



Informatie voor het publiek

Pfizer Inc. Study C3391003

Het kader van onderzoek en ontwikkeling

- *Titel van de studie:*

Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van PF-06939926 voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne.

- *Korte beschrijving van het project:*

Het genetisch gemodificeerde organisme (GGO) zal worden onderzocht in een wereldwijde, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij ambulante mannelijke deelnemers, in de leeftijd van ≥ 4 tot < 8 jaar, met een genetische diagnose van spierdystrofie van Duchenne (DMD) die met een stabiel dagelijks doseringsschema van glucocorticoïden worden behandeld. Geschikte deelnemers zullen worden gerandomiseerd naar de behandelings- of placebogroep. Patiënten die naar de behandelingsgroep gerandomiseerd worden, krijgen een enkele infusie met PF-06939926. Patiënten in de placebogroep krijgen een enkele dosis van de behandeling na één jaar inclusie in de studie. Alle deelnemers worden gedurende vijf jaar na toediening van PF-06939926 gevolgd.

De primaire doelstelling is het aantonen van de betere werkzaamheid van de behandeling met PF-06939926 in vergelijking met placebo op basis van een verandering ten opzichte van de baseline in de North Star Ambulatory Assessment (NSAA).

Voordat men startte met de klinische fase 3-studie, werd PF-0939926 getest bij dieren (muizen, ratten, honden). Verschillende farmacologie- en toxicologietests werden uitgevoerd bij zowel gezonde dieren als diermodellen met DMD.

Pfizer voert momenteel een andere klinische studie met PF-0939926 uit. Deze eerst bij mensen uitgevoerde klinische fase 1-studie toonde veelbelovende voorlopige resultaten voor de behandeling van DMD. Meer informatie vindt men onder links:

<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

Beschrijving van het GGO

PF-06939926 is een niet-replicerende recombinante vector die is afgeleid van een adeno-geassocieerd virus (AAV) met een geminiaturiseerde versie van het humaan



dystrofinegen (mini-dystrofine), dat werkzaam kan zijn voor de behandeling van patiënten met spierdystrofie van Duchenne.

Het beoogde resultaat van de genetische modificatie was het aanmaken van een recombinante AAV-vector zonder virale genen, zodat de vector zich niet zou kunnen vermenigvuldigen en alleen zou dienen voor het introduceren van het transgen en de sequentiecodering voor mini-dystrofine zou omvatten om de vervanging van het afwezige dystrofine te veroorzaken en zodoende de behandeling van patiënten met spierdystrofie van Duchenne mogelijk te maken.

PF-06939926 bevat een gen dat codeert voor een ingekorte maar functionele variant van het humaan dystrofinegen. Een expressie wordt aangedreven door een skelet- en hartspierspecifieke promotor. Biodistributie in dierstudies met PF-06939926 toonde overheersende genoverdracht aan op skeletspier-, hart- en leverweefsel.

Het vectorgenoom omvat een synthetische skeletspier- en hartspierspecifieke promotor, een transgen dat codeert voor de essentiële functionele domeinen van het humaan dystrofinegen, en een polyadenylatiesignaal, geflankeerd door geïnverteerde terminale herhalingen (ITR's) van AAV. Alleen het vectorgenoom is aanwezig in het uiteindelijke GGO. Daarnaast bevat de plasmidevector een bacteriële oorsprong van replicatie en het gen voor kanamycine-resistentie om verspreiding van het plasmide in *E. coli* mogelijk te maken. Deze twee elementen worden niet overgedragen aan het definitieve GGO.

Men hoopt dat de toediening van PF-06939926 zal leiden tot de expressie van het mini-dystrofine-transgen en het verbeteren van de conditie van de proefpersonen in de studie.

De aard en het doel van de voorziene opzettelijke vrijgave

De opzettelijke afgifte van PF-06939926 wordt geassocieerd met vectoruitscheiding bij patiënten die het toegediend kregen.

AAV-vectoruitscheiding wordt vaak waargenomen in studies waarbij AAV-vectoren betrokken zijn. Uitscheiding doet zich voor aan zeer lage niveaus, en rekening houdend met het feit dat PF-06939926 zich niet kan repliceren, wordt dat niet beschouwd als een risico voor mensen en het milieu. De uitscheiding van PF-06939926 zal zorgvuldig worden beoordeeld tijdens de klinische fase 3-studie.

De mogelijke voordelen van de opzettelijke vrijgave

PF-06939926 is bedoeld als een mogelijke gentherapie voor DMD. Men hoopt dat de toediening van PF-06939926 aan DMD-patiënten zal leiden tot verbetering van de conditie van de patiënt.

De beoordeling van de mogelijke risico's voor de menselijke gezondheid en het milieu, gelinkt aan de opzettelijke vrijgave

De vrijgave van PF-06939926 zoals beschreven in deze aanvraag zal naar verwachting niet leiden tot nadelige gevolgen voor het milieu, waaronder voor de menselijke patiëntenpopulatie, om de volgende redenen:

1. Gebrek aan pathogeniciteit 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



modificaties die hebben geleid tot het aanmaken van het GGO hebben de pathogeniciteit niet verhoogd (zie punt 6. hieronder).

2. Replicatie-incompetent GGO: PF-06939926 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-06939926-replicatie kan alleen optreden in het uiterst onwaarschijnlijke geval van een gastheercel die geïnfecteerd is met wild-type AAV en een helper-virus zoals het humaan adenovirus of herpes-simplexvirus. Als replicatie plaatsvindt, zouden de enige verwachte producten PF-06939926 en wild-type AAV zijn, beide intrinsiek niet-pathogene virussen.
3. Minimaal risico op overdracht door virale uitscheiding: PF-06939926 is replicatie-incompetent en men verwacht niet dat het zal overleven of zich zal vermenigvuldigen of verspreiden als het intact door de behandelde patiënt zou worden uitgescheiden. Van op AAV gebaseerde gentherapieën is bekend dat ze via lichaamsvloeistoffen worden uitgescheiden. Men heeft consistent aangetoond dat vectoren gedurende korte tijd worden uitgescheiden, maar dan niet langer detecteerbaar zijn in lichaamsvloeistoffen. De virale belasting die wordt uitgescheiden in lichaamsvloeistoffen zal naar verwachting laag zijn, vergeleken met de noodzakelijke dosis die vereist is om detecteerbare genexpressie bij mensen te behalen. De proefpersonen die in studie C3391003 worden behandeld, zullen 4 tot ongeveer 9 jaar oud zijn wanneer ze PF-06939926 krijgen. Daarom zijn ze niet seksueel volgroeid en kan veilig worden aangenomen dat alle sporen van de vector uit het zaad verdwenen zullen zijn wanneer de proefpersonen seksuele volwassenheid bereiken. Vectoruitscheiding zal worden beoordeeld voor maximaal 6 jaar of tot 2 opeenvolgende negatieve metingen (op of onder de detectielimiet van de test) voor een persoon worden verkregen voor een bepaalde staalmatrix (speeksel, volbloed, urine).

Minimale blootstelling, zoals blootstelling aan het milieu, van andere personen dan deelnemers aan de studie, zou aan een onvoldoende dosis zijn om te leiden tot significante genexpressie bij mensen. Buiten mogelijke menselijke gastheren wordt niet verwacht dat blootstelling aan PF-06939926 ,rechtstreeks of onrechtstreeks, invloed heeft op gelijk welk niet-doelorganisme . Het risico voor mensen en het milieu geassocieerd met de virale uitscheiding van PF-06939926 is daarom verwaarloosbaar.

4. Minimaal risico op insertiemutagenese: Gegevens van muizen, honden, niet-humane primaten (NHP's) en mensen suggereren dat de integratie van AAV-vectoren in het gastheergenoem een zeldzaam voorval is, waarbij het grootste deel van de vector zich assimileert tot concatemerische episomen. In tegenstelling tot retrovirale vectoren, die coderen voor virale eiwitten om dubbelstrengsbreuken te creëren, doet zich dat bij AAV-integratie voor bij reeds bestaande chromosombreuken. De resultaten van integratie zijn deleties in de AAV ITR's en duplicaties van gastheersequenties. Gezien het weefsel-tropisme van AAV9 en de resultaten van niet-klinische onderzoeken, doet de grootste kans op integratie zich voor binnen hepatocyten en skelet- en hartmyocyten. Tot op heden hebben geen klinische studies naar AAV gevallen van insertiemutagenese gemeld.
5. Weefsel-specifieke transgenexpressie: PF-06939926 toont een sterk tropisme voor de lever en de skelet- en hartspieren na i.v. toediening. PF-06939926



transgenexpressie wordt aangedreven door een spierspecifieke promotor. Transductie van niet- spiercellen zou niet leiden tot transgenexpressie.

6. Minimaal risico geassocieerd met het transgen: De virale vector bevat geen enkele virale sequenties, behalve ITR's, die transgenexpressie vereenvoudigen en niet leiden tot productie van virale eiwitten, deeltjes of DNA-replicatie. Een uitgebreide toxiciteitsstudie (enkele dosis bij ratten) heeft geen enkel toxisch effect van PF-06939926 aan de beoogde dosis laten zien. Het door het transgen gecodeerde eiwit is een verkorte versie van een natuurlijk voorkomend eiwit en is daarom waarschijnlijk niet toxisch voor mensen of andere organismen. Er werden geen genen voor toxinen, mogelijke oncogenen, groeifactoren, noch andere genen die mogelijk schadelijk zouden kunnen zijn, in het GGO geplaatst. Bij toediening van PF-06939926 aan mensen zijn de virale capsid-eiwitten de enige vreemde eiwitten waaraan het immuunsysteem zal worden blootgesteld.
7. Minimaal risico geassocieerd met de immunrespons bij patiënten: Patiënten zullen corticosteroiden krijgen om de immunrespons op de virale capsid-eiwitten te minimaliseren. De patiënten zullen zeer goed worden gevolgd, vooral tijdens de eerste weken na de behandeling wanneer het risico op immunrespons het grootst is.

De voorgestelde maatregelen dienen om de mogelijke risico's te beperken, de opzettelijke vrijgave te controleren en er de opvolging van te verzekeren.

PF-06939926 wordt verzonden naar de studiecentra in overeenstemming met de standaardaanbevelingen voor het vervoer van biologisch gevaarlijk materiaal. PF-06939926 zal enkel in een ziekenhuiskader door getrainde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bewaard, bereid en toegediend worden aan patiënten die voldoen aan de criteria voor inclusie in klinische studie C3391003. Het personeel verwijdert de verbruiksgoederen die gebruikt worden bij de bereiding en toediening van het GGO overeenkomstig de lokale voorschriften voor vernietiging van ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal. Het gebruik van naalden wordt tot een minimum beperkt.

Een handleiding voor de apotheek en trainingsmateriaal in de centra bieden het personeel van de apotheek en het klinisch medisch personeel aanwijzingen over het gebruik, de bewaring en de vernietiging van het onderzoeksgeneesmiddel. Deze documenten omvatten ook aanwijzingen voor het documenteren van de controle van het onderzoeksgeneesmiddel vanaf het moment van ontvangst in het studiecentrum tot de definitieve verantwoording en vernietiging. Daarnaast beschrijven zij het de vereiste processen voor het beheren en documenteren van eventuele problemen, zoals verzending of bewaring, temperatuurafwijkingen en het melden van technische productklachten. De risico's in verband met de vrijgave van het GGO in het milieu of risico's voor personeel ingeval er sprake is van een defect in de integriteit en/of bewaring van containers, of in geval van accidenteel morsen in het centrum of tijdens verzending/bewaring, worden beschouwd als verwaarloosbaar. Het GGO zal alleen worden gehanteerd door gedelegeerd, getraind personeel, en in geval van morsen is het product niet-pathogeen en niet-replicatief, waardoor de verspreiding en risico's voor het milieu of personeel beperkt blijven.

Patiënten zullen PF-06939926 ontvangen via een eenmalige i.v. infusie in een klinische omgeving, en blijven in het infusiecentrum of het studiecentrum voor ten minste 24 uur na toediening van de dosis om hun vitale functies te laten beoordelen. Daarnaast zal de



virale vectoruitscheiding worden beoordeeld in deze studie. Dit zal aangeven wanneer de vectoruitscheiding in speeksel, urine en serum is gestopt. Aangezien PF-06939926 niet-replicatief is, kunnen uitgescheiden virale deeltjes zich niet vermenigvuldigen en is de verspreiding van het GGO dus inherent beperkt.

Procedures voor het gebruik van alle loten PF-06939926 worden beschreven in het componentenspecifieke veiligheidsinformatieblad (*Material Safety Datasheet*, MSDS). Daarnaast zal de handleiding over het onderzoeksmiddel ook worden verstrekt aan personeel in het centrum, voor het beheer en de verwijdering van PF-06939926. Deze handleiding moet worden gevolgd door alle personeel dat verantwoordelijk is voor het vervoeren, voorbereiden, toedienen of verwijderen van het geneesmiddel PF-06939926 of voor apparatuur/verbruiksgoederen die in contact zijn gekomen met het product voor gebruik in de klinische studie. [Tabel 1](#) geeft een samenvatting van de procedures die door personeel worden gebruikt om incidenten met betrekking tot PF-06939926 te beheren.

Tabel 1: Beheer van incidenten in verband met PF-06939926

Incident	Procedure
Accidenteel morsen	In het geval dat de inhoud van het/de flacon(s) PF-06939926 of verdund product voor infusie per ongeluk wordt vrijgegeven en in contact komt met verzendmaterialen of apotheek-/ziekenhuisoppervlakken, moet het gemorste product ontsmet en opgekuist worden volgens de praktijken van het onderzoekscentrum.
Letsel door scherpe voorwerpen	Het gebruik van naalden moet tot een minimum worden beperkt. In geval van letsel volgt u de lokale procedures van het onderzoekscentrum en meldt u het aan de hoofdonderzoeker (<i>Principle Investigator</i> , PI). De hoofdonderzoeker brengt de <i>Clinical Research Associate</i> (CRA) op de hoogte.
Contact met huid en kleding	Verwijder verontreinigde kleding. Spoel het gebied met grote hoeveelheden water. Gebruik zeep. Roep medische hulp in.
Contact met ogen	Spoel met water voor minstens 15 minuten terwijl u de oogleden openhoudt. Roep onmiddellijk medische hulp in.

PF-06939926 wordt bewaard in doorzichtige, afgesloten flacons van 10 ml. Het personeel zal geadviseerd worden dat voorzichtigheid moet worden betracht bij het hanteren van 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 onderzoekscentrum volgen.