

## Til CNM-patienterne

Følgende er en opdatering af vores arbejde inden for myotubulære og centronukleære myopater, herunder vores UNITE-CNM-program, et klinisk fase 1/2-forsøg, som skal bruges til at undersøge sikkerheden og tolerabiliteten af DYN101. Vi har også indsat et lille afsnit med spørgsmål og svar sidst i dette dokument til de spørgsmål, vi har fået fra jer. Vi vil gøres vores bedste for at holde jer informeret og besvare spørgsmål i de kommende måneder.

Vi har et fælles mål om at kunne stille en behandling til rådighed for så mange patienter som muligt og så hurtigt som muligt, og vi er taknemlige for jeres engagement i sagen. Hvis I har flere spørgsmål eller feedback, så send dem gerne til [patients@dynacure.com](mailto:patients@dynacure.com).

- I 2020 begyndte Dynacure den kliniske udvikling af vores forsøgsproduktkandidat DYN101 med et klinisk fase 1/2-forsøg kaldet for UNITE-CNM. Målet med forsøget er at få mere viden om sikkerheden og tolerabiliteten af DYN101 hos patienter i alderen 16 år og derover med X-bunden myotubulær myopati, eller XLMTM, eller autosomal dominant CNM, eller ADCNM (*mutation i DNM2-genet*). I et "fase 1/2-forsøg" kan patienter, som har fået diagnosticeret sygdommen, blive behandlet til forskel fra et "fase 1-forsøg", hvor kun raske frivillige får et forsøgslægemiddel.
- UNITE-CNM kører aktuelt i følgende lande: Belgien, Danmark, Frankrig, Tyskland, Storbritannien og Holland.
- Det er vores mål, at vi i sidste ende kan studere DYN101 i alle aldersgrupper. Hvis resultaterne af det kliniske fase 1/2-forsøg viser sig at være lovende, har vi planer om at foretage flere kliniske forsøg, blandt andet et pædiatrisk studie. Vi forventer, at vi har de første data fra UNITE-CNM tidligst i andet halvår af 2022. Hvis disse data ser lovende ud, vil vi starte et forsøg med pædiatriske patienter.
- Vi kan ikke starte noget pædiatrisk forsøg, før vi har fået flere data vedrørende DYN101 og en klinisk plan hos myndighederne. Der findes ikke yderligere detaljer, heller ikke om potentielle placeringer af forsøgscentre.
- Vi er nødt til at følge de strikse retningslinjer, som er fastlagt for denne forskningsfase, og vi er forpligtede til at følge reglerne for rapportering som en del af forsøgsprocessen. Derfor kan vi ikke give jer opdateringer hen ad vejen om patienterne eller vores fremskridt. Hvis der opstår en væsentlig begivenhed under forsøget, vil vi informere om det, når vi kan.

## Almindelige spørgsmål vedrørende DYN101 og UNITE-CNM-forsøget

### Hvad er DYN101?

DYN101 er et antisense-oligonukleotid (ASO). Det er udviklet til at reducere ekspansionen af et protein, der kaldes for dynamin-2, som er forhøjet hos patienter med MTM1-mutationer og menes at være for aktivt hos patienter med DNMT2-mutationer (ADCNM). Prækliniske studier af DYN101 har vist, at dette kan være lovende behandlingstilgang. Det er derfor, vi udvikler produktkandidaten hos patienter med disse mutationer. Der findes patienter med andre CNM-mutationer, som aktuelt ikke er inkluderet i vores kliniske udviklingsprogram.

En mere omfattende forklaring af ASO-teknologien gives senere i dette dokument.

### Hvad er UNITE-CNM-forsøget?

UNITE-CNM-forsøget er et klinisk fase 1/2-forsøg med stigende doser til evaluering af vores forsøgsproduktkandidat DYN101. Vi planlægger at undersøge sikkerheden, tolerabiliteten, farmakokinetikken (hvordan, kroppen fordeler og eliminerer lægemidlet) og den foreløbige effekt af DYN101. I forsøget forventes der at deltage cirka 18 patienter i alderen 16 år og derover med X-bunden myotubulær myopati (XLMTM) eller autosomal dominant CNM (ADCNM), som er let til moderat ramte. De inkluderede patienter vil få en indkøringsperiode eller blive flyttet fra et igangværende "natural history study", hvor der deltog 60 patienter med XLMTM eller ADCNM. Det kliniske fase 1/2-forsøg vil primært fokusere på sikkerheden og tolerabiliteten for at finde den dosis af DYN101, som skal bruges til længere fremskredne kliniske forsøg. Vi vil også udforske andre målinger, for eksempel af muskelfunktion, respiratorisk funktion og muskelstyrke.

### Vil der blive rekrutteret patienter i USA?

Det har været vores mål at rekruttere og gennemføre dette forsøg så hurtigt, som vi kan – uanset geografi og med de deltagende patienters sikkerhed som højeste prioritet. Selvom forsøget stadig er i gang, har vi allerede nu fundet tilstrækkeligt med patienter i Europa, der kan deltage, til at vi senere kan gennemføre dette forsøg. Det gælder også, selvom der er patienter, som udelukkes ved screeningen. Selvom vi gerne vil være imødekommende over for patienter, der venter i USA, kan vi faktisk forsinke den kliniske udvikling med flere måneder, hvis vi udsætter rekrutteringen for at sikre, at bare én patient i USA kan deltage. På dette tidspunkt forventes der derfor ikke at blive rekrutteret patienter i USA til dette første forsøg. Vi forventer, at vi har de første data fra UNITE-CNM tidligst i andet halvår af 2022. Når vi har fået disse interimdata, vil vi kunne redegøre for de næste skridt i dette program.

### Hvor langt er man nået med UNITE-CNM-forsøget?

Vi skal følge de vedtagne forsøgsprotokoller hvad angår kommunikation, så der er grænser for, hvad vi kan videregive. Hvis der er en vigtig milepæl at fortælle om, vil vi være proaktive i vores kommunikation ved at udsende pressemeddelelser og kontakte lederne af patientforeningerne.

### Hvilken betydning har patienters dødsfald og den kliniske afbrydelse af genterapiforsøget haft på UNITE-CNM-forsøget?

De fire børns død i genterapiforsøget er aldeles tragisk og har berørt os alle. Det er vores fælles ansvar at lære så meget som muligt af disse oplevelser, så vi kan forbedre vores arbejde og styrke sikkerheden for vores patienter. DYN101 er ikke en genterapi. Det er et antisense-oligonukleotid (ASO). ASO har til

formål at binde et syntetisk lægemiddel til en bestemt meddeler-RNA, som er involveret i en bestemt sygdom, og at forhindre, at der produceres uønskede proteiner. Selvom vores fremgangsmåde er en anden end ved erstatningen af et gen, har vi alligevel truffet foranstaltninger til øget overvågning af patienternes leverparametre efter dosering. Derudover forløber dosisforhøjelserne meget langsomt, og vi har tilføjet eksperter i leverfunktionen blandt vores rådgivere. Hvis en forsøgsdeltager har flere spørgsmål, er det deltagerens forsøgsinvestigator, der skal kontaktes.

### **Hvad sker der, når dette indledende forsøg er afsluttet?**

Når UNITE-CNM-forsøget er afsluttet, vil vi vurdere dataene. Under forudsætning af, at dataene er bekræftende og på betingelse af myndighedernes godkendelse, har vi planer om at iværksætte kliniske fase 2/3-forsøg for alle aldre.

### **Hvorfor inkluderer Dynacure kun patienter med let til moderat sygdom i de første forsøg?**

Vi har forståelse for, at selv klassifikationen "let" af patienten og/eller patientens plejer kan blive opfattet som en meget alvorligt funktionsnedsættelse. Betegnelsen "let til moderat" bruges i dag af lægefagligt personale til at klassificere den grad af funktionsnedsættelse, som patienter med neuromuskulær sygdom har. Vi har valgt at bruge den medicinske terminologi og at inkludere patienter, som er "let til moderat ramte" og 16 år eller derover, i det første forsøg af følgende årsager:

- Svært ramte patienter defineres medicinsk som patienter, der har behov for invasiv respiratorisk støtte døgnet rundt, og som ikke kan gå. Deres helbredsstatus er ofte særdeles skrøbelig, og det ville være en udfordring, hvis de skulle deltage i de tidligere forsøg, hvor der udføres masser af tests, som kunne udgøre en risiko for dem.

- Der findes mange flere og flere forskellige typer tests til vurdering af fordelene ved en behandling af patienter med let til moderat sygdom, end der er for patienter med mere svær sygdom.

- Der er brug for forsøgsdeltagere, som har tilstrækkelig resterende muskelmasse til de gentagne muskelbiopsier, der er nødvendige i forsøget.

- Patienter, der endnu kan gå nogle få skridt, har potentielt noget muskelvæv, som stadig kan restituere hurtigere med behandling. Dette er en antagelse, som stadig skal bekræftes gennem vores kliniske udviklingsprogram.

### **Hvad er målene for det kliniske fase 1/2-forsøg (UNITE-CNM)?**

Vi vil undersøge:

- DYN101's farmakokinetik: Hvordan kroppen fordeler og eliminerer lægemidlet.
- i hvor stor grad DYN101 findes i muskelvæv.
- den rigtige dosis, der skal udvikles yderligere, som både tåles godt og forventes at vise 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.
- den potentielle effekt for så vidt angår muskelstyrke og -funktion, forbedringer i vejrtrækning, synkefunktion, taleevne og andre dagligdags problemer, der indvirker på patienternes liv.

Hvis vi får positive resultater, vil de indsamlede data kunne hjælpe os med at designe et fase 3-forsøg eller et pivotalt forsøg, der skal vise fordelene, og det er næste skridt i den potentielle godkendelse af behandlingen.

**Hvis der ikke er noget forsøgscenter i mit land, der rekrutterer deltagere, kan jeg så forlade landet og deltage et andet sted?**

Patienterne kan kontakte deres behandlende læge for at drøfte kriterierne for UNITE-CNM. Deltagerne vil blive udvalgt af de kliniske forsøgsinvestigatorer i henhold til strikse kriterier og ikke af Dynacure eller nogen patientstøtteforeninger. De deltagende forsøgscentre offentliggøres på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) og <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. I det kliniske fase 1/2-forsøg 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 for at kunne deltage.

**Hvor mange patienter rekrutteres der, og hvornår er man egnet til at deltage?**

Det er planlagt, at der inkluderes cirka 18 patienter i alderen 16 år og derover. Patienterne skal være symptomatiske, helst kunne gå nogle få skridt og have let til moderat sygdom. I forsøget er ugentlige besøg påkrævet, og rejser og andre udgifter vil blive dækket af Dynacure. Vi vil dog ikke kunne dække udgifter til flytning. Alle kriterier for egnethed findes i registeret over kliniske forsøg:

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

**Hvis jeg eller min pårørende ikke får lov at deltage i UNITE-CNM-forsøget, vil der så være andre forsøg i fremtiden?**

Ja, der vil muligvis opstå andre muligheder for at deltage i et klinisk forsøg – både for pædiatriske og mere svært ramte voksne patienter – men vi fokuserer i første omgang på UNITE-CNM-forsøget. Hvis dataene er lovende, har vi planer om at arbejde hurtigst muligt på at gennemføre flere forsøg for børn i alle aldre samt voksne.

**Hvad er CNM Natural History Study?**

Natural History Study (NHS) er et forsøg, der startede 2016. Det er et afgørende element af verdens forståelse og studier af CNM. Målet med forsøget er at forstå patienternes forløb (hvordan de klarer sig over tid hvad angår gang, muskelstyrke og vejrtrækning, og hvordan deres og deres plejers liv er påvirkede). Det er vigtigt, fordi hvert eneste barn eller voksne har et forskelligt forløb over tid; nogle patienter oplever hurtig progression af muskelsvækkelse, vejrtrækningsbesvær osv. Vi mener, at viden om disse forløb over længere tid vil kunne vise, om DYN101 i kliniske forsøg (eller et hvilket som helst andet middel under udvikling) kan forbedre sygdommens forløb eller ej.

**Hvorfor starter Dynacure deres forsøg på voksne?**

Det er vores mål at udvikle DYN101 til behandling af spædbørn, børn og voksne med XLMTM samt ADCNM i alle aldre. 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. Når sikkerheden og en eventuelt effektiv dosis er fastlagt, og på betingelse af myndighedernes godkendelse, vil Dynacure starte kliniske forsøg på spædbørn og børn i alle aldre, så hurtigt vi kan, og parallelt dermed fortsætte med et klinisk udviklingsprogram for voksne.

**Hvem bestemmer hvilke patienter, der skal have lov at deltage i UNITE-CNM?**

Patienterne udvælges af lægerne i de deltagende forsøgscentre og ikke af Dynacure eller nogen patientstøtteforeninger. Hvis du mener, at du eller dit barn er egnet til at deltage, vil det bedste næste skridt være at få din eller barnets behandlende læge til at kontakte et klinisk forsøgscenter.

### **Hvad skal jeg gøre, hvis jeg selv eller min pårørende ønsker at deltage i et kliniske forsøg?**

Du skal først og fremmest drøfte det med din behandlende læge, uanset om du eller din pårørende synes at opfylde kravene til at deltage i forsøget. DYN101 gives som en ugentlig infusion på et hospital. Der tages blodprøver hver uge på hospitalet, og mere omfattende tests (muskelfunktion og muskelstyrke osv.) laves knap så hyppigt. Det kan være en udfordring for mange patienter at skulle tage på hospitalet hver uge, og Dynacure tilstræber i videst mulige omfang at minimere besværet.

### **Hvad er ASO-teknologi?**

Antisense-teknologien har til formål at binde et syntetisk lægemiddel til en bestemt meddeler-RNA, som er involveret i en bestemt sygdom, og at forhindre, at uønskede proteiner produceres. Til XLMTM eller ADCNM 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.

### **DYN101 er et ASO, og behandlinger med denne type lægemidler har været forbundet med nogle bivirkninger. 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 afbøde (mindske) disse sikkerhedsproblemer. Der er set bivirkninger af tidligere versioner af ASO'er, og Dynacure har samarbejdet med Ionis for at begrænse de observerede bivirkninger. Desuden vil patienterne i de kliniske forsøg blive overvåget nøje for eventuelle bivirkninger, blandt andet med blodprøvetagning til laboratorieanalyser med særlig fokus på de bivirkninger, der er observeret med andre ASO'er.

Disse sikkerhedsforanstaltninger vil omfatte nøje overvågning af eventuelle virkninger på levertests og nyretests samt eventuelle uheldige virkninger på blodpladerne, som er vigtige for blodets koagulation (dannelse af blodpropper og standsning af blødninger). Erfaringen med andre ASO'er har gjort det muligt at udvikle gode metoder til behandling af patienter med disse bivirkninger. Disse metoder er blevet inkluderet i protokollerne for Dynacures kliniske forsøg med hjælp fra Ionis, som er førende inden for udvikling af behandlinger, hvor der bruges ASO'er.

### **Kan Dynacure starte et pædiatrisk forsøg hurtigere?**

Vi forstår det akutte behov for at finde en sikker og effektiv behandling til så mange patienter som muligt og så hurtigt som muligt. Vi har undersøgt mange forskellige scenarier for at finde det, vi mener er det sikreste og hurtigste forløb for alle patienter, herunder spædbørn og børn. Når sikkerheden er fastlagt, og en eventuelt effektiv dosis er fundet, vil vi starte kliniske forsøg på spædbørn og børn i alle aldre, både for XLMTM og ADCNM, på betingelse af myndighedernes godkendelse.

### **Vil der komme et program med udvidet behandlingsadgang?**

Udvidet behandlingsadgang er en mulig løsning for en patient med en umiddelbart livstruende tilstand eller alvorlig sygdom for at få adgang til et forsøgslægemiddel med behandling uden for et klinisk forsøg. Da vi kun lige er begyndt på vores første kliniske fase 1/2-forsøg, har vi stadig meget at lære om sikkerheden og effekten af DYN101, og den bedste måde at gøre det på er gennem kliniske forsøg. Vi kan ikke begynde på et program med udvidet behandlingsadgang lige nu, især fordi der endnu ikke er nogen beviser for, at produktkandidaten virker.

### Hvornår får vi mere at vide fra Dynacure?

Vi planlægger at offentliggøre vigtige milepæle eller begivenheder.

### ORDLISTE

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

ADCNM: Autosomal dominant centronukleær myopati eller DNM2-mutation

ASO: Antisense-oligonukleotid. Det 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 anvendelse af 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 celles 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

Farmakokinetik: Et stofs optagelse i kroppen og den efterfølgende eliminering af stoffet. Under studier af et lægemiddel viser farmakokinetikken, 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