

**Szanowni Państwo,**

przedstawiamy najnowsze informacje dotyczące naszych działań związanych z miopatią miotubularną i centronuklearną, w tym programu UNITE-CNM, badania klinicznego fazy 1–2, mającego na celu ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leku DYN101. Na końcu tego dokumentu zamieściliśmy również także krótką sekcję pytań i odpowiedzi, w której zawarliśmy odpowiedzi na nadesłane przez Państwa zapytania. W najbliższych miesiącach dołożymy wszelkich starań, aby informować Państwa na bieżąco i odpowiadać na pytania.

Nasz cel jest taki sam, jak Państwa: jak najszybsza dostępność metody leczenia dla jak największej liczby pacjentów, jesteśmy więc wdzięczni za Państwa zaangażowanie. Jeśli mają Państwo dodatkowe pytania lub uwagi, prosimy o przesłanie ich na adres [patients@dynacure.com](mailto:patients@dynacure.com).

- W roku 2020 firma Dynacure rozpoczęła kliniczne badania rozwojowe naszego potencjalnego produktu badanego DYN101 od fazy 1–2 badań klinicznych o nazwie UNITE-CNM. Celem badania jest poznanie bezpieczeństwa i tolerancji DYN101 u pacjentów w wieku 16 lat i starszych, z miopatią miotubularną sprzężoną z genem X lub XLMTM lub autosomalną dominującą miopatią centronuklearną CNM lub ADCNM (*mutacją genu DNM2*). W badaniu „fazy 1–2” badany lek mogą otrzymać pacjenci z rozpoznaną chorobą, w odróżnieniu od „fazy 1” badania, w której badany lek otrzymują jedynie zdrowi ochotnicy.
- Badanie UNITE-CNM jest obecnie prowadzone w następujących krajach: Belgia, Dania, Francja, Niemcy, Wielka Brytania i Holandia.
- Naszym celem jest ostatecznie zbadanie leku DYN101 we wszystkich grupach wiekowych. Jeśli wyniki badania klinicznego fazy 1–2 okażą się zachęcające, planujemy przeprowadzenie kolejnych badań klinicznych, także badania z udziałem pacjentów pediatrycznych. Początkowe dane pochodzące z badania Unite-CNM powinniśmy otrzymać najwcześniej w drugiej połowie 2022 r. Jeśli dane te będą obiecujące, zaczniemy pracę nad badaniem u pacjentów pediatrycznych.
- Nie możemy rozpocząć badania z udziałem pacjentów pediatrycznych, dopóki nie zgromadzimy więcej danych na temat DYN101 i nie uzyskamy akceptacji planu klinicznego ze strony organów nadzoru. Obecnie nie są dostępne żadne dodatkowe informacje, takie jak potencjalna lokalizacja ośrodków badawczych.
- Musimy stosować się do rygorystycznych wytycznych opracowanych na tym etapie badań i jesteśmy zobowiązani do przestrzegania przepisów dotyczących sprawozdawczości w ramach procesu badań. W związku z tym nie możemy udostępniać Państwu stopniowych aktualizacji na temat pacjentów czy postępów. Jeśli podczas tego badania dojdzie do istotnego zdarzenia, poinformujemy o tym społeczność, jeśli będziemy mogli.

## **Często zadawane pytania dotyczące leku DYN101 i badania UNITE-CNM**

### **Czym jest DYN101?**

DYN101 jest oligonukleotydem antysensownym (ASO). Stworzono go tak, aby ograniczał wytwarzanie białka o nazwie dynamina 2, występującego w podwyższonych ilościach u pacjentów z mutacją MTM1 i uznawanego za zbyt aktywne u pacjentów z mutacjami DNM2 (ADCNM). Badania przedkliniczne leku DYN101 wykazały obiecującą skuteczność tej metody leczenia, dlatego prowadzimy prace nad tym potencjalnym produktem u pacjentów z tymi mutacjami. Istnieją pacjenci z innymi mutacjami CNM, którzy nie zostali w tym czasie włączeni do naszego klinicznego programu rozwojowego.

Szersze omówienie technologii ASO zostało zamieszczone w dalszej części tego dokumentu.

### **Co to jest badanie UNITE-CNM?**

Badanie UNITE-CNM jest wieloośrodkowym, prowadzonym metodą dawki rosnącej badaniem klinicznym fazy 1–2, mającym na celu ocenę naszego potencjalnego produktu badanego DYN101. Zamierzamy zbadać bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę (w jaki sposób organizm rozprawdza i eliminuje lek) oraz wstępną skuteczność leku DYN101. Przewiduje się, że do badania zostanie włączonych około 18 pacjentów w wieku 16 lat lub starszych, z miopatią miotubularną sprzężoną z genem X (XLMTM) lub autosomalną dominującą miopatią centronuklearną (ADCNM), którzy są nią dotknięci w stopniu od łagodnego do umiarkowanego. Włączeni pacjenci będą uczestniczyć w okresie wdrożeniowym lub zostaną przeniesieni z trwającego właśnie badania obserwacyjnego (Natural History Study — NHS), które objęło 60 pacjentów z XLMTM lub ADCNM. Faza 1–2 badania klinicznego będzie skupiać się przede wszystkim na bezpieczeństwie i tolerancji, z myślą o ustaleniu dawki leku DYN101, która mogłaby zostać zastosowana w bardziej zaawansowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzimy także ocenę innych czynników, jak funkcja mięśni, funkcja układu oddechowego czy siła mięśni.

### **Czy do badania zostaną włączeni pacjenci ze Stanów Zjednoczonych?**

Naszym celem jest jak najszybsza rekrutacja i ukończenie tego badania, niezależnie od położenia geograficznego, przy czym naszym priorytetem jest bezpieczeństwo pacjentów. Badanie nadal trwa, ale udało nam się już zidentyfikować w Europie wystarczającą liczbę pacjentów, aby je ostatecznie zakończyć — z uwzględnieniem ewentualnych niepowodzeń w badaniach przesiewowych. Wprawdzie chcielibyśmy przyjąć pacjentów oczekujących w Stanach Zjednoczonych, jednak jeśli opóźnimy rekrutację, aby zapewnić możliwość dołączenia choćby jednego pacjenta z USA, nasz rozwój kliniczny może opóźnić się nawet o kilka miesięcy. Dlatego w chwili obecnej nie przewiduje się rekrutacji pacjentów do tego pierwszego badania w Stanach Zjednoczonych. Początkowe dane pochodzące z badania UNITE-CNM powinniśmy otrzymać najwcześniej w drugiej połowie 2022 r. Kiedy uzyskamy te dane okresowe, będziemy mogli wypowiedzieć się na temat kolejnych kroków w ramach tego programu.

### **Na jakim etapie znajduje się badanie UNITE-CNM?**

Musimy przestrzegać protokołów dotyczących komunikacji obowiązujących w badaniach, dlatego istnieją ograniczenia dotyczące informacji, którymi możemy się dzielić. W przypadku osiągnięcia ważnych kamieni milowych, o których warto poinformować, będziemy prowadzić aktywną komunikację poprzez wydawanie komunikatów prasowych i kontakty z liderami organizacji wspierających pacjentów.

### **Jaki, jeśli jakikolwiek, wpływ na badanie UNITE-CNM miały zgony pacjentów i wstrzymanie kliniczne badania dotyczącego terapii genowej?**

Śmierć czwórki dzieci objętych badaniem dotyczącym terapii genowej to wydarzenie niezwykle tragiczne, które poruszyło nas wszystkich. Naszym wspólnym obowiązkiem jest wyciągnąć jak najwięcej wniosków z tych doświadczeń, aby poprawić naszą pracę i podnieść bezpieczeństwo naszych pacjentów. Produkt DYN101 nie jest środkiem do terapii genowej. Jest oligonukleotydem antysensownym (ASO). Celem środków ASO jest związanie określonego matrycowego RNA biorącego udział w powstawaniu schorzenia oraz powstrzymanie produkcji niepożądanych białek. Chociaż nasze podejście różni się od zastępowania genów, podjęliśmy kroki w celu wzmocnienia monitorowania parametrów wątrobowych pacjentów po podaniu dawki leku. Ponadto zwiększamy dawki bardzo powoli, a do grona naszych doradców dołączyliśmy ekspertów w zakresie funkcji wątroby. Jeśli uczestnik badania ma dodatkowe pytania, powinien skontaktować się z prowadzącym badanie.

### **Co się stanie po zakończeniu tego badania wstępnego?**

Po zakończeniu badania UNITE-CNM dokonamy oceny danych. Przy założeniu, że dane te będą obiecujące, pod warunkiem uzyskania zgody organów nadzoru, planujemy rozpoczęcie fazy 2–3 badania klinicznego dla wszystkich grup wiekowych.

### **Dlaczego firma Dynacure zamierza włączyć do pierwszych badań klinicznych wyłącznie pacjentów z postacią choroby od łagodnej do umiarkowanej?**

Rozumiemy, że nawet niepełnosprawność klasyfikowana jako „łagodna” może być uznana za bardzo istotną dla pacjenta i/lub jego opiekuna. Określenie „od łagodnej do umiarkowanej” jest stosowane dziś w medycynie do klasyfikowania niepełnosprawności pacjentów z chorobą nerwowo-mięśniową. Podjęliśmy decyzję o stosowaniu terminologii medycznej i włączeniu do pierwszego badania klinicznego pacjentów z postacią choroby „od łagodnej do umiarkowanej” w wieku 16 lub więcej lat z następujących powodów:

— Medyczna definicja pacjentów w stanie ciężkim zakłada, że to pacjenci wymagający 24 godzin na dobę inwazyjnego wspomaganie oddechowego, którzy nie są w stanie chodzić. Ich stan zdrowia jest często niezwykle niestabilny, a udział we wczesnych etapach badania, podczas których przeprowadza się wiele badań, które mogą stanowić dla nich zagrożenie, byłby dla nich dużym wyzwaniem.

— Istnieje o wiele więcej innych, odmiennych badań mających na celu ocenę korzyści płynących z leczenia u pacjentów o postaci choroby od łagodnej do umiarkowanej niż w przypadku tych z ciężką postacią schorzenia.

— U uczestników badania musi istnieć wystarczająca ilość tkanki mięśniowej, aby możliwe było wielokrotne wykonywanie biopsji niezbędnych w toku badania.

— Pacjenci, którzy nadal są w stanie przejść kilka kroków, prawdopodobnie mają jeszcze tkankę mięśniową, która ciągle może szybciej się regenerować dzięki leczeniu. Jest to założenie, które nadal musi zostać potwierdzone przez nasz kliniczny program rozwojowy.

### **Jakie są cele badania klinicznego fazy 1–2 (UNITE-CNM)?**

Zamierzamy zbadać:

- farmakokinetykę DYN101: jak organizm rozprawdza i eliminuje lek;
- poziom dostępności leku DYN101 w tkance mięśniowej;

- odpowiednią dla dalszych prac badawczych dawkę, która będzie zarówno dobrze tolerowana, jak i będzie przynosić pacjentom korzyści.
- Jeśli uda się określić właściwą dawkę, wykazanie, czy i w jakim stopniu lek wpływa pozytywnie na oznaki i objawy choroby.
- Ocena potencjalnej skuteczności w zakresie siły i funkcji mięśni, poprawy funkcji oddychania, przełykania, zdolności mowy oraz innych codziennych problemów, które wpływają na życie pacjentów.

Jeśli wyniki będą pozytywne, zebrane dane pomogą nam w opracowaniu fazy 3 lub badania zasadniczego, które ma na celu wykazanie korzyści, co stanowi kolejny krok na drodze do ewentualnego dopuszczenia tej metody leczenia.

### **Jeśli w moim kraju nie ma ośrodka prowadzącego badanie, czy powinienem opuścić mój kraj i wziąć udział w badaniu w innym kraju?**

Pacjenci mogą skontaktować się ze swoim lekarzem prowadzącym w celu omówienia kryteriów dotyczących badania Unite-CNM. Uczestnicy zostaną wybrani przez badaczy prowadzących badanie kliniczne w oparciu o rygorystyczne kryteria, nie przez firmę Dynacure ani organizacje działające na rzecz pacjentów. Informacje o ośrodkach uczestniczących w badaniu są publikowane w witrynach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Badanie kliniczne fazy 1–2 będzie wymagało od pacjentów wizyt w ośrodku prowadzącym badanie co tydzień przez co najmniej 6 miesięcy, a firma Dynacure nie będzie w stanie pokryć kosztów związanych z przeprowadzeniem się, aby mogli oni w nim uczestniczyć.

### **Ilu pacjentów zostanie włączonych do badania i jakie są kryteria uczestnictwa w badaniu?**

Planuje się objęcie badaniem około 18 pacjentów w wieku 16 i więcej lat. Pacjenci muszą przejawiać objawy choroby, najlepiej być w stanie przejść kilka kroków i cierpieć na postać choroby od łagodnej do umiarkowanej. Badanie będzie wymagać odbywania cotygodniowych wizyt, a firma Dynacure będzie pokrywać koszty podróży i zwracać wydatki. Nie bylibyśmy jednak w stanie pokryć kosztów przeprowadzki/relokacji. Wszystkie kryteria kwalifikacyjne znajdują się w rejestrze badań klinicznych: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04033159?term=Unite-CNM&draw=2&rank=1>

### **Jeśli ja lub członek mojej rodziny nie zostanie włączony do badania UNITE-CNM, czy w przyszłości będą prowadzone inne badania?**

Tak, mogą pojawić się dodatkowe możliwości udziału w badaniu klinicznym — zarówno w przypadku pacjentów pediatrycznych, jak i dotkniętych cięższą postacią choroby pacjentów dorosłych — ale w pierwszej kolejności zamierzamy się skupić na badaniu UNITE-CNM. Jeśli dane będą zachęcające, planujemy prowadzić prace jak najszybciej, aby przeprowadzić dodatkowe badania z udziałem dzieci w każdym wieku, jak również dorosłych.

### **Co to jest badanie obserwacyjne CNM (Natural History Study — NHS)?**

Badanie obserwacyjne (NHS) to badanie, które rozpoczęło się w roku 2016 i stanowi kluczowy element zrozumienia i badania CNM na świecie. Celem badania jest zrozumienie przebiegu choroby u pacjentów (jak z czasem radzą sobie oni z chodzeniem, jaka jest ich siła mięśni, jak przebiega oddychanie i jaki jest wpływ choroby na życie ich lub ich opiekunów). To ważne badanie, gdyż u każdego dziecka lub dorosłego przebieg choroby w długim czasie wygląda inaczej: u niektórych pacjentów dochodzi do błyskawicznych postępów w osłabieniu mięśni i trudnościach z oddychaniem itp. i sądzimy, że znajomość przebiegu

zmian tych czynników w długim czasie pomoże wykazać w ramach badań klinicznych, czy DYN101 (lub jakakolwiek inna metoda leczenia) może mieć korzystny dla pacjentów wpływ na przebieg choroby.

### **Dlaczego firma Dynacure rozpoczyna badanie z udziałem dorosłych pacjentów?**

Naszym celem jest rozwijanie leku DYN101 z myślą o leczeniu niemowląt, dzieci i dorosłych z XLMTM, jak również chorych na ADCNM w każdym wieku. Zasadniczo nowe metody leczenia powinny zostać najpierw przebadane na dorosłych uczestnikach pod kątem ich bezpieczeństwa i potencjalnej skuteczności przed zastosowaniem ich u dzieci/niemowląt. Wyjątek stanowią choroby występujące wyłącznie u dzieci lub sytuacje, w których wyniki uzyskane u dorosłych nie byłyby przydatne dla populacji pediatrycznej. Po określeniu bezpieczeństwa i dobraniu możliwie skutecznej dawki oraz po uzyskaniu zgody organów nadzoru firma Dynacure zamierza rozpocząć badania kliniczne u niemowląt i dzieci w każdym wieku tak szybko, jak tylko będzie to możliwe, równoległe z postępowaniem klinicznego programu rozwojowego z udziałem dorosłych.

### **Kto określa, którzy pacjenci są włączani do badania UNITE-CNM?**

Pacjentów wybierają lekarze pracujący w ośrodkach prowadzących badanie kliniczne, a nie firma Dynacure ani organizacje działające na rzecz pacjentów. Jeśli Państwo uważają, że Państwo lub Państwa dziecko może spełniać warunki udziału, najbardziej odpowiednim kolejnym krokiem będzie poproszenie lekarza prowadzącego o skontaktowanie się z ośrodkiem prowadzącym badanie.

### **Co powinny zrobić osoby, które chcą, aby one lub członek ich rodziny zostali włączeni do badania klinicznego?**

Przed wszystkim należy omówić z lekarzem prowadzącym, który wskaże, czy Państwo lub Państwa członek rodziny spełniacie wymogi włączenia do badania. Lek DYN101 jest podawany w szpitalu w postaci cotygodniowego wlewu. Co tydzień w szpitalu będą przeprowadzane badania krwi, jak również bardziej obszerne badania (funkcji i siły mięśni itp.). Cotygodniowe wizyty w szpitalu mogą być utrudnieniem dla wielu pacjentów, a firma Dynacure dołoży wszelkich starań, by zminimalizować te niedogodności.

### **Co to jest technologia ASO?**

Celem technologii antysensownej jest związanie określonego matrycowego RNA biorącego udział w powstawaniu schorzenia oraz powstrzymanie produkcji niepożądanych białek. W przypadku miopatii XLMTM lub ADCNM tworzony jest środek ASO w celu zmniejszenia ilości białka zwanego dynaminą -2, które występuje w zbyt dużych ilościach lub jest zbyt aktywne. Oligonukleotydy antysensowne są krótkimi chemicznie modyfikowanymi łańcuchami nukleotydów (częściami DNA). Wiążą one te elementy matrycowego RNA, które wytwarzają białka, co prowadzi do określonej choroby. W wielu przypadkach, gdy ASO lub lek antysensowny wiąże się z określonym mRNA, powoduje to degradację tego mRNA, co oznacza, że organizm nie będzie mógł wytworzyć określonego lub niepożądanego białka. W ten sposób można osiągnąć zmniejszenie całkowitej ilości określonego białka w komórce.

### **DYN101 to ASO i leczenie tego rodzaju lekiem wiąże się z działaniami niepożądanymi. Co zamierza zrobić firma Dynacure, aby temu zapobiec?**

Istnieje już kilka zatwierdzonych metod leczenia wykorzystujących ASO, szczególnie w przypadku rzadkich chorób genetycznych. Współpracując z nami firma Ionis Pharmaceuticals jest uznanym twórcą ASO, który może się poszczycić dużym doświadczeniem i udoskonaleniem tej technologii w celu wyeliminowania (złagodzenia) problemów związanych z bezpieczeństwem. Działania niepożądane zaobserwowano w przypadku poprzednich wersji ASO, a firma Dynacure współpracuje z firmą Ionis w

celu złagodzenia zaobserwowanych działań niepożądanych. Ponadto pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych będą dokładnie monitorowani pod kątem wszelkich działań niepożądanych; monitorowanie obejmie pobieranie krwi do badań laboratoryjnych, ze szczególnym uwzględnieniem działań niepożądanych, które zostały zaobserwowane w przypadku innych ASO.

Te środki ostrożności obejmują ściśle monitorowanie wpływu na czynność wątroby, nerek, jak również na płytki krwi, które są istotne z punktu widzenia krzepnięcia krwi (w celu utworzenia skrzepów krwi i powstrzymania krwawienia). Doświadczenie z innymi ASO pozwoliło na opracowanie skutecznych metod postępowania z pacjentami, u których wystąpiły takie działania niepożądane i zostały one włączone do protokołów badań klinicznych firmy Dynacure z pomocą firmy Ionis, lidera w rozwoju metod leczenia z wykorzystaniem ASO.

### **Czy firma Dynacure może szybciej rozpocząć badania z udziałem pacjentów pediatrycznych?**

Rozumiemy pilną potrzebę jak najszybszego stworzenia bezpiecznej i skutecznej metody leczenia dostępnej dla jak największej grupy pacjentów. Oceniliśmy wiele różnych scenariuszy w celu wybrania, naszym zdaniem, najbezpieczniejszej i najszybszej drogi dla wszystkich pacjentów, także niemowląt i dzieci. Po ustaleniu, czy lek jest bezpieczny i określeniu prawdopodobnej skutecznej dawki, pod warunkiem uzyskania zgody organów nadzoru, zamierzamy natychmiast rozpocząć badania kliniczne z udziałem niemowląt i dzieci w każdym wieku, cierpiących zarówno na XLMTM, jak i ADCNM.

### **Czy zostanie opracowany program rozszerzonego dostępu?**

Rozszerzony dostęp to potencjalna ścieżka dla pacjentów z bezpośrednio zagrażającym życiu stanem chorobowym lub poważną chorobą, pozwalająca uzyskać dostęp do badanych metod leczenia w celu prowadzenia leczenia poza badaniami klinicznymi. Ponieważ dopiero rozpoczęliśmy pierwszą fazę badania klinicznego 1–2, wciąż musimy się jeszcze wiele dowiedzieć o bezpieczeństwie i skuteczności leku DYN101, a najlepszym sposobem, aby tego dokonać, są badania kliniczne. Nie możemy w tej chwili rozpocząć programu rozszerzonego dostępu, zwłaszcza dlatego, że nie ma jeszcze dowodów na skuteczność potencjalnego produktu.

### **Kiedy uzyskamy dalsze informacje od firmy Dynacure?**

Planujemy informować publicznie o głównych etapach lub wydarzeniach.

## **SŁOWNICZEK**

XLMTM: miopatia centronuklearna sprzężona z chromosomem X, lub miopatia miotubularna, lub mutacja genu MTM1.

ADCNM: autosomalna dominująca miopatia centronuklearna, lub mutacja genu DNM2.

ASO: oligonukleotyd antysensowny. To syntetyczna cząsteczka, która wygląda jak DNA lub RNA i łączy się z mRNA, aby uniemożliwić produkcję nieprawidłowego białka. Choroby, w przypadku których uzyskano zgodę na użycie technologii ASO, to między innymi hipercholesterolemia (choroba dziedziczna powodująca bardzo wysoki poziom cholesterolu), poważne infekcje wirusowe oczu, zwyrodnienie plamki żółtej (prowadzące do utraty wzroku).

CNM: miopatie centronuklearne.

DNA: kwas dezoksyrybonukleinowy. DNA występuje w każdej komórce ciała i jest odpowiedzialny za wszystkie funkcje komórek tworzących ciało. Zmiany w DNA (mutacje) mogą prowadzić do nieprawidłowości w wytwarzaniu białek biorących udział w normalnym funkcjonowaniu komórek.

In vitro: badanie przeprowadzone „w próbówce”, a w nie żywym organizmie zwierzęcia lub człowieka.

Mutacja: zmiana struktury genu będącego częścią DNA. Mutacja może zostać odziedziczona po rodzicach lub może wystąpić spontanicznie.

Farmakokinetyka: wchłanianie substancji przez organizm, a następnie jej usuwanie. Podczas badań klinicznych farmakokinetyka pozwala ustalić, jaka ilość leku jest wchłaniana przez organizm, jakie są jego stężenia we krwi i innych tkankach i jak długo trwa jego usunięcie z organizmu.

Matrycowy RNA lub mRNA: matrycowy kwas rybonukleinowy dokonuje translacji informacji z DNA na białko. Na przykład dochodzi do mutacji w DNA genu MTM-1. mRNA dokonuje wówczas translacji zmiany w genie MTM na nieprawidłowe białko (nieprawidłowy enzym), co stanowi przyczynę miopatii centronuklearnej sprzężonej z chromosomem X.

Degradacja mRNA: zmiana struktury mRNA w taki sposób, że cząsteczka nie funkcjonuje już prawidłowo. Oznacza to zazwyczaj, że mRNA nie będzie produkować białka.

Wlewy: wprowadzenie płynu do żyły.