

**Gentile comunità di pazienti CNM,**

Siamo lieti di condividere con voi alcuni dei nostri recenti progressi sul nostro programma UNITE-CNM, una sperimentazione clinica di Fase 1/2 progettata per valutare la sicurezza e la tollerabilità di DYN101. Alla fine di questo documento abbiamo incluso anche un breve Q&A per rispondere alle domande che abbiamo ricevuto da voi. Faremo del nostro meglio per tenervi informati e rispondere alle vostre domande nei mesi a venire.

Condividiamo il vostro obiettivo di avere una terapia disponibile per il maggior numero possibile di pazienti il più rapidamente possibile e vi siamo grati per il vostro impegno con noi. Se avete ulteriori domande o feedback, vi preghiamo di inviarli a [patients@dynacure.com](mailto:patients@dynacure.com).

- Dynacure ha iniziato lo sviluppo clinico del nostro prodotto sperimentale candidato DYN101 con una sperimentazione clinica di Fase 1/2 nel primo trimestre del 2020, chiamata UNITE-CNM. L'obiettivo della sperimentazione è di comprendere la sicurezza e la tollerabilità di DYN101 in pazienti di età pari o superiore a 16 anni, con miopia miotubolare X-linked, o XLCNM (*mutazione del gene MTM1*), o CNM autosomica dominante, o ADCNM (*mutazione del gene DNM2*). In una sperimentazione di "Fase 1/2", è possibile somministrare il farmaco ai pazienti a cui è stata diagnosticata la malattia, il che differisce da uno studio di "Fase 1" in cui solo i volontari sani ricevono un farmaco sperimentale.
- UNITE-CNM è attualmente in corso nei seguenti paesi europei: Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Regno Unito e Paesi Bassi. In questo momento non abbiamo ulteriori località confermate, tuttavia si stanno prendendo in considerazione altri centri e aree geografiche.
- Il nostro obiettivo finale è quello di studiare DYN101 in tutte le fasce d'età. Se i risultati della sperimentazione clinica di fase 1/2 dovessero essere incoraggianti, abbiamo in programma di effettuare ulteriori sperimentazioni cliniche, compreso uno studio pediatrico. Finché non avremo più dati su DYN101 e l'approvazione normativa, non potremo avviare uno studio pediatrico.
- Dobbiamo seguire le rigorose linee guida stabilite in questa fase di ricerca e siamo obbligati a seguire le norme di notifica come parte del processo di studio. Pertanto, non possiamo condividere con voi gli aggiornamenti incrementali sui pazienti o sui nostri progressi. Se durante la sperimentazione si verifica un evento importante, lo condivideremo con la comunità quando ne saremo in grado.

## **Domande frequenti relative a DYN101 e allo studio UNITE-CNM**

### **Che cos'è DYN101?**

DYN101 è un oligonucleotide antisense (ASO). È studiato per diminuire l'espressione di una proteina, chiamata dinamina 2, presente a livelli elevati nei pazienti con mutazioni MTM1 e che si pensa sia eccessivamente attiva in pazienti con mutazioni DNM2 (ADCNM). Studi preclinici di DYN101 su modelli murini di questi due tipi di CNM hanno indicato che questo può essere un approccio terapeutico promettente, motivo per cui stiamo sviluppando il prodotto candidato nei pazienti con queste mutazioni. Ci sono pazienti con altre mutazioni della CNM che al momento non sono incluse nel nostro programma di sviluppo clinico.

Una spiegazione più dettagliata della tecnologia ASO è contenuta più avanti in questo documento.

### **Cos'è lo Studio UNITE-CNM?**

Lo studio UNITE-CNM è una sperimentazione clinica multicentrica a dosaggio crescente di Fase 1/2 per valutare il nostro prodotto sperimentale candidato DYN101. Abbiamo in programma di studiare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica (come l'organismo distribuisce ed elimina il farmaco) e l'efficacia preliminare di DYN101. La sperimentazione prevede l'arruolamento di circa 18 pazienti di età pari o superiore ai 16 anni affetti da miopatia miotubolare X-linked (XLCNM) o CNM autosomica dominante (ADCNM), colpiti dalla malattia in modo lieve-moderato. I pazienti arruolati avranno un periodo di inserimento o saranno trasferiti da uno studio in corso senza alcun trattamento, che comprende 60 pazienti affetti da XLCNM o ADCNM. Lo studio clinico di Fase 1/2 si concentrerà principalmente sulla sicurezza e sulla tollerabilità per trovare la dose di DYN101 da utilizzare per studi clinici più avanzati. Dopo 12 settimane di trattamento, abbiamo in programma di esaminare altre valutazioni come la funzione muscolare, la funzione respiratoria e la forza muscolare.

### **Cosa succede dopo il completamento di questo studio iniziale?**

Dopo aver completato lo studio UNITE-CNM, valuteremo i dati. Supponendo che i dati siano incoraggianti, subordinatamente all'approvazione normativa, prevediamo di avviare la Fase 2/3 di sperimentazione clinica per tutte le età dopo il completamento di UNITE-CNM e della sperimentazione pediatrica.

### **Perché Dynacure nelle prime sperimentazioni include solo pazienti con malattia di grado lieve-moderato?**

Riteniamo che anche una classificazione "lieve" della disabilità può essere considerata una disabilità molto importante per il paziente e/o per chi lo assiste. La definizione "da lieve a moderato" è attualmente utilizzata in ambito medico per classificare il grado di disabilità di cui soffrono i pazienti con malattie neuromuscolari. Abbiamo scelto di utilizzare la terminologia medica e di includere nella prima sperimentazione pazienti "colpiti in modo lieve-moderato" di almeno 16 anni di età per i seguenti motivi:

- I test disponibili per valutare il beneficio di una terapia nei pazienti con malattia di grado da lieve a moderato, sono molto più numerosi rispetto a quelli utilizzabili per pazienti colpiti in modo più grave.

- È necessario che i partecipanti alla sperimentazione abbiano sufficiente massa muscolare residua per consentire le ripetute biopsie muscolari richieste dalla sperimentazione.

- I pazienti che sono ancora in grado di compiere qualche passo hanno potenzialmente alcuni muscoli che possono ancora essere recuperati rapidamente con il trattamento. Questo è un assunto che deve essere ancora confermato dal nostro programma di sviluppo clinico.

- I pazienti gravi sono definiti dal punto di vista medico come pazienti che richiedono 24 ore di supporto respiratorio invasivo e non sono in grado di camminare. Il loro stato di salute è spesso estremamente fragile e sarebbe difficile farli partecipare alle prime sperimentazioni in cui vengono effettuati molti test che potrebbero rappresentare un rischio per loro.

### **Quali sono gli obiettivi della sperimentazione clinica di fase 1/2 (UNITE-CNM)?**

Studieremo:

- la farmacocinetica di DYN101: come il corpo distribuisce ed elimina il farmaco.
- la misura in cui DYN101 è disponibile nel tessuto muscolare.
- il dosaggio corretto per l'ulteriore sviluppo in modo che sia ben tollerato e prevedibilmente abbia benefici per i pazienti.
- Se si trova il dosaggio corretto, dimostrare se e in quale misura è evidente l'effetto positivo sui segni e sui sintomi della malattia.
- Valutare la potenziale efficacia in termini di forza e funzione muscolare, miglioramenti nella respirazione, nella deglutizione, nella capacità di parlare e in altre problematiche quotidiane che incidono sulla vita dei pazienti.

Se vediamo risultati positivi, i dati che raccogliamo ci aiuteranno a progettare una Fase 3 o uno studio cardine finalizzato a mostrare i benefici, che è il passo successivo nella potenziale approvazione del trattamento.

### **Come sta procedendo l'arruolamento allo studio UNITE-CNM?**

Ogni centro di sperimentazione clinica partecipante inizierà (o ha iniziato) l'arruolamento dei pazienti in tempi diversi, in base alle normative e ai requisiti locali. Possiamo confermare che ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose. Vi invitiamo a rimanere in contatto con il vostro medico curante se siete interessati a studi attuali o futuri.

### **Se non esiste un centro di sperimentazione per l'arruolamento nel mio paese, posso lasciare il mio paese e arruolarmi in un centro di sperimentazione partecipante?**

I pazienti possono contattare il proprio medico curante per vedere se possono essere inclusi. I partecipanti saranno selezionati dagli sperimentatori clinici secondo criteri rigorosi, non da Dynacure né dalle organizzazioni di tutela dei pazienti. I centri partecipanti sono pubblicati su [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. La sperimentazione clinica di fase 1/2 richiede che i pazienti si rechino presso il centro di sperimentazione ogni settimana per almeno 6 mesi e Dynacure non sarà in grado di coprire i costi necessari per il trasloco per consentire la loro partecipazione.

**Quanti pazienti saranno inclusi e come ci si qualifica per la partecipazione?**

La sperimentazione prevede l'inclusione di 18 pazienti di età pari o superiore a 16 anni. Abbiamo in programma di arruolare 9 pazienti con una mutazione MTM1 e 9 pazienti con una mutazione DNM2. I pazienti devono essere sintomatici, preferibilmente essere in grado di compiere qualche passo e avere una malattia da lieve a moderata. La sperimentazione richiederà visite settimanali e i costi di viaggio e le spese saranno coperti da Dynacure. Tuttavia, non saremo in grado di coprire le spese di trasloco. Tutti i criteri di idoneità sono riportati nel registro delle sperimentazioni cliniche:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033159?term=Unite-CNM&draw=2&rank=1>

**Se io/il mio familiare non viene accettato nello studio UNITE-CNM, potrebbero esserci altre sperimentazioni in futuro?**

Sì, ci possono essere ulteriori opportunità di partecipare a uno studio clinico - sia per i pazienti pediatrici che per quelli più gravemente colpiti - ma noi ci concentriamo prima di tutto sullo studio UNITE-CNM. Se i dati sono incoraggianti, abbiamo intenzione di lavorare il più rapidamente possibile per intraprendere ulteriori sperimentazioni per bambini di tutte le età, così come per gli adulti.

**Cos'è lo studio sulla CNM senza alcun trattamento?**

Lo studio senza trattamento (NHS) è uno studio iniziato nel 2016 ed è un elemento cruciale per la comprensione e lo studio della CNM nel mondo. L'obiettivo dello studio è quello di comprendere il percorso dei pazienti (come si stanno comportando nel tempo per quanto riguarda la deambulazione, la forza muscolare, la respirazione, così come l'impatto sulla loro vita e su quella di chi li assiste). Questo è importante perché ogni bambino o adulto ha un percorso diverso nel tempo: alcuni pazienti hanno una rapida progressione della debolezza muscolare, difficoltà respiratorie, ecc. e crediamo che conoscere il loro decorso in un lungo periodo di tempo aiuterà a dimostrare se DYN101 (o qualsiasi altra terapia in fase di sviluppo) può o meno migliorare il decorso della malattia negli studi clinici.

**Devo essere arruolato nello studio senza trattamento (NHS) per partecipare alla sperimentazione UNITE-CNM?**

Le sperimentazioni cliniche con DYN101 dovranno fornire solide prove che il trattamento è utile per i bambini e gli adulti. Ciò che è stato finora appreso dallo studio NHS è che i pazienti seguono un decorso o un percorso relativamente costante, alcuni peggiorano lentamente, altri sono stabili, altri quasi normali, e che il decorso di ogni paziente può essere molto diverso. Si prevede di dare priorità agli adulti e ai bambini che hanno partecipato allo studio senza trattamento in quanto ciò permetterà di capire meglio se DYN101 ha o meno un impatto benefico sul singolo paziente rispetto a quanto avveniva prima del trattamento. Più lungo è il percorso prima del trattamento, migliore è la comprensione dell'individuo e il possibile effetto del trattamento con DYN101. Esiste tuttavia la possibilità di essere inclusi in studi futuri anche se Lei o Suo figlio non ha partecipato allo studio senza trattamento: Lei o Suo figlio dovrebbe sottoporsi a un periodo di test di diversi mesi per stabilire il decorso della malattia prima di essere valutato per l'eventuale inclusione nello studio.

**Perché Dynacure inizia la sperimentazione in pazienti adulti?**

Il nostro obiettivo è quello di sviluppare DYN101 per il trattamento di neonati, bambini e adulti con XLCNM e ADCNM di tutte le età. Tuttavia, in linea di massima, le nuove terapie dovrebbero essere testate sugli adulti per stabilire la sicurezza e la potenziale efficacia prima della somministrazione a bambini e ragazzi. Esistono eccezioni se la malattia si presenta solo nei bambini o se i risultati negli adulti non fossero utili per la popolazione pediatrica. Una volta stabilita la sicurezza e selezionata una dose potenzialmente efficace, e subordinatamente all'approvazione normativa, Dynacure intende avviare le sperimentazioni cliniche nei neonati e nei bambini di tutte le età con la massima rapidità possibile, oltre che in parallelo al proseguimento del programma di sviluppo clinico negli adulti.

**Chi determina quali pazienti sono accettati nello studio UNITE-CNM?**

I pazienti sono selezionati dai medici dei centri di sperimentazione clinica partecipanti, non da Dynacure né da organizzazioni di tutela dei pazienti. Se ritiene che Lei o Suo figlio possa essere idoneo, il passo successivo più appropriato è quello di chiedere al Suo medico curante di contattare un centro di sperimentazione clinica.

**Perché Dynacure sta sviluppando DYN101 quando ci sono altri programmi terapeutici in sviluppo?**

Il nostro obiettivo è studiare DYN101 in tutti i pazienti con XLCNM e ADCNM di tutte le età. Ogni esperienza di studio contribuirà ad aumentare la nostra comprensione della CNM, ed è importante essere consapevoli del fatto che non tutti i programmi possono portare a una terapia approvata. Come voi, anche noi vorremmo vedere il maggior numero possibile di opzioni di trattamento disponibili per la comunità di pazienti CNM.

**Cosa devo fare se io o un mio familiare vogliamo essere inclusi in uno studio clinico?**

In primo luogo, dovrà verificare con il Suo medico se Lei o il Suo familiare sembrano soddisfare o meno i requisiti per l'inclusione nella sperimentazione. DYN101 viene somministrato come infusione settimanale in ospedale. Gli esami del sangue vengono effettuati ogni settimana in ospedale, mentre gli esami più approfonditi (funzione e forza muscolare, ecc.) sono meno frequenti. Andare in ospedale ogni settimana può essere una sfida per molti pazienti e Dynacure sta facendo del suo meglio per ridurre al minimo i disagi.

**Che cos'è la tecnologia ASO?**

La tecnologia antisense mira a legare un farmaco sintetico a uno specifico mRNA coinvolto in una particolare malattia e a interrompere la produzione di proteine indesiderate. Per la miopatia miotubolare X-linked (XLCNM) o CNM autosomica dominante (ADCNM), l'ASO viene creato per diminuire la quantità di proteina dinamina-2 che è troppo elevata o troppo attiva. Gli oligonucleotidi antisense sono brevi filamenti di nucleotidi modificati chimicamente (parti di DNA). Si legano a parti dell'RNA messaggero che producono proteine e che determinano una particolare malattia. In molti casi, quando l'ASO o il farmaco antisense si legano allo specifico mRNA, ne deriva una degradazione del mRNA e ciò significa che la proteina target o indesiderata non può più essere prodotta. Pertanto, la quantità complessiva di proteina target nella cellula sarà ridotta.

**DYN101 è un ASO e i trattamenti con questi tipi di farmaci sono stati associati ad alcuni effetti indesiderati. Che cosa farà Dynacure per prevenirli?**

Esistono già diverse terapie approvate che fanno uso di ASO, in particolare per malattie genetiche rare. Il nostro collaboratore, Ionis Pharmaceuticals, è un produttore leader di ASO con grande esperienza che ha migliorato la tecnologia per ridurre questi problemi di sicurezza. Con precedenti versioni di ASO sono stati osservati effetti indesiderati e Dynacure collabora con Ionis per ridurli. Inoltre, i pazienti delle sperimentazioni cliniche saranno attentamente monitorati per eventuali effetti indesiderati, compresi i prelievi di sangue per i test di laboratorio, con particolare attenzione agli effetti collaterali che sono stati osservati con altri ASO.

Queste precauzioni di sicurezza includeranno un attento monitoraggio di qualsiasi effetto sui test epatici e renali, così come qualsiasi effetto negativo sulle piastrine che sono importanti per la coagulazione del sangue (per formare coaguli di sangue e fermare emorragie). L'esperienza con altri ASO ha permesso lo sviluppo di buoni metodi per gestire i pazienti con questi effetti indesiderati che sono stati inclusi nei protocolli di sperimentazione clinica di Dynacure con l'assistenza di Ionis, leader nello sviluppo di terapie che utilizzano gli ASO.

**Dynacure può avviare uno studio pediatrico più rapidamente?**

Comprendiamo l'urgente necessità di avere a disposizione una terapia sicura ed efficace per il maggior numero di pazienti il più presto possibile. Abbiamo valutato molti scenari diversi e abbiamo infine optato per quello che noi riteniamo essere il percorso più sicuro e rapido per tutti i pazienti, inclusi bambini e ragazzi. Una volta stabilita la sicurezza e un dosaggio possibilmente efficace, subordinatamente all'approvazione normativa, intendiamo avviare immediatamente sperimentazioni cliniche su bambini e ragazzi di tutte le età, oltre che su adulti, sia per XLCNM che per ADCNM.

**Ci sarà un programma di accesso allargato?**

L'accesso allargato è un percorso potenziale per un paziente con una condizione immediatamente pericolosa per la vita o una malattia grave per ottenere l'accesso a una terapia sperimentale per un trattamento al di fuori delle sperimentazioni cliniche. Avendo appena iniziato il nostro primo studio clinico di Fase 1/2, abbiamo ancora molto da imparare sulla sicurezza e sull'efficacia di DYN101 e il modo migliore per farlo è attraverso le sperimentazioni cliniche. Non possiamo avviare un programma di accesso allargato in questo momento, tanto più che non esiste ancora alcuna prova che il prodotto candidato sia efficace.

**Quando riceveremo altre notizie da Dynacure?**

Abbiamo in programma di annunciare pubblicamente le pietre miliari o gli eventi più importanti.

**GLOSSARIO**

XLCNM: Miopatia centronucleare X-linked, miopatia miotubolare o mutazione MTM1

ADCNM: Miopatia centronucleare autosomica dominante o mutazione DNM2

ASO: Oligonucleotide antisense. Si tratta di una molecola sintetica che assomiglia al DNA o al RNA che si lega al mRNA inducendolo a interrompere la produzione di una proteina anomala. Tra le malattie nelle

quali attualmente è approvato il trattamento con tecnologia ASO sono comprese l'ipercolesterolemia famigliare (una malattia ereditaria con livelli di colesterolo estremamente alti), gravi infezioni virali dell'occhio, degenerazione maculare (che causa cecità).

CNM: Miopatie centronucleari

DNA: Acido desossiribonucleico. Il DNA è presente in ogni cellula dell'organismo ed è responsabile di tutte le funzioni delle cellule che costituiscono l'organismo. Le alterazioni del DNA, o mutazioni, possono causare anomalie delle proteine coinvolte nella normale funzione cellulare.

In vitro: Sperimentazione eseguita in provetta invece che su un animale vivo o sull'uomo.

Mutazione: Alterazione della struttura di un gene che fa parte del DNA. Una mutazione può essere ereditata da un genitore o può comparire spontaneamente.

Farmacocinetica: L'assorbimento di una sostanza nell'organismo e la sua successiva eliminazione. Durante lo studio di un farmaco, la farmacocinetica include la misura in cui il farmaco viene assorbito dall'organismo, le sue concentrazioni nel sangue o in altri tessuti e il tempo necessario per eliminarlo dall'organismo.

RNA messaggero o mRNA: L'acido ribonucleico messaggero è un tipo di RNA che codifica e porta informazioni durante la trascrizione dal DNA ai siti della sintesi proteica, per essere sottoposto alla traduzione. Per esempio, il gene MTM-1 ha una mutazione del DNA. L'mRNA traduce l'alterazione nel gene MTM in una proteina anomala (un enzima anomalo) che porta alla forma X-linked della CNM.

Degradazione del mRNA: Alterazione nella struttura del mRNA che gli impedisce di funzionare correttamente. Di norma significa che l'informazione genetica contenuta nel mRNA non viene convertita in proteine.

Infusioni EV: Iniezione in vena di una sostanza liquida