

SAMENVATTING

- **In 2019 start Dynacure met de klinische ontwikkeling van zijn onderzoeksgeneesmiddel DYN101 in een fase 1/2-onderzoek.**
 - **Naar verwachting worden de eerste patiënten eind 2019 in het onderzoek opgenomen.**
 - **Als de deelname goed verloopt, zou het onderzoek in 2021 kunnen zijn afgerond.**
 - **Het zal worden uitgevoerd in Europa. De exacte locaties worden op dit moment nog bepaald.**
- **Doel van het onderzoek: meer te weten komen over de veiligheid en verdraagbaarheid van DYN101 bij patiënten > 16 jaar met X-gebonden of autosomaal dominante CNM (mutaties in MTM1 of DNM2).**
- **Mochten de uitkomsten van fase 1/2 bemoedigend zijn, dan zijn verdere klinische onderzoeken noodzakelijk om aan te tonen of de behandeling werkzaam is bij patiënten van alle leeftijden.**

Beste CNM-gemeenschap,

Op verzoek van een aantal organisaties van CNM-patiënten willen we jullie informeren over de stand van zaken rond de klinische ontwikkeling en de goedkeuring van ons onderzoeksgeneesmiddel DYN101 voor de behandeling van CNM-patiënten met MTM1- of DYN2-mutaties. Het is belangrijk dat u zich realiseert dat we nog steeds in de ontwikkelingsfase van DYN101 zitten. Daarom zijn we door voorschriften over de hele wereld beperkt in wat we kunnen presenteren. De wetenschappelijke achtergrond is complex. Daarom hebben we geprobeerd deze informatie zo veel mogelijk te vereenvoudigen zodat het begrijpelijk is. Aan het eind vindt u een verklarende woordenlijst waarin wordt getracht een aantal van de gebruikte termen uit te leggen.

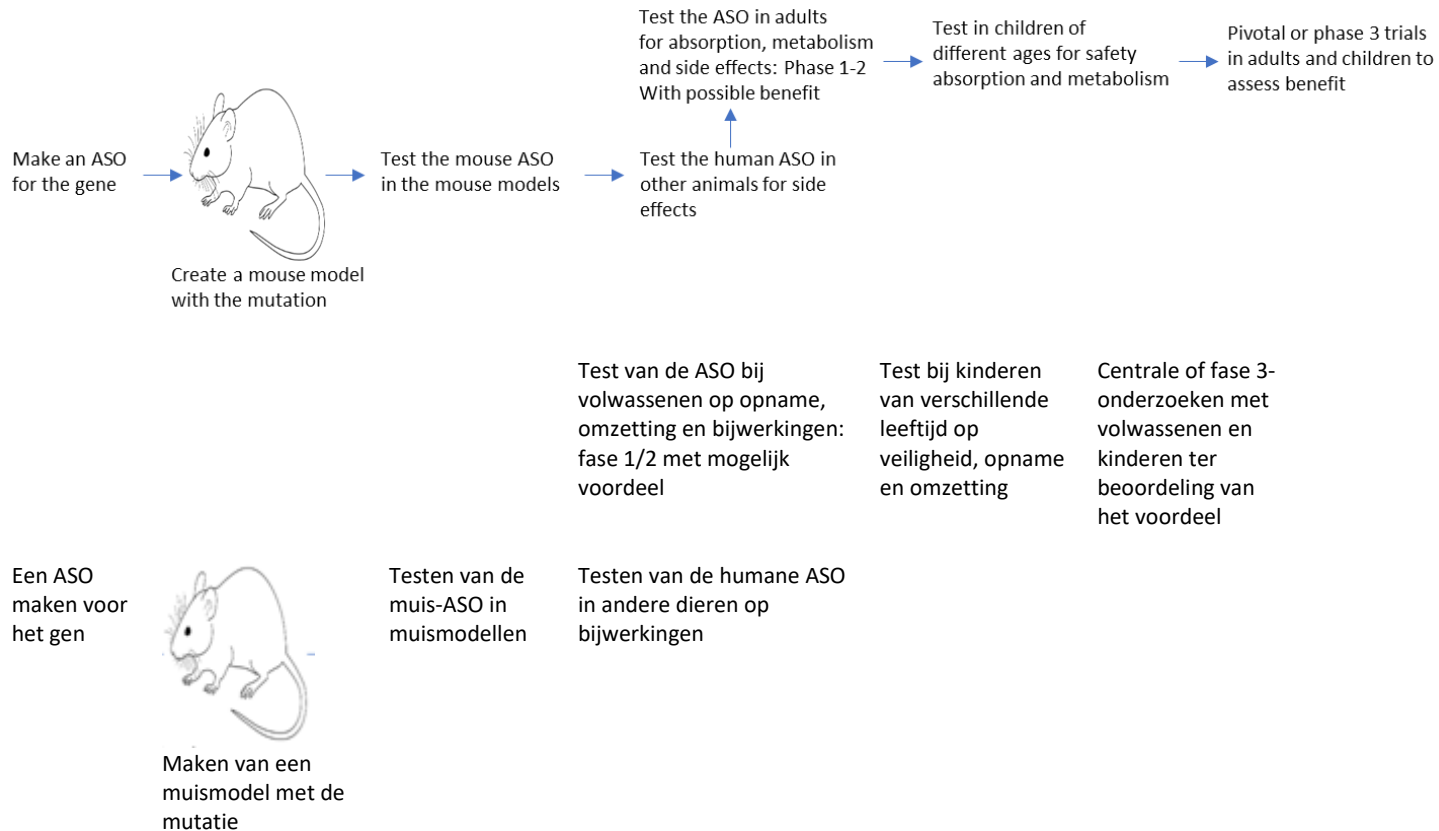
Zoals u misschien weet is DYN101 een zogeheten antisense oligonucleotide (AON). Naar verwachting vermindert dit middel de aanmaak van het eiwit dynamine-2. Deze aanmaak is verhoogd bij patiënten met X-gebonden CNM (XLCNM¹) en aangenomen wordt dat het eiwit overactief is bij patiënten met DYN2-mutaties (ADCNM).

Onderzoeken in muismodellen van twee typen aandoeningen hebben een veelbelovende werkzaamheid laten zien van deze behandelingsaanpak. Daarom is Dynacure bezig met de ontwikkeling van het middel bij patiënten met deze mutaties. Er zijn ook patiënten met andere CNM-mutaties, maar voorlopig zijn er geen plannen om hen met deze therapie te behandelen omdat er meer experimenteel onderzoek in het laboratorium moet worden gedaan om het geneesmiddel voor deze andere indicaties te testen.

¹ In sommige landen, waaronder het Verenigd Koninkrijk en Nederland, wordt XLCNM X-gebonden myotubulaire myopathie genoemd

1. Hoe wordt een behandeling ontwikkeld?

Eerst moet de potentiële behandeling een voordeel laten zien in in-vitro- (in een reageerbuis) en/of diermodellen van de ziekte met MTM1- of DYN2-mutaties. Bovendien moet de behandeling worden getest om zeker te zijn dat hij niet onaanvaardbaar schadelijk is voor mensen. Op grond van deze gegevens, en als de behandeling aanvaardbaar zou kunnen zijn, wordt het middel vervolgens getest in een 'eerste onderzoek bij de mens', ofwel fase 1 (bij gezonde vrijwilligers) of fase 1/2 (bij patiënten die daadwerkelijk de ziekte hebben).



Deze eerste onderzoeken kijken naar het effect van verschillende doses van het middel wat betreft bijwerkingen (veiligheid genaamd) en verdraagbaarheid (zijn de bijwerkingen licht of niet?). Bovendien wordt de opname (absorptie) van het geneesmiddel gemeten. Hiermee wordt bedoeld of de concentraties in het doelweefsel voldoende zijn (in het geval van CNM, de concentratie in spiercellen). Dynacure heeft ervoor gekozen een fase 1/2-onderzoek uit te voeren om de veiligheid en potentieel gunstige effecten van DYN101 te onderzoeken bij patiënten in plaats van bij gezonde vrijwilligers om de behandeling sneller te kunnen ontwikkelen. Dit is nuttiger om de bijwerkingen en verdraagbaarheid te beoordelen en of DYN101 in voldoende hoeveelheden terechtkomt in spierweefsel van patiënten met de specifieke mutaties. Dynacure zal ook beoordelen of er sprake is van een verandering in hoe patiënten zich voelen en of patiënten beter presteren in een reeks tests.

Als de uitkomsten van fase 1/2 bemoedigend zijn, dan zijn er meer klinische onderzoeken nodig om te zien of de behandeling effectief is bij patiënten van alle leeftijden vergeleken met een controlegroep. Dit betekent dat er mogelijk enkele patiënten een placebo (een niet-werkzaam middel) krijgen zonder dat zij dit weten.

2. Wat zijn de doelen van het klinische fase 1/2-onderzoek?

- Meer te weten komen over de veiligheid en verdraagbaarheid van DYN101 bij patiënten > 16 jaar met X-gebonden of autosomaal dominante CNM (mutaties in MTM1 of DYN2).
- Meer te weten komen over de kinetiek/distributie en uitscheiding van het geneesmiddel. - zie de verklarende woordenlijst
- Meer te weten komen over de mate waarin het geneesmiddel beschikbaar is in spierweefsel.
- Bepalen wat de juiste dosis voor verdere ontwikkeling is die zowel goed wordt verdragen als naar verwachting voordeel oplevert voor patiënten.
- Als de correcte dosis is gevonden, aantonen of en hoe sterk het positieve effect is op de klachten en verschijnselen van de ziekte.

3. Wanneer begint het onderzoek en waar wordt het uitgevoerd?

- Naar verwachting worden de eerste patiënten eind 2019 in het onderzoek opgenomen.
- Als de deelname goed verloopt, kan dit fase 1/2-onderzoek in 2021 klaar zijn.
- Het zal worden uitgevoerd in Europa. De exacte locaties worden op dit moment nog bepaald.

4. Als ik niet in Europa woon, kan ik dan ook meedoen?

Dynacure is een in Europa gevestigd biotechnologiebedrijf dat heeft besloten voorlopig eerst onderzoeken uit te voeren in bepaalde Europese landen. Patiënten van buiten Europa kunnen contact opnemen met onderzoekers op locaties in Europa die deelnemen aan het fase 1/2-onderzoek om te kijken of ze in het onderzoek kunnen worden opgenomen. Zodra de deelnemende locaties bekend zijn, worden ze gepubliceerd op www.clinicaltrials.gov en <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. Voor het fase 1/2-onderzoek is het noodzakelijk dat patiënten ten minste 6 maanden lang elke week naar de onderzoekslocatie komen. Dynacure kan niet de kosten op zich nemen voor verhuizing naar Europa zodat zij kunnen meedoen.

5. Hoeveel patiënten worden in het onderzoek opgenomen en wanneer komen patiënten in aanmerking voor deelname?

- In het onderzoek worden 18 patiënten van 16 jaar en ouder opgenomen: 9 met de MTM1-mutatie en 9 DNM2-patiënten
- Patiënten moeten symptomatisch zijn (verschijnselen hebben), bij voorkeur enkele stappen kunnen lopen en de ziekte in lichte tot matige vorm hebben. Alle voorwaarden voor deelname zullen in de komende weken worden vermeld op de websites www.clinicaltrials.gov en <https://www.clinicaltrialsregister.eu>:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=DYN101&cntry=&state=&city=&dist=>

6. Waarom start Dynacure de onderzoeken met volwassenen? Andere bedrijven richten zich op zuigelingen en jonge kinderen bij wie de noodzaak het sterkst is.

Dynacure is van plan DYN101 te ontwikkelen voor zowel de behandeling van zuigelingen, jonge kinderen en volwassenen met XLCNM als voor ADCNM (DYN2)-patiënten van alle leeftijden.

In principe moeten nieuwe behandelingen altijd eerst bij volwassenen worden getest op veiligheid en mogelijke werkzaamheid voordat ze worden onderzocht bij kinderen/zuigelingen. Er worden uitzonderingen gemaakt als de ziekte alleen voorkomt bij kinderen of als de resultaten bij volwassenen niet zinvol zouden zijn voor de pediatrie populatie. Met DYN101 test Dynacure een nieuwe interventionele route, die leidt tot een verlaging van de hoeveelheid van het eiwit DNM2, en er zijn volwassenen met deze mutaties bij wie DYN101 kan worden getest voordat het bij kinderen wordt onderzocht.

De veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van de behandeling is nog onbekend. Aangezien de route die door DYN101 wordt onderdrukt, belangrijk is voor een groot aantal functies in het lichaam, is het belangrijk dat er een goede dosis wordt geselecteerd die kinderen en zuigelingen niet zal schaden. Er zijn volwassenen met XLCNM en ADCNM die aan de eerste onderzoeken kunnen meedoen. Alle noodzakelijke stappen die de veiligheid voor deze groep patiënten waarborgen, worden nu gezet. Dynacure is van plan om, zodra de veiligheid en een mogelijk werkzame dosis zijn vastgesteld, onmiddellijk te starten met klinische onderzoeken bij zuigelingen en kinderen van alle leeftijden en volwassenen, zowel met XLCNM als met ADCNM.

7. Het ziet er naar uit dat het met het plan van Dynacure lang gaat duren voor zuigelingen en kinderen worden bereikt, terwijl bij hen de behoefte het grootst is. Is er geen mogelijkheid om het sneller te doen?

Dynacure heeft een groot aantal verschillende scenario's beoordeeld om tot de veiligste, snelste route te komen voor alle patiënten, inclusief zuigelingen en kinderen. Dynacure is van plan om, zodra de veiligheid en een mogelijk werkzame dosis zijn vastgesteld, onmiddellijk te starten met klinische onderzoeken bij zuigelingen en kinderen van alle leeftijden en volwassenen, zowel met XLCNM als met ADCNM.

8. Waarom neemt Dynacure alleen patiënten met lichte tot matige ziekte op in de eerste onderzoeken?

De term 'licht tot matig' wordt door de medische wereld gebruikt om de mate van invaliditeit aan te geven die patiënten met neuromusculaire ziekte hebben. Dynacure weet heel goed dat ook patiënten met de classificatie 'licht' hun invaliditeit als ernstig kunnen ervaren.

Dynacure had de volgende redenen om patiënten > 16 jaar met 'lichte tot matige ziekte' in het eerste onderzoek op te nemen:

- Patiënten die nog een paar stappen kunnen zetten, hebben mogelijk nog wat spierweefsel dat nog in staat is met behandeling sneller te herstellen. Bij degenen die de spieren van armen of benen niet kunnen gebruiken, duurt het mogelijk langer voordat verbetering met de behandeling zichtbaar wordt. Bovendien is bij personen die al lange tijd hun armen of benen niet meer kunnen gebruiken, de kans groter dat ze last hebben van contracturen waardoor verbetering moeilijk waarneembaar kan zijn.

- Er zijn veel meer en andere typen onderzoeken van armen en benen om het voordeel van een behandeling te beoordelen voor patiënten met lichte tot matige ziekte dan voor ernstiger aangedane patiënten.
- We hebben onderzoeksdeelnemers nodig bij wie voldoende spierweefsel over is voor de herhaalde spierbiopsieën die voor het onderzoek moeten worden uitgevoerd om te beoordelen of de ASO de spier bereikt, of de concentratie van de ASO in de spier afdoende is en of het uiterlijk van de spier onder de microscoop door de ASO is genormaliseerd.
- Verbetering door een behandeling is bij zuigelingen en kinderen moeilijker te beoordelen dan bij volwassenen omdat kinderen voortdurend nieuwe vaardigheden aanleren en hun kracht normaal gesproken toeneemt naarmate ze ouder worden.

9. Waarom ontwikkelt Dynacure DYN101 wanneer er een gentherapie komt die de oorzaak van de ziekte met een enkele injectie wegneemt?

De gentherapie die momenteel wordt ontwikkeld, is uitsluitend bedoeld voor de behandeling van patiënten met mutaties in één bepaald gen (XLCNM) en wordt op dit moment onderzocht bij kinderen jonger dan 5 jaar. Bovendien is de veiligheid van gentherapie op lange termijn onbekend zolang er nog geen follow-up is.

Volgens de planning zal DYN101 worden toegediend aan patiënten met XLCNM en ADCNM van alle leeftijden.

Tests bij muizen met dezelfde mutaties als patiënten met MTM1- en DYN2-mutaties hebben bemoedigende resultaten laten zien. Gehoopt wordt dat bij patiënten met deze mutaties een gunstig effect wordt vastgesteld.

10. Wat is ASO-technologie?

Antisense-technologie heeft als doel een synthetisch geneesmiddel te binden aan een specifiek messenger-RNA dat een rol speelt bij een bepaalde ziekte en de aanmaak van ongewenste eiwitten tegen te gaan. De ASO die wordt ontwikkeld voor X-gebonden autosomaal dominante (DYN-mutaties) CNM, richt zich tegen het dynamine-2-eiwit, waarvan te veel wordt aangemaakt of dat te actief is. Antisense oligonucleotiden zijn korte, chemisch gemodificeerde (aangepaste) strengen nucleotiden (onderdelen van DNA). Ze binden aan delen van het messenger-RNA dat eiwitten aanmaakt die tot een bepaalde ziekte leiden. Wanneer de ASO of het antisense-geneesmiddel bindt aan het specifieke mRNA, leidt dit tot degradatie van het mRNA. Dit betekent dat het ongewenste eiwit niet kan worden aangemaakt. Hierdoor wordt de totale hoeveelheid van het specifieke eiwit in de cel kleiner.

11. DYN101 is een ASO en behandelingen met dit type geneesmiddelen zijn in verband gebracht met bijwerkingen, waarvan enkele verontrustend zijn. Wat doet Dynacure om dit te voorkomen?

Er is al een aantal goedgekeurde behandelingen die gebruikmaken van ASO's, met name voor zeldzame genetische ziekten. Onze partner, Ionis Pharmaceuticals, is toonaangevend op het gebied van de ontwikkeling van ASO's. Zij hebben veel ervaring opgedaan en hebben de technologie verbeterd om deze veiligheidsproblemen te verlichten.

Er zijn bijwerkingen waargenomen met eerdere versies van ASO's, en Dynacure heeft met Ionis samengewerkt om de waargenomen bijwerkingen te verzachten.

Naar verwachting zijn reacties op de plaats van de injectie minder ernstig met een type geneesmiddel als DYN101 (een 'cEt oligo') vergeleken met oudere versies van ASO's. Bovendien worden de eerste onderzoeken uitgevoerd door het middel toe te dienen via een intraveneuze infusie, waardoor reacties op de plaats van de injectie verder worden verminderd. Onderhuidse injecties (die eventueel door de patiënt zelf kunnen worden toegediend) worden mogelijk later getest.

Met andere ASO's zijn effecten op bloedplaatjes waargenomen. Het ligt in de bedoeling in eerste instantie patiënten met lage aantallen bloedplaatjes uit te sluiten van klinische onderzoeken. Het is echter mogelijk dat deze patiënten later wel in onderzoeken kunnen worden opgenomen, afhankelijk van lopende onderzoeken. Uit ervaring met andere ASO's is gebleken dat het aantal bloedplaatjes weer normaal wordt zodra met de behandeling wordt gestopt. In klinische onderzoeken naar DYN101 wordt het aantal bloedplaatjes regelmatig gecontroleerd.

Net als veel andere behandelingen hopen ASO's zich op in de lever. Patiënten met afwijkende leverfunctietests worden in eerste instantie uitgesloten van deelname aan DYN101-onderzoeken.

ASO's worden door endonucleasen afgebroken zodat ze daarna door het lichaam kunnen worden verwijderd. Endonucleasen zijn enzymen die in bijna alle cellen aanwezig zijn, en de afbraakproducten (de kleine stukjes die uitgescheiden moeten worden) worden vervolgens door de nieren uit het bloed gefilterd. Dynacure zal in de eerste onderzoeken geen patiënten opnemen met aanwijzingen voor niet goed werkende nieren om eventuele potentieel ongunstige effecten van de afbraak van de ASO te verzachten.

De werking van lever en nieren wordt in klinische onderzoeken naar DYN101 gecontroleerd om de veiligheid van de behandeling te bewaken.

12. Wanneer kan ik (of mijn kind) meedoen aan klinische onderzoeken?

Dynacure is van plan DYN101 te ontwikkelen voor zowel de behandeling van zuigelingen, jonge kinderen en volwassenen met XLCNM als voor ADCNM-patiënten van alle leeftijden.

De toekomstige onderzoeken waarin alle leeftijden zijn opgenomen, zijn afhankelijk van de uitkomsten van het fase 1/2-onderzoek. Als de resultaten bemoedigd zijn, is Dynacure van plan onderzoek te doen met patiënten van alle leeftijden binnen en buiten Europa, afhankelijk van de lokale acceptatie van de voorgestelde klinische onderzoeken. Het is te vroeg om een datum te noemen, omdat het afhangt van hoe lang het duurt om de patiënten voor het fase 1/2-onderzoek te rekruteren en van de uitkomst van het onderzoek.

Er wordt prioriteit gegeven aan volwassenen en kinderen die hebben deelgenomen aan de zogeheten Natural History Study (NHS, een onderzoek naar het natuurlijke beloop), omdat een voordeel sneller kan worden aangetoond bij patiënten die al langere tijd zijn onderzocht. En als de behandeling werkzaam en veilig is, zullen de autoriteiten deze sneller goedkeuren zodat deze eerder beschikbaar is voor behandeling van u of uw kind.

Er is een mogelijkheid om in onderzoeken te worden opgenomen zelfs als u of uw kind niet aan de Natural History Study hebt meegedaan. De locaties waar toekomstige klinische onderzoeken worden gedaan, zullen worden gepubliceerd op de websites www.clinicaltrials.gov en <https://www.clinicaltrialsregister.eu> zodra uit

fase 1/2-onderzoek gebleken is dat de behandeling veilig is en het middel de spieren in de gewenste hoeveelheid heeft weten te bereiken.

U kunt contact opnemen met de artsen die op deze websites vermeld staan om te informeren of u of uw kind kunt meedoen zodra deze onderzoeken zijn geregistreerd.

VERKLARENDE WOORDENLIJST

XLCNM: X-gebonden centronucleaire of myotubulaire myopathie, of MTM1-mutatie

ADCNM: autosomaal dominante centronucleaire myopathie, of DYN2-mutatie

ASO: Antisense oligonucleotide; dit is een synthetisch molecuul dat op DNA of RNA lijkt en dat bindt aan het mRNA zodat het stopt met de aanmaak van een abnormaal eiwit. Aandoeningen waarvoor op dit moment een goedgekeurde ASO-technologie wordt toegepast, zijn onder meer familiale hypercholesterolemie (een erfelijke ziekte met extreem hoge cholesterolspiegels), ernstige virusinfecties van de ogen en maculadegeneratie (die tot blindheid leidt).

CNM: centronucleaire myopathieën

DNA: desoxyribonucleïnezuur. DNA zit in elke cel van het lichaam; het is verantwoordelijk voor alle functies van de cellen waaruit het lichaam bestaat. Veranderingen in het DNA (mutaties) kunnen leiden tot afwijkingen in de eiwitten die een rol spelen bij het normale functioneren van een cel.

In vitro: onderzoek uitgevoerd in een reageerbuis in plaats van in een levend dier of een levende mens.

Mutatie: verandering in de structuur van een gen. Een gen maakt deel uit van het DNA. Een mutatie kan worden geërfd van een vader of moeder of kan spontaan optreden.

Kinetiek: de opname van een stof in het lichaam en de daaropvolgende verwijdering uit het lichaam. Tijdens de onderzoeksfase van een geneesmiddel bestudeert de kinetiek hoeveel van het geneesmiddel door het lichaam wordt opgenomen, wat de geneesmiddelconcentraties zijn in bloed of andere weefsels en hoe lang het duurt voor het uit het lichaam wordt verwijderd.

Messenger-RNA, mRNA of boodschapper-RNA: messenger-RNA (ribonucleïnezuur) dat informatie van DNA omzet in een eiwit. Stel, het MTM1-gen in het DNA heeft een mutatie. mRNA vertaalt de verandering in het MTM-gen vervolgens door een abnormaal eiwit (een abnormaal enzym) aan te maken; dit leidt tot de X-gebonden vorm van CNM.

Degradatie van mRNA: verandering in de structuur van het mRNA zodat het niet goed meer functioneert. Dit betekent doorgaans dat het mRNA geen eiwit meer aanmaakt.

Intraveneuze infusie: injectie in een ader van een vloeibare stof

Bloedplaatjes: kleine structuren in bloed in het lichaam die helpen bij de bloedstolling.

EIND