

## PODSUMOWANIE

- **Dynacure wprowadzi badany produkt DYN101 na etap klinicznych badań rozwojowych w 1–2 fazie badań w 2019 r.**
  - Przewiduje się, że pierwsi pacjenci zostaną włączeni do badania w połowie 2019 r.
  - Jeśli badanie przebiegnie zgodnie z oczekiwaniami, może się ono zakończyć do końca 2021 r.
  - Badanie zostanie przeprowadzone w Europie, a wybór konkretnych ośrodków nadal trwa.
- **Cel badania: określenie bezpieczeństwa i tolerancji produktu DYN101 u pacjentów w wieku powyżej 16 lat z miopatią centronuklearną sprzężoną (CNM) z chromosomem X lub autosomalną dominującą (mutacje w genie MTM-1 lub DNM2).**
- **Jeśli wyniki fazy 1–2 okażą się obiecujące, konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań klinicznych w celu wykazania, czy leczenie jest skuteczne u pacjentów w każdym wieku.**

Szanowni Państwo!

Ponieważ zwróciło się do nas kilka organizacji zrzeszających pacjentów cierpiących na miopatię centronuklearną, pragniemy przekazać nieco informacji na temat naszych prac w toku mających na celu wprowadzenie naszego badanego produktu DYN101 na etap klinicznych badań rozwojowych i uzyskanie dopuszczenia do stosowania w leczeniu pacjentów z miopatią centronuklearną z mutacjami MTM-1 lub DYN2. Pragniemy podkreślić, że produkt DYN101 jest nadal rozwijany i wobec tego podlegamy pewnym ograniczeniom dotyczącym możliwości ujawnienia informacji zgodnie z przepisami obowiązującymi na całym świecie. Wiedza naukowa dotycząca tego zagadnienia jest złożona, podjęliśmy więc próbę jak największego uproszczenia tych informacji, aby przedstawić je w formie zrozumiałej, a na końcu dokumentu zamieściliśmy słowniczek z objaśnieniami niektórych stosowanych pojęć.

Jak zapewne Państwo wiedzą, DYN101 jest oligonukleotydem antysensownym (ASO), który może ograniczać wytwarzanie białka o nazwie dynamina 2, występującego w podwyższonych ilościach u pacjentów z miopatią centronuklearną sprzężoną z chromosomem X (XLCNM<sup>1</sup>) i uznawane jest za zbyt aktywne u pacjentów z mutacjami DYN2 (ADCNM).

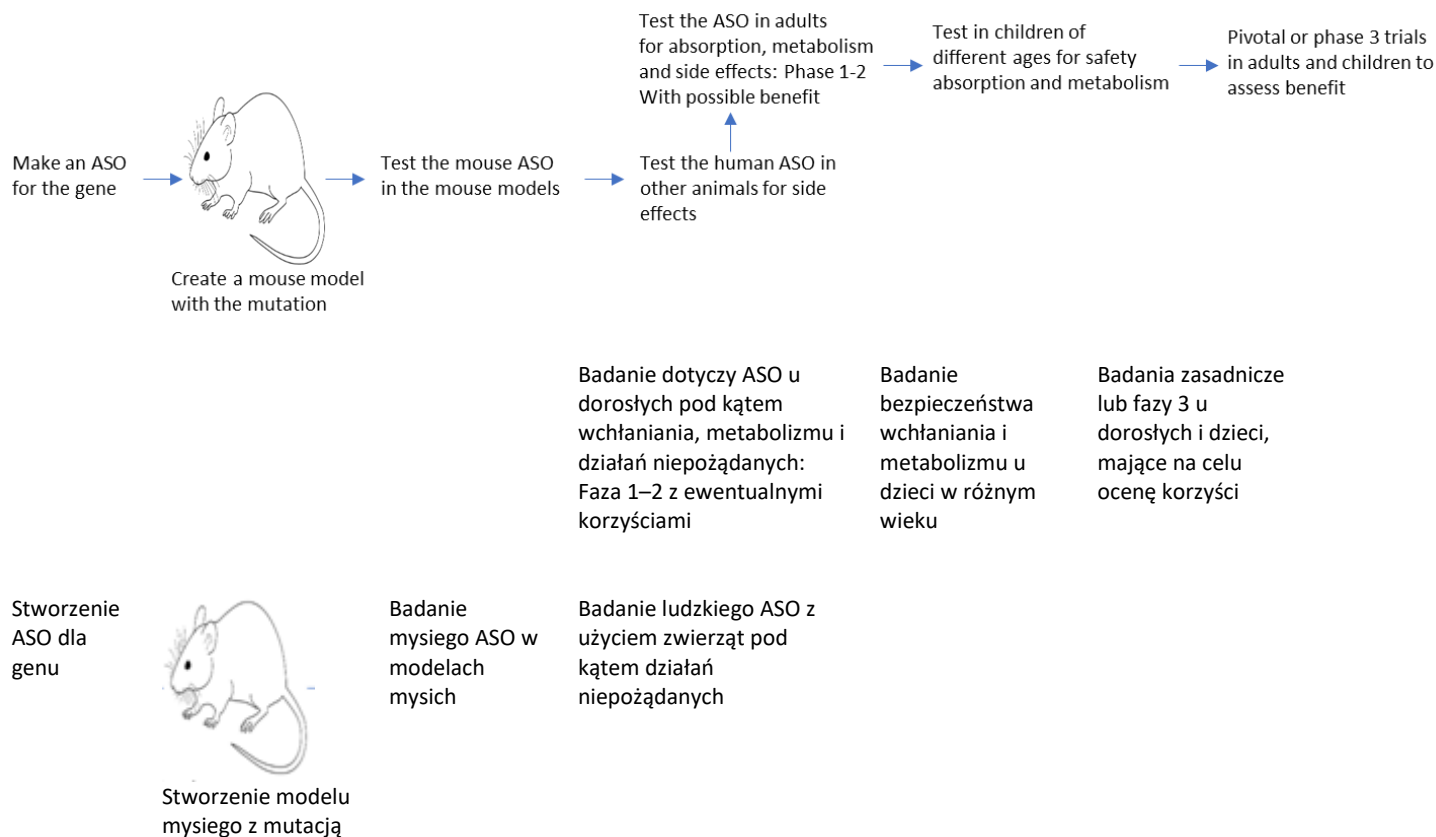
Badania nad modelami mysimi dla tych dwóch rodzajów chorób wykazały obiecującą skuteczność tej metody leczenia, dlatego więc Dynacure prowadzi prace nad produktem dla pacjentów z tymi mutacjami. Istnieją pacjenci z innymi mutacjami CNM i obecnie nie planujemy ich leczenia przy użyciu tej metody, gdyż przed przystąpieniem do badania leku z uwzględnieniem innych wskazań konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań eksperymentalnych w laboratorium.

---

<sup>1</sup> W niektórych krajach, na przykład w Polsce, XLCNM określa się mianem miopatii miotubularnej sprzężonej z chromosomem X.

## 1. W jaki sposób opracowuje się metodę leczenia?

Najpierw konieczne jest wykazanie korzyści potencjalnej metody leczenia *in vitro* (poza organizmem) i/lub przy użyciu modeli zwierzęcych schorzenia z mutacjami MTM1 lub DYN2. Następnie metoda leczenia musi zostać poddana badaniom w celu zyskania pewności, że jej ewentualna szkodliwość dla ludzi jest dopuszczalna. W oparciu o te dane oraz określenie dopuszczalności metody leczenia jest ona następnie poddawana badaniom typu „pierwsze podanie u człowieka” („first-in-human”), lub badaniom fazy 1 (zdrowi ochotnicy) lub faz 1–2 (pacjenci cierpiący na dane schorzenie).



Te pierwsze badania analizują wpływ różnych dawek leku pod względem działań niepożądanych (czyli bezpieczeństwa) i tolerancji (czy te działania niepożądane są nieznaczne czy wręcz przeciwnie?). Ponadto mierzy się wchłanianie leku, niezależnie od tego, czy dociera on do narządu docelowego w odpowiednich stężeniach (w przypadku miopatii centronuklearnej — stężenie w komórkach mięśniowych). Firma Dynacure podjęła decyzję o przeprowadzeniu badania fazy 1–2 dotyczącego bezpieczeństwa i potencjalnych korzystnych skutków DYN101 u pacjentów, a nie u zdrowych ochotników, w celu przyspieszenia rozwoju tej metody leczenia. Dzięki temu będzie można lepiej zbadać działania niepożądane i tolerancję oraz określić, czy wystarczająca ilość DYN101 dociera do mięśni pacjentów z określonymi mutacjami. Firma Dynacure oceni również, czy nastąpiła jakakolwiek zmiana w samopoczuciu pacjentów lub czy są oni w stanie dostrzec poprawę samopoczucia podczas serii badań.

Jeśli wyniki fazy 1–2 okażą się zachęcające, konieczne będą dalsze badania kliniczne, których celem będzie wykazanie w sposób kontrolowany, czy ta metoda leczenia jest skuteczna u pacjentów w każdym wieku (co

oznacza, że być może niektórzy pacjenci będą otrzymywać placebo zamiast działającego leku i nie będą wiedzieć, co naprawdę otrzymują).

## **2. Jakie są cele badania klinicznego fazy 1–2?**

- Określenie bezpieczeństwa i tolerancji produktu DYN101 u pacjentów w wieku powyżej 16 lat z miopatią centronuklearną sprzężoną (CNM) z chromosomem X lub autosomalną dominującą (mutacje w genie MTM-1 lub DYN2).
- Określenie kinetyki/dystrybucji i wydalania leku (zob. słowniczek).
- Określenie poziomu dostępności leku w tkance mięśniowej.
- Określenie dla dalszych prac badawczych odpowiedniej dawki, która będzie zarówno dobrze tolerowana, jak i będzie przynosić pacjentom korzyści.
- Jeśli uda się określić właściwą dawkę, wykazanie, czy i w jakim stopniu lek wpływa pozytywnie na oznaki i objawy choroby.

## **3. Kiedy rozpocznie się badanie i gdzie będzie ono prowadzone?**

- Przewiduje się, że pierwsi pacjenci zostaną włączeni do badania w połowie 2019 r.
- Jeśli badanie przebiegnie zgodnie z oczekiwaniami, faza 1–2 może się zakończyć się do końca 2021 r.
- Badanie zostanie przeprowadzone w Europie, a wybór konkretnych ośrodków nadal trwa.

## **4. Czy mogę uczestniczyć w badaniu, jeśli nie mieszkam w Europie?**

Firma Dynacure jest firmą biotechnologiczną prowadzącą działalność w Europie i na razie podjęła decyzję o rozpoczęciu pierwszych badań w niektórych krajach europejskich. Pacjenci spoza Europy mogą kontaktować się z badaczami w ośrodkach europejskich, które będą uczestniczyć w fazie 1–2 badania, aby uzyskać informacje na temat możliwości wzięcia udziału w badaniu. Informacje o ośrodkach uczestniczących w badaniu będą publikowane w witrynach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i <https://www.clinicaltrialsregister.eu> po ich wybraniu. Badanie 1–2 fazy będzie wymagało od pacjentów wizyt w ośrodku prowadzącym badanie co tydzień przez co najmniej 6 miesięcy, a firma Dynacure nie będzie w stanie pokryć kosztów ich przeprowadzenia się do Europy, aby mogli oni w nim uczestniczyć.

## **5. Ilu pacjentów zostanie włączonych do badania i jakie są kryteria uczestnictwa w badaniu?**

- W badaniu weźmie udział 18 pacjentów w wieku od 16 lat. 9 pacjentów z mutacją MTM1 i 9 z DNM2.
- Pacjenci muszą przejawiać objawy choroby, najlepiej być w stanie przejść kilka kroków i cierpieć na postać choroby od łagodnej do umiarkowanej. Wszystkie kryteria włączenia zostaną opublikowane w witrynach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu> w ciągu najbliższych tygodni:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=DYN101&cntry=&state=&city=&dist=>

## **6. Dlaczego firma Dynacure rozpoczyna badanie z udziałem dorosłych pacjentów? Inne firmy skupiają się na niemowlętach i małych dzieciach, a to jest grupa, w której potrzeby są największe.**

Celem firmy Dynacure jest rozwijanie leku DYN101 z myślą o leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych z XLCNM, jak również chorych na ADCNM (DYN2) w każdym wieku.

Zasadniczo nowe metody leczenia powinny zawsze zostać najpierw przebadane na dorosłych uczestnikach pod kątem ich bezpieczeństwa i potencjalnej skuteczności przed zastosowaniem ich u dzieci/niemowląt. Wyjątek stanowią choroby występujące wyłącznie u dzieci lub sytuacje, w których wyniki uzyskane u dorosłych nie byłyby przydatne dla populacji pediatrycznej. Firma Dynacure bada nową ścieżkę interwencyjną z użyciem oligonukleotydu DYN101, który powoduje obniżenie poziomu białka DNM2, a ponieważ istnieją dorośli z tymi mutacjami, mogą oni wziąć udział w badaniu DYN101 przed zastosowaniem go u dzieci.

Bezpieczeństwo, tolerancja i skuteczność terapii nadal nie są znane. Ponieważ ścieżka, którą tłumi DYN101, odgrywa dużą rolę w przypadku wielu funkcji organizmu, istotne jest określenie prawidłowej dawki, która będzie nieszkodliwa dla dzieci niemowląt. Istnieją dorośli pacjenci z XLCNM i ADCNM, którzy mogą uczestniczyć we wstępnych badaniach klinicznych i podejmowane są wszelkie niezbędne działania mające na celu zapewnienia bezpieczeństwa tej grupy pacjentów. Po ustaleniu, czy lek jest bezpieczny i określeniu prawdopodobnej skutecznej dawki firma Dynacure zamierza natychmiast rozpocząć badania kliniczne z udziałem niemowląt i dzieci w każdym wieku, jak również osób dorosłych, cierpiących zarówno na XLCNM, jak i ADCNM.

**7. Można odnieść wrażenie, że plan firmy Dynacure zakłada, iż dużo czasu minie, nim rozpocznie się stosowanie u dzieci, a potrzeby w tej grupie są największe. Czy nie można przyspieszyć tego procesu?**

Firma Dynacure oceniła wiele różnych scenariuszy w celu wybrania najbezpieczniejszej i najszybszej drogi dla wszystkich pacjentów, także niemowląt i dzieci. Po ustaleniu, czy lek jest bezpieczny i określeniu prawdopodobnej skutecznej dawki firma Dynacure zamierza natychmiast rozpocząć badania kliniczne z udziałem niemowląt i dzieci w każdym wieku, jak również osób dorosłych, cierpiących zarówno na XLCNM, jak i ADCNM.

**8. Dlaczego firma Dynacure zamierza włączyć do pierwszych badań klinicznych wyłącznie pacjentów z postacią choroby od łagodnej do umiarkowanej?**

Określenie „od łagodnej do umiarkowanej” jest stosowane w medycynie do klasyfikowania niepełnosprawności pacjentów z chorobą nerwowo-mięśniową. Dla firmy Dynacure jest oczywiste, że nawet pacjenci z „łagodną” postacią mogą uznać, iż ich niepełnosprawność jest istotna.

Firma Dynacure podjęła decyzję o włączeniu do pierwszego badania klinicznego pacjentów z postacią choroby „od łagodnej do umiarkowanej” powyżej 16 roku życia z następujących powodów:

- Pacjenci, którzy nadal są w stanie przejść kilka kroków, prawdopodobnie mają jeszcze tkankę mięśniową, która ciągle może szybciej się regenerować dzięki leczeniu. Pacjenci, którzy nie są już w stanie używać mięśni kończyn górnych lub dolnych prawdopodobnie będą potrzebować znacznie więcej czasu, by doświadczyć korzyści związanych z leczeniem. Ponadto u osób z długotrwałą niezdolnością do używania kończyn górnych lub dolnych istnieje większe prawdopodobieństwo rozwinięcia się przykurczów, które utrudniłyby wykrycie jakichkolwiek korzyści.

- Istnieje o wiele więcej innych, odmiennych badań kończyn górnych i dolnych mających na celu ocenę korzyści płynących z leczenia u pacjentów o postaci choroby od łagodnej do umiarkowanej niż w przypadku tych z ciężką postacią schorzenia.
- U uczestników badania musi istnieć wystarczająca ilość tkanki mięśniowej, aby możliwe było wielokrotne wykonywanie biopsji niezbędnych w toku badania, mających na celu ocenienie, czy ASO dociera do tkanki mięśniowej, czy stężenie ASO w mięśniach jest wystarczające i czy pod wpływem ASO mięsień wygląda prawidłowo w badaniu mikroskopowym.
- U niemowląt i dzieci, u których następuje poprawa, trudniej ją ocenić niż u dorosłych, gdyż dzieci stale rozwijają nowe umiejętności, a ich możliwości rosną wraz z wiekiem.

### **9. Dlaczego firma Dynacure prowadzi prace nad DYN101, skoro ma powstać terapia genowa usuwająca przyczynę schorzenia dzięki jednemu zastrzykowi?**

Opracowywana obecnie terapia genowa pozwoli jedynie na leczenie pacjentów z mutacjami jednego konkretnego genu (XLCNM); obecnie trwają badania mające na celu określenie jej skuteczności u dzieci poniżej 5. roku życia. Nie jest również jasne, czy leczenie w młodym wieku przyniesie korzyści pacjentom na późniejszych etapach rozwoju i w miarę tworzenia się nowej tkanki mięśniowej. Ponadto długoterminowe bezpieczeństwo terapii genowej pozostanie nieznane do chwili przeprowadzenia dłuższej obserwacji.

DYN101 ma być podawany pacjentom z XLCNM i ADCNM w każdym wieku.

Badania na myszach, które mają takie same mutacje jak u pacjentów z mutacjami MTM1 i DYN2, dały zachęcające wyniki i mamy nadzieję, że u pacjentów z tymi mutacjami wystąpi korzystny efekt.

### **10. Co to jest technologia ASO?**

Celem technologii antysensownej jest związanie określonego matrycowego RNA biorącego udział w powstawaniu schorzenia oraz powstrzymanie produkcji niepożądanych białek. W przypadku miopatii centronuklearnej sprzężonej z chromosomem X i autosomalnej dominującej (mutacje DYN) tworzy się ASO w celu zmniejszenia ilości białka zwanego dynaminą 2, które występuje w zbyt dużych ilościach lub jest zbyt aktywne. Oligonukleotydy antysensowne są krótkimi chemicznie modyfikowanymi pasmami nukleotydów (częściami DNA). Wiążą one te elementy matrycowego RNA, które wytwarzają białka, co prowadzi do określonej choroby. W wielu przypadkach, gdy ASO lub lek antysensowny wiąże się z określonym mRNA, powoduje to degradację mRNA, co oznacza, że nie można wytworzyć określonego lub niepożądanego białka. W ten sposób można osiągnąć zmniejszenie całkowitej ilości określonego białka w komórce.

### **11. DYN101 to ASO i leczenie tego rodzaju lekiem wiąże się z działaniami niepożądanymi: niektóre z nich są niepokojące. Co zamierza zrobić firma Dynacure, aby temu zapobiec?**

Istnieje już kilka zatwierdzonych metod leczenia wykorzystujących ASO, szczególnie w przypadku rzadkich chorób genetycznych. Nasz partner, firma Ionis Pharmaceuticals, jest uznanym twórcą ASO, który może się poszczycić dużym doświadczeniem i udoskonaleniem tej technologii w celu wyeliminowania problemów związanych z bezpieczeństwem.

Działania niepożądane zaobserwowano w przypadku poprzednich wersji ASO, a firma Dynacure współpracuje z firmą Ionis w celu złagodzenia zaobserwowanych działań niepożądanych.

Przypuszcza się, że odczyny w miejscu wkłucia będą mniejsze w przypadku leku typu DYN101 („cEt oligo”) w porównaniu ze starszymi wersjami ASO. Ponadto wstępne badania będą przeprowadzane z podaniem produktu we wlewie, co pozwoli na dalsze zmniejszenie odczynów w miejscu wkłucia. Iniekcje podskórne (które ostatecznie będzie mógł podawać sobie pacjent samodzielnie) będą badane później.

W przypadku innych ASO zauważono wpływ na płytki krwi. Planuje się początkowo wykluczyć z badań klinicznych pacjentów z niską liczbą płytek krwi, jednak tacy pacjenci mogą zostać włączeni na późniejszym etapie, w zależności od ustaleń. Z doświadczenia z innymi ASO wynika, że przerwanie leczenia prowadzi zazwyczaj do przywrócenia normalnej liczby płytek krwi. Płytki krwi będą regularnie monitorowane w badaniach DYN101.

ASO, podobnie jak wiele innych leków, gromadzi się w wątrobie. Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych będą początkowo wykluczeni z badań klinicznych DYN101.

ASO są rozkładane przez endonukleazy, aby organizm mógł je usunąć (wydalić): to enzymy występujące w prawie wszystkich komórkach, a produkty ich rozpadu (mniejsze elementy, które są usuwane) są wydalane przez nerki. Firma Dynacure nie będzie włączać do badań klinicznych w początkowej fazie pacjentów ze stwierdzoną niewydolnością nerek, w celu złagodzenia wszelkich potencjalnych niepożądanych skutków rozpadu ASO.

Podczas badań klinicznych DYN101 funkcje wątroby i nerek będą monitorowane w celu zapewnienia bezpieczeństwa leczenia.

## **12. Kiedy mogę wziąć udział w badaniach klinicznych (lub kiedy może wziąć udział moje dziecko)?**

Celem firmy Dynacure jest rozwijanie leku DYN101 z myślą o leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych z XLCNM, jak również chorych na ADCNM w każdym wieku.

Przyszłe badania kliniczne, obejmujące pacjentów z wszystkich grup wiekowych, będą zależeć od wyników badań fazy 1–2. Jeśli wyniki będą zachęcające, firma Dynacure przeprowadzi badania kliniczne z uczestnictwem pacjentów ze wszystkich grup wiekowych w Europie i poza nią, w zależności od lokalnej akceptacji proponowanych badań klinicznych. Obecnie jest zbyt wcześnie na podanie konkretnej daty, gdyż będzie ona zależała od tego, jak długo potrwa rekrutacja pacjentów do fazy 1–2 i jaki będzie wynik badania.

Priorytetowo traktowane będą osoby dorosłe i dzieci, które uczestniczyły w badaniu obserwacyjnym (Natural History Study — NHS), gdyż szybciej można wykazać korzyści u pacjentów, którzy byli obserwowani przez dłuższy czas, a jeśli okaże się, że ta metoda leczenia jest skuteczna i bezpieczna, pozwoli to na szybsze uzyskanie zgody na stosowanie tej metody leczenia u lokalnych organów i stanie się ono szybciej dostępne dla Państwa i Państwa dzieci.

Istnieje możliwość wzięcia udziału w badaniu także wtedy, gdy Państwo czy Państwa dzieci nie uczestniczyły w badaniu NHS. Jeśli badanie fazy 1–2 wykaże, że lek jest bezpieczny i pozwala na uzyskanieżądanego przyrostu mięśni, informacje na temat ośrodków uczestniczących w dalszych badaniach klinicznych zostaną zamieszczone w witrynach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Mogą Państwo skontaktować się lekarzami wymienionymi w tych witrynach internetowych i dowiedzieć się, czy Państwo lub Państwa dziecko może wziąć udział w tych badaniach klinicznych, gdy zostaną one zarejestrowane.

## SŁOWNICZEK

**XLCNM:** Miopatia centronuklearna sprzężona z chromosomem X, lub miopatia miotubularna, lub mutacja genu MTM1

**ADCNM:** Autosomalna dominująca miopatia centronuklearna, lub mutacja genu DYN2

**ASO** Oligonukleotyd antysensowny — to syntetyczna cząsteczka, która wygląda jak DNA lub RNA i łączy się z mRNA, by uniemożliwić mu produkcję nieprawidłowego białka. Choroby, w przypadku których uzyskano zgodę na użycie technologii ASO, to między innymi hipercholesterolemia (choroba dziedziczna powodująca bardzo wysoki poziom cholesterolu), poważne infekcje wirusowe oczu, zwyrodnienie plamki żółtej (prowadzące do utraty wzroku).

**CNM:** Miopatie centronuklearne

**DNA** Oznacza kwas deoksyrybonukleinowy. DNA występuje w każdej komórce ciała i jest odpowiedzialny za wszystkie funkcje komórek tworzących ciało. Zmiana w DNA lub mutacje mogą prowadzić do nieprawidłowości w wytwarzaniu białek biorących udział w normalnym funkcjonowaniu komórek.

**In vitro:** Badanie przeprowadzone „w probówce”, a w nie żywym organizmie zwierzęcia lub człowieka.

**Mutacja:** Zmiana struktury genu będącego częścią DNA. Mutacja może zostać odziedziczona po rodzicach lub może wystąpić spontanicznie.

**Kinetyka:** Wchłanianie substancji przez organizm, a następnie jej usuwanie. Podczas badań klinicznych kinetyka pozwala ustalić, jaka ilość leku jest wchłaniana przez organizm, jakie są jego stężenia we krwi i innych tkankach i jak długo trwa jego usunięcie z organizmu.

**Matrycowy RNA lub mRNA:** Matrycowy kwas rybonukleinowy dokonuje translacji informacji z DNA na białko. Na przykład dochodzi do mutacji w DNA genu MTM-1. mRNA dokonuje wówczas translacji zmiany w genie MTM na nieprawidłowe białko (nieprawidłowy enzym), co stanowi przyczynę miopatii centronuklearnej sprzężonej z chromosomem X.

**Degradacja mRNA:** Zmiana struktury mRNA w taki sposób, że cząsteczka nie funkcjonuje już prawidłowo. Oznacza to zazwyczaj, że mRNA nie będzie produkować białka.

**Wlewy:** Wprowadzenie płynu do żyły.

**Płytki krwi:** Niewielkie składniki krwi, które odgrywają rolę w krzepnięciu krwi.

KONIEC