

Gentile comunità di pazienti CNM,

qui di seguito troverete un aggiornamento del nostro lavoro sulle miopatie miotubulari e centronucleari, incluso il nostro programma UNITE-CNM, una sperimentazione clinica di Fase 1/2 progettata per la valutazione della sicurezza e della 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.

- Nel 2020, Dynacure ha iniziato lo sviluppo clinico del nostro prodotto sperimentale candidato DYN101 con una sperimentazione clinica di Fase 1/2 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 miotubulare X-linked, o XLMTM, 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: Belgio, Danimarca, Francia, Germania, Regno Unito e Paesi Bassi.
- 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. Ci aspettiamo di avere i dati iniziali di Unite-CNM non prima della seconda metà del 2022. Se questi dati dovessero risultare promettenti, cercheremo di avviare uno studio con pazienti pediatrici.
- Finché non avremo maggiori dati su DYN101 e non avremo un piano clinico con le agenzie di regolamentazione, non potremo iniziare uno studio pediatrico. Non sono disponibili ulteriori dettagli, comprese le potenziali sedi dei centri di studio.
- 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 hanno indicato che potrebbe essere un approccio terapeutico promettente, motivo per cui stiamo sviluppando il prodotto candidato con 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 miotubulare X-linked (XLMTM) 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 trattamento, con 60 pazienti affetti da XLMTM 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. Esamineremo altre valutazioni come la funzione muscolare, la funzione respiratoria e la forza muscolare.

Arruolerete pazienti negli Stati Uniti?

Il nostro obiettivo era quello di arruolare i pazienti e completare questo studio il più rapidamente possibile, indipendentemente dalla geografia, con la sicurezza dei pazienti partecipanti come nostra prima priorità. Mentre lo studio è ancora in corso, in Europa abbiamo già identificato un numero di pazienti partecipanti sufficiente per poter probabilmente completare questo studio - compresi i possibili fallimenti dello screening. Anche se vorremmo accogliere i pazienti che sono in attesa negli Stati Uniti, se ritardassimo il reclutamento per consentire anche a un solo paziente americano di partecipare, ciò creerebbe il rischio di ritardare il nostro sviluppo clinico di diversi mesi. Pertanto, in questo momento, il reclutamento di pazienti negli Stati Uniti non è previsto per questo primo studio. Ci aspettiamo di avere i dati iniziali di UNITE-CNM non prima della seconda metà del 2022. Una volta che avremo questi dati provvisori, saremo in grado di pronunciarci sui prossimi passi per questo programma.

A che punto è lo studio UNITE-CNM?

Dobbiamo seguire i protocolli che sono in vigore per gli studi per quanto riguarda le comunicazioni, quindi ci sono limiti su ciò che possiamo condividere. Se c'è un traguardo importante da condividere, saremo proattivi nella nostra comunicazione rilasciando un comunicato stampa e raggiungendo i leader delle Associazioni di tutela dei diritti del malato.

Quale impatto hanno avuto, eventualmente, i decessi dei pazienti e la sospensione clinica dello studio di terapia genica sullo studio UNITE-CNM?

La morte dei quattro bambini dello studio di terapia genica è assolutamente tragica e ha toccato tutti noi. È nostra responsabilità collettiva imparare il più possibile da queste esperienze per migliorare il nostro lavoro e aumentare la sicurezza per i nostri pazienti. DYN101 non è una terapia genica. È un oligonucleotide antisense (ASO). L'ASO mira a legare un farmaco sintetico a uno specifico mRNA coinvolto in una particolare malattia e a interrompere la produzione di proteine indesiderate. Anche se il nostro approccio è diverso dalla sostituzione di un gene, abbiamo comunque preso provvedimenti per aumentare il monitoraggio dei parametri epatici dei pazienti dopo la somministrazione della dose. Inoltre, stiamo procedendo molto lentamente con l'aumento della dose e abbiamo aggiunto ai nostri consulenti degli esperti di funzionalità epatica. Se un partecipante allo studio ha ulteriori domande, deve contattare lo sperimentatore dello studio.

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 della sperimentazione clinica per tutte le fasce di età.

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 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.

- 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.

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.

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 loro medico curante per discutere i criteri di Unite-CNM. 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 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 correlati agli spostamenti per consentire la loro partecipazione.

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

La sperimentazione prevede l'inclusione di circa 18 pazienti di età pari o superiore a 16 anni. 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 vengo/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 adulti 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.

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 XLMTM 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.

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 curante 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 XLMTM o l'ADCNM, l'ASO viene creato per ridurre la quantità di proteina dinamina-2 presente in quantità eccessiva 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 sia per XLMTM 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

XLMTM: Miopatia centronucleare X-linked, miopatia miotubulare 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 l'uso della tecnologia ASO sono comprese l'ipercolesterolemia familiare (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