

**Queridos miembros de la comunidad de MCN:**

A continuación encontrarán una actualización sobre nuestro trabajo en el campo de las miopatías centronucleares y miotubulares, en el que se incluye nuestro programa UNITE-CNM, un ensayo clínico de fase 1/2 diseñado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de DYN101. Al final de este documento se incluye un breve apartado de preguntas y respuestas en el que se abordan las preguntas que hemos recibido de ustedes. En los próximos meses haremos todo lo posible por mantenerles informados y responder debidamente a sus preguntas.

Nuestro objetivo en común es lograr un tratamiento disponible para tantos pacientes como sea posible y tan rápido como sea posible; les agradecemos su compromiso con nosotros. Si tiene más preguntas u opiniones, puede enviarlas a [patients@dynacure.com](mailto:patients@dynacure.com).

- En 2020, Dynacure comenzó el desarrollo clínico de nuestro producto en investigación candidato DYN101 con un ensayo clínico de fase 1/2, llamado UNITE-CNM. El objetivo del ensayo es conocer la seguridad y tolerabilidad de DYN101 en pacientes a partir de 16 años con miopatía miotubular ligada al cromosoma X o XLMTM o con MCN autosómica dominante o ADCNM (*mutación del gen DNM2*). En un ensayo de fase 1/2, se puede administrar el producto a pacientes diagnosticados de la enfermedad, a diferencia de los ensayos de fase 1, en los que solo se administra el fármaco en investigación a voluntarios sanos.
- Actualmente UNITE-CNM se está llevando a cabo en los siguientes países: Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Reino Unido y Países Bajos.
- En último término, nuestro objetivo es estudiar DYN101 en todos los grupos de edad. Si los resultados del ensayo clínico de fase 1/2 son alentadores, se planea explorar otros ensayos clínicos, incluido un estudio con pacientes pediátricos. Esperamos tener los primeros datos de UNITE-CNM como muy pronto en la segunda mitad de 2022. Si estos datos resultan prometedores, trataremos de iniciar un estudio en pacientes pediátricos.
- Hasta que no dispongamos de más datos sobre DYN101 y tengamos un plan clínico con las agencias reguladoras, no podremos iniciar un estudio pediátrico. No hay más detalles disponibles, incluidas las posibles ubicaciones de los centros de estudio.
- Debemos seguir las estrictas directrices establecidas para esta fase de la investigación, según las cuales estamos obligados a cumplir la normativa de notificación como parte del proceso del estudio. Por esta razón, no podemos compartir con ustedes las actualizaciones progresivas de los pacientes ni nuestros progresos. Si durante el ensayo se produce un acontecimiento importante, lo pondremos en conocimiento de la comunidad cuando esté permitido.

## **Preguntas frecuentes sobre DYN101 y el estudio UNITE-CNM**

### **¿Qué es DYN101?**

DYN101 es un oligonucleótido antisentido (OAS). Está diseñado para reducir la expresión de una proteína llamada dinamina 2, que se encuentra elevada en los pacientes con mutaciones de MTM1 y que se cree que presenta una actividad excesiva en los pacientes con mutaciones de DNM2 (ADCNM). Los estudios preclínicos de DYN101 han indicado que este podría ser un enfoque terapéutico prometedor, que es el motivo por el que estamos desarrollando un producto candidato para pacientes con estas mutaciones. Hay pacientes con MCN que presentan otras mutaciones, que no se incluyen en nuestro programa de desarrollo clínico en este momento.

La tecnología OAS se explica con detalle más adelante en este mismo documento.

### **¿Qué es el estudio UNITE-CNM?**

El estudio UNITE-CNM es un ensayo clínico de fase 1/2 multicéntrico de aumento escalonado de la dosis para evaluar nuestro producto en investigación candidato DYN101. Pretendemos estudiar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (cómo el cuerpo distribuye y elimina el fármaco) y la eficacia preliminar de DYN101. Está previsto incluir en el ensayo aproximadamente 18 pacientes a partir de 16 años con miopatía miotubular ligada al cromosoma X (XLMTM) o MCN autosómica dominante (ADCNM) con afectación de leve a moderada. Los pacientes incluidos se someterán a un período de preinclusión o se incorporarán procedentes de un estudio sobre evolución natural en curso en el que participaron 60 pacientes con XLMTM o ADCNM. El ensayo clínico de fase 1/2 se centrará principalmente en la seguridad y tolerabilidad para determinar la dosis de DYN101 que se utilizará en ensayos clínicos más avanzados. También exploraremos otras evaluaciones como la función muscular, la función respiratoria y la fuerza muscular.

### **¿Se incluirán pacientes de Estados Unidos?**

Nuestro objetivo ha sido inscribir y completar este estudio con la mayor rapidez posible, independientemente de la geografía, y teniendo como primera prioridad la seguridad de los pacientes participantes. Aunque el estudio aún está en curso, ya hemos identificado suficientes pacientes participantes en Europa para poder completar este estudio, también en caso de que se produzcan fallos de selección. Aunque nos gustaría atender a los pacientes que están a la espera en Estados Unidos, si retrasamos el proceso de selección para garantizar que un único paciente estadounidense pueda participar, nuestro desarrollo clínico podría retrasarse varios meses. Por lo tanto, en este momento, no está prevista la participación de pacientes estadounidenses en este primer estudio. Esperamos tener los primeros datos de UNITE-CNM como muy pronto en la segunda mitad de 2022. Una vez que tengamos estos datos provisionales, podremos comentar los próximos pasos de este programa.

### **¿En qué fase se encuentra el estudio UNITE-CNM?**

Debemos seguir los protocolos establecidos para los estudios en lo que respecta a las comunicaciones, por lo que hay límites en cuanto a lo que podemos compartir. Si hay un avance importante que compartir, seremos proactivos en nuestra comunicación y emitiremos un comunicado de prensa y nos pondremos en contacto con los responsables de las asociaciones de pacientes.

### **¿Qué impacto, en caso de haberlo, han tenido las muertes de pacientes y la suspensión clínica del estudio de terapia génica en el estudio UNITE-CNM?**

El fallecimiento de cuatro niños en el estudio de terapia génica es absolutamente trágico y nos ha afectado a todos. Es nuestra responsabilidad colectiva el aprender todo lo que podamos de estas experiencias para mejorar nuestro trabajo y aumentar la seguridad de nuestros pacientes. DYN101 no es una terapia génica. Es un oligonucleótido antisentido (OAS). El OAS consiste en unir un fármaco sintético a un ARN mensajero específico que interviene en una determinada enfermedad y evitar que se produzcan proteínas no deseadas. Aunque nuestro enfoque es diferente de la sustitución de un gen, hemos tomado las medidas necesarias para aumentar el seguimiento de los parámetros hepáticos de los pacientes tras recibir la dosis. Además, estamos aumentando las dosis muy lentamente y hemos incorporado entre nuestros asesores a expertos en la función hepática. Si un participante del estudio tiene más preguntas, deberá contactar con su investigador del estudio.

### **¿Qué sucederá cuando se haya completado este estudio inicial?**

Tras completar el ensayo UNITE-CNM, evaluaremos los datos obtenidos. Suponiendo que los datos lo avalen y si se obtiene la aprobación reglamentaria, está previsto iniciar ensayos clínicos de fase 2/3 para todas las edades.

### **¿Por qué Dynacure solo incluye pacientes con afectación de leve a moderada en sus primeros ensayos?**

Entendemos que incluso una discapacidad clasificada como «leve» puede considerarse una discapacidad muy importante para el paciente o su cuidador. La expresión «de leve a moderado» se utiliza en el ámbito médico para clasificar el grado de discapacidad de los pacientes con enfermedades neuromusculares. Hemos optado por utilizar la terminología médica e incluir a pacientes con una afectación de leve a moderada a partir de 16 años en el primer ensayo por los motivos siguientes:

- Desde el punto de vista médico, son pacientes graves aquellos que precisan respiración asistida invasiva las 24 horas del día y no son capaces de caminar. Su situación médica a menudo es sumamente frágil y resultaría complicada su participación en ensayos clínicos iniciales, donde se realizan muchas pruebas que podrían suponer un riesgo para ellos.

- Hay muchos más tipos distintos de pruebas disponibles para evaluar el beneficio de un tratamiento en los pacientes con afectación de leve a moderada que para los pacientes más gravemente afectados.

- Es necesario que los participantes en el ensayo tengan músculo residual suficiente para someterse a las biopsias musculares repetidas exigidas durante el ensayo.

- Es posible que los pacientes que todavía son capaces de andar unos pasos tengan músculos que aún se puedan recuperar más rápidamente con el tratamiento. Esto es una conjetura pendiente de confirmación mediante nuestro programa de desarrollo clínico.

### **¿Cuáles son los objetivos del ensayo clínico de fase 1/2 (UNITE-CNM)?**

En el ensayo clínico se estudiará:

- La farmacocinética de DYN101: cómo el cuerpo distribuye y elimina el fármaco.
- La medida en que DYN101 está presente en el tejido muscular.

- La dosis adecuada para el desarrollo posterior que se tolere bien y que sea beneficiosa para los pacientes.
- Si se encuentra la dosis correcta, demostrar si se observa un efecto positivo en los signos y síntomas de la enfermedad y con qué intensidad.
- Evaluar la posible eficacia en términos de fuerza y función muscular, mejoría de la respiración, la deglución, la capacidad de hablar y otros aspectos cotidianos que repercuten en la vida de los pacientes.

Si se observan resultados positivos, los datos recogidos nos podrían ayudar a diseñar un ensayo de fase 3 o pivotal que pretende demostrar un beneficio, que es el siguiente paso hacia la posible aprobación del tratamiento.

**Si en mi país no hay ningún centro del ensayo que incluya pacientes, ¿puedo ir a otro país para participar en un centro del ensayo?**

Los pacientes pueden contactar con su médico para analizar los criterios de UNITE-CNM. Los participantes serán seleccionados por los investigadores del ensayo clínico de acuerdo con unos criterios estrictos; no son incluidos por Dynacure ni por asociaciones de pacientes. Los centros que participan en el ensayo se publican en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Los pacientes que participen en el ensayo clínico de fase 1/2 deberán acudir al centro del ensayo una vez a la semana durante 6 meses como mínimo y Dynacure no podrá cubrir los gastos de desplazamiento asociados a la participación.

**¿Cuántos pacientes se incluirán y qué requisitos deberán cumplir los pacientes para poder participar?**

Está previsto incluir en el ensayo aproximadamente a 18 pacientes a partir de 16 años. Los pacientes deben ser sintomáticos, preferiblemente capaces de andar unos pasos y padecer una enfermedad de intensidad leve a moderada. El ensayo exigirá visitas semanales y Dynacure cubrirá los costes de desplazamiento. No obstante, no podremos cubrir los gastos de mudanza/alojamiento. Todos los criterios de elegibilidad pueden consultarse en el registro de ensayos clínicos:

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

**Si yo o un familiar no somos aceptados en el ensayo UNITE-CNM, ¿se realizarán otros ensayos en el futuro?**

Sí, habrá más oportunidades para participar en un ensayo clínico (tanto para pacientes pediátricos como para pacientes adultos con afectación más grave), pero antes debemos centrarnos en el ensayo UNITE-CNM. Si los datos obtenidos son alentadores, nuestra intención es trabajar tan rápido como podamos para llevar a cabo otros ensayos con niños de todas las edades, así como adultos.

**¿Qué es el estudio de evolución natural de la MCN?**

El estudio de evolución natural (NHS) es un estudio que comenzó en 2016 y constituye un elemento crucial para el conocimiento y el estudio de la MCN a nivel mundial. El objetivo del estudio es conocer la trayectoria de los pacientes (cómo cambian con el tiempo aspectos como caminar, la fuerza muscular y la respiración, así como las repercusiones que experimentan en sus vidas y en las de sus cuidadores). Esto es importante, ya que cada niño o adulto presenta una trayectoria temporal diferente: algunos pacientes muestran una progresión rápida de la debilidad muscular, la dificultad para respirar, etcétera, y creemos que al conocer la evolución de estos pacientes durante un largo período de tiempo se podrá demostrar si DYN101 (u otros tratamientos en desarrollo) puede mejorar la evolución de la enfermedad a través de ensayos clínicos.

### **¿Por qué Dynacure empieza sus ensayos en adultos?**

Nuestro objetivo es desarrollar DYN101 para tratar a lactantes, niños y adultos con XLMTM y ADCNM de todas las edades. En principio, los nuevos tratamientos se deben probar primero en adultos para determinar su seguridad y posible eficacia antes de administrarlos a lactantes y niños. Se hacen excepciones cuando la enfermedad solo se observa en niños o cuando los resultados obtenidos en adultos no son útiles para la población pediátrica. Una vez establecida la seguridad y seleccionada una posible dosis eficaz, y dependiendo de la aprobación reglamentaria, Dynacure pretende iniciar ensayos clínicos en lactantes y niños de todas las edades tan rápido como sea posible, así como en paralelo al avance del programa de desarrollo clínico en adultos.

### **¿Quién determina qué pacientes son aceptados para participar en UNITE-CNM?**

Los pacientes son seleccionados por los médicos de los centros que participan en el ensayo clínico, no por Dynacure ni por asociaciones de pacientes. Si cree que su hijo podría ser apto para participar, lo más adecuado es que hable con su médico para que se ponga en contacto con un centro del ensayo clínico.

### **¿Qué debo hacer si yo o un familiar queremos participar en un ensayo clínico?**

En primer lugar, deberán hablar con su médico para determinar si usted o su familiar aparentemente cumplen los requisitos para participar en el ensayo. DYN101 se administra mediante una perfusión semanal en un hospital. Cada semana se realizan análisis de sangre en el hospital, y con menos frecuencia se llevan a cabo pruebas más exhaustivas (función y fuerza muscular, etc.). Para muchos pacientes puede suponer un reto tener que acudir al hospital cada semana, y Dynacure está haciendo todo lo posible por minimizar las molestias.

### **¿Qué es la tecnología OAS?**

La tecnología antisentido consiste en unir un fármaco sintético a un ARN mensajero específico que interviene en una determinada enfermedad y evitar que se produzcan proteínas no deseadas. En el caso de la XLMTM o la ADCNM, se crea un OAS para disminuir la cantidad de la proteína dinamina 2 cuando es demasiado alta o demasiado activa. Los oligonucleótidos antisentido son cadenas cortas de nucleótidos (partes de ADN) modificadas químicamente. Se unen a partes del ARN mensajero que produce las proteínas que dan lugar a una enfermedad concreta. En muchos casos, cuando el OAS o fármaco antisentido se une al ARNm específico, el ARNm se degrada, lo que significa que no se puede producir la proteína específica o no deseada. Por tanto, se reducirá la cantidad total de dicha proteína específica en la célula.

### **DYN101 es un OAS y los tratamientos con estos tipos de fármacos se han asociado a algunos efectos secundarios. ¿Qué hará Dynacure para evitarlo?**

Ya existen varios tratamientos aprobados que utilizan OAS, concretamente para tratar enfermedades genéticas raras. Nuestro colaborador, Ionis Pharmaceuticals, es uno de los principales desarrolladores de OAS y ha mejorado la tecnología para mitigar (reducir) estos problemas de seguridad gracias a su dilatada experiencia. Se han observado efectos secundarios con versiones anteriores de OAS, pero Dynacure ha estado trabajando con Ionis para mitigar estos efectos secundarios observados. Además, los pacientes que participan en los ensayos clínicos se vigilarán muy de cerca para detectar posibles efectos secundarios, para lo cual se realizarán, entre otras cosas, extracciones de sangre para su análisis en el laboratorio, prestando especial atención a los efectos secundarios que se han observado con otros OAS.

Estas precauciones de seguridad incluirán la vigilancia estrecha de cualquier efecto en las pruebas de función hepática, las pruebas de función renal y cualquier posible efecto indeseado sobre las plaquetas, que son importantes para la coagulación sanguínea (ya que forman coágulos sanguíneos para detener las hemorragias). La experiencia con otros OAS nos ha permitido desarrollar métodos adecuados para controlar estos efectos secundarios en los pacientes; estos métodos se han incluido en los protocolos de ensayo clínico de Dynacure con la colaboración de Ionis, líder en el desarrollo de tratamientos con OAS.

**¿Hay alguna posibilidad de que Dynacure inicie antes un estudio en pacientes pediátricos?**

Comprendemos la urgente necesidad de disponer de un tratamiento seguro y eficaz para tantos pacientes y tan pronto como sea posible. Hemos evaluado muchos escenarios diferentes para dar con la vía que creemos que es más rápida y segura para todos los pacientes, incluidos los lactantes y niños. Una vez establecida la seguridad y seleccionada una dosis que pueda ser eficaz, y dependiendo de la aprobación reglamentaria, pretendemos iniciar ensayos clínicos en lactantes y niños de todas las edades, tanto con XLMTM como con ADCNM.

**¿Habrá un programa de acceso ampliado?**

El acceso ampliado es una posible vía para que un paciente con una enfermedad grave o potencialmente mortal de forma inmediata pueda acceder a un tratamiento en investigación al margen de los ensayos clínicos. Acabamos de empezar nuestro primer ensayo clínico de fase 1/2, por lo que aún tenemos mucho que aprender acerca de la seguridad y eficacia de DYN101, y la mejor forma de conseguirlo es a través de ensayos clínicos. En este momento no podemos iniciar un programa de acceso ampliado, sobre todo porque aún no disponemos de datos que demuestren que el producto candidato es eficaz.

**¿Cuándo tendremos más noticias de Dynacure?**

Tenemos previsto anunciar públicamente los hitos o acontecimientos más importantes.

**GLOSARIO**

XLMTM: miopatía miotubular o miopatía centronuclear ligada al cromosoma X o mutación del gen MTM1.

ADCNM: miopatía centronuclear autosómica dominante o mutación del gen DNM2.

OAS: oligonucleótido antisentido. Se trata de una molécula sintética con aspecto de ADN o ARN que se une al ARNm para que deje de producir una proteína anormal. Las enfermedades en las que actualmente está aprobada la tecnología OAS son la hipercolesterolemia familiar (una enfermedad hereditaria con niveles muy altos de colesterol), infecciones víricas graves de los ojos y la degeneración macular (que provoca ceguera), entre otras.

MCN: miopatías centronucleares.

ADN: ácido desoxirribonucleico. El ADN está presente en todas las células del cuerpo y se encarga de todas las funciones de las células que componen el cuerpo. Los cambios en el ADN o mutaciones pueden causar anomalías en las proteínas que intervienen en el funcionamiento normal de una célula.

*In vitro*: investigación que se realiza en un tubo de ensayo y no en animales vivos o seres humanos.

**Mutación:** cambio en la estructura de un gen que forma parte del ADN. Una mutación se puede heredar de un progenitor o se puede producir espontáneamente.

**Farmacocinética:** la absorción de una sustancia por el cuerpo y su posterior eliminación. Durante el estudio de un fármaco, la farmacocinética determina qué cantidad de fármaco es absorbido por el cuerpo, cuáles son sus concentraciones en la sangre u otros tejidos y cuánto tiempo tarda en ser eliminado del cuerpo.

**ARN mensajero o ARNm:** el ácido ribonucleico mensajero que convierte la información del ADN en una proteína. Por ejemplo, el gen MTM1 tiene una mutación de su ADN. El ARNm convierte el cambio del gen MTM en una proteína anormal (una enzima anormal) que posteriormente da lugar a la forma ligada al cromosoma X de la MCN.

**Degradación del ARNm:** cambio en la estructura del ARNm que hace que deje de funcionar correctamente. Esto normalmente significa que el ARNm no producirá una proteína.

**Perfusiones IV:** inyección de una sustancia líquida en una vena.