

Liebe ZNM-Gemeinschaft,

in diesem Schreiben möchten wir Ihnen über unsere aktuelle Arbeit im Bereich der myotubulären und zentronukleären Myopathien berichten, wozu auch unser UNITE-CNM-Programm gehört, eine klinische Studie der Phase I/II zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von DYN101. Weiter unten finden Sie außerdem einen Abschnitt mit Fragen, die wir von Ihnen erhalten haben, sowie unsere Antworten darauf. Wir bemühen uns, Sie auf dem Laufenden zu halten und Ihre Fragen auch in den nächsten Monaten zu beantworten.

Unser gemeinsames Ziel ist es, eine Therapie für möglichst viele Patienten möglichst bald bereitzustellen, und wir sind dankbar, dass Sie sich mit uns engagieren. Wenn Sie Fragen oder Anmerkungen haben, senden Sie diese bitte an patients@dynacure.com.

- Im Jahr 2020 hat Dynacure mit der klinischen Entwicklung seines Studienpräparats DYN101 im Rahmen einer klinischen Studie der Phase I/II namens UNITE-CNM begonnen. Ziel der Studie ist die Sammlung von Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von DYN101 bei Patienten ab 16 Jahren mit einer X-chromosomalen myotubulären Myopathie, kurz XLMTM, oder einer autosomal dominanten zentronukleären Myopathie, kurz ADZNM (*DNM2-Genmutation*). In einer Studie der „Phase I/II“ werden erkrankte Patienten behandelt, in einer Studie der „Phase I“ erhalten nur gesunde Freiwillige das Studienpräparat.
- UNITE-CNM wird gegenwärtig in folgenden Ländern durchgeführt: Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Niederlande und Vereinigtes Königreich.
- Unser Ziel ist es, DYN101 letztendlich in allen Altersgruppen zu prüfen. Wenn die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie günstig sind, planen wir weitere klinische Studien, einschließlich einer Studie mit Kindern. Es ist davon auszugehen, dass die ersten Daten aus der UNITE-CNM-Studie frühestens in der zweiten Jahreshälfte 2022 vorliegen werden. Wenn diese Daten günstig ausfallen, werden wir die Durchführung einer Studie mit Kindern erwägen.
- Erst wenn wir mehr Daten zu DYN101 gesammelt haben und eine klinische Planung in Abstimmung mit den Aufsichtsbehörden vorliegt, können wir eine Studie mit Kindern starten. Es sind noch keine weiteren Einzelheiten bekannt, auch nicht über die Standorte möglicher Studienzentren.
- Wir müssen die strikten Vorschriften befolgen, die für diese Forschungsphase gelten, und wir sind verpflichtet, die Regeln für die Berichterstattung im Rahmen des Studienverfahrens einzuhalten. Deswegen können wir Sie nicht häufiger über den Zustand der Patienten oder unsere Fortschritte informieren. Sollte während der Studie ein wichtiges Ereignis auftreten, werden wir dies der ZNM-Gemeinschaft mitteilen, wenn es uns gestattet ist.

Häufig gestellte Fragen zu DYN101 und zur UNITE-CNM-Studie

Was ist DYN101?

DYN101 ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO). Es soll die Ausschüttung (Expression) des Proteins Dynamamin-2 verringern, das bei Patienten mit MTM1-Mutationen erhöht und bei Patienten mit DNM2-Mutationen vermutlich überaktiv ist. Vorklinische Studien mit DYN101 deuteten darauf hin, dass dies ein vielversprechender Behandlungsansatz sein kann. Deswegen hat Dynacure mit der Entwicklung des Studienpräparats für Patienten mit diesen Mutationen begonnen. Es gibt Patienten mit anderen ZNM-Mutationen, die gegenwärtig nicht in unser klinisches Entwicklungsprogramm eingeschlossen sind.

Weiter unten im Text finden Sie eine ausführliche Beschreibung der ASO-Technologie.

Worum geht es bei der UNITE-CNM-Studie?

Die Studie UNITE-CNM ist eine multizentrische klinische Phase I/II-Studie mit ansteigender Dosis zur Prüfung unseres Studienpräparats DYN101. Es ist geplant, die Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik (wie sich das Medikament im Körper verteilt und wie es ausgeschieden wird) und vorläufige Wirksamkeit von DYN101 zu untersuchen. Es sollen etwa 18 Patienten ab 16 Jahren aufgenommen werden, die eine X-chromosomale myotubuläre Myopathie (XLMTM) oder eine autosomal dominante ZNM (ADZNM) haben und leicht bis mäßig schwer betroffen sind. Aufgenommene Patienten durchlaufen entweder eine Eingewöhnungsphase oder werden aus der laufenden Studie des natürlichen Krankheitsverlaufs (*Natural History Study*) übernommen, die 60 Patienten mit XLMTM oder ADZNM umfasst. In der klinischen Studie der Phase I/II geht es vor allem um Sicherheit und Verträglichkeit. Es soll die Dosis DYN101 bestimmt werden, die in den anschließenden klinischen Studien angewendet wird. Wir werden außerdem weitere Untersuchungen wie Muskelfunktion, Atemwegsfunktion und Muskelkraft durchführen.

Werden Patienten in den Vereinigten Staaten aufgenommen?

Unser Ziel war es, die Rekrutierung und den Abschluss dieser Studie schnellstmöglich unabhängig von der Geografie zu erreichen. Oberste Priorität hat dabei immer die Sicherheit der Studienteilnehmer. Die Studie läuft noch, aber wir haben inzwischen genügend Studienteilnehmer in Europa gefunden, um die Studie abzuschließen (einschließlich möglicher Screening-Ausfälle). Zwar würden wir gerne wartende Patienten aus den USA aufnehmen, aber wenn wir die Rekrutierung fortsetzen, damit auch nur ein Patient aus den USA teilnehmen kann, würde dies die klinische Entwicklung um mehrere Monate verzögern. Deswegen ist momentan nicht zu erwarten, dass Patienten aus den USA in diese erste Studie aufgenommen werden. Es ist davon auszugehen, dass die ersten Daten aus der UNITE-CNM-Studie frühestens in der zweiten Jahreshälfte 2022 vorliegen werden. Sobald wir diese vorläufigen Daten haben, können wir Angaben zu den nächsten Schritten in diesem Programm machen.

Wie weit fortgeschritten ist die Studie UNITE-CNM?

Wir müssen bestimmte Vorschriften einhalten, die es bezüglich der Berichterstattung über klinische Studien gibt, sodass wir nicht alle Informationen weitergeben können. Wenn ein wichtiger Meilenstein erreicht wird, werden wir dies in einer Pressemitteilung veröffentlichen und Kontakt zu unseren Ansprechpartnern in den Patientenorganisationen aufnehmen.

Welchen Einfluss haben der Tod von Patienten und der klinische Stopp der Genterapiestudie auf die UNITE-CNM-Studie?

Der Tod der vier Kinder in der Genterapiestudie ist sehr tragisch und hat uns alle erschüttert. Es liegt in unserer Verantwortung, so viel wie möglich aus diesen Erfahrungen zu lernen, um unsere Arbeit zu verbessern und die Sicherheit für unsere Patienten zu erhöhen. DYN101 ist keine Genterapie. Es ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO). Die ASO-Technologie ist darauf ausgerichtet, ein synthetisches Arzneimittel an eine spezifische Boten-RNA zu binden, die an einer bestimmten Krankheit beteiligt ist. Dadurch soll die Produktion unerwünschter Proteine verhindert werden. Unser Ansatz unterscheidet sich von dem Austausch eines Gens, aber wir haben trotzdem Schritte unternommen, um die Leberwerte der Patienten nach der Verabreichung des Studienpräparats strikter zu überwachen. Außerdem steigern wir die Dosis nur sehr langsam und haben Spezialisten für die Leberfunktion in unser Beraterteam aufgenommen. Wenn Studienteilnehmer weitere Fragen haben, sollten sie sich an ihren Studienarzt wenden.

Was passiert, wenn diese erste Studie abgeschlossen ist?

Nach Abschluss der UNITE-CNM-Studie werden wir die Daten analysieren. Ausgehend davon, dass die Daten günstig ausfallen, und abhängig von der behördlichen Genehmigung ist geplant, klinische Studien der Phase II/III mit allen Altersstufen durchzuführen.

Warum schließt Dynacure nur leicht bis mäßig schwer betroffene Patienten in die erste Studie ein?

Dynacure ist bewusst, dass auch Patienten mit einer sogenannten „leichten“ Erkrankung nach eigener Einschätzung und der ihrer Betreuer stark eingeschränkt sein können. Die Bezeichnung „leicht bis mäßig schwer“ wird heutzutage von Medizinern verwendet, um den Behinderungsgrad von Patienten mit neuromuskulären Krankheiten zu klassifizieren. Dynacure hat sich entschieden, diese medizinischen Bezeichnungen zu übernehmen und aus folgenden Gründen Patienten ab 16 Jahren „mit leichter bis mäßig schwerer Erkrankung“ in die erste Studie aufzunehmen:

- Laut medizinischer Definition werden schwer erkrankte Patienten rund um die Uhr beatmet und können nicht gehen. Ihr Gesundheitszustand ist oft sehr labil. Es wäre sehr schwierig, sie an frühen Studien teilnehmen zu lassen, weil dabei viele Untersuchungen durchgeführt werden müssen, die für sie gefährlich sein könnten.

- Für Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Erkrankung gibt es viel mehr und viele unterschiedliche Arten von Tests zur Überprüfung des Nutzens der Behandlung, als es für stärker beeinträchtigte Patienten gibt.

- Die Studienteilnehmer müssen genügend verbliebene Muskeln haben, um wiederholte Muskelbiopsien durchführen zu können.

- Patienten, die noch ein paar Schritte gehen können, haben wahrscheinlich noch einige Muskeln, die sich durch die Behandlung schneller erholen können. Dies ist eine Annahme, die noch durch unser klinisches Entwicklungsprogramm bestätigt werden muss.

Welche Ziele hat die klinische Studie der Phase I/II (UNITE-CNM)?

Folgendes wird untersucht:

- Die Pharmakokinetik von DYN101: wie sich das Medikament im Körper verteilt und wie es ausgeschieden wird.

- Wie viel von dem DYN101 ist im Muskelgewebe verfügbar?
- Die richtige Dosis für die weitere Entwicklung, die für die Patienten gut verträglich und nützlich ist.
- Nach Festlegung der richtigen Dosis zeigen, ob es positive Auswirkungen auf die Zeichen und Symptome der Krankheit gibt und wie groß diese sind
- Mögliche Wirksamkeit in Bezug auf Muskelkraft und -funktion, Verbesserungen beim Atmen, Schlucken, Sprechen und anderen alltäglichen Problemen, die das Leben der Patienten beeinträchtigen.

Wenn die Ergebnisse günstig sind, kann mit diesen Daten der Aufbau einer Studie der Phase III (Zulassungsstudie) geplant werden, die den Nutzen des Studienpräparats nachweist. Dies ist der nächste Schritt auf dem Weg zur Zulassung der Behandlung.

Wenn es in meinem Land kein Studienzentrum gibt, könnte ich mein Land verlassen und mich woanders von einem teilnehmenden Studienzentrum aufnehmen lassen?

Patienten können sich an ihren behandelnden Arzt wenden, um die Kriterien für UNITE-CNM zu besprechen. Die Teilnehmer werden nach strengen Kriterien von den Studienärzten ausgewählt, nicht von Dynacure oder den Patientenorganisationen. Die teilnehmenden Studienzentren finden Sie unter www.clinicaltrials.gov und <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. In dieser klinischen Studie der Phase I/II müssen die Patienten mindestens 6 Monate lang einmal wöchentlich in das Studienzentrum kommen. Dynacure ist nicht in der Lage, die Kosten im Zusammenhang mit einem Umzug von Patienten zu übernehmen, damit sie an der Studie teilnehmen können.

Wie viele Patienten werden aufgenommen und für welche Patienten ist die Studie geeignet?

Es ist geplant, etwa 18 Patienten ab 16 Jahren in die Studie aufzunehmen. Die Patienten müssen Symptome aufweisen, sollten möglichst einige Schritte gehen können und eine leichte bis mäßig schwere Erkrankung haben. Während der Studie ist es notwendig, einmal wöchentlich ins Studienzentrum zu kommen. Dynacure wird die Reisekosten und Spesen erstatten. Aber es werden keine Kosten für einen Umzug oder einen vorübergehenden Wohnungswechsel übernommen. Die Einschlusskriterien finden Sie im Register klinischer Studien:

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

Falls ich/mein Familienmitglied nicht in die Studie UNITE-CNM aufgenommen werde/wird: Wird es in Zukunft weitere Studien geben?

Ja, es kann weitere Gelegenheiten für die Teilnahme an einer klinischen Studie geben – sowohl für Kinder als auch für schwerer betroffene erwachsene Patienten – aber erstmal liegt der Schwerpunkt auf der UNITE-CNM-Studie. Wenn die Daten günstig sind, werden so schnell wie möglich weitere Studien für Kinder aller Altersstufen und für Erwachsene geplant werden.

Worum geht es bei der CNM *Natural History Study*?

Die Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf (*Natural History Study*, NHS) läuft seit 2016 und ist ein bedeutendes Element zum Verständnis und zur Erforschung von ZNM weltweit. Ziel dieser Studie ist es, den Krankheitsverlauf bei Patienten zu verstehen (wie geht es ihnen über die Zeit in Bezug auf Gehfähigkeit, Muskelkraft, Atmung, wie wird ihr Leben und das ihrer Familien/Betreuer beeinflusst). Das ist sehr wichtig, weil der Verlauf über die Zeit bei jedem Kind und jedem Erwachsenen anders ist: Bei einigen Patienten schreiten Muskelschwäche, Atemprobleme usw. schnell fort. Wir glauben, dass das Wissen über den langfristigen Krankheitsfortschritt uns dabei helfen wird, in klinischen Studien

nachzuweisen, ob DYN101 (oder andere in der Entwicklung befindliche Therapien) den Verlauf der Krankheit verbessern kann.

Warum beginnt Dynacure die Studien mit der Untersuchung von Erwachsenen?

Dynacures Ziel ist es, DYN101 zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit XLMTM sowie ADZNM in jedem Alter zu entwickeln. Generell werden neue Therapien erst auf Sicherheit und mögliche Wirksamkeit an Erwachsenen untersucht, bevor Studien an Kindern/Säuglingen durchgeführt werden. Ausnahmen gibt es für Erkrankungen, die nur bei Kindern vorkommen oder wenn die Ergebnisse von Erwachsenen sich nicht auf die Anwendung bei Kindern übertragen lassen. Sobald die Sicherheit bestätigt ist, eine mögliche wirksame Dosis gefunden ist und die behördlichen Genehmigungen vorliegen, wird Dynacure schnellstmöglich klinische Studien an Säuglingen und Kindern jeden Alters auflegen und parallel dazu das klinische Entwicklungsprogramm für Erwachsene weiter vorantreiben.

Wer bestimmt, welche Patienten in die Studie UNITE-CNM aufgenommen werden?

Die Patienten werden von den Ärzten an den teilnehmenden Studienzentren ausgesucht, nicht von Dynacure oder den Patientenorganisationen. Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie oder Ihr Kind für die Studie geeignet sind, bitten Sie Ihren behandelnden Arzt, Kontakt zu einem Studienzentrum aufzunehmen.

Was muss ich tun, wenn ich oder mein Familienmitglied in eine klinische Studie aufgenommen werden möchte?

Als erstes sollten Sie mit Ihrem behandelnden Arzt besprechen, ob Sie bzw. Ihr Familienmitglied die Einschlusskriterien für die Studie erfüllen könnten. DYN101 wird einmal wöchentlich als Infusion in einem Krankenhaus verabreicht. Im Krankenhaus werden auch wöchentlich Blutuntersuchungen durchgeführt sowie weitere Tests (Muskelfunktion, Muskelkraft usw.) in größeren zeitlichen Abständen. Für viele Patienten ist ein wöchentlicher Besuch im Krankenhaus eine Herausforderung, und Dynacure ist sehr bemüht, diese Belastung so gering wie möglich zu halten.

Was versteht man unter der ASO-Technologie?

Die Antisense-Technologie ist darauf ausgerichtet, ein synthetisches Arzneimittel an eine spezifische Boten-RNA zu binden, die an einer bestimmten Krankheit beteiligt ist. Dadurch soll die Produktion unerwünschter Proteine verhindert werden. Das für die XLMTM oder ADZNM hergestellte ASO soll die Menge des Dynamamin-2-Proteins verringern, von dem zu viel vorhanden ist oder das überaktiv ist. Antisense-Oligonukleotide sind kurze, chemisch veränderte Nukleotidstränge (Teile der DNA). Sie binden an die Teile der Boten-RNA, die für die Produktion der Proteine zuständig sind, die dann zu einer bestimmten Krankheit führen. In vielen Fällen löst die Bindung des ASO oder des Antisense-Arzneimittels an die spezifische mRNA eine Degradation der mRNA aus. Das bedeutet, dass das anvisierte, unerwünschte Protein nicht mehr produziert werden kann. So wird die Gesamtmenge des betroffenen Proteins in der Zelle verringert.

DYN101 ist ein ASO. Therapien mit dieser Art von Arzneimitteln haben bekanntlich einige Nebenwirkungen. Was tut Dynacure, um diese Nebenwirkungen zu verhindern?

Es gibt bereits mehrere zugelassene Therapien mit ASO, insbesondere für seltene, genetisch bedingte Erkrankungen. Unser Partner Ionis Pharmaceuticals ist einer der führenden ASO-Entwickler. Das Unternehmen verfügt über viel Erfahrung auf diesem Gebiet und hat die Technologie verbessert, um diese Sicherheitsprobleme zu verringern. Bei früheren ASO-Versionen traten Nebenwirkungen auf.

Dynacure hat zusammen mit Ionis daran gearbeitet, die beobachteten Nebenwirkungen zu mindern. Außerdem werden die Patienten in den klinischen Studien sorgfältig auf jegliche Nebenwirkungen überwacht. Dies umfasst auch Blutentnahmen für Laboruntersuchungen mit besonderem Fokus auf Nebenwirkungen, die von anderen ASO bekannt sind.

Zu diesen Vorsichtsmaßnahmen gehört die engmaschige Überwachung von Auswirkungen auf die Leber- und Nierenwerte sowie von unerwünschten Wirkungen auf die Blutplättchen, die für die Blutgerinnung (Stoppen von Blutungen) wichtig sind. Anhand der Erfahrungen mit anderen ASO wurden gute Methoden zur Versorgung von Patienten mit solchen Nebenwirkungen entwickelt. Diese wurden mit Unterstützung von Ionis, einem der führenden Entwickler von ASO-Therapien, in die Studienpläne von Dynacure übernommen.

Gibt es keine Möglichkeit für Dynacure, schon eher eine Studie mit Kindern zu beginnen?

Dynacure weiß, dass es einen dringenden Bedarf für eine sichere und wirksame Behandlung gibt, die möglichst bald und für möglichst viele Patienten verfügbar ist. Wir haben viele verschiedene Szenarien geprüft, bevor wir uns für den Weg entschieden haben, der unserer Auffassung nach der sicherste und schnellste für alle Patienten, einschließlich Säuglinge und Kinder, ist. Sobald die Sicherheit bestätigt ist, eine mögliche wirksame Dosis gefunden ist und die behördliche Genehmigung vorliegt, planen wir, klinische Studien an Säuglingen und Kindern jeden Alters mit XLMTM oder ADZNM zu beginnen.

Wird es ein erweitertes Zugangsprogramm (EAP) geben?

Der sogenannte erweiterte Zugang (EXPANDED ACCESS) ist ein möglicher Weg für Patienten in einem unmittelbar lebensbedrohenden Zustand oder mit schwerer Erkrankung, Zugang zu einem Studienpräparat außerhalb von klinischen Studien zu bekommen. Da wir gerade mit der ersten klinischen Studie der Phase I/II begonnen haben, müssen wir noch viel über die Sicherheit und Wirksamkeit von DYN101 herausfinden. Der beste Weg dafür sind klinische Studien. Wir können zu diesem Zeitpunkt kein EAP starten, insbesondere, da es noch keine Nachweise für die Wirksamkeit des Studienpräparats gibt.

Wann werden wir mehr von Dynacure erfahren?

Wir planen, wichtige Meilensteine oder Ereignisse zu veröffentlichen.

GLOSSAR

XLMTM: X-chromosomale zentronukleäre Myopathie, auch X-chromosomale myotubuläre Myopathie genannt (MTM1-Mutation)

ADZNM: Autosomal dominante zentronukleäre Myopathie (DNM2-Mutation)

ASO: Antisense-Oligonukleotid. Ein synthetisches Molekül, das wie DNA oder RNA aussieht und sich an eine mRNA bindet, um die Produktion eines anomalen Proteins zu stoppen. Zu den Krankheiten, für deren Behandlung die ASO-Technologie schon zugelassen ist, gehören u. a. die familiäre Hypercholesterinämie (Erbkrankheit, die einen stark erhöhten Cholesterinspiegel verursacht), schwere Virusinfektion des Auges und Makula-Degeneration (führt zur Erblindung).

ZNM: Zentronukleäre Myopathien

DNA: Desoxyribonukleinsäure (engl.: *Deoxyribonucleic Acid*). DNA ist in jeder Zelle des Körpers vorhanden. Sie ist für alle Zellfunktionen verantwortlich, die einen Körper ausmachen. Veränderungen in der DNA, sogenannte Mutationen, können zu Anomalien in den Proteinen führen, die an den normalen Zellfunktionen beteiligt sind.

In vitro: Untersuchungen, die im Reagenzglas und nicht an lebenden Tieren oder Menschen durchgeführt werden.

Mutation: Veränderung in der Struktur eines Gens, das Teil der DNA ist. Eine Mutation kann von einem Elternteil vererbt werden oder spontan auftreten.

Pharmakokinetik: Die Aufnahme einer Substanz in den Körper und die nachfolgende Ausscheidung dieser Substanz aus dem Körper. Im Rahmen der Pharmakokinetik wird während der Erforschung eines Studienpräparats ermittelt, wie viel von der Substanz vom Körper aufgenommen wird, in welchen Konzentrationen die Substanz im Blut oder im Gewebe vorliegt und wie lange es dauert, bis die Substanz aus dem Körper ausgeschieden ist.

Boten-RNA (mRNA): Boten-RNA (engl.: *Messenger Ribonucleic Acid*) übersetzt Informationen aus der DNA in ein Protein. Beispiel: Im MTM1-Gen ist eine Mutation der DNA aufgetreten. Die mRNA übersetzt diese Änderung im MTM-Gen in ein anomales Protein (anomales Enzym), das dann zur X-chromosomalen Form der ZNM führt.

Degradation der mRNA: Veränderungen in der Struktur der mRNA, sodass sie nicht mehr richtig funktioniert. Meisten bedeutet das, dass die mRNA kein Protein produzieren kann.

i.v. Infusion: Langsame Injektion einer Flüssigkeit in eine Vene.