destruction. En outre, ils décrivent le processus requis pour la gestion et la documentation de tout problème, par exemple afférent à l'expédition ou la conservation, aux excursions de température et au signalement des plaintes techniques. Les risques liés à la libération

dans l'environnement de l'OGM ou les risques pour le personnel dans l'hypothèse où l'intégrité et/ou la conservation du récipient est compromise ou en cas de déversement accidentel au centre ou pendant l'expédition/la conservation, sont considérés comme négligeables. L'OGM sera uniquement manipulé par le personnel formé et délégué, et dans le cas où un déversement a lieu, le produit est non-pathogénique et non-réplicatif, ce qui limite la propagation et les risques pour l'environnement ou le personnel.

Les patients recevront PF-06939926 via une perfusion IV unique administrée dans un contexte hospitalier ; ils resteront au centre pratiquant la perfusion ou au centre de l'étude pendant au moins 24 heures après avoir reçu l'administration, pour que leurs signes vitaux soient évalués. En outre, l'excrétion du vecteur viral sera évaluée dans cette étude. Cela montrera le moment où l'excrétion du vecteur dans la salive, l'urine et le sérum aura cessé. Comme PF-06939926 est non-réplicatif, les particules virales excrétées sont incapables de se multiplier et par conséquent, la propagation de l'OGM est intrinsèquement limitée.

Les procédures pour l'utilisation de tous les lots de PF-06939926 sont décrites dans la Fiche de données de sécurité (FDS) spécifique au composant. En outre, le manuel du médicament expérimental sera également fourni au personnel au centre, pour la gestion et l'élimination de PF-06939926 ; il doit être respecté par l'ensemble du personnel responsable pour le transport, la préparation, l'administration, l'élimination du médicament PF-06939926 ou des équipements/consommables qui sont entrés en contact avec le produit désigné pour l'utilisation dans l'étude clinique. Le Tableau 1 résume les procédures qui seront utilisées par le personnel pour gérer les incidents liés au PF-06939926.

Tableau 1 : Gestion des incidents liés au produit PF-06939926

Incident	Procédure
Déversement accidentel	Dans le cas où le contenu du ou des flacons de PF-06939926 ou le produit dilué pour la perfusion sont accidentellement libérés et entrent en contact avec du matériel d'expédition, des surfaces de la pharmacie/de l'hôpital, le déversement doit être décontaminé et éliminé conformément à la pratique de l'établissement.
Blessure par objets tranchants	L'utilisation d'aiguilles sera maintenue au minimum. En cas de préjudice, il faut suivre les procédures locales de l'établissement et faire un signalement à l'investigateur principal (IP). L'IP devra informer l'associé de recherche clinique (CRA).
Contact avec la peau et les vêtements	Retirer les vêtements contaminés. Laver la zone affectée avec de grandes quantités d'eau. Utiliser du savon. Consulter un médecin
Contact avec les yeux.	Rincer à l'eau en tenant les paupières ouvertes pendant au moins 15 minutes. Consulter un médecin immédiatement.



PF-06939926 est conservé dans des flacons fermés de 10 ml. Le personnel sera avisé que des précautions doivent être prises lors de la manipulation des flacons et que l'utilisation d'aiguilles doit être maintenue au minimum. En cas de blessure, le personnel suivra les procédures locales de l'établissement.