

**Beste CNM-gemeenschap,**

Hier volgt een update over ons werk op het gebied van myotubulaire en centronucleaire myopathieën, waaronder ons UNITE-CNM-programma, een klinisch fase 1/2-onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van DYN101. Aan het eind van deze brief hebben we ook een korte Q&A toegevoegd om de vragen te beantwoorden die we van jullie hebben ontvangen. We zullen de komende maanden ons best doen om jullie op de hoogte te houden en jullie vragen zo goed mogelijk te beantwoorden.

We hebben, net als jullie, het doel om voor zoveel mogelijk patiënten zo snel mogelijk een behandeling beschikbaar te hebben, en we zijn dankbaar voor jullie betrokkenheid. Heeft u nog andere vragen of opmerkingen? Stuur ze naar [patients@dynacure.com](mailto:patients@dynacure.com).

- In 2020 zijn we bij Dynacure begonnen met de klinische ontwikkeling van ons onderzoeksgeneesmiddel DYN101, met een klinisch fase 1/2-onderzoek genaamd UNITE-CNM. Het doel van het onderzoek is meer te weten te komen over de veiligheid en verdraagbaarheid van DYN101 bij patiënten > 16 jaar met X-gebonden myotubulaire myopathie (XLMTM) of autosomaal dominante CNM (ADCNM, *genmutatie in DNM2*). In een fase 1/2-onderzoek kunnen patiënten die de ziekte hebben het medicijn krijgen. Dit is anders dan een fase 1-onderzoek, waarin alleen gezonde vrijwilligers het onderzoeksgeneesmiddel krijgen.
- UNITE-CNM loopt momenteel in de volgende landen: België, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Verenigd Koninkrijk en Nederland.
- Ons doel is om DYN101 uiteindelijk bij alle leeftijdsgroepen te onderzoeken. Als de resultaten van het fase 1/2-onderzoek bemoedigend zijn, zijn we van plan om verder klinisch onderzoek te doen, waaronder een onderzoek met kinderen. We verwachten de eerste gegevens uit het UNITE-CNM-onderzoek op zijn vroegst in de tweede helft van 2022. Als deze gegevens er veelbelovend uitzien, denken we erover na een onderzoek onder kinderen te starten.
- Totdat we meer weten over DYN101 en met de regelgevende instanties een klinisch plan hebben opgesteld, kunnen we geen onderzoek met kinderen starten. Verdere details zijn nog niet bekend, zoals de mogelijke locaties van onderzoekscentra.
- We moeten de strikte richtlijnen volgen die in deze onderzoeksfase gelden en we zijn verplicht om rapportageregels te volgen als onderdeel van het onderzoeksproces. Daarom mogen we niet alle tussentijdse resultaten van patiënten of onze voortgang met jullie delen. Als er een belangrijke gebeurtenis plaatsvindt tijdens het onderzoek, zullen we dit met de gemeenschap delen als we dat kunnen.

## Veelgestelde vragen over DYN101 en het UNITE-CNM-onderzoek

### Wat is DYN101?

DYN101 is een antisense oligonucleotide (ASO). Het is gemaakt om de aanmaak van een eiwit genaamd dynamine-2 te remmen. Deze aanmaak is verhoogd bij patiënten met MTM1-mutaties en aangenomen wordt dat het eiwit overactief is bij patiënten met DNM2-mutaties (ADCNM). Preklinische onderzoeken met DYN101 hebben laten zien dat deze behandelmethode veelbelovend zou kunnen zijn. Daarom zijn we bezig met de ontwikkeling van het kandidaat-medicijn bij patiënten met deze mutaties. Er zijn patiënten met andere CNM-mutaties die op dit moment niet zijn opgenomen in ons klinische ontwikkelingsprogramma.

Verderop in dit document vindt u een uitgebreidere uitleg van ASO-technologie.

### Wat is het UNITE-CNM-onderzoek?

Het UNITE-CNM-onderzoek is een multicenter fase 1/2-onderzoek met oplopende doses om ons onderzoeksgeneesmiddel DYN101 te testen. We zijn van plan om te kijken naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (hoe het lichaam het medicijn verdeelt en afbreekt) en de voorlopige werkzaamheid van DYN101. Verwacht wordt dat ongeveer 18 patiënten > 16 jaar met lichte tot matige X-gebonden myotubulaire myopathie (XLXNM) of autosomaal dominante CNM (ADCNM) zullen deelnemen aan het onderzoek. Deelnemende patiënten zullen een inlooperperiode krijgen of overstappen van een lopende Natural History Study, waaraan 60 patiënten meededen die XLMTM of ADCNM hebben. Het klinische fase 1/2-onderzoek zal voornamelijk gericht zijn op veiligheid en verdraagbaarheid om de juiste dosis van DYN101 te bepalen, die zal worden gebruikt voor verder klinisch onderzoek. We zullen ook andere zaken beoordelen, zoals spierfunctie, ademhalingsfunctie en spierkracht.

### Worden er patiënten uit de Verenigde Staten opgenomen in het onderzoek?

Ons doel was zo snel mogelijk voldoende deelnemers op te nemen zonder naar geografie te kijken, zodat het onderzoek zo snel mogelijk kan worden afgerond. De veiligheid van de deelnemers staat hierbij voorop. Hoewel het onderzoek nog loopt, hebben we al genoeg deelnemers in Europa gevonden om het onderzoek uiteindelijk af te kunnen maken (ook als daar niet goed gescreende patiënten bij zouden zijn). Natuurlijk zouden we graag patiënten uit de VS een kans geven, maar als we de werving van deelnemers nog langer zouden openhouden zodat ook Amerikaanse patiënten mee kunnen doen – al is het er maar één – kan onze klinische ontwikkeling wel enkele maanden vertraging oplopen. Daarom verwachten we op het moment niet dat er patiënten uit de VS worden opgenomen in dit eerste onderzoek. We verwachten de eerste gegevens uit het UNITE-CNM-onderzoek op zijn vroegst in de tweede helft van 2022. Zodra we deze tussentijdse gegevens hebben, kunnen we meer zeggen over onze volgende stappen in dit programma.

### Hoe ver zijn jullie met het UNITE-CNM-onderzoek?

We moeten de communicatieprotocollen volgen die voor dit soort onderzoeken gelden, dus er zijn grenzen aan wat we kunnen delen. Als een belangrijke mijlpaal wordt bereikt, zullen we dat actief communiceren door middel van een persbericht. Ook zullen we contact opnemen met de voorzitters van verenigingen voor patiëntenbelangen.

### **Hebben de overlijdens van patiënten en de onderbreking van het klinische genterapieonderzoek invloed gehad op het UNITE-CNM-onderzoek?**

Het overlijden van vier kinderen in het genterapieonderzoek is bijzonder tragisch en heeft ons allemaal diep geraakt. We zien het als onze gezamenlijke verantwoordelijkheid zoveel mogelijk van deze ervaringen te leren, en zo ons werk en de veiligheid van onze patiënten te verbeteren. DYN101 is geen genterapie. Het is een antisense oligonucleotide (ASO). ASO heeft als doel een synthetisch geneesmiddel te binden aan een specifiek messenger-RNA dat een rol speelt bij een bepaalde ziekte, en de aanmaak van ongewenste eiwitten tegen te gaan. Hoewel onze methode anders is dan bij de vervanging van een gen, hebben we toch gezorgd voor een betere controle van de leverwaarden van patiënten nadat ze het onderzoeksmiddel hebben gekregen. Daarnaast voeren we dosisverhogingen uiterst langzaam uit en hebben we experts op het gebied van de leverfunctie aan ons team van adviseurs toegevoegd. Een onderzoeksdeelnemer die nog meer vragen heeft, kan zich tot de onderzoeksarts wenden.

### **Wat gebeurt er als dit eerste onderzoek is afgerond?**

Na afronding van het UNITE-CNM-onderzoek zullen we de gegevens beoordelen. Als de resultaten bemoedigend zijn en we toestemming krijgen van de autoriteiten, zijn we van plan klinische fase 2/3-onderzoeken voor alle leeftijden te starten.

### **Waarom neemt Dynacure alleen patiënten met lichte tot matige ziekte op in de eerste onderzoeken?**

We begrijpen dat ook invaliditeit met de classificatie 'licht' als heel ernstig kan worden ervaren door patiënten en/of hun verzorgers. De term 'licht tot matig' wordt in de medische wereld gebruikt om de mate van invaliditeit aan te geven bij patiënten met neuromusculaire ziekte. We hebben ervoor gekozen om patiënten > 16 jaar met 'lichte tot matige ziekte' in het eerste onderzoek op te nemen om de volgende redenen:

- Patiënten met ernstige ziekte hebben volgens de medische definitie 24 uur per dag invasieve beademing nodig en kunnen niet lopen. Hun medische status is vaak extreem kwetsbaar, en het zou niet handig zijn om hen te laten deelnemen aan de eerste onderzoeken, waarbij veel tests worden uitgevoerd die een risico voor hen kunnen vormen.

- Er zijn veel meer en andere typen tests om het voordeel van een behandeling te beoordelen voor patiënten met lichte tot matige ziekte dan voor ernstiger aangedane patiënten.

- We hebben onderzoeksdeelnemers nodig bij wie voldoende spierweefsel over is voor herhaalde spierbiopsieën die voor het onderzoek moeten worden uitgevoerd.

- Patiënten die nog een paar stappen kunnen zetten, hebben mogelijk nog wat spierweefsel dat in staat is met behandeling sneller te herstellen. - Deze aanname moet nog worden bevestigd door ons klinische ontwikkelingsprogramma.

### **Wat zijn de doelen van het klinische fase 1/2-onderzoek (UNITE-CNM)?**

We gaan kijken naar:

- de farmacokinetiek van DYN101: hoe het lichaam het medicijn verdeelt en afbreekt.
- de mate waarin DYN101 beschikbaar is in spierweefsel.
- de juiste dosis voor verdere ontwikkeling die zowel goed wordt verdragen als naar verwachting voordeel oplevert voor patiënten.

- Als de correcte dosis is gevonden, aantonen of en hoe sterk het positieve effect is op de klachten en verschijnselen van de ziekte.
- mogelijke werkzaamheid op het gebied van spierkracht en -functie, verbetering van ademhaling, slikken, spreken en andere problemen die het dagelijks leven van patiënten beïnvloeden.

Als we positieve resultaten zien, kunnen de verzamelde gegevens ons helpen om een fase 3-/centraal onderzoek op te zetten om het positieve effect te bewijzen. Dit is de volgende stap in mogelijke goedkeuring van de behandeling.

### **Als er geen locatie in mijn land is waar ik deel kan nemen, kan ik dan op een deelnemende locatie in het buitenland worden opgenomen in het onderzoek?**

Patiënten kunnen de criteria voor UNITE-CNM met hun behandelend arts bespreken. Deelnemers worden volgens strikte criteria geselecteerd door de klinisch onderzoekers, dus niet door Dynacure of patiëntenverenigingen. De deelnemende locaties zijn gepubliceerd op [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) en <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Voor het fase 1/2-onderzoek is het noodzakelijk dat patiënten ten minste 6 maanden lang elke week naar de onderzoekslocatie komen. Dynacure kan de kosten van een verhuizing om te kunnen deelnemen niet vergoeden.

### **Hoeveel patiënten worden in het onderzoek opgenomen en wanneer komen patiënten in aanmerking voor deelname?**

Het onderzoek zal gedaan worden met ongeveer 18 patiënten > 16 jaar. Patiënten moeten symptomatisch zijn (verschijnselen hebben), bij voorkeur enkele stappen kunnen lopen en de ziekte in lichte tot matige vorm hebben. Voor het onderzoek zijn wekelijkse bezoeken nodig. Reiskosten en onkosten worden vergoed door Dynacure. We kunnen echter geen verhuiskosten vergoeden. Alle criteria om in aanmerking te komen voor het onderzoek staan in het klinisch onderzoeksregister: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033159?term=Unite-CNM&draw=2&rank=1>

### **Als ik/mijn familielid niet word(t) opgenomen in het UNITE-CNM-onderzoek, zijn er dan later nog andere onderzoeken?**

Ja, er kunnen nog andere mogelijkheden zijn om deel te nemen aan een klinisch onderzoek, zowel voor kinderen als voor volwassen patiënten met ernstigere ziekte, maar we richten ons eerst op het UNITE-CNM-onderzoek. Als de resultaten bemoedigend zijn, willen we zo snel mogelijk aanvullende onderzoeken opzetten voor kinderen van alle leeftijden en volwassenen.

### **Wat is de CNM Natural History Study?**

De Natural History Study (NHS, een onderzoek naar het natuurlijke verloop) is in 2016 van start gegaan. Dit onderzoek is een cruciale stap voor wereldwijde kennis over en onderzoek naar CNM. Het doel van het onderzoek is om het ziekteverloop van patiënten te begrijpen op het gebied van lopen, spierkracht, ademen en impact op hun leven en dat van hun verzorgers. Dit is belangrijk omdat ieder kind en iedere volwassene een ander verloop heeft: bij sommige patiënten gaat de spierkracht snel achteruit en wordt ademen snel moeilijker, etc. We denken dat als we meer weten over dit verloop op de lange termijn, we beter in klinische onderzoeken kunnen aantonen of DYN101 (of andere medicijnen die worden ontwikkeld) het ziekteverloop kunnen verbeteren.

### **Waarom start Dynacure de onderzoeken met volwassenen?**

Ons doel is om DYN101 te ontwikkelen voor zowel de behandeling van zuigelingen, jonge kinderen en volwassenen met XLMTM als voor ADCNM-patiënten van alle leeftijden. In principe moeten nieuwe

behandelingen altijd eerst bij volwassenen worden getest op veiligheid en mogelijke werkzaamheid voordat ze worden onderzocht bij kinderen/zuigelingen. Er worden uitzonderingen gemaakt als de ziekte alleen voorkomt bij kinderen of als de resultaten bij volwassenen niet zinvol zouden zijn voor de pediatrie populatie. Zodra veiligheid is aangetoond en een mogelijk werkzame dosis is geselecteerd en goedgekeurd door de autoriteiten, is Dynacure van plan om zo snel mogelijk klinische onderzoeken op te starten met zuigelingen en kinderen van alle leeftijden, en om daarnaast verder te gaan met het klinisch ontwikkelingsprogramma voor volwassenen.

### **Wie bepaalt welke patiënten worden geaccepteerd voor UNITE-CNM?**

Patiënten worden geselecteerd door de artsen van deelnemende klinische onderzoekslocaties; niet door Dynacure of patiëntenverenigingen. Als u denkt dat u of uw kind in aanmerking zou kunnen komen, is de beste volgende stap om uw behandelend arts te vragen contact op te nemen met een klinische onderzoekslocatie.

### **Wat moet ik doen als ik of mijn familielid wil meedoen aan een klinisch onderzoek?**

Als eerste zult u met uw behandelend arts moeten bespreken of u of uw familielid lijkt te voldoen aan de vereisten voor deelname aan het onderzoek. DYN101 wordt wekelijks toegediend via een infuus in een ziekenhuis. Wekelijks worden bloedonderzoeken gedaan in het ziekenhuis, en minder uitgebreide tests (spierfunctie en -kracht, etc.) worden minder vaak uitgevoerd. Voor veel patiënten kan een wekelijks bezoek aan het ziekenhuis lastig zijn. Bij Dynacure doen we ons uiterste best om het ongemak te minimaliseren.

### **Wat is ASO-technologie?**

Antisense-technologie heeft als doel een synthetisch geneesmiddel te binden aan een specifiek messenger-RNA dat een rol speelt bij een bepaalde ziekte en de aanmaak van ongewenste eiwitten tegen te gaan. De ASO die werd ontwikkeld voor XLMTM of ADCNM, richt zich tegen het dynamine-2-eiwit, waarvan te veel wordt aangemaakt of dat te actief is. Antisense oligonucleotiden zijn korte, chemisch gemodificeerde (aangepaste) strengen nucleotiden (onderdelen van DNA). Ze binden aan delen van het messenger-RNA dat eiwitten aanmaakt die tot een bepaalde ziekte leiden. Wanneer de ASO of het antisense-geneesmiddel bindt aan het specifieke mRNA, leidt dit tot degradatie van het mRNA. Dit betekent dat het ongewenste eiwit niet kan worden aangemaakt. Hierdoor wordt de totale hoeveelheid van het specifieke eiwit in de cel kleiner.

### **DYN101 is een ASO en behandelingen met dit type geneesmiddelen zijn in verband gebracht met een aantal bijwerkingen. Wat doet Dynacure om dit te voorkomen?**

Er is al een aantal goedgekeurde behandelingen die gebruikmaken van ASO's, met name voor zeldzame genetische ziekten. Onze partner, Ionis Pharmaceuticals, is toonaangevend op het gebied van de ontwikkeling van ASO's. Zij hebben veel ervaring opgedaan en hebben de technologie verbeterd om deze veiligheidsproblemen te verlichten. Er zijn bijwerkingen waargenomen met eerdere versies van ASO's, en Dynacure heeft met Ionis samengewerkt om de waargenomen bijwerkingen te verzachten. Patiënten in klinische onderzoeken zullen nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen, bijvoorbeeld door bloedafnames voor laboratoriumonderzoek, met speciale aandacht voor de bijwerkingen die bij andere ASO's zijn waargenomen.

Onder deze veiligheidsmaatregelen vallen ook nauwlettende monitoring van effecten op leverfunctietests, nierfunctietests en eventuele ongewenste effecten op bloedplaatjes die belangrijk zijn voor bloedstolling (om bloedstolsels te vormen en bloedingen te stoppen). De ervaring met andere

ASO's heeft de ontwikkeling mogelijk gemaakt van goede methodes om patiënten met deze bijwerkingen te behandelen. Deze methodes zijn onderdeel van de klinische onderzoeksprotocollen van Dynacure, opgesteld in samenwerking met Ionis, dat toonaangevend is op het gebied van de ontwikkeling van behandelingen met ASO's.

### **Kan Dynacure eerder beginnen met een onderzoek voor kinderen?**

We begrijpen de dringende noodzaak van een veilige en werkzame behandeling die zo snel mogelijk voor zoveel mogelijk patiënten beschikbaar is. We hebben een groot aantal verschillende scenario's beoordeeld om te komen tot wat volgens ons de veiligste en snelste route is voor alle patiënten, inclusief zuigelingen en kinderen. Zodra de veiligheid en een mogelijk werkzame dosis zijn vastgesteld, willen we onmiddellijk starten met klinische onderzoeken bij zuigelingen en kinderen van alle leeftijden en volwassenen, zowel met XLMTM als met ADCNM.

### **Komt er een uitgebreid toegangsprogramma?**

Uitgebreide toegang kan een manier zijn om een patiënt met een acuut levensbedreigende aandoening of ernstige ziekte toegang te geven tot een onderzoeksbehandeling buiten de klinische onderzoeken om. Omdat we pas net begonnen zijn met ons eerste klinische fase 1/2-onderzoek, moeten we nog veel leren over de veiligheid en effectiviteit van DYN101. De beste manier hiervoor is door klinisch onderzoek te doen. Op dit moment kunnen we geen uitgebreid toegangsprogramma starten, vooral omdat er nog geen bewijs is gevonden dat het kandidaat-medicijn effectief is.

### **Wanneer horen we meer van Dynacure?**

We zullen belangrijke mijlpalen en gebeurtenissen openbaar maken.

## **VERKLARENDE WOORDENLIJST**

XLCNM: X-gebonden centronucleaire myopathie, of myotubulaire myopathie, of MTM1-mutatie

ADCNM: autosomaal dominante centronucleaire myopathie, of DNM2-mutatie

ASO: antisense oligonucleotide Dit is een synthetisch molecuul dat op DNA of RNA lijkt en dat bindt aan het mRNA zodat het stopt met de aanmaak van een abnormaal eiwit. Aandoeningen waarvoor op dit moment het gebruik van ASO-technologie is goedgekeurd, zijn onder meer familiale hypercholesterolemie (een erfelijke ziekte met extreem hoge cholesterolspiegels), ernstige virusinfecties van de ogen en maculadegeneratie (die tot blindheid leidt).

CNM: centronucleaire myopathie

DNA: desoxyribonucleïnezuur. DNA zit in elke cel van het lichaam; het is verantwoordelijk voor alle functies van de cellen waaruit het lichaam bestaat. Veranderingen in het DNA (mutaties) kunnen leiden tot afwijkingen in de eiwitten die een rol spelen bij het normale functioneren van een cel.

In vitro: onderzoek uitgevoerd in een reageerbuis in plaats van in een levend dier of een levende mens.

Mutatie: verandering in de structuur van een gen. Een gen maakt deel uit van het DNA. Een mutatie kan worden geërfd van een vader of moeder of kan spontaan optreden.

Farmacokinetiek de opname van een stof in het lichaam en de daaropvolgende verwijdering uit het lichaam. Tijdens de onderzoeksfase van een geneesmiddel bestudeert de farmacokinetiek hoeveel van het geneesmiddel door het lichaam wordt opgenomen, wat de geneesmiddelconcentraties zijn in bloed of andere weefsels en hoe lang het duurt voor het uit het lichaam wordt verwijderd.

Messenger-RNA, mRNA of boodschapper-RNA: messenger-RNA (ribonucleïnezuur) dat informatie van DNA omzet in een eiwit. Stel, het MTM1-gen in het DNA heeft een mutatie. mRNA vertaalt de verandering in het MTM-gen vervolgens door een abnormaal eiwit (een abnormaal enzym) aan te maken; dit leidt tot de X-gebonden vorm van CNM.

Degradatie van mRNA: verandering in de structuur van het mRNA zodat het niet goed meer functioneert. Dit betekent doorgaans dat het mRNA geen eiwit meer aanmaakt.

Intraveneuze infusie: injectie in een ader van een vloeibare stof