

**RIEPILOGO**

- **Dynacure avvierà lo sviluppo clinico del prodotto sperimentale DYN101 con uno studio di fase 1-2 nel corso del 2019**
  - **L'arruolamento nello studio dei primi pazienti è previsto per metà 2019.**
  - **Se la partecipazione procederà bene, lo studio potrebbe terminare nel 2021.**
  - **Lo studio si svolgerà in Europa e si sta ancora decidendo quali centri parteciperanno**
- **Obiettivo dello studio: ottenere informazioni sulla sicurezza e sulla tollerabilità di DYN101 in pazienti di età > 16 anni affetti da miopatia centronucleare (CNM) X-linked o autosomica dominante (mutazioni di MTM-1 o DNM2).**
- **Se i risultati della fase 1-2 dovessero essere incoraggianti, saranno necessarie ulteriori sperimentazioni cliniche per dimostrare se il trattamento è efficace nei pazienti di tutte le età.**

Gentile Organizzazione CNM,

su richiesta di diverse associazioni di pazienti affetti da CNM, desideriamo fornirvi alcune informazioni su come ci impegniamo per portare il nostro prodotto sperimentale DYN101 attraverso lo sviluppo clinico fino all'approvazione per l'uso nel trattamento di pazienti affetti da CNM con mutazioni di MTM-1 o DYN2. Si prega di notare che DYN101 è ancora in fase di sviluppo e che pertanto siamo limitati a ciò che possiamo presentare in base alla normativa internazionale. Il background scientifico è complesso e abbiamo cercato di semplificarlo al massimo per renderlo comprensibile. Inoltre, alla fine, alleghiamo un glossario che intende spiegare alcuni dei termini utilizzati.

Come probabilmente saprete, DYN101 è un oligonucleotide antisense (ASO), presumibilmente in grado di diminuire la produzione di una proteina, chiamata dinamina 2, presente a livelli elevati nei pazienti affetti da CNM X-linked (XLCNM<sup>1</sup>), che si pensa sia eccessivamente attiva in pazienti con mutazioni DYN2 (ADCNM).

Studi su modelli murini di questi due tipi di malattia hanno evidenziato un'efficacia promettente di questo approccio di trattamento, motivo per cui Dynacure sta sviluppando il prodotto per pazienti con queste mutazioni. Esistono pazienti con altre mutazioni CNM che al momento non prevedono il trattamento con questa terapia, essendo necessario un ulteriore lavoro sperimentale di laboratorio prima di poter iniziare a testare il farmaco per queste altre indicazioni.

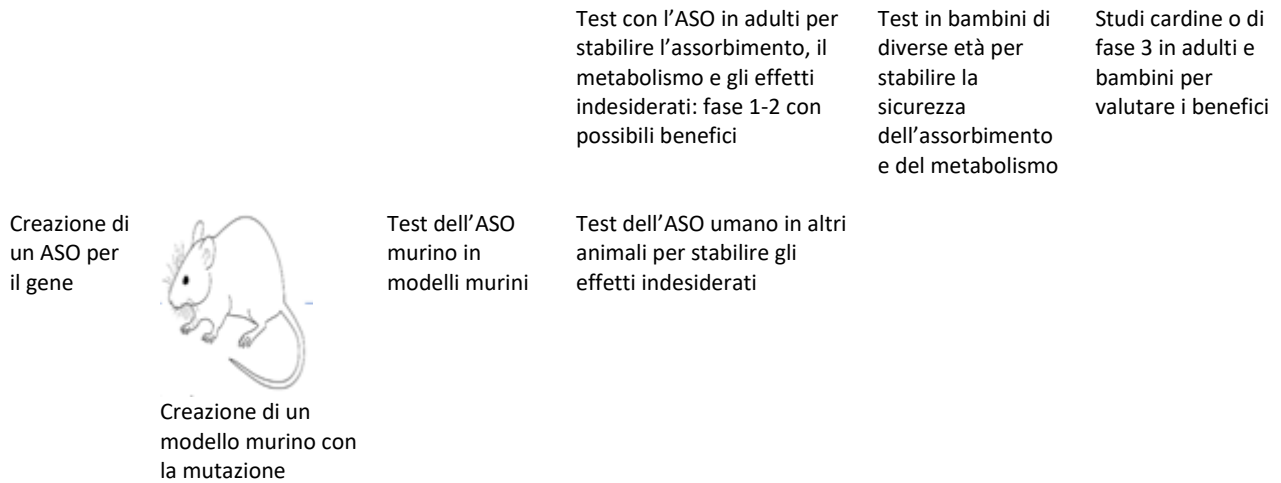
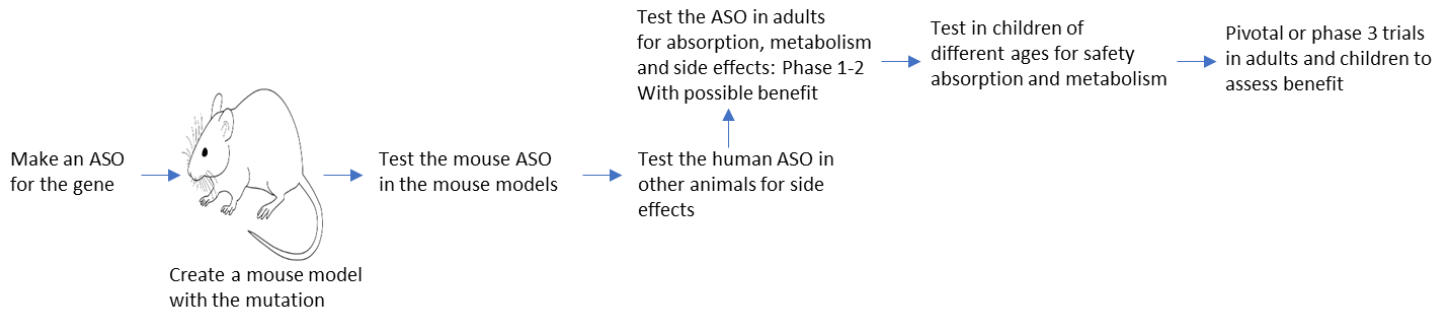
### **1. Come si sviluppa una terapia?**

Per prima cosa il potenziale trattamento deve dimostrare benefici in vitro (in provetta) e/o in modelli animali della malattia con mutazione MTM1 o DYN2. Inoltre, il trattamento deve essere testato per essere certi che non sia pericoloso in modo inaccettabile per l'uomo. Sulla base di questi dati e, se risulta accettabile, il

---

<sup>1</sup> In alcuni paesi, tra cui l'Italia, la XLCNM è chiamata miopatia miotubulare X-linked

trattamento viene poi testato in un "primo studio sull'uomo", oppure di fase 1 (volontari sani normali) o di fase 1-2 (pazienti affetti dalla malattia).



Questi primi studi esaminano l'effetto di diversi dosaggi del trattamento in termini di effetti indesiderati (sicurezza) e tollerabilità (gli effetti indesiderati sono minori o no?). Viene, inoltre, misurato l'assorbimento del farmaco e se raggiunge o meno il bersaglio (nella CNM la concentrazione nelle cellule muscolari) in concentrazioni sufficienti. Dynacure ha scelto di svolgere una sperimentazione di fase 1-2 per studiare la sicurezza e i potenziali effetti benefici di DYN101 in pazienti piuttosto che in volontari sani normali, allo scopo di sviluppare più rapidamente il trattamento. Questa sperimentazione sarà quindi più importante per valutare gli effetti indesiderati, la tollerabilità e se DYN101 raggiunge il muscolo in quantità sufficienti nei pazienti con le mutazioni specifiche. Dynacure, inoltre, con una serie di esami valuterà come si sente il paziente o se ha avuto un miglioramento.

Se i risultati della fase 1-2 dovessero essere incoraggianti, saranno necessarie ulteriori sperimentazioni cliniche per dimostrare poi in modo controllato se il trattamento è efficace nei pazienti di tutte le età (ciò significa che probabilmente alcuni pazienti riceveranno un placebo o un farmaco privo di efficacia senza saperlo).

## 2. Quali sono gli obiettivi della sperimentazione clinica di fase 1/2?

- Ottenere informazioni sulla sicurezza e sulla tollerabilità di DYN101 in pazienti di età > 16 anni affetti da miopatia CNM X-linked o autosomica dominante (mutazioni di MTM-1 o DYN2).

- Ottenere informazioni sulla cinetica/distribuzione e l'eliminazione del farmaco - vedere il glossario
- Ottenere informazioni sulla disponibilità del farmaco nel tessuto muscolare.
- Determinare 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.

### **3. Quando inizierà lo studio e dove si svolgerà?**

- L'arruolamento nello studio dei primi pazienti è previsto per metà 2019.
- Se la partecipazione procederà bene, questo studio di fase 1-2 potrebbe terminare nel 2021.
- Lo studio si svolgerà in Europa e si sta ancora decidendo quali centri parteciperanno.

### **4. Posso partecipare se non vivo in Europa?**

Dynacure è un'azienda biotecnologica con sede in Europa che ha deciso di avviare le prime sperimentazioni cliniche in paesi europei. I pazienti non residenti in Europa possono contattare gli sperimentatori dei centri europei che parteciperanno alla sperimentazione di fase 1-2 per un'eventuale inclusione. Una volta selezionati, i centri partecipanti saranno pubblicati sul sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e sul sito <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. La sperimentazione di fase 1-2 richiede che i pazienti si rechino presso il centro dello studio ogni settimana per almeno 6 mesi e Dynacure non è in grado di coprire i costi necessari per il trasferimento in Europa per consentire la loro partecipazione.

### **5. Quanti pazienti saranno inclusi e come ci si qualifica per la partecipazione?**

- Lo studio includerà 18 pazienti di età superiore a 16 anni. 9 pazienti con mutazione MTM1 e 9 con mutazione DNM2
- I pazienti devono essere sintomatici, preferibilmente essere in grado di compiere qualche passo e avere una malattia da lieve a moderata. Tutti i criteri di eleggibilità saranno pubblicati sui siti web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e <https://www.clinicaltrialsregister.eu> nelle prossime settimane: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=DYN101&cntry=&state=&city=&dist=>

### **6. Perché Dynacure inizia la sperimentazione in pazienti adulti? Altre aziende si stanno concentrando sui bambini e sui ragazzi, in cui l'esigenza è massima.**

L'intenzione di Dynacure è quella di sviluppare DYN101 per il trattamento di bambini, ragazzi e adulti affetti da XLCNM e ADCNM (DYN2) di tutte le età, non solo con XLCNM.

Tuttavia, in linea di massima, le nuove terapie dovrebbero sempre 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. Dynacure sta testando un nuovo percorso interventistico con DYN101, che porta alla riduzione del livello della proteina DNM2, ed esistono adulti con queste mutazioni nei quali testare DYN101 prima di studiarlo nei bambini.

La sicurezza, tollerabilità ed efficacia della terapia sono tuttora ignote. Poiché la via che DYN101 sopprime è importante per molte funzioni dell'organismo, è importante garantire la scelta di un dosaggio corretto che non danneggi i bambini e i ragazzi. Esistono adulti con XLCNM e ADCNM che possono partecipare alle sperimentazioni iniziali e saranno adottate tutte le misure necessarie per garantire la sicurezza in questo gruppo di pazienti. Una volta stabilita la sicurezza e un dosaggio possibilmente efficace, Dynacure intende avviare immediatamente sperimentazioni cliniche su bambini e ragazzi di tutte le età, oltre che su adulti, sia per XLCNM che per ADCNM.

**7. Sembra che il programma di Dynacure sia piuttosto lungo prima di poter arrivare ai bambini e ragazzi, che sono coloro che ne hanno più bisogno. Non c'è modo di procedere più in fretta?**

Dynacure ha valutato molti scenari diversi e ha infine optato per il percorso più sicuro e rapido per tutti i pazienti, inclusi bambini e ragazzi. Una volta stabilita la sicurezza e un dosaggio possibilmente efficace, Dynacure intende avviare immediatamente sperimentazioni cliniche su bambini e ragazzi di tutte le età, oltre che su adulti, sia per XLCNM che per ADCNM.

**8. Perché Dynacure nelle prime sperimentazioni include solo pazienti con malattia di grado da lieve a moderato?**

La definizione "da lieve a moderato" è utilizzata in ambito medico per classificare il grado di disabilità di cui soffrono i pazienti con malattie neuromuscolari. Per Dynacure è chiaro che anche i pazienti con una classificazione "lieve" possono ritenere importante la disabilità da cui sono colpiti.

Dynacure ha scelto di includere nella prima sperimentazione pazienti "colpiti in modo da lieve a moderato" di età > 16 anni per i seguenti motivi:

- I pazienti che sono ancora in grado di compiere qualche passo hanno potenzialmente alcuni muscoli che possono ancora essere recuperati rapidamente con il trattamento. Nelle persone non più in grado di usare i muscoli degli arti superiori o inferiori presumibilmente sarà necessario un periodo di tempo più lungo per evidenziare benefici del trattamento. Inoltre, nelle persone incapaci di utilizzare gli arti superiori o inferiori da molto tempo è più probabile che si siano sviluppate contratture che renderebbero difficile evidenziare eventuali benefici.
- I test disponibili per gli arti superiori e inferiori, 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 allo studio abbiano sufficiente muscolo residuo per le ripetute biopsie muscolari previste dallo studio per valutare se l'ASO raggiunge il muscolo, se la concentrazione dell'ASO nel muscolo è sufficiente e se l'ASO ha normalizzato l'aspetto del muscolo al microscopio.
- È più difficile valutare un miglioramento ottenuto con un trattamento nei bambini e nei ragazzi rispetto agli adulti, in quanto i bambini acquisiscono costantemente nuove abilità e normalmente la loro forza aumenta con la crescita.

## **9. Perché Dynacure sta sviluppando DYN101 quando ci sarà una terapia genica per correggere la causa della malattia con un'unica iniezione?**

La terapia genica, attualmente in via di sviluppo, tratterà solo i pazienti con mutazioni di uno specifico gene (XLCNM) ed è in corso di sperimentazione in bambini di età inferiore a 5 anni. Inoltre, non è chiaro se il trattamento in giovane età darà benefici ai pazienti una volta cresciuti e con lo sviluppo di nuovi tessuti muscolari. Inoltre, la sicurezza a lungo termine della terapia genica non sarà nota fino al raggiungimento di un follow-up più lungo.

La somministrazione di DYN101 è pianificata in pazienti con XLCNM e ADCNM di tutte le età.

La sperimentazione su topi con le stesse mutazioni dei pazienti con MTM1 e DYN2 ha evidenziato risultati incoraggianti e si spera di poter ottenere un simile effetto benefico anche nei pazienti con queste mutazioni.

## **10. 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 CNM X-linked o autosomica dominante (mutazioni DYN), l'ASO viene creato per ridurre la quantità di proteina dinamina 2 presente in quantità eccessive o troppo attiva. Gli oligonucleotidi antisense sono filamenti corti di nucleotidi (parti del DNA) chimicamente modificati. Si legano a parti del mRNA che produce le proteine che causano 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.

## **11. DYN101 è un ASO e i trattamenti con questi tipi di farmaci sono stati associati a effetti indesiderati, alcuni dei quali preoccupanti. Che cosa farà Dynacure per prevenirli?**

Esistono già diverse terapie approvate che fanno uso di ASO, in particolare per malattie genetiche rare. Il nostro partner, 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.

Si prevede che le reazioni nel sito di iniezione saranno minori usando il tipo di farmaco a cui appartiene DYN101 (un 'oligo cEt') rispetto alle versioni più vecchie di ASO. Inoltre, le sperimentazioni iniziali si svolgeranno utilizzando il prodotto mediante infusione EV, cosa che limiterà ulteriormente le reazioni nel sito di iniezione. Le iniezioni sottocutanee (che potrebbero eventualmente essere auto-somministrate) potranno essere testate in un momento successivo.

Con altri ASO sono stati osservati effetti sulle piastrine. Abbiamo previsto di escludere i pazienti con bassa conta piastrinica per le sperimentazioni cliniche iniziali, tuttavia questi pazienti potranno essere inclusi successivamente in base alle sperimentazioni in corso. Dall'esperienza ottenuta con altri ASO, l'interruzione del trattamento, in genere, consente un ripristino di una conta piastrinica normale. Nelle sperimentazioni cliniche di DYN101 le piastrine saranno monitorate regolarmente.

Gli ASO, come molte altre terapie, si accumulano nel fegato. I pazienti con esami epatici anomali saranno inizialmente esclusi dalle sperimentazioni di DYN101.

Gli ASO vengono decomposti in modo che l'organismo possa eliminarli (espellerli) mediante endonucleasi, enzimi presenti in quasi tutte le cellule, e i prodotti di degradazione (che sono le piccole parti residue da eliminare) sono eliminati attraverso il rene. Dynacure non includerà pazienti con evidenza di malfunzionamento renale di qualsiasi grado nelle sperimentazioni iniziali per limitare eventuali effetti indesiderati della decomposizione dell'ASO.

Nelle sperimentazioni cliniche con DYN101, la funzionalità di fegato e reni sarà controllata regolarmente per monitorare la sicurezza del trattamento.

## **12. Quando potrò (o mio/a figlio/a) partecipare alle sperimentazioni cliniche?**

L'intenzione di Dynacure è quella di sviluppare DYN101 per il trattamento di bambini, ragazzi e adulti affetti da XLCNM e ADCNM di tutte le età.

Le sperimentazioni cliniche che includeranno pazienti di tutte le età dipenderanno dai risultati della sperimentazione di fase 1-2. Se i risultati dovessero essere incoraggianti, l'intenzione di Dynacure è quella di svolgere studi su pazienti di tutte le età in Europa e al di fuori dell'Europa, in base all'accettazione locale delle sperimentazioni cliniche proposte. È presto per indicare una data specifica, che dipenderà dal tempo necessario per arruolare i pazienti per la sperimentazione di fase 1-2 e dai risultati della sperimentazione.

Sarà data priorità agli adulti e ai bambini che hanno partecipato al Natural History Study (NHS), in quanto la dimostrazione di un beneficio in pazienti esaminati per un periodo più lungo è più rapida e se il trattamento fosse efficace e sicuro, consentirebbe un'accettazione più veloce del trattamento da parte delle autorità, così il trattamento sarebbe disponibile prima per lei o per suo/a figlio/a.

Tuttavia, esiste una possibilità di inclusione nelle sperimentazioni anche se lei o suo/a figlio/a non avete partecipato allo studio NHS. I centri presso i quali si svolgeranno le sperimentazioni future saranno disponibili sul sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) e sul sito <https://www.clinicaltrialsregister.eu> non appena la sperimentazione di fase 1-2 avrà evidenziato che il trattamento è sicuro e che riesce a raggiungere il muscolo nella quantità desiderata.

Può contattare i medici elencati in questi siti web per chiedere se lei o suo/a figlio/a potete partecipare quando le sperimentazioni saranno registrate.

## GLOSSARIO

**XLCNM:** Miopatia centronucleare X-linked, miopatia miotubolare o mutazione MTM1

**ADCNM:** Miopatia centronucleare autosomica dominante o mutazione DYN2

**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 il trattamento con tecnologia ASO sono comprese l'ipercolesterolemia famigliare (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.

**Cinetica:** L'assorbimento di una sostanza nell'organismo e la sua successiva eliminazione. Durante lo studio di un farmaco, la cinetica 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

**Piastrine:** Piccole strutture circolanti nel sangue che ne favoriscono la coagulazione.

FINE