



Los nuevos resultados del ensayo de fase 1b de Pfizer de terapia génica en niños ambulantes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) apoyan el avance hacia la fase 3

- Los datos preliminares indican que la administración intravenosa de PF-06939926 fue bien tolerada con un perfil de eficacia alentador y eventos de seguridad manejables.
- La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad genética grave, caracterizada por debilidad y degeneración muscular progresiva.

Madrid, 1 de junio de 2020 – Pfizer ha anunciado datos clínicos actualizados del ensayo de fase 1b con PF-06939926, una terapia génica en investigación que se está desarrollando para tratar la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Los datos preliminares en 9 niños ambulantes con DMD de 6 a 12 años - edad media de 8 años- indican que la administración intravenosa de PF-06939926 fue bien tolerada durante el período de infusión con un perfil de eficacia alentador y eventos de seguridad manejables, incluso considerando aquellos eventos adversos de naturaleza más grave.

Tres de los nueve pacientes incluidos en el ensayo recibieron una infusión intravenosa única de PF-06939926 a 1E14 genomas de vector por kilogramo (vg/kg), considerada la dosis baja, y los otros seis recibieron una dosis intravenosa única de 3E14 vg/kg, considerada la dosis alta.

El tratamiento produjo mejoras duraderas y estadísticamente significativas en diferentes variables de eficacia a 12 meses tras la infusión, incluyendo niveles sostenidos de expresión de mini-distrofina y mejoras en la escala de Evaluación Ambulatoria NorthStar (NSAA, por sus siglas en inglés), una medida validada de función muscular. Se registraron tres eventos adversos graves (SAEs, por sus siglas en inglés), dos de los cuales reflejan una posible activación del complemento. Si bien estos dos SAEs fueron de naturaleza grave, los tres eventos se resolvieron por completo en dos semanas, lo que apoya que una monitorización cercana e intervención temprana pueden ayudar a mitigar los efectos de la activación del complemento. Estos nuevos datos, que incluyen resultados actualizados de 12 meses sobre seguridad, expresión de distrofina y variables exploratorias funcionales de 3 niños adicionales, se presentaron por primera vez durante una sesión oral virtual en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Terapia Genética y Celular (ASGCT, por sus siglas en inglés).

*"En base a los alentadores datos preliminares de eficacia y eventos de seguridad manejables de nuestro ensayo de fase 1b, creemos que podríamos tener una terapia potencial innovadora para los niños con distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad devastadora para la que aún existe una necesidad médica significativa", ha declarado **Seng Cheng, PhD, Director Científico de la Unidad de Investigación de Enfermedades Raras de Pfizer**. "Estamos avanzando en nuestro programa de fase 3 lo más rápido posible y planeamos comenzar la administración a los pacientes en la segunda mitad de 2020, en función de la aprobación regulatoria. Nuestro programa tiene el potencial de ser el primer ensayo de fase 3 de terapia génica en DMD que utilice un proceso de fabricación a escala comercial. Si el programa concluye con éxito, esperamos que esta capacidad de fabricación nos permita proporcionar el tratamiento a los pacientes lo más rápido posible una vez que tengamos la aprobación regulatoria".*

Resultados preliminares de seguridad

El principal objetivo del ensayo de fase 1b es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de esta terapia génica en investigación en niños ambulatorios con DMD durante 12 meses tras la administración. Los eventos adversos (AEs, por sus siglas en inglés) más comunes sospechosos de estar relacionados con PF-06939926 (que ocurren en >40% de los pacientes) fueron vómitos, náuseas, disminución del apetito y pirexia. No hubo evidencia de respuestas antidistrofina clínicamente relevantes o disfunción hepática con el régimen de glucocorticoides diario definido por protocolo.

Se notificaron 3 eventos adversos graves en los primeros 14 días tras la administración, un SAE más que en la anterior actualización de Pfizer. Es importante destacar que cada uno de estos SAEs se resolvió completamente y todos los pacientes se encontraban bien en las últimas visitas clínicas. El primer SAE consistió en vómitos persistentes que derivaron en deshidratación, lo que requirió ingreso para la administración de antieméticos e hidratación por vía intravenosa. El segundo SAE consistió en una lesión renal aguda con activación del complemento similar al síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS, por sus siglas en inglés), que requirió hemodiálisis y tratamiento con eculizumab. El SAE más reciente consistió en una trombocitopenia con activación del complemento similar al aHUS, que requirió transfusión de plaquetas y tratamiento con eculizumab. Basándose en las observaciones de seguridad realizadas durante el transcurso del ensayo, Pfizer modificó el protocolo del ensayo para incrementar la monitorización y manejo de eventos de seguridad, lo que permitió una intervención y mitigación oportuna en el caso del tercer SAE.

Concentración de distrofina

Debido a la ausencia de un estándar en la industria para definir el nivel "normal" de distrofina y a las limitaciones de las metodologías disponibles, Pfizer ha desarrollado un ensayo patentado para medir la concentración de distrofina con un amplio rango dinámico y baja variabilidad. Este nuevo ensayo de LCMS es una cromatografía de inmunoafinidad enriquecida en anticuerpos anti-péptido acoplada a espectrometría de masas en tándem (IA LCMS/MS), que ha sido validado por Pfizer en estudios preclínicos y tejidos humanos y discutido con la Agencia Americana del Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés).

Utilizando este ensayo, se establecieron las concentraciones "normales" de distrofina utilizando biopsias de músculo esquelético de 60 muestras pediátricas. En el ensayo de fase 1b, los resultados de biopsias musculares de bíceps de los 3 pacientes de la cohorte de dosis baja mostraron que el porcentaje medio de distrofina normal a los 12 meses fue del 24%. En los 3 pacientes de la cohorte de dosis alta con datos a 12 meses, el porcentaje medio de distrofina normal a los 12 meses fue del 51,6%. Las comparaciones entre las medidas basales y posteriores al tratamiento fueron significativas ($p < 0,005$ a los 2 meses [N=9], y $p < 0,05$ a los 12 meses [N=6]). El incremento en los niveles de distrofina observado a los 2 meses se mantuvo, generalmente, a los 12 meses, y 5 de los 6 niños mostraron un aumento en la concentración de mini-distrofina entre los de 2 y los 12 meses.

Distribución de la distrofina

La distribución de distrofina se llevó a cabo por inmunofluorescencia, con un algoritmo nuevo de cuantificación por imagen, midiendo la proporción de fibras que expresan distrofina en biopsias musculares de bíceps. De los 3 pacientes en la cohorte de dosis baja, el porcentaje medio de fibras positivas fue del 28,5% a los 2 meses y del 21,2% a los 12 meses. De los 6 pacientes en la cohorte de dosis alta, el porcentaje medio de fibras positivas a los 2 meses fue del 48,4%. Para los 3 pacientes en la cohorte de dosis alta para la que se dispone de datos a 12 meses, el porcentaje medio de fibras positivas fue del 50,6% a los 12 meses.

Evaluación funcional

Los pacientes del ensayo de fase 1b de Pfizer mostraron una mejora funcional significativa en las puntuaciones basales del NSAA a los 12 meses, en comparación con un grupo de control externo e independiente derivado de otros ensayos clínicos recientes en DMD pareado por edad, peso y estado

funcional (pérdida media de 4 puntos en la puntuación total NSAA para el grupo de placebo externo [N=61] frente a una mejora de 3,5 puntos en los pacientes de la fase 1b [N=6], p = 0,003).

En este ensayo se observó, por resonancia magnética, una reducción en la fracción grasa del muslo en los niños de la cohorte de dosis altas a los 12 meses de tratamiento en comparación con un grupo placebo externo, lo que sugiere que la terapia génica puede haber mejorado la salud y la calidad de las fibras musculares en estos niños. No se observó ninguna reducción en la fracción grasa en el grupo de dosis bajas.

"En conjunto, creemos que estos datos respaldan la opinión de que la administración de PF-06939926 a una dosis de 3E14 vg/kg puede conducir a la expresión de niveles potencialmente terapéuticos de mini-distrofina que pueden traducirse en una mejora apreciable en la función muscular y en la salud de los pacientes con DMD", ha asegurado Seng Cheng. "Además, queremos dar nuestro más sincero agradecimiento a todos los pacientes, sus familias, los investigadores, otros médicos y organizaciones de apoyo por su pasión, experiencia y compromiso para ayudar en el avance de la investigación clínica y el cuidado de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne".

Acerca de PF-06939926

PF-06939926 es una terapia génica en desarrollo, formado por una cápside recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9 (AAV9) que lleva en su interior una versión acortada del gen de la distrofina humana (mini-distrofina) bajo el control de un promotor específico de músculo humano. La cápside AAV9 fue elegida como vector debido a su potencial para dirigirse al tejido muscular. Pfizer inició el ensayo de fase 1b multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de dosis ascendente de PF-06939926 en una única infusión intravenosa en 2018 con el objetivo de evaluar la seguridad y la tolerabilidad de esta terapia génica en investigación. Otros objetivos del ensayo clínico incluyen la medición de la expresión y distribución de distrofina, así como evaluaciones de la fuerza, calidad y función muscular.

Acerca de la distrofia muscular de Duchenne

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética grave que cursa con debilidad y degeneración muscular progresiva. Los síntomas suelen manifestarse entre los 3 y los 5 años. La enfermedad afecta principalmente a los varones. La debilidad muscular puede comenzar a los 3 años, afectando primero a los músculos de las caderas, la zona pélvica, los muslos y los hombros, y más tarde a los músculos esqueléticos voluntarios de los brazos, las piernas y el tronco. En los primeros años de la adolescencia, los pacientes suelen perder la capacidad de caminar y los músculos cardíacos y respiratorios también se ven afectados, lo que a largo plazo provoca una muerte prematura. La DMD es la forma más común de distrofia muscular en todo el mundo, con una incidencia de 1 de cada 3.500 a 5.000 varones.

Pfizer en Enfermedades Raras

Las enfermedades raras incluyen algunas de las más graves de todas las enfermedades y afectan a millones de pacientes en todo el mundo, lo que representa una oportunidad para aplicar nuestros conocimientos y experiencia para ayudar a tener un impacto significativo en la atención de las necesidades médicas no cubiertas. El enfoque de Pfizer en enfermedades raras se basa en más de dos décadas de experiencia, una unidad de investigación dedicada a las enfermedades raras y una cartera mundial de múltiples medicamentos dentro de una serie de áreas de enfermedades de interés, incluyendo la hematología, la neurociencia y los trastornos metabólicos hereditarios.

Pfizer en Enfermedades Raras combina una ciencia pionera y un profundo conocimiento de cómo funcionan las enfermedades con los conocimientos de colaboraciones estratégicas innovadoras con investigadores académicos, pacientes y otras empresas para ofrecer tratamientos y soluciones transformadoras. Innovamos cada día aprovechando nuestra huella global para acelerar el desarrollo y la entrega de medicamentos innovadores y la esperanza de curar.

Pulsa este [enlace](#) para saber más sobre nuestra cartera de enfermedades raras y cómo capacitamos a los pacientes, involucramos a las comunidades en nuestros programas de desarrollo clínico y apoyamos los programas que aumentan la conciencia de la enfermedad.

Pfizer, innovaciones que cambian la vida de los pacientes®

Pfizer, como compañía biomédica que trabaja para mejorar la salud de las personas, se dedica al desarrollo de terapias y vacunas innovadoras para curar y prevenir enfermedades o aliviar sus síntomas. Con una trayectoria de más de 170 años, Pfizer mantiene su compromiso con la sociedad y apuesta por la I+D para dar respuesta a las necesidades médicas de hoy y del mañana. El avance de la ciencia y la tecnología, así como su aplicación médica, exige colaborar con todos los implicados para maximizar la cartera de medicamentos y que la innovación farmacéutica llegue a todas las personas que la necesitan de manera rápida, asequible, fiable y con transparencia, de acuerdo a los más altos estándares de calidad y seguridad. Para más información www.pfizer.es

Pfizer Comunicación

Ana Luzuriaga - 91 490 97 41
ana.Luzuriaga@pfizer.com

Ogilvy

Paula Malingre – 91 451 21 28
paula.malingre@ogilvy.com
Álvaro Mateo – 696 70 52 28
alvaro.mateo@ogilvy.com
Cristina Hernández
cristina.hernandez@ogilvy.com