

RESUMEN

- **Dynacure inició el desarrollo clínico de su producto en investigación DYN101 en un estudio de fase 1-2 en 2020.**
 - **El primer paciente recibió el producto el primer trimestre de 2020.**
 - **El estudio podría terminar a finales del 2022.**
 - **El estudio se está llevando a cabo en los siguientes países europeos: Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, el Reino Unido y los Países Bajos.**
- **Objetivo del estudio: obtener información sobre la seguridad y la tolerabilidad de DYN101 en pacientes > 16 años con MCN ligada al cromosoma X o autosómica dominante (mutaciones del gen MTM1 o DNM2).**
- **Si los resultados de la fase 1-2 son alentadores, se deberán realizar más ensayos clínicos para demostrar si el tratamiento es eficaz o no en pacientes de todas las edades.**

Queridos miembros de la comunidad de MCN:

A petición de varias asociaciones de pacientes con MCN, hemos accedido a proporcionar cierta información sobre el desarrollo clínico de nuestro producto en investigación, DYN101, y su aprobación para el tratamiento de pacientes con MCN con mutaciones en el gen MTM1 o la proteína DYN2. De todos modos, como DYN101 todavía se encuentra en fase de desarrollo, la información que podemos proporcionar de conformidad con las normativas internacionales es limitada. La base científica es compleja, por lo que hemos intentado simplificarla en la medida de lo posible para que se entienda, y al final se proporciona un glosario que incluye algunos de los términos utilizados.

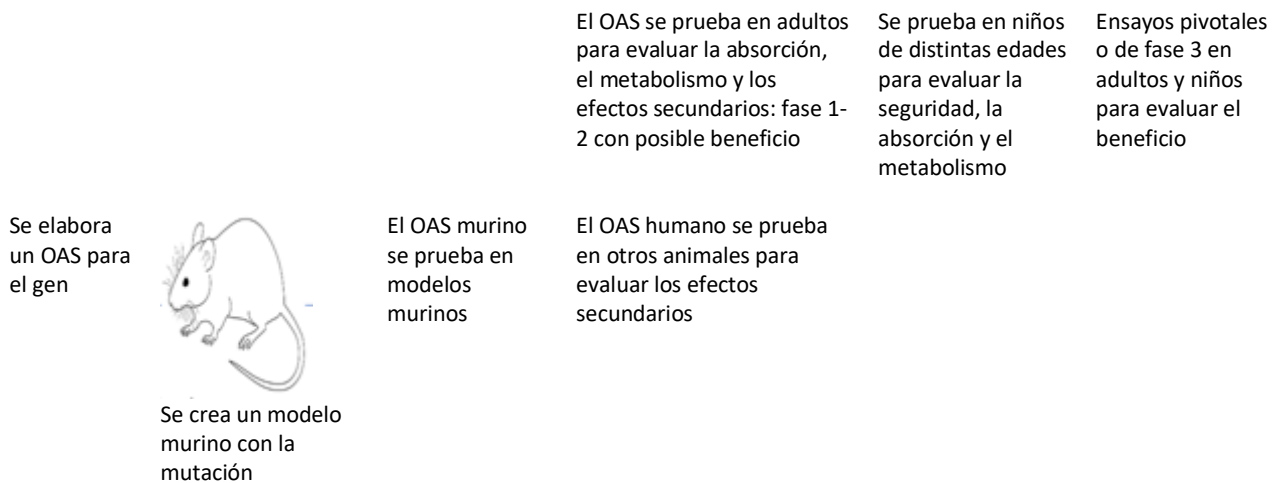
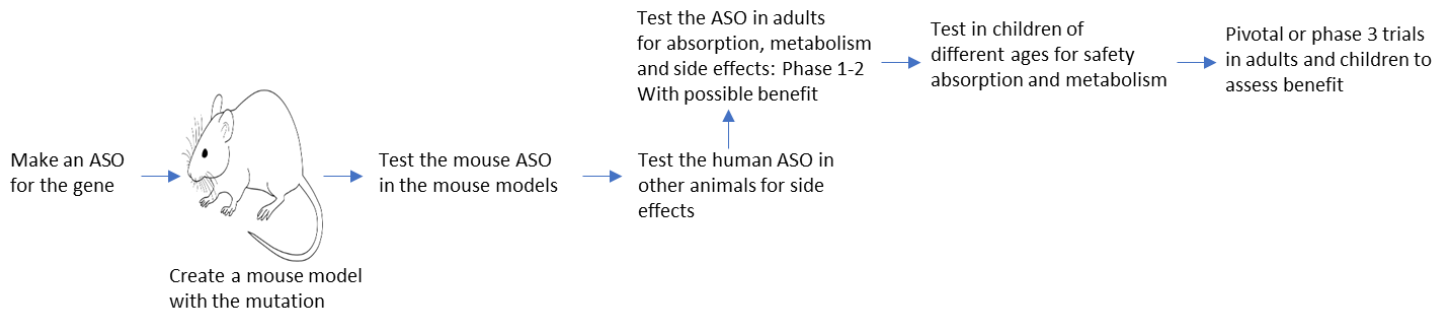
Es posible que ya sepa que DYN101 es un oligonucleótido antisentido (OAS) que se espera que reduzca la producción de una proteína, denominada *dinamina 2*, que se encuentra en concentraciones elevadas en los pacientes con MCN ligada al cromosoma X (XLCNM¹), y que se cree que es excesivamente activa en los pacientes con mutaciones en la proteína DYN2 (ADCNM).

En los estudios en modelos murinos de estos dos tipos de enfermedades se ha demostrado la eficacia prometedora de este enfoque terapéutico, que es el motivo por el que Dynacure está desarrollando el producto en pacientes con estas mutaciones. Existen pacientes con otras mutaciones de la MCN que no está previsto que reciban este tratamiento, ya que aún queda más trabajo experimental por realizar en el laboratorio antes de empezar a probar el fármaco en estas otras indicaciones.

1. ¿Cómo se desarrolla un tratamiento?

¹ En algunos países, incluida España, la XLCNM se denomina *miopatía miotubular ligada al cromosoma X*.

En primer lugar, el posible tratamiento debe demostrar algún beneficio *in vitro* (es decir, en un tubo de ensayo) y/o en modelos animales de la enfermedad con mutaciones del gen MTM1 o de la proteína DYN2. Además, el tratamiento se debe probar para garantizar que no será perjudicial hasta un punto inaceptable para los seres humanos. Teniendo en cuenta estos datos, y si el tratamiento es aceptable, se estudia en un primer ensayo con humanos de fase 1 (con voluntarios sanos normales) o de fase 1-2 (con pacientes con la enfermedad real).



Estos primeros estudios analizan el efecto de distintas dosis del tratamiento en cuanto a los efectos secundarios (seguridad) y la tolerabilidad (¿los efectos secundarios son leves o no?). Además, se mide la absorción del fármaco, es decir, si alcanza el objetivo o no (en el caso de la MCN, su concentración en las células musculares) en concentraciones suficientes. Dynacure ha optado por llevar a cabo un ensayo de fase 1-2 para estudiar la seguridad y los posibles efectos beneficiosos de DYN101 en pacientes reales, en lugar de voluntarios sanos normales, con el fin de poder desarrollar el tratamiento más rápidamente. De este modo, se podrán observar mejor los efectos secundarios y la tolerabilidad, así como determinar si llegan cantidades suficientes de DYN101 a los músculos en pacientes con estas mutaciones específicas. Dynacure también evaluará si se ha producido algún cambio en cómo se sienten los pacientes o si son capaces de mejorar mediante una serie de pruebas.

Si los resultados del ensayo de fase 1-2 son alentadores, se deberán realizar más ensayos clínicos para demostrar si el tratamiento es eficaz o no en pacientes de todas las edades en un entorno controlado (lo que significa que posiblemente algunos pacientes recibirán placebo, un fármaco sin eficacia, sin saberlo).

2. ¿Cuáles son los objetivos del ensayo clínico de fase 1-2?

- Obtener información sobre la seguridad y la tolerabilidad de DYN101 en pacientes > 16 años con MCN ligada al cromosoma X o autosómica dominante (mutaciones del gen MTM1 o la proteína DYN2).
- Obtener información sobre la cinética/distribución y la excreción del fármaco; véase el glosario.
- Obtener información sobre la medida en que el fármaco está presente en el tejido muscular.
- Determinar una dosis adecuada para desarrollo posterior que se tolere bien y que sea beneficiosa para los pacientes.
- Si se encuentra la dosis correcta, demostrar si se observa un efecto positivo en los signos y síntomas de la enfermedad y con qué intensidad.

3. ¿Cuándo empezará el estudio y dónde se llevará a cabo?

- El primer paciente recibió el producto el primer trimestre de 2020.
- El estudio podría terminar a finales del 2022.
- El estudio se está llevando a cabo en los siguientes países europeos: Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, el Reino Unido y los Países Bajos.

4. ¿Puedo participar igualmente, aunque no viva en Europa?

Dynacure es una empresa de biotecnología con sede en Europa que, por el momento, ha decidido iniciar los primeros ensayos en ciertos países europeos. Los pacientes de fuera de Europa pueden ponerse en contacto con los investigadores de los centros europeos que participarán en el ensayo de fase 1-2 para saber si pueden ser incluidos. Los centros participantes se publican en los sitios web www.clinicaltrials.gov y <https://www.clinicaltrialsregister.eu> cuando se hayan seleccionado. Los pacientes que participen en el ensayo de fase 1-2 deberán acudir al centro de estudio una vez a la semana durante 6 meses como mínimo y Dynacure no podrá cubrir los gastos del traslado a Europa de estos pacientes para que puedan participar.

5. ¿Cuántos pacientes se incluirán y qué requisitos deberán cumplir los pacientes para poder participar?

- En el estudio se incluirán 18 pacientes de 16 años o mayores: 9 pacientes con la mutación del gen MTM1 y 9 con la mutación de la proteína DNM2.
- Los pacientes deben ser sintomáticos, preferiblemente capaces de andar unos pasos y padecer una enfermedad de intensidad leve a moderada. Todos los criterios de elegibilidad se publicarán en el registro de ensayos clínicos: www.clinicaltrials.gov y <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033159?term=Unite-CNM&draw=2&rank=1>.

6. ¿Por qué Dynacure empieza sus ensayos en adultos? Otra empresa se centra en los lactantes y niños pequeños.

Dynacure tiene la intención de desarrollar DYN101 para tratar a lactantes, niños y adultos con XLCNM y ADCNM (DYN2) de todas las edades, no solo con XLCNM.

En principio, los nuevos tratamientos siempre se deben probar primero en adultos para determinar su seguridad y posible eficacia antes de administrarlos a lactantes y niños. Se hacen excepciones cuando la enfermedad solo se observa en niños o cuando los resultados obtenidos en adultos no son útiles para la población pediátrica. Dynacure está probando una nueva vía intervencionista con DYN101, la cual provoca una reducción del nivel de la proteína DNM2, y hay adultos con estas mutaciones disponibles para poder probar DYN101 antes de hacerlo en niños.

La seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del tratamiento todavía se desconocen. Como la vía que DYN101 suprime es esencial para muchas funciones del cuerpo, es importante asegurarse de que se selecciona una dosis adecuada que no sea perjudicial para los lactantes y niños. Hay adultos con XLCNM y ADCNM que pueden participar en los ensayos iniciales, y se implementan todos los pasos necesarios para garantizar la seguridad de este grupo de pacientes. Una vez determinada la seguridad y seleccionada una dosis que pueda ser eficaz, Dynacure intentará iniciar inmediatamente los ensayos clínicos en lactantes y niños de todas las edades, así como en adultos, con XLCNM y ADCNM.

7. Parece que el plan de Dynacure tardará mucho tiempo en llegar a los lactantes y niños. ¿Existe alguna posibilidad de ir más rápido?

Dynacure ha evaluado muchos escenarios diferentes para dar con la vía más rápida y segura para todos los pacientes, incluidos los lactantes y niños. Una vez determinada la seguridad y seleccionada una dosis que pueda ser eficaz, Dynacure intentará iniciar inmediatamente los ensayos clínicos en lactantes y niños de todas las edades, así como en adultos, con XLCNM y ADCNM.

8. ¿Por qué Dynacure solo incluye a pacientes de leves a moderados en sus primeros ensayos?

La expresión "de leve a moderado" se utiliza en el ámbito médico para clasificar el grado de discapacidad de los pacientes con enfermedades neuromusculares. Dynacure tiene claro que incluso los pacientes clasificados como leves consideran que su discapacidad es importante.

Dynacure ha optado por incluir a pacientes con una afectación de leve a moderada > 16 años en el primer ensayo por los motivos siguientes:

- Es posible que los pacientes que todavía son capaces de andar unos pasos tengan músculos que aún se puedan recuperar más rápidamente con el tratamiento. Los pacientes que no pueden usar los músculos de las extremidades superiores o inferiores probablemente tardarán más tiempo en beneficiarse del tratamiento. Además, es más probable que los pacientes que hace más tiempo que no pueden usar las extremidades superiores o inferiores hayan desarrollado contracturas, por lo que demostrar algún beneficio en este tipo de pacientes sería más difícil.
- Hay muchos más tipos distintos de pruebas de las extremidades superiores e inferiores para evaluar el beneficio de un tratamiento disponibles para los pacientes de leves a moderados que para los pacientes más gravemente afectados.
- Los participantes en el estudio deben contar con suficiente músculo residual para poder realizar las repetidas biopsias musculares que requiere el estudio para evaluar si el OAS llega al músculo, si hay una concentración suficiente de OAS en el músculo y si el OAS ha normalizado el aspecto del músculo bajo observación microscópica.

- En los lactantes y niños es más difícil demostrar una mejoría con un tratamiento que en los adultos, ya que los niños van adquiriendo habilidades constantemente y suelen aumentar su fuerza a medida que crecen.

9. ¿Por qué Dynacure está desarrollando DYN101 cuando habrá una genoterapia que corregirá la causa de la enfermedad con una única inyección?

La genoterapia que se está desarrollando solo permitirá tratar a los pacientes con mutaciones en un gen específico (XLCNM) y actualmente se está investigando en niños menores de 5 años. Tampoco está claro si el tratamiento a una edad temprana beneficiará a los pacientes a medida que crezcan y desarrollen nuevos tejidos musculares. Además, la seguridad a largo plazo de la genoterapia no se conocerá hasta que se haya realizado un mayor seguimiento.

Está previsto administrar DYN101 mediante una perfusión IV a pacientes con XLCNM y ADCNM de todas las edades.

Las pruebas realizadas en ratones con las mismas mutaciones que los pacientes con mutaciones en el gen MTM1 y la proteína DYN2 han demostrado resultados alentadores y se espera observar un efecto beneficioso en los pacientes con dichas mutaciones.

10. ¿Qué es la tecnología OAS?

La tecnología antisentido consiste en unir un fármaco sintético a un ARN mensajero específico que interviene en una determinada enfermedad y evitar que se produzcan proteínas no deseadas. En la MCN ligada al cromosoma X y autosómica dominante (mutaciones DYN), se crea un OAS para disminuir la cantidad de proteína dinamina 2 cuando es demasiado alta o demasiado activa. Los oligonucleótidos antisentido son unas cortas secuencias de nucleótidos (partes de ADN) modificadas químicamente. Se unen a las partes del ARN mensajero que producen las proteínas que provocan una determinada enfermedad. En muchos casos, cuando el OAS o fármaco antisentido se une al ARNm específico, el ARNm se degrada, lo que significa que no se puede producir la proteína específica o no deseada. Por tanto, se reducirá la cantidad total de dicha proteína específica en la célula.

11. DYN101 es un OAS y los tratamientos con estos tipos de fármacos se han asociado a efectos secundarios, algunos de los cuales son preocupantes. ¿Qué hará Dynacure para evitarlo?

Ya existen varios tratamientos aprobados que utilizan OAS, concretamente para tratar enfermedades genéticas raras. Nuestro socio, Ionis Pharmaceuticals, es uno de los principales desarrolladores de OAS y ha mejorado la tecnología para mitigar estos problemas de seguridad gracias a su dilatada experiencia.

Se han observado efectos secundarios con versiones anteriores de OAS, pero Dynacure ha estado trabajando con Ionis para mitigar estos efectos secundarios observados.

Se espera que las reacciones en la zona de inyección se reduzcan más con el tipo de fármaco que es DYN101 (un oligonucleótido de cEt) que con las versiones anteriores de OAS. Además, se llevarán a cabo ensayos iniciales en los que el producto se administrará mediante una perfusión IV, por lo que las reacciones en la

zona de inyección serán más moderadas. Las inyecciones subcutáneas (que con el tiempo se podrían llegar a autoadministrar) se podrán probar más adelante.

Se han observado efectos en las plaquetas con otros OAS. Está previsto descartar para los ensayos clínicos a los pacientes que inicialmente presenten recuentos plaquetarios bajos, aunque estos pacientes se podrán incluir más adelante en función de las investigaciones en curso. A partir de la experiencia con otros OAS, la interrupción del tratamiento normalmente provoca un regreso a la normalidad del recuento plaquetario. En los ensayos de DYN101 se realizarán recuentos plaquetarios periódicamente.

Al igual que muchos otros tratamientos, los OAS se acumulan en el hígado. Los pacientes con una función hepática anormal quedarán inicialmente descartados de los ensayos de DYN101.

Los OAS se descomponen por el cuerpo para que las endonucleasas, que son unas enzimas que están presentes en prácticamente todas las células, puedan eliminarlos (excretarlos), y los productos de la degradación (pequeños residuos que se deben eliminar) se filtran a través de los riñones. Dynacure no incluirá a los pacientes que presenten algún indicio de disfunción renal en los ensayos iniciales a fin de mitigar los posibles efectos adversos derivados de la descomposición del OAS.

En los ensayos clínicos de DYN101 se controlarán las funciones hepática y renal para garantizar la seguridad del tratamiento.

En los estudios en animales con este tipo de fármaco, está previsto que se produzca una activación del complemento (parte integrante del sistema inmunitario) y reacciones inflamatorias, incluyendo efectos inflamatorios sobre el corazón, que ya se observaron también en nuestros estudios de DYN101 en animales. En este estudio, se evaluará la activación del complemento de forma periódica hasta que se pueda confirmar que estos efectos solo se limitan a estas especies animales.

12. ¿Cuándo podemos yo o mi hijo/a participar en ensayos clínicos?

Dynacure tiene la intención de desarrollar DYN101 para tratar a lactantes, niños y adultos con XLCNM y ADCNM de todas las edades.

Los futuros ensayos con pacientes de todas las edades dependerán de los resultados del ensayo de fase 1-2. Si los resultados son alentadores, Dynacure tiene previsto estudiar a pacientes de todas las edades de Europa y fuera de Europa, en función de la aceptación local que tengan los ensayos clínicos propuestos. Es demasiado pronto para dar una fecha concreta, ya que dependerá del tiempo que se tarde en incluir a los pacientes en el ensayo de fase 1-2 y del resultado de dicho ensayo.

Se dará prioridad a los adultos y niños que hayan participado en el estudio de historia natural (Natural History Study, NHS), ya que en los pacientes estudiados durante un período más largo se podrá demostrar un beneficio con más rapidez y, si el tratamiento es eficaz y seguro, esto agilizará la aceptación del tratamiento por parte de las autoridades, por lo que estará disponible antes en forma de tratamiento para usted y su hijo/a.

De todos modos, usted o su hijo/a pueden ser incluidos en los ensayos, aunque no hayan participado en el NHS. Los centros donde se llevarán a cabo los futuros ensayos clínicos se publicarán en los sitios web www.clinicaltrials.gov y <https://www.clinicaltrialsregister.eu> cuando el ensayo de fase 1-2 haya demostrado que el tratamiento es seguro y que la cantidad deseada de tratamiento ha penetrado en los músculos.

Puede ponerse en contacto con los médicos que se indican en estos sitios web para ver si usted o su hijo/a pueden participar en estos ensayos una vez registrados.

13. ¿Puedo hacer algo para acelerar la disponibilidad de un tratamiento?

Dynacure agradece enormemente el apoyo de las asociaciones de pacientes. Estamos especialmente agradecidos a aquellos pacientes que participarán en el ensayo de fase 1-2, ya que el estudio requerirá mucha dedicación, disponibilidad para desplazarse cada semana hasta el centro de estudio, someterse a muchas pruebas distintas y rellenar muchos cuestionarios, todo ello con el propósito de ayudar a otras personas con MCN. Como miembro de una comunidad de pacientes, lo mejor que puede hacer es animar y dar las gracias a todos aquellos pacientes que participen en el ensayo de fase 1-2. Participar en un ensayo y conseguir hacerlo hasta el final es un gran compromiso que requiere el apoyo y el reconocimiento de todos. Cuanto antes se complete el ensayo de fase 1-2, antes se podrán iniciar los ensayos posteriores.

GLOSARIO

| | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| XLCNM: | Miopatía miotubular o centronuclear ligada al cromosoma X o mutación del gen MTM1 |
| ADCNM: | Miopatía centronuclear autosómica dominante o mutación de la proteína DYN2 |
| OAS: | El oligonucleótido antisentido es una molécula sintética con aspecto de ADN o ARN que se une al ARNm para que deje de producir una proteína anormal. Las enfermedades actualmente aprobadas con la tecnología OAS son la hipercolesterolemia familiar (una enfermedad hereditaria con niveles muy altos de colesterol), infecciones víricas graves de los ojos, la degeneración macular (que provoca ceguera), entre otras. |
| MCN: | Miopatías centronucleares |
| ADN: | Ácido desoxirribonucleico. El ADN está presente en todas las células del cuerpo y se encarga de todas las funciones de las células que componen el cuerpo. Los cambios de ADN o mutaciones pueden causar anomalías en las proteínas que intervienen en el funcionamiento normal de una célula. |
| In vitro: | Investigación que se realiza en un tubo de ensayo y no en animales vivos o seres humanos. |
| Mutación: | Cambio en la estructura de un gen que forma parte del ADN. Una mutación se puede heredar de un progenitor o se puede producir espontáneamente. |
| Cinética: | La absorción de una sustancia por el cuerpo y su posterior eliminación. Durante el estudio de un fármaco, la cinética determina qué cantidad de fármaco es absorbido por el cuerpo, cuáles son sus concentraciones en la sangre u otros tejidos y cuánto tiempo tarda en ser eliminado del cuerpo. |
| ARN mensajero o ARNm: | El ácido ribonucleico mensajero que convierte la información del ADN en una proteína. Por ejemplo, el gen MTM1 tiene una mutación de su ADN. El ARNm convierte el cambio del gen MTM en una proteína anormal (una enzima anormal) que posteriormente da lugar a la forma ligada al cromosoma X de la MCN. |

Degradación del ARNm: Cambio en la estructura del ARNm que hace que deje de funcionar correctamente. Esto normalmente significa que el ARNm no producirá una proteína.

Perfusiones IV: Inyección de una sustancia líquida en una vena.

Plaquetas: Pequeñas estructuras de la sangre circulante que intervienen en la coagulación de la sangre.

FIN