

RESUMÉ

- **Dynacure startede den kliniske udvikling af sit forsøgsprodukt DYN101 i et fase 1-2-forsøg i 2020**
 - Den første patient fik produktet i 1. kvartal 2020
 - Forsøget kan være afsluttet i slutningen af 2022
 - Forsøget gennemføres aktuelt i følgende europæiske lande: Belgien, Danmark, Frankrig, Tyskland, Storbritannien og Holland
- **Målet med forsøget: At opnå viden om sikkerheden og tolerabiliteten af DYN101 hos patienter > 16 år med X-bunden eller autosomal dominant CNM (mutationer i MTM-1 eller DNM2)**
- **Hvis resultaterne af fase 1-2 er lovende, vil der være behov for flere kliniske forsøg for at finde ud af, hvorvidt behandlingen er effektiv til patienter i alle aldre**

Til CNM-patienterne

Efter anmodning fra adskillige CNM-patientorganisationer vil vi hermed gerne informere lidt om vores igangværende arbejde med at bringe vores forsøgsprodukt DYN101 gennem den kliniske udvikling og godkendelse til anvendelse i behandlingen af CNM-patienter med MTM-1- eller DYN2-mutationer. Vær opmærksom på, at vi stadig er i fasen med udvikling af DYN101, og at det som sådan er begrænset, hvad vi kan præsentere på grund af globale bestemmelser. Den videnskabelige baggrund er kompleks, og vi har derfor forsøgt at forenkles mest muligt, så det kan forstås. Der er en ordliste til sidst, som forklarer nogle af de anvendte betegnelser.

Som du måske er klar over, er DYN101 et antisense-oligonukleotid (ASO), der forventes at reducere produktionen af et protein, som kaldes for dynamin-2, og som er forhøjet hos patienter med X-bunden CNM (XLCNM¹). Det menes at være for aktivt hos patienter med DYN2-mutationer (ADCNM).

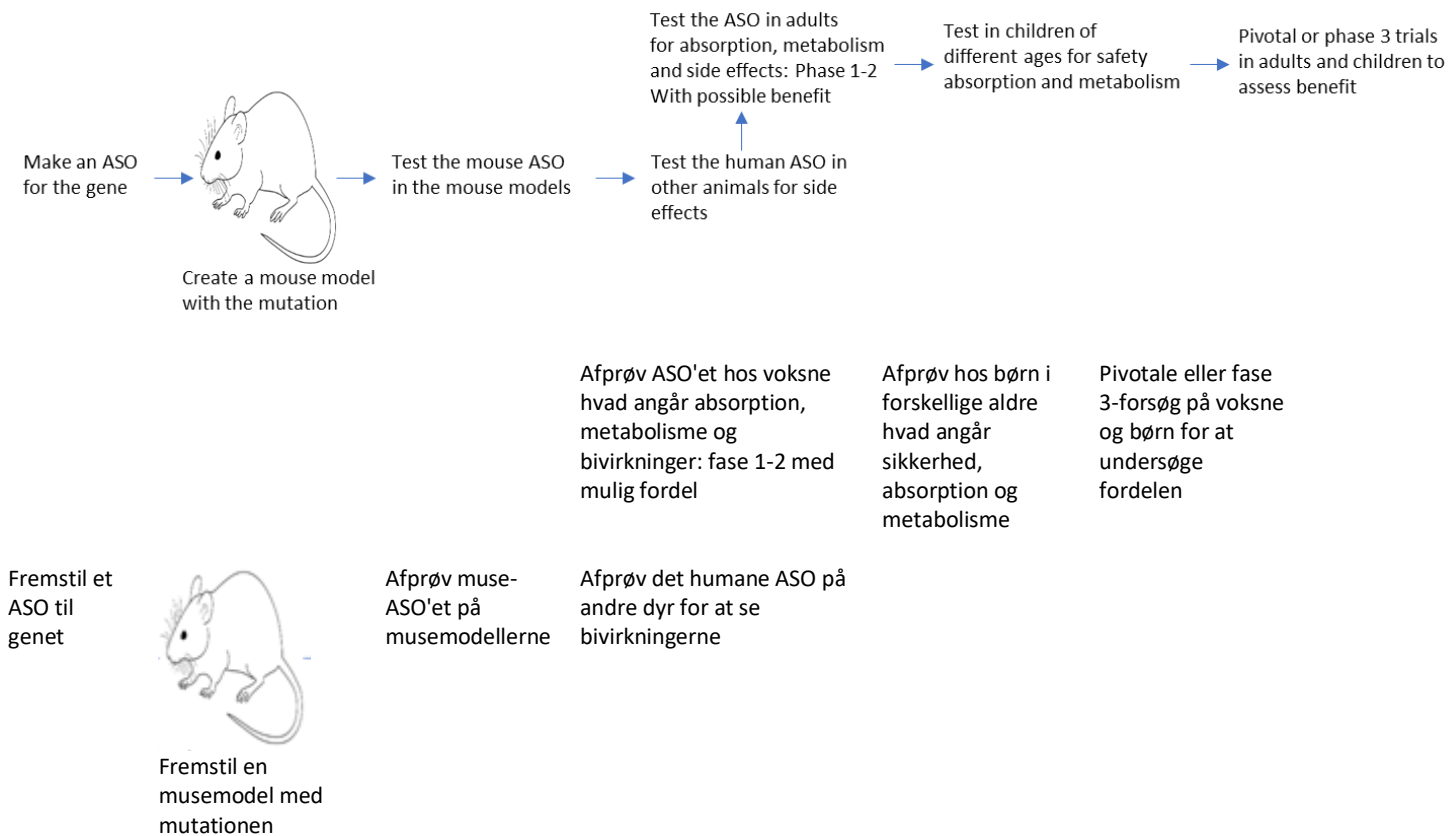
Studier af musemodeller af disse to typer sygdomme har vist en lovende effekt af denne behandlingstilgang. Det er derfor, Dynacure udvikler produktet hos patienter med disse mutationer. Der findes patienter med andre CNM-mutationer, som man aktuelt ikke planlægger at give denne behandling, da der skal udføres mere eksperimentelt arbejde i laboratoriet, inden man går videre til at afprøve præparatet i disse andre indikationer.

1. Hvordan udvikles en behandling?

Den potentielle behandling skal først vise en fordel i modeller in vitro (i et prøverør) og/eller dyremodeller af den sygdom, som har MTM1- eller DYN2-mutationerne. Derefter skal behandlingen afprøves for at sikre, at den ikke vil være skadelig for mennesker i uacceptabelt omfang. På baggrund af disse data, og hvis

¹ I nogle lande, blandt andet Danmark, kaldes XLCNM for X-bunden myotubulær myopati

behandlingen kan blive acceptabel, afprøves den efterfølgende i et "første forsøg på mennesker" eller et fase 1-forsøg (normale, raske frivillige) eller fase 1-2-forsøg (patienter med den pågældende sygdom).



I disse første forsøg vil man se på virkningen af forskellige doser af behandlingen for så vidt angår bivirkninger (kaldes for sikkerhed) og tolerabilitet (er bivirkningerne mindre alvorlige eller ej?). Desuden måles absorptionen af lægemidlet; hvorvidt det når målet (ved CNM er det koncentrationen i muskelcellerne) i tilstrækkelige koncentrationer. Dynacure har valgt at gennemføre et fase 1-2-forsøg for at undersøge sikkerheden og de potentielle fordelagtige virkninger af DYN101 hos patienter i stedet for normale raske frivillige personer for at kunne udvikle behandlingen hurtigere. Dette vil være mere relevant for at se bivirkningerne og tolerabiliteten og for at finde ud af, om DYN101 når musklerne i tilstrækkelige mængder hos patienter med de specifikke mutationer. Dynacure vil desuden undersøge, om der er nogen ændring i den måde, patienterne har det på, eller om de kan klare sig bedre i en række tests.

Hvis resultaterne af fase 1-2 er lovende, vil der være behov for flere kliniske forsøg for at finde ud af, om behandlingen er effektiv til patienter i alle aldre. Det vil ske på en kontrolleret måde, som betyder, at der muligvis vil være patienter, som får placebo eller ikke det aktive lægemiddel, uden at de ved det.

2. Hvad er målene for det kliniske fase 1-2-forsøg?

- At opnå viden om sikkerheden og tolerabiliteten af DYN101 hos patienter > 16 år med X-bunden eller autosomal dominant CNM (mutationer i MTM-1 eller DYN2).
- At lære noget om kinetikken/fordelingen og udskillelsen af lægemidlet. Se ordlisten.

- At finde ud af, i hvor stor grad lægemidlet er tilgængeligt i muskelvæv.
- At finde den rigtige dosis, der skal udvikles yderligere, som både tåles godt og forventes at udvise en fordel for patienterne.
- Hvis den rigtige dosis findes – at vise om og hvor markant der ses en positiv virkning på sygdommens tegn og symptomer.

3. Hvornår starter forsøget, og hvor afvikles det?

- Den første patient fik produktet i 1. kvartal 2020.
- Forsøget kan være afsluttet i slutningen af 2022.
- Forsøget gennemføres aktuelt i følgende europæiske lande: Belgien, Danmark, Frankrig, Tyskland, Storbritannien og Holland.

4. Kan jeg deltage, selvom jeg ikke bor i Europa?

Dynacure er en bioteknologisk virksomhed med base i Europa, og vi har besluttet, at de første forsøg indtil videre skal iværksættes i bestemte europæiske lande. Patienter fra lande uden for Europa kan kontakte investigatorene i de forsøgscentre i Europa, som vil deltage i fase 1-2-forsøget, for at se, om de kan blive inkluderet. De deltagende forsøgscentre er offentliggjort på www.clinicaltrials.gov og <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, når de er blevet udvalgt. I fase 1-2-forsøget kræves det, at patienterne møder op i forsøgscenteret hver uge i mindst 6 måneder, og Dynacure vil ikke kunne dække udgifterne til, at de flytter til Europa for at kunne deltage.

5. Hvor mange patienter inkluderes der, og hvornår er man egnet til at deltage?

- I forsøget inkluderes der 18 patienter i alderen 16 år og opefter. Det vil være 9 patienter med MTM1-mutationen og 9 DNM2-patienter.
- Patienterne skal være symptomatiske, helst kunne gå nogle få skridt og have let til moderat sygdom. Alle kriterier for egnethed vil kunne ses i det kliniske forsøgsregister: www.clinicaltrials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033159?term=Unite-CNM&draw=2&rank=1>

6. Hvorfor starter Dynacure deres forsøg på voksne? En anden virksomhed fokuserer på spædbørn og små børn.

Det er Dynacures hensigt at udvikle DYN101 til behandling af spædbørn, børn og voksne med XLCNM samt ADCNM (DYN2) i alle aldre – ikke kun XLCNM.

I princippet bør alle nye behandlings sikkerhed og potentielle virkning først afprøves på voksne, inden man begynder at teste på børn/spædbørn. Der gøres undtagelser, hvis sygdommen kun ses hos børn, eller hvis resultaterne hos voksne ikke kan overføres til børn. Dynacure afprøver en ny interventionel bane med DYN101, som fører til et fald i niveauet af proteinet DNM2. Der findes voksne med disse mutationer, som kan afprøve DYN101, inden det undersøges på børn.

Behandlingens sikkerhed, tolerabilitet og virkning er stadig ukendt. Da den bane, som DYN101 undertrykker, er vigtig for mange af kroppens funktioner, er det vigtigt at sikre, at man vælger den rigtige dosis, som ikke

skader børn og spædbørn. Der findes voksne med XLCNM og ADCNM, som kan deltage i de første forsøg, og alle de nødvendige skridt, som skal sørge for sikkerheden i denne patientgruppe, er ved at blive implementeret. Når sikkerheden og en muligvis effektiv dosis er fastlagt, vil Dynacure straks starte kliniske forsøg på spædbørn og børn i alle aldre, både for XLCNM og ADCNM.

7. Ifølge Dynacures plan vil det være lang tid at nå til spædbørn og børn. Er der ikke mulighed for at gøre det hurtigere?

Dynacure har undersøgt mange forskellige scenarier for at finde det sikreste og hurtigste forløb for alle patienter, herunder spædbørn og børn. Når sikkerheden og en muligvis effektiv dosis er fastlagt, vil Dynacure straks starte kliniske forsøg på spædbørn og børn i alle aldre, både for XLCNM og ADCNM.

8. Hvorfor inkluderer Dynacure kun patienter med let til moderat sygdom i deres første forsøg?

Betegnelsen "let til moderat" bruges af lægefagligt personale til at klassificere den grad af funktionsnedsættelse, som patienter med neuromuskulær sygdom har. Det er tydeligt for Dynacure, at patienter selv med klassificeringen "let" mener, at deres funktionsnedsættelse er væsentlig.

Dynacure har valgt at inkludere patienter, som er "let til moderat ramte" og > 16 år, i det første forsøg af følgende årsager:

- Patienter, der endnu kan gå nogle få skridt, har potentielt muskelvæv, som stadig kan genvindes hurtigere med behandling. Personer, der ikke kan bruge deres muskler i overekstremiteter eller underekstremiteter, skal muligvis bruge meget længere tid, inden de udviser nogen fordel af behandlingen. Desuden har personer med langvarig manglende evne til at bruge overekstremiteter eller underekstremiteter større sandsynlighed for at have udviklet kontrakturer, som vil gøre det svært at vise eventuelle fordele.
- Der findes mange flere og flere forskellige typer tests af overekstremiteter og underekstremiteter til vurdering af fordelene ved en behandling af patienter med let til moderat sygdom, end der er for patienter med sværere sygdom.
- Der er brug for forsøgsdeltagere, som har tilstrækkelig resterende muskelmasse til de gentagne muskelbiopsier, der er nødvendige i forsøget for at undersøge, om ASO'et når ind i musklen; om ASO-koncentrationen i musklen er tilstrækkelig; og om ASO'et har normaliseret musklens udseende under mikroskop.
- Hvorvidt spædbørn og børn vil udvise forbedring med en behandling er sværere at vurdere end hos voksne, da børn hele tiden udvikler nye færdigheder og normalt øger deres styrke, efterhånden som de bliver ældre.

9. Hvorfor udvikler Dynacure DYN101, når der vil være genterapi, som kan behandle sygdommens årsag med enkelt injektion?

Den genterapi, der udvikles i dag, vil kun kunne behandle patienter med mutationer i et bestemt gen (XLCNM) og undersøges aktuelt til børn under 5 år. Det er desuden usikkert, om behandling i en ung alder vil

gavne patienterne, når de bliver ældre og udvikler nyt muskeltvæv. Desuden kender man endnu ikke den langsigtede sikkerhed ved genterapi, før længerevarende opfølgning er nået.

Det er planlagt, at DYN101 skal gives med en intravenøs infusion til patienter i alle aldre med XLCNM og ADCNM.

De forsøg på mus, som har de samme mutationer som patienter med MTM1- og DYN2-mutationer, har vist lovende resultater, og det er håbet, at en gavnlig virkning vil kunne ses hos patienter med disse mutationer.

10. Hvad er ASO-teknologi?

Antisense-teknologien har til formål at binde et syntetisk lægemiddel til en bestemt meddeler-RNA (m-RNA), som er involveret i en bestemt sygdom, og at forhindre, at uønskede proteiner produceres. Til X-bunden og autosomal dominant (DYN-mutationer) CNM fremstilles ASO'et for at reducere mængden af dynamin 2-protein, som er for høj eller for aktiv. Antisense-oligonukleotider er korte, kemisk modificerede strenge af nukleotider (dele af DNA). De binder til de dele af meddeler-RNA'et, som producerer proteiner, der fører til en bestemt sygdom. Når ASO'et eller antisense-præparatet binder til det specifikke m-RNA, medfører det i mange tilfælde nedbrydning af m-RNA'et, hvilket betyder, at det udvalgte eller uønskede protein ikke kan produceres. Den samlede mængde af det udvalgte protein i cellen vil derfor blive reduceret.

11. DYN101 er et ASO, og behandlinger med denne type lægemidler har været forbundet med bivirkninger, hvoraf nogle har været foruroligende. Hvad vil Dynacure gøre for at forhindre dette?

Der findes allerede adskillige godkendte behandlinger, hvor ASO'er benyttes – især til sjældne genetiske sygdomme. Vores samarbejdspartner, Ionis Pharmaceuticals, er førende inden for udvikling af ASO'er og har en masse erfaring. De har forbedret teknologien for at begrænse disse sikkerhedsproblemer.

Der er set bivirkninger af tidligere versioner af ASO'er, og Dynacure har samarbejdet med Ionis for at begrænse de observerede bivirkninger.

Reaktioner på injektionsstederne forventes at blive færre med den type lægemiddel, som DYN101 er (et 'cEt oligo'), sammenlignet med ældre versioner af ASO'er. Desuden vil der blive udført indledende forsøg med anvendelse af produktet som en intravenøs infusion. Reaktioner på injektionsstedet vil derfor blive yderligere begrænset. Subkutane injektioner (som på et eller andet tidspunkt måske vil kunne gives af patienterne selv) vil muligvis blive afprøvet senere.

Der er bemærket virkninger på blodplader med andre ASO'er. Det er planlagt i starten at udelukke patienter med et lavt antal blodplader i de kliniske forsøg. Disse patienter kan dog blive inkluderet senere, afhængigt af de igangværende undersøgelser. Ud fra erfaringen med andre ASO'er fører afbrydelse af behandlingen normalt til, at antallet af blodplader vender tilbage til det normale niveau. Blodplader vil blive kontrolleret regelmæssigt i kliniske forsøg med DYN101.

Som så mange andre behandlinger akkumuleres ASO'er i leveren. Patienter med unormal leverfunktion vil i starten blive udelukket fra forsøg med DYN101.

ASO'er nedbrydes, så kroppen kan komme af med dem (udskille dem) gennem endonukleaser. Dette er enzymer, som findes i næsten alle celler, og nedbrydningsprodukterne (som er de små resterende dele, der skal elimineres) udskilles derefter igennem nyrene. For at mindske eventuelle utilsigtede virkninger af

nedbrydningen af ASO'et vil Dynacure ikke inkludere patienter med tegn på dårligt fungerende nyrer i de første forsøg.

For at overvåge behandlingens sikkerhed vil lever- og nyrefunktion blive kontrolleret i kliniske forsøg med DYN101.

Fra dyreforsøg med denne type lægemiddel forventes der komplementaktivering (understøttende del af immunsystemet) og inflammatoriske reaktioner, herunder inflammatoriske virkninger på hjertet, som faktisk også blev observeret i vores dyreforsøg med DYN101. I dette forsøg vil komplementaktivering blive kontrolleret regelmæssigt, indtil det kan bekræftes, at disse virkninger er begrænsede til de pågældende dyrearter.

12. Hvornår kan jeg (eller mit barn) deltage i de kliniske forsøg?

Det er Dynacures hensigt at udvikle DYN101 til behandling af spædbørn, børn og voksne med XLCNM samt ADCNM i alle aldre.

De fremtidige forsøg, hvor alle aldre vil være inkluderet, vil afhænge af resultaterne af fase 1-2-forsøget. Hvis resultaterne bliver lovende, er det Dynacures hensigt at undersøge patienter i alle aldre både i Europa og uden for Europa, afhængigt af den lokale godkendelse af de foreslåede kliniske forsøg. Det er for tidligt at oplyse en bestemt dato, da det vil afhænge af, hvor længe det tager at rekruttere patienterne til fase 1-2-forsøget og af udfaldet af forsøget.

Voksne og børn, som har deltaget i forsøget "Natural History Study" (NHS), vil have fortrinsret, da det vil være hurtigere at vise en fordel for patienter, som allerede er undersøgt i længere tid. Hvis behandlingen er effektiv og sikker, vil det desuden give mulighed for, at behandlingen godkendes hurtigere af myndighederne, og for at behandlingen bliver tilgængelig for dig eller dit barn på et tidligere tidspunkt.

Det er muligt at blive inkluderet i forsøgene, selvom du eller dit barn ikke har deltaget i NHS. De forsøgscentre, hvor fremtidige kliniske forsøg afholdes, vil kunne ses på www.clinicaltrials.gov og <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, når fase 1-2-forsøget har vist, at behandlingen er sikker, og at behandlingen har kunne nå muskelvæv i den ønskede udstrækning.

Du kan kontakte de læger, som er opført på disse websider, for at se, om du eller dit barn kan deltage, når disse forsøg er blevet registreret.

13. Kan jeg gøre noget for at fremskynde tilgængeligheden af en behandling?

Hos Dynacure er vi meget glade for opbakningen fra patientorganisationerne. Vi er især taknemmelige over for de patienter, som vil deltage i fase 1-2-forsøget, da dette forsøg vil kræve en masse af deres tid og velvillighed, når de skal møde op i forsøgscenteret hver uge for at få forskellige undersøgelser udført og udfylde mange spørgeskemaer – alt sammen med det formål at hjælpe andre med CNM. Som patientorganisation er det bedste, I kan gøre, at opmuntre og takke de patienter, som har kunne deltage i fase 1-2-forsøget. Det er en stor forpligtelse at deltage og fortsætte under hele forsøget, og en sådan forpligtelse kræver opbakning og anerkendelse. Jo hurtigere fase 1-2-forsøget gennemføres, desto hurtigere kan man komme videre til de næste forsøg.

ORDLISTE

XLCNM: X-bunden centronukleær eller myotubulær myopati eller MTM1-mutation

ADCNM: Autosomal dominant centronukleær myopati eller DYN2-mutation

ASO Antisense-oligonukleotid, som er et syntetisk molekyle, der ligner DNA eller RNA, som binder til m-RNA'et for at forhindre det i at producere et unormalt protein. Nogle sygdomme, der aktuelt er godkendte til ASO-teknologien, er blandt andet familiær hyperkolesterolæmi (en nedarvet sygdom, hvor man har ekstremt høje kolesterolniveauer), alvorlige virusinfektioner i øjet, makulær degeneration (som fører til blindhed).

CNM: Centronukleær myopati.

DNA: Deoxyribonukleinsyre. DNA findes i hver eneste celle i kroppen og står for alle funktioner i de celler, der udgør en krop. Ændringer i DNA'et eller mutationer kan føre til uregelmæssigheder i de proteiner, som er involveret i en celleds normale funktion.

In vitro: Undersøgelser, der udføres i et prøverør i stedet for på et levende dyr eller menneske.

Mutation: Ændringer i strukturen af et gen, som er en del af DNA. En mutation kan være nedarvet fra en forælder, eller den kan opstå spontant.

Kinetik: Et stofs optagelse i kroppen og den efterfølgende eliminering af stoffet. Under studier af et lægemiddel viser kinetikken hvor meget af lægemidlet, der absorberes af kroppen; koncentrationerne af lægemidlet i blodet eller andet væv; og hvor lang tid det tager at få midlet ud kroppen.

Meddeler-RNA eller m-RNA: Meddeler-ribonukleinsyre, der oversætter informationer fra DNA'et til et protein. For eksempel har MTM-1-genet en mutation af sit DNA. Derefter oversætter m-RNA'et ændringen i MTM-genet til et unormalt protein (et unormalt enzym), som efterfølgende fører til den X-bundne form af CNM.

Nedbrydning af meddeler-RNA: Ændringer i strukturen af m-RNA'et, så det ikke længere fungerer korrekt. Det betyder normalt, at m-RNA'et ikke producerer et protein.

Intravenøse infusioner: Injektion af et flydende stof i en vene.

Blodplader: Små strukturer i blodkredsløbet, som bidrager til størkning af blodet.

SLUT