

Chers patients atteints de myopathie centronucléaire,

Nous avons le plaisir de vous faire part de quelques-unes de nos récentes avancées dans le cadre de notre programme UNITE-CNM, une étude clinique de phase 1/2 visant à évaluer la sécurité et la tolérance du DYN101. Nous avons également ajouté à la fin de ce document une brève section reprenant les réponses aux questions que vous nous avez posées. Nous ferons de notre mieux pour vous tenir informés et répondre de manière appropriée à vos questions au cours des mois à venir.

Nous partageons votre objectif de disposer d'un traitement pouvant être utilisé chez un maximum de patients, et cela le plus rapidement possible, et nous vous sommes reconnaissants pour votre engagement avec nous. Si vous avez d'autres questions ou commentaires, n'hésitez pas à nous les transmettre à l'adresse patients@dynacure.com.

- Dynacure a débuté au cours du premier trimestre 2020 le développement clinique de notre produit expérimental candidat, le DYN101, par une étude clinique de phase 1/2 désignée sous le nom d'UNITE-CNM. L'objectif de cette étude est d'en apprendre davantage sur la sécurité et la tolérance de DYN101 chez des patients de 16 ans et plus atteints de myopathie centronucléaire liée au chromosome X (XLCNM) (*mutation du gène MTM1*) ou de myopathie centronucléaire autosomique dominante (ADCNM) (*mutation du gène DNM2*). Dans une étude dite « de phase 1/2 », le médicament à l'étude peut être administré à des patients diagnostiqués comme atteints de la maladie, au contraire d'une étude « de phase 1 », lors de laquelle seuls des volontaires en bonne santé reçoivent ce médicament.
- L'étude UNITE-CNM se déroule actuellement dans les pays européens suivants : Allemagne, Belgique, Danemark, France, Pays-Bas et Royaume-Uni. Il n'y a pas d'autres sites confirmés à l'heure actuelle mais des centres et des localisations géographiques supplémentaires sont envisagés.
- Notre objectif final est d'étudier le DYN101 parmi toutes les catégories d'âge. Si les résultats de l'étude clinique de phase 1/2 sont encourageants, nous projetons de débiter d'autres études cliniques, notamment une étude chez des patients pédiatriques. Tant que nous ne disposons pas de davantage de données sur le DYN101 et de l'approbation des organes de réglementation compétents, nous ne pouvons pas débiter une étude pédiatrique.
- Nous sommes tenus de nous conformer aux directives strictes en vigueur pour cette phase de recherche et de respecter les réglementations en matière de déclarations dans le cadre du déroulement de l'étude. Par conséquent, nous ne pouvons pas vous transmettre de mises à jour régulières concernant les patients ou l'avancement de l'étude. Si un événement majeur venait à se produire au cours de l'étude, nous vous en ferons part dès que possible.

Questions fréquemment posées sur le DYN101 et l'étude UNITE-CMN

Qu'est-ce que le DYN101 ?

Le DYN101 est un oligonucléotide antisens (OAS). Il a été conçu pour diminuer l'expression d'une protéine du nom de dynamine-2, qui est augmentée chez les patients présentant des mutations de MTM1 et dont on pense qu'elle est hyperactive chez les patients présentant des mutations de DNM2 (ADCNM). Des études précliniques portant sur le DYN101 dans des modèles murins (chez la souris) de ces deux formes de MCN ont indiqué qu'il pourrait s'agir d'une approche de traitement prometteuse, c'est pourquoi nous développons le produit candidat chez des patients porteurs de ces mutations. Il existe des patients présentant d'autres mutations MCN qui ne sont pas incluses dans notre programme de développement clinique à l'heure actuelle.

Vous trouverez une explication plus détaillée de la technologie d'oligonucléotide antisens plus loin dans ce document.

En quoi consiste l'étude UNITE-CMN ?

L'étude UNITE-CMN est une étude clinique de phase 1/2, multicentrique, à dose croissante, visant à évaluer notre produit expérimental candidat, le DYN101. Nous projetons d'étudier la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique (la manière dont le médicament est distribué dans l'organisme et éliminé de celui-ci) et l'efficacité préliminaire du DYN101. Il est prévu de recruter dans l'étude environ 18 patients âgés de 16 ans et plus atteints de myopathie centronucléaire liée au chromosome X (XLCNM) ou de myopathie centronucléaire autosomique dominante (ADCNM) faiblement à modérément affectés par la maladie. Les patients recrutés débiteront par une période de pré-inclusion ou seront permutés depuis une étude actuellement en cours portant sur l'histoire naturelle de la maladie qui inclut 60 patients atteints de XLCNM ou d'ADCNM. L'étude clinique de phase 1/2 se concentrera principalement sur la sécurité et la tolérance en vue de déterminer la dose de DYN101 à utiliser pour les essais cliniques ultérieurs. Après douze semaines de traitement, nous comptons examiner d'autres évaluations telles que la fonction musculaire, la fonction respiratoire et la force musculaire.

Que se passera-t-il à la fin de cette étude initiale ?

À la fin de l'étude UNITE-CMN, nous évaluerons les données. Si elles sont favorables et sous réserve de l'approbation des organes de réglementation compétents, nous prévoyons de débiter des études cliniques de phase 2/3 chez des patients de tout âge après la fin de l'étude UNITE-CMN et de l'étude pédiatrique.

Pourquoi Dynacure n'inclut-il que des patients souffrant d'une forme légère à modérée de la maladie dans ses premiers essais ?

Nous sommes conscients du fait que même un degré d'invalidité classé comme « léger » peut être jugé comme une invalidité très importante par le patient et/ou la personne qui le soigne. Le terme « légère à modérée » est utilisé par les professionnels de la médecine pour classer le degré d'invalidité des patients atteints d'une maladie neuromusculaire. Nous avons choisi d'utiliser la terminologie médicale et de recruter dans la première étude des patients âgés de 16 ans et plus « faiblement à modérément affectés par la maladie » pour les raisons suivantes :

- Il y a beaucoup plus de types de tests différents permettant d'évaluer le bénéfice d'un traitement chez les patients légèrement à modérément atteints que chez ceux plus sévèrement atteints.

- Il est indispensable que les participants à l'étude aient suffisamment de muscles résiduels pour permettre les biopsies musculaires répétées requises dans le cadre de l'étude.

- Les patients encore capables de marcher quelques pas ont potentiellement une certaine quantité de muscles susceptibles d'être restaurés plus rapidement suite au traitement. Il s'agit d'une hypothèse qui doit encore être confirmée par notre programme de développement clinique.

- Les patients atteints de formes graves sont médicalement définis comme nécessitant une assistance respiratoire invasive 24 heures sur 24 et incapables de marcher. Leur état médical est souvent extrêmement fragile et il apparaît difficile de les faire participer à des essais initiaux nécessitant la réalisation de multiples examens susceptibles d'engendrer un risque pour eux.

Quels sont les objectifs de l'étude clinique de phase 1-2 UNITE-CMN ?

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

- Étudier la pharmacocinétique du DYN101 : la manière dont le médicament est distribué dans l'organisme et éliminé de celui-ci.
- Évaluer la disponibilité du DYN101 dans le tissu musculaire.
- Déterminer la dose adéquate pour la suite du développement, à savoir une dose à la fois bien tolérée et dont on peut s'attendre à ce qu'elle ait des effets bénéfiques pour les patients.
- Si l'on parvient à déterminer la dose adéquate, démontrer si et dans quelle mesure on constate un effet positif sur les signes et symptômes de la maladie.
- Évaluer l'efficacité potentielle en termes de force et de fonction musculaires, d'amélioration de la respiration, de la déglutition, de l'élocution et des autres problèmes quotidiens qui impactent la vie des patients.

Si nous constatons des résultats positifs, les données collectées nous aideront à concevoir une étude de phase 3 ou une étude pivot visant à démontrer un bénéfice, ce qui constitue l'étape suivante vers une éventuelle homologation du traitement.

Comment se déroule le recrutement dans l'étude UNITE-CMN ?

Chacun des centres participant à l'étude clinique débutera (ou a déjà débuté) le recrutement de patients à un moment différent, en fonction des réglementations et exigences locales. Nous pouvons vous confirmer que certains patients ont déjà été traités. Nous vous invitons à rester en contact avec votre médecin traitant si vous êtes intéressé par les études actuelles ou futures.

S'il n'y a pas de centre recrutant des patients pour l'étude dans mon pays, puis-je le quitter pour être recruté dans un centre participant à l'étude ?

Les patients peuvent contacter leur médecin traitant pour savoir s'ils peuvent être recrutés. Les participants seront sélectionnés selon des critères stricts par les investigateurs en charge de l'étude clinique, et non par Dynacure ou par des organisations d'assistance aux patients. La liste des centres participants est disponibles sur les sites www.clinicaltrials.gov et <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. L'étude clinique de phase 1/2 nécessitera pour les patients de se rendre au centre expérimental une fois par semaine pendant au moins six mois et Dynacure ne pourra pas couvrir les frais de déplacement liés à leur participation.

Combien de patients seront recrutés et quels sont les conditions à remplir pour pouvoir participer ?

Il est prévu de recruter dans l'étude 18 patients âgés de 16 ans et plus, à savoir 9 patients porteurs d'une mutation MTM1 et 9 patients porteurs d'une mutation DNM2. Les patients doivent être symptomatiques, de préférence être capables de marcher quelques pas et être atteints d'une maladie légère à modérée. L'étude nécessitera des visites hebdomadaires et les frais de déplacement et les frais médicaux seront couverts par Dynacure. Il ne nous est cependant pas possible de couvrir des frais de déménagement ou de relogement. Tous les critères d'éligibilité sont repris dans le registre de l'essai clinique : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033159?term=Unite-CNM&draw=2&rank=1>

Si moi-même ou un membre de ma famille ne sommes pas acceptés dans l'étude UNITE-CMN, y a-t-il éventuellement d'autres études à l'avenir ?

Oui, il est possible qu'il y ait d'autres opportunités de participer à une étude clinique, tant pour les patients pédiatriques que pour ceux plus gravement atteints, mais nous nous concentrons d'abord sur l'étude UNITE-CMN. Si les données sont encourageantes, nous prévoyons de préparer dès que possible l'organisation d'autres études chez des enfants de tout âge, ainsi que chez des adultes.

Qu'est-ce que l'étude sur l'histoire naturelle de la myopathie centronucléaire ?

L'étude de l'histoire naturelle de la myopathie centronucléaire (NHS, Natural History Study) est une étude qui a débuté en 2016 et constitue un élément essentiel de la connaissance et de l'étude de la myopathie centronucléaire au niveau mondial. L'objectif de cette étude consiste à comprendre l'évolution des patients (comment ils s'en sortent au fil du temps en termes de marche, de force musculaire, de respiration, ainsi que dans quelle mesure leur vie et celle de leurs soignants est impactée). Il s'agit d'un point important car chaque enfant ou chaque adulte présente une évolution différente au cours du temps : certains patients présentent une progression rapide de la faiblesse musculaire, des difficultés respiratoires, etc. et nous pensons que le fait de connaître l'évolution de ces symptômes sur une période prolongée contribuera à montrer si le DYN101 (ou d'autres traitements en cours de développement) permet d'améliorer l'évolution de la maladie dans le cadre d'études cliniques.

Est-il indispensable de participer à l'étude NHS pour pouvoir participer à l'étude UNITE-CMN ?

Les études cliniques sur le DYN101 doivent fournir des preuves solides de ce que le traitement est bénéfique pour les enfants et les adultes. Ce que nous a appris jusqu'à présent l'étude NHS, c'est que les

patients présentent une évolution ou une progression relativement régulière : chez certains, la maladie s'aggrave lentement, chez d'autres, elle demeure stable, d'autres encore sont pratiquement normaux, et l'évolution peut être fort différente d'un patient à l'autre. Il est prévu de donner la priorité aux patients adultes et pédiatriques qui ont participé à l'étude de l'histoire naturelle de la myopathie centronucléaire NHS car cela permettra de se faire une idée plus précise d'un éventuel effet bénéfique du DYN101 chez un patient spécifique par rapport à son état de santé avant le traitement. Plus long a été le parcours avant le traitement, mieux il sera possible de connaître le patient individuel et de déterminer chez lui les éventuels effets du traitement par le DYN101. Il est néanmoins possible de participer aux essais même si vous ou votre enfant n'avez pas pris part à l'étude NHS : il vous faudra alors passer par une période de tests de plusieurs mois pour déterminer l'évolution de la maladie avant une évaluation en vue d'un éventuel recrutement dans l'étude.

Pourquoi Dynacure débute-t-il ses essais chez des adultes ?

Notre objectif est de développer le DYN101 pour le traitement des nourrissons, des enfants et des adultes de tout âge atteints tant de XLCNM que d'ADCNM. En principe, les nouveaux traitements doivent d'abord être testés chez des adultes pour leur sécurité et leur efficacité potentielle avant de passer à des tests chez des enfants et/ou des nourrissons. Il existe des exceptions à cette règle lorsque la maladie touche uniquement des enfants ou si les résultats obtenus chez des adultes ne sont pas transposables à la population pédiatrique. Lorsque la sécurité sera établie et qu'une dose potentiellement efficace aura été choisie et sous réserve de l'approbation des organes de réglementation compétents, Dynacure compte débiter dès que possible des essais cliniques chez des nourrissons et des enfants de tout âge, cela en parallèle avec la poursuite du programme de développement clinique chez les adultes.

Qui détermine quels patients sont acceptés dans l'étude UNITE-CMN ?

Les patients sont sélectionnés par les médecins des centres participant à l'étude clinique et non par Dynacure ou par des organisations d'assistance aux patients. Si vous pensez que vous ou votre enfant pourriez être éligible, le mieux est de demander à votre médecin traitant de contacter un centre participant.

Pourquoi Dynacure développe-t-il le DYN101 alors qu'il y a d'autres programmes thérapeutiques en cours de développement ?

Notre objectif est d'étudier le DYN101 chez tous les patients atteints de XLCNM et d'ADCNM, quel que soit leur âge. Chaque type d'expérimentation contribue à faire progresser les connaissances sur la myopathie centronucléaire et il est important de garder à l'esprit que tous les programmes n'aboutiront pas nécessairement à un traitement approuvé. Tous comme vous, nous sommes désireux de voir le plus possible d'options de traitement devenir envisageables pour les patients atteints de myopathie centronucléaire.

Que faire si moi-même ou un membre de ma famille souhaite être recruté dans une étude clinique ?

Vous devez commencer par discuter avec votre médecin pour déterminer si vous ou cette personne semblez satisfaire aux exigences pour être recruté dans l'étude. Le DYN101 s'administre sous forme de

perfusions hebdomadaires au sein d'un établissement hospitalier. Des analyses de sang sont effectuées toutes les semaines à l'hôpital et des examens plus spécialisés (fonction et force musculaire, etc.) moins fréquemment. Se rendre à l'hôpital chaque semaine peut s'avérer difficile pour un grand nombre de patients et Dynacure fait son possible pour limiter les désagréments.

En quoi consiste la technologie antisens ?

La technologie antisens vise à lier un médicament synthétique à un ARN messager spécifique qui joue un rôle dans une maladie particulière afin d'arrêter la production de protéines indésirables. Pour la myopathie myotubulaire liée au chromosome X (XLCNM) et la myopathie autosomique dominante (ADCNM), l'OAS a été créé en vue de diminuer la quantité de la protéine dite dynamine 2, qui est trop abondante ou trop active. Les oligonucléotides antisens sont de courtes chaînes de nucléotides (portions d'ADN) chimiquement modifiées. Ils se lient aux portions de l'ARN messager qui produisent les protéines responsables d'une maladie particulière. Dans de nombreux cas, lorsque l'OAS ou le médicament antisens se lie au mRNA spécifique, cela aboutit à une dégradation du mRNA, ce qui signifie qu'il n'est plus capable de produire la protéine visée ou indésirable. Par conséquent, la quantité totale de la protéine visée dans la cellule diminue.

Le DYN101 est un oligonucléotide antisens et les traitements par ces types de médicaments ont été associés à certains effets indésirables. Que fera Dynacure pour éviter cela ?

Il existe déjà plusieurs traitements homologués qui utilisent des OAS, en particulier pour des maladies génétiques rares. Notre collaborateur, Ionis Pharmaceuticals, est un développeur de pointe d'OAS qui dispose d'une grande expérience et qui a amélioré la technologie en vue de diminuer ces problèmes de sécurité. Des effets indésirables ont été observés avec les précédentes versions des OAS et Dynacure a travaillé en collaboration avec Ionis pour atténuer ces effets indésirables. En outre, les patients qui participent aux études cliniques feront l'objet d'un suivi attentif pour les éventuels effets indésirables, y compris des prises de sang pour des analyses de laboratoire, et on surveillera tout particulièrement les effets indésirables qui ont été observés avec d'autres OAS.

Ces précautions de sécurité comprendront une surveillance attentive des éventuels effets sur les tests des fonctions hépatique et rénale, ainsi que des éventuels effets néfastes sur les plaquettes, qui jouent un rôle important dans la coagulation du sang (la capacité de former des caillots de sang pour mettre fin à un saignement). L'expérience avec d'autres OAS a permis le développement de méthodes efficaces pour la prise en charge des patients présentant ces types d'effets indésirables, qui ont été intégrées dans le protocole de l'étude clinique de Dynacure avec l'assistance d'Ionis, un leader du développement de traitements utilisant des OAS.

Dynacure peut-il débiter plus rapidement une étude pédiatrique ?

Nous sommes conscients du besoin urgent de disposer d'un traitement sûr et efficace pour le plus grand nombre possible de patients, et cela le plus rapidement possible. Nous avons évalué de nombreux scénarios différents pour déterminer ce que nous pensons être la voie la plus sûre et la plus rapide pour tous les patients, y compris les nourrissons et les enfants. Lorsque la sécurité aura été établie et qu'une dose potentiellement efficace aura été sélectionnée et sous réserve de l'approbation des organes de

réglementation compétents, nous comptons débiter des essais cliniques chez des nourrissons et des enfants de tout âge, tant pour la XLCNM que pour l'ADCNM.

Y aura-t-il un programme d'accès étendu ?

L'accès étendu est la possibilité pour un patient souffrant d'une pathologie représentant une menace immédiate pour le pronostic vital ou d'une maladie grave d'avoir accès à un traitement expérimental en dehors du cadre des essais cliniques. Comme nous venons tout juste de commencer notre première étude clinique de phase 1/2, il nous reste beaucoup à apprendre sur la sécurité et l'efficacité du DYN101 et le meilleur moyen d'y parvenir est de recourir à des essais cliniques. Il ne nous est pas possible de débiter un programme d'accès étendu à l'heure actuelle, d'autant plus que l'on ne dispose encore d'aucune preuve indiquant que le produit candidat est efficace.

Quand peut-on espérer recevoir des informations supplémentaires de la part de Dynacure ?

Nous comptons annoncer publiquement les étapes ou événements majeurs.

GLOSSAIRE

XLCNM : Myopathie centronucléaire liée au chromosome X ou myopathie myotubulaire liée au chromosome X ou mutation MTM1

ADCNM : Myopathie centronucléaire autosomique dominante ou mutation DNM2

OAS : Oligonucléotide antisens - molécule synthétique imitant l'ADN ou l'ARN qui se lie au mRNA pour l'empêcher de produire une protéine anormale. Les maladies pour lesquelles une technologie antisens est actuellement homologuée sont notamment l'hypercholestérolémie familiale (une maladie héréditaire associée à des taux de cholestérol extrêmement élevés), certaines graves infections virales de l'œil, la dégénérescence maculaire (qui provoque une cécité).

MCN : Myopathies centronucléaires

ADN : Acide désoxyribonucléique. L'ADN est présent dans chacune des cellules de l'organisme et est responsable de toutes les fonctions des cellules qui constituent un organisme vivant. Des modifications de l'ADN ou mutations peuvent entraîner des anomalies des protéines qui interviennent dans les fonctions normales d'une cellule.

In vitro : Expérimentation réalisée via des tests de laboratoire plutôt que sur un animal vivant ou un être humain.

Mutation : Modification de la structure d'un gène faisant partie de l'ADN. Une mutation peut être héritée d'un parent ou survenir spontanément.

Pharmacocinétique : Incorporation d'une substance dans l'organisme et son élimination subséquente de l'organisme. Lors de l'étude d'un médicament, la pharmacocinétique comprend la mesure la quantité de médicament absorbée par l'organisme, de sa concentrations dans le sang ou dans d'autres tissus et du temps qu'il lui faut pour être éliminé de l'organisme.

ARN messenger ou mRNA : Acide ribonucléique messenger qui traduit les informations de l'ADN en une protéine. Par exemple, le gène MTM-1 présente une mutation de son ADN. L'ARN messenger traduit cette modification du gène MTM en une protéine anormale (une enzyme anormale) qui mène ensuite à la forme liée au chromosome X de la MCN.

Dégradation du mRNA : Modification de la structure du mRNA qui l'empêche de fonctionner correctement. Cela implique généralement que le mRNA ne produit plus la protéine correspondante.

Perfusion IV : Injection d'une substance liquide dans une veine