

ZUSAMMENFASSUNG

- **Dynacure wird im Jahr 2019 die klinische Entwicklung seines Studienpräparats DYN101 in einer Studie der Phase I/II beginnen**
 - **Gegen Ende 2019 sollen die ersten Patienten in die Studie aufgenommen werden.**
 - **Wenn die Teilnahmebereitschaft groß genug ist, kann die Studie bereits in 2021 abgeschlossen sein.**
 - **Die Studie wird in Europa durchgeführt. Die einzelnen Prüfzentren werden noch ausgewählt.**
- **Ziel der Studie: Datensammlung zur Sicherheit und Verträglichkeit von DYN101 bei Patienten ab 16 Jahren mit einer X-chromosomalen oder autosomal dominanten ZNM (Mutationen in MTM1 oder DNM2).**
- **Wenn die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie günstig sind, sind weitere klinische Studien für den Nachweis notwendig, ob die Behandlung bei Patienten aller Altersgruppen wirksam ist.**

Liebe ZNM-Gemeinschaft,

gerne kommen wir der Bitte verschiedener Patientenorganisationen nach und informieren Sie über unser aktuelles Programm, mit dem wir die klinische Entwicklung unseres Studienpräparats DYN101 vorantreiben, um die Zulassung zur Behandlung von ZNM-Patienten mit MTM1- oder DYN2-Mutationen zu erreichen. Bitte bedenken Sie, dass sich DYN101 noch im Entwicklungsstadium befindet und wir aufgrund diverser Vorschriften auf der ganzen Welt nicht über alle Aspekte berichten können. Der wissenschaftliche Hintergrund ist kompliziert, aber wir haben versucht, die Vorgänge möglichst einfach und verständlich darzustellen. Am Ende dieses Schreibens finden Sie ein Glossar, in dem einige der verwendeten Fachbegriffe erklärt werden.

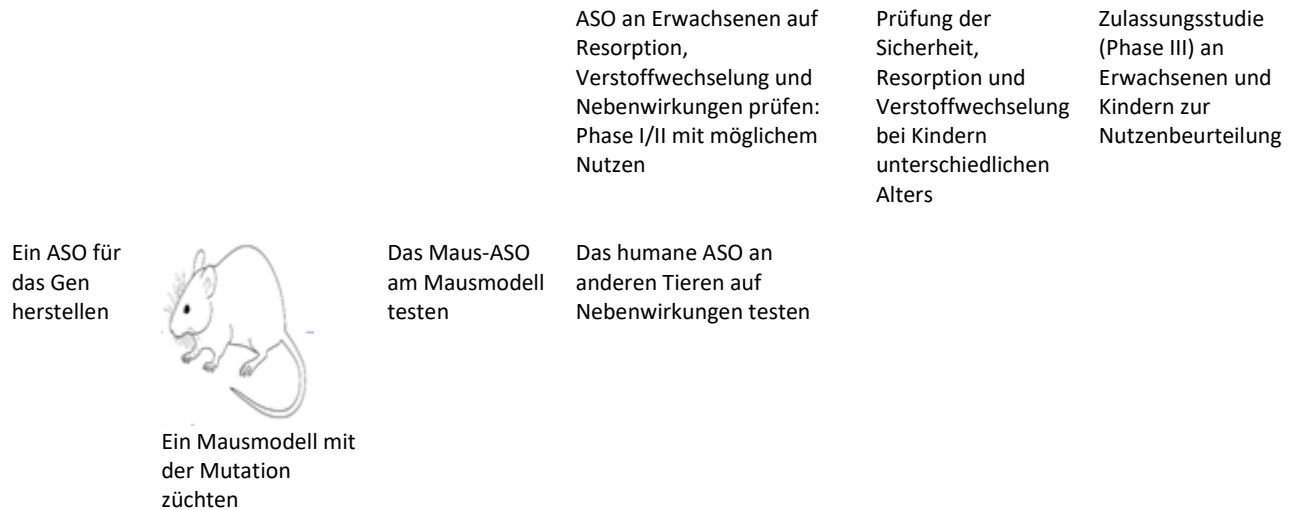
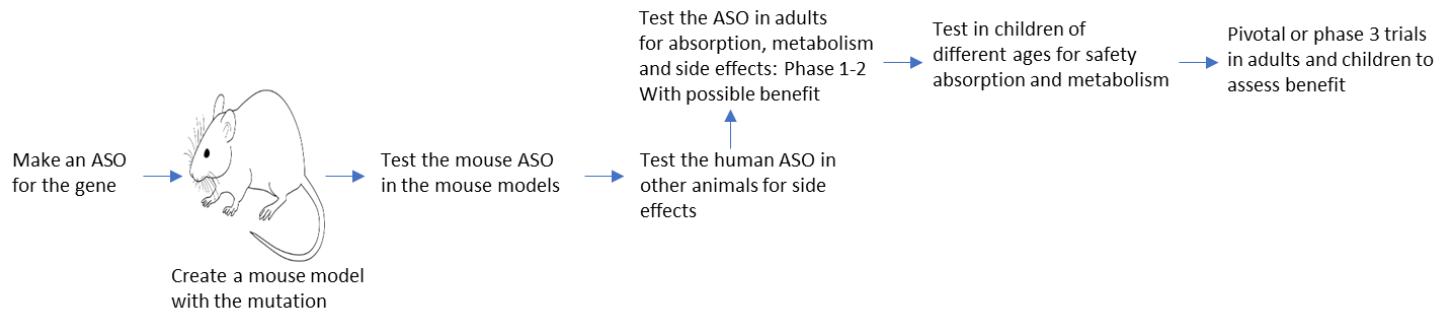
Wie Sie vielleicht bereits wissen, ist DYN101 ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das die Produktion des Proteins Dynamin-2 verringern soll. Dynamin-2 ist bei Patienten mit X-chromosomaler ZNM (XLZNM¹) erhöht und bei Patienten mit DYN2-Mutationen (ADZNM) vermutlich überaktiv.

Studien an Mausmodellen mit diesen beiden Krankheitsformen haben eine viel versprechende Wirksamkeit dieses Behandlungsansatzes gezeigt. Deswegen hat Dynacure mit der Entwicklung des Produkts für Patienten mit diesen Mutationen begonnen. Es ist gegenwärtig nicht geplant, Patienten mit anderen ZNM-Mutationen mit diesem Produkt zu behandeln. Es müssen erst weitere Versuche im Labor durchgeführt werden, bevor man mit der klinischen Prüfung dieses Produkts für andere Anwendungsfälle beginnen kann.

¹ In einigen Ländern und auch im deutschsprachigen Raum wird XLZNM als X-chromosomale myotubuläre Myopathie (XLMTM) bezeichnet.

1. Wie wird eine neue Therapie entwickelt?

Als erstes muss die mögliche neue Therapie einen Nutzen in vitro (im Reagenzglas) und/oder an Tiermodellen mit MTM1- oder DYN2-Mutationen zeigen. Dann wird die Sicherheit dieser Therapie überprüft, um zu gewährleisten, dass sie für Menschen nicht schädlich ist. Basierend auf diesen Daten und wenn ein Bedarf für diese Therapie besteht, wird eine erste Studie am Menschen durchgeführt. Dies sind Studien der Phase I an gesunden Freiwilligen oder der Phase I/II an Patienten mit der Krankheit.



In den ersten Studien wird die Wirkung verschiedener Dosierungen der Therapie bezüglich Nebenwirkungen (Sicherheit) und Verträglichkeit (sind die Nebenwirkungen mild oder schwer?) untersucht. Außerdem wird die Resorption (Aufnahme in den Körper) der Substanz geprüft und ob sie ihr Ziel in ausreichender Konzentration erreicht (bei ZNM die Konzentration in den Muskelzellen). Dynacure hat beschlossen, eine Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Sicherheit und des möglichen Nutzens von DYN101 mit Patienten und nicht mit gesunden Freiwilligen durchzuführen, um die Entwicklung schneller voranzutreiben. So lassen sich Nebenwirkungen und die Verträglichkeit bei Patienten mit diesen Mutationen besser erkennen und auch die Frage beantworten, ob genügend DYN101 in den Muskeln ankommt. Dynacure untersucht mit Fragebögen und Tests, ob sich das Befinden der Patienten ändert und ob sie Verbesserungen spüren.

Wenn die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie günstig sind, wird es weitere klinische Studien geben, um zu zeigen, ob die Behandlung bei Patienten jeden Alters wirksam ist. In solchen Studien bekommen einige Patienten ein Placebo (ein Scheinmedikament ohne Wirkstoff), ohne dass sie dies wissen.

2. Welche Ziele hat die klinische Studie der Phase I/II?

- Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit von DYN101 bei Patienten ab 16 Jahren mit einer X-chromosomalen oder autosomal dominanten ZNM (Mutationen in MTM1 oder DYN2) sammeln
- Daten über die Kinetik, Verteilung und Ausscheidung des Prüfpräparats sammeln (siehe Glossar)
- Feststellen, wie viel von dem Prüfpräparat im Muskelgewebe verfügbar ist
- Die richtige Dosis (gut verträglich und nützlich für den Patienten) für die weitere Entwicklung festlegen
- Nach Festlegung der richtigen Dosis zeigen, ob es positive Auswirkungen auf die Zeichen und Symptome der Krankheit gibt und wie groß diese sind

3. Wann soll die Studie beginnen und wo wird sie durchgeführt?

- Vor Ende 2019 sollen die ersten Patienten in die Studie aufgenommen werden.
- Wenn die Teilnahmebereitschaft groß genug ist, kann diese Studie der Phase I/II Frueh 2021 abgeschlossen sein.
- Die Studie wird in Europa durchgeführt. Die einzelnen Prüfzentren werden noch ausgewählt.

4. Kann ich teilnehmen, wenn ich nicht in Europa lebe?

Dynacure ist ein Biotechnologieunternehmen mit Sitz in Europa. Gegenwärtig führen wir die ersten Studien nur in bestimmten europäischen Ländern durch. Außerhalb Europas lebende Patienten sollten die Prüfärzte in den europäischen Prüfzentren, die an dieser Studie der Phase I/II teilnehmen, nach den Aufnahmebedingungen für die Studie fragen. Die teilnehmenden Zentren werden auf www.clinicaltrials.gov und <https://www.clinicaltrialsregister.eu> veröffentlicht, sobald sie feststehen. In dieser Studie der Phase I/II müssen die Patienten mindestens 6 Monate lange einmal wöchentlich in das Prüfzentrum kommen. Dynacure ist nicht in der Lage, die Kosten für einen Umzug von Patienten nach Europa zu übernehmen, damit sie an der Studie teilnehmen können.

5. Wie viele Patienten werden aufgenommen und für welche Patienten ist die Studie geeignet?

- In die Studie werden 18 Patienten aufgenommen, die mindestens 16 Jahre alt sind. 9 Patienten haben eine MTM1-Mutation und 9 Patienten haben eine DNM2-Mutation
- Die Patienten müssen Symptome aufweisen, sollten möglichst einige Schritte gehen können und eine leichte bis mäßig schwere Erkrankung haben. In den nächsten Wochen werden alle Ein- und Ausschlusskriterien auf www.clinicaltrials.gov und <https://www.clinicaltrialsregister.eu> veröffentlicht:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=DYN101&cntry=&state=&city=&dist=>

6. Warum beginnt Dynacure die Studien mit der Untersuchung von Erwachsenen? Andere Unternehmen konzentrieren sich auf Säuglinge und kleine Kinder, bei denen der Bedarf am größten ist.

Dynacure beabsichtigt, DYN101 zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit XLZNM sowie ADZNM (DYN2) in allen Altersstufen zu entwickeln.

Generell werden neue Therapien immer erst auf Sicherheit und mögliche Wirksamkeit an Erwachsenen untersucht, bevor Studien an Kindern/Säuglingen durchgeführt werden. Ausnahmen gibt es für Erkrankungen, die nur bei Kindern vorkommen oder wenn die Ergebnisse von Erwachsenen sich nicht auf die Anwendung bei Kindern übertragen lassen. Mit DYN101 prüft Dynacure die Beeinflussung eines neuen Signalwegs, wodurch eine Senkung der Konzentration des Proteins DNM2 erreicht werden soll. Es gibt Erwachsene mit diesen Mutationen, an denen DYN101 getestet werden kann, bevor es an Kindern geprüft wird.

Die Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie ist noch unbekannt. Da der Signalweg, den DYN101 unterdrückt, wichtig für viele Körperfunktionen ist, muss erst eine angemessene Dosis gefunden werden, die Kindern und Säuglingen nicht schadet. Es gibt Erwachsene mit XLZNM und ADZNM, die an den ersten klinischen Studien teilnehmen können. Es werden alle notwendigen Maßnahmen ergriffen, um die Sicherheit dieser Patientengruppen zu gewährleisten. Sobald die Sicherheit bestätigt und eine mögliche wirksame Dosis gefunden ist, wird Dynacure umgehend klinische Studien an Säuglingen, Kindern jeden Alters und Erwachsenen mit XLZNM oder ADZNM beginnen.

7. Bei Dynacures Planung wird es lange dauern, bis auch Säuglinge und Kinder berücksichtigt werden, obwohl diese den größten Bedarf haben. Geht das nicht schneller?

Dynacure hat viele verschiedene Szenarien geprüft, bevor wir uns für den sichersten und schnellsten Weg für alle Patienten, einschließlich Säuglingen und Kindern, entschieden haben. Sobald die Sicherheit bestätigt und eine mögliche wirksame Dosis gefunden ist, wird Dynacure umgehend klinische Studien an Säuglingen, Kindern jeden Alters und Erwachsenen mit XLZNM oder ADZNM beginnen.

8. Warum schließt Dynacure nur Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Erkrankung in die erste Studie ein?

Die Bezeichnung „leicht bis mäßig schwer“ wird von Medizinern verwendet, um den Behinderungsgrad von Patienten mit neuromuskulären Krankheiten zu klassifizieren. Dynacure weiß, dass auch Patienten mit einer „leichten“ Erkrankung stark eingeschränkt sein können.

Dynacure hat aus folgenden Gründen entschieden, in die erste Studie „Patienten ab 16 Jahren mit leichter bis mäßig schwerer Erkrankung“ aufzunehmen:

- Patienten, die noch ein paar Schritte gehen können, haben wahrscheinlich noch einige Muskeln, die sich durch die Behandlung schneller erholen können. Bei Patienten, die ihre Arme oder Beine nicht benutzen können, würde es wahrscheinlich viel länger dauern, bis sich der Nutzen der Behandlung zeigt. Außerdem liegen bei Patienten, die ihre Arme oder Beine schon länger nicht mehr benutzen können, wahrscheinlich Kontrakturen vor, durch die es schwierig sein könnte, einen Nutzen der Behandlung zu nachzuweisen.
- Für Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Erkrankung gibt es viel mehr und viele unterschiedliche Arten von Tests für die Arme und Beine zur Überprüfung des Nutzens der Behandlung als es für stärker beeinträchtigte Patienten gibt.

- Die Studienteilnehmer müssen genügend verbliebene Muskeln haben, um wiederholte Muskelbiopsien durchführen zu können. Diese Gewebeentnahmen sind notwendig, um festzustellen, ob das ASO den Muskel erreicht, ob die Konzentration des ASO im Muskel hoch genug ist und ob das ASO das mikroskopische Erscheinungsbild des Muskels normalisiert hat.
- Bei Säuglingen und Kindern lässt sich eine Verbesserung durch eine Behandlung schwerer beurteilen als bei Erwachsenen, weil Kinder ständig neue Fertigkeiten lernen und normalerweise mit zunehmendem Alter kräftiger werden.

9. Warum entwickelt Dynacure das Prüfpräparat DYN101, wenn es doch eine Gentherapie geben wird, die die Ursache der Krankheit mit einer einzigen Injektion beseitigen kann?

Mit der gegenwärtig in der Entwicklung befindlichen Gentherapie können nur Patienten mit Mutationen in einem bestimmten Gen (XLZNM) behandelt werden. Sie wird momentan an Kindern im Alter von unter 5 Jahren geprüft. Es ist noch unklar, ob Patienten von der Behandlung im frühen Kindesalter noch profitieren, wenn sie älter werden und neues Muskelgewebe entwickeln. Außerdem bleibt die Langzeitsicherheit der Gentherapie unbekannt, bis Beobachtungsstudien über einen längeren Zeitraum abgeschlossen sind.

DYN101 soll eine Behandlung für Patienten mit XLZNM und ADZNM in jedem Alter sein.

Die Ergebnisse der Versuche mit Mäusen, die die gleichen Mutationen wie Patienten mit MTM1- und DYN2-Mutationen hatten, waren viel versprechend. Es besteht die Hoffnung, dass sich der Nutzen auch bei Patienten mit diesen Mutationen zeigen wird.

10. Was versteht man unter der ASO-Technologie?

Die Antisense-Technologie ist darauf ausgerichtet, ein synthetisches Arzneimittel an eine spezifische Boten-RNA zu binden, die an einer bestimmten Krankheit beteiligt ist. Dadurch soll die Produktion unerwünschter Proteine verhindert werden. Das für die X-chromosomale und autosomal dominante (DYN-Mutationen) ZNM hergestellte ASO soll die Menge des Dynamin-2-Proteins verringern, von dem zu viel vorhanden ist oder das überaktiv ist. Antisense-Oligonukleotide sind kurze, chemisch veränderte Nukleotidstränge (Teile der DNA). Sie binden an die Teile der Boten-RNA, die für die Produktion der Proteine zuständig sind, die dann zu einer bestimmten Krankheit führen. In vielen Fällen löst die Bindung des ASO oder des Antisense-Arzneimittels an die spezifische mRNA eine Degradation der mRNA aus. Das bedeutet, dass das anvisierte, unerwünschte Protein nicht mehr produziert werden kann. So wird die Gesamtmenge des betroffenen Proteins in der Zelle verringert.

11. DYN101 ist ein ASO, und Therapien mit dieser Art von Arzneimitteln haben bekanntlich einige schlimme Nebenwirkungen. Was tut Dynacure, um diese Nebenwirkungen zu verhindern?

Es gibt bereits mehrere zugelassene Therapien mit ASO, insbesondere für seltene, genetisch bedingte Erkrankungen. Unser Partner Ionis Pharmaceuticals ist einer der führenden ASO-Entwickler. Das Unternehmen verfügt über viel Erfahrung auf diesem Gebiet und hat die Technologie verbessert, um diese Sicherheitsprobleme zu verringern.

Bei früheren ASO-Versionen traten Nebenwirkungen auf. Dynacure hat zusammen mit Ionis daran gearbeitet, die beobachteten Nebenwirkungen zu mindern.

Es wird erwartet, dass es mit der Art von Substanz, die für DYN101 gewählt wurde (ein „cEt oligo“), weniger Reaktionen an der Injektionsstelle geben wird als mit älteren ASO-Versionen. Außerdem wird das Prüfpräparat in den ersten Studien als i. v. Infusion verabreicht, was ebenfalls die Reaktionen an der Injektionsstelle verringern sollte. Subkutane Injektionen (Injektionen unter die Haut, die Patienten sich selbst verabreichen können) werden eventuell zu einem späteren Zeitpunkt geprüft.

Beim Einsatz anderer ASO sind Auswirkungen auf die Thrombozyten beobachtet worden. Es ist geplant, Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten bei den ersten klinischen Studien auszuschließen. Aber je nach Verlauf der Untersuchungen können diese Patienten in späteren Studien wieder eingeschlossen werden. Die Erfahrungen aus Behandlungen mit anderen ASO zeigen, dass die Thrombozytenzahl sich nach Abschluss der Therapie wieder normalisiert. In den klinischen Studien mit DYN101 wird die Thrombozytenzahl regelmäßig überwacht.

Wie zahlreiche andere Substanzen sammeln sich auch ASO in der Leber an. Patienten mit auffälligen Leberwerten werden bei den ersten DYN101-Studien ausgeschlossen.

Die ASO werden von Endonukleasen aufgespalten, einem Enzym, das sich in fast jeder Zelle befindet. Die Abfallprodukte werden dann zur Ausscheidung in die Nieren transportiert. Dynacure wird keine Patienten mit Zeichen für eine Nierenfunktionsstörung in die ersten Studien aufnehmen, um jegliche möglicherweise ungünstigen Auswirkungen auf die Aufspaltung von ASO so gering wie möglich zu halten.

In den klinischen Studien mit DYN101 werden die Leber- und Nierenfunktionen überwacht, um die Sicherheit der Therapie zu gewährleisten.

12. Wann kann ich bzw. mein Kind an klinischen Studien teilnehmen?

Dynacure beabsichtigt, DYN101 zur Behandlung von Säuglingen, Kindern und Erwachsenen mit XLZNM sowie ADZNM in jedem Alter zu entwickeln.

Zukünftige Studien, die Patienten aller Altersstufen einschließen, hängen von den Ergebnissen dieser Phase I/II-Studie ab. Wenn die Ergebnisse günstig sind, beabsichtigt Dynacure Patienten jeden Alters innerhalb und außerhalb Europas zu untersuchen, vorausgesetzt, dass die geplanten klinischen Studien in den jeweiligen Ländern genehmigt werden. Es ist noch zu früh, um ein bestimmtes Datum zu nennen. Es hängt davon ab, wie lange die Rekrutierung der Patienten für die Studie der Phase I/II dauert und welche Ergebnisse die Studie bringt.

Erwachsene und Kinder, die an der Natural History Study (NHS) teilgenommen haben, werden bevorzugt, weil sich bei Patienten, die schon über einen längeren Zeitraum untersucht wurden, schneller ein Nutzen zeigen lässt. Sollte sich die Behandlung als wirksam und sicher erweisen, ist so auch eine schnellere Genehmigung durch die Behörden zu erwarten. Dann stünde die Therapie auch Ihnen oder Ihrem Kind eher zur Verfügung.

Auch wenn Sie oder Ihr Kind nicht an der NHS teilgenommen haben, besteht die Möglichkeit, an zukünftigen Studien teilzunehmen. Die Prüfzentren, an denen zukünftige Studien durchgeführt werden, finden Sie auf www.clinicaltrials.gov und <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, nachdem die Studie der Phase I/II

nachgewiesen hat, dass die Therapie sicher ist und dass eine ausreichende Menge des Prüfpräparats die Muskeln erreicht.

Sie können die Ärzte ansprechen, die auf diesen Websites aufgeführt sind, um zu erfahren, ob Sie oder Ihr Kind an einer dieser Studien teilnehmen können/kann.

GLOSSAR

XLZNM: X-chromosomale zentronukleäre Myopathie, auch X-chromosomale myotubuläre Myopathie genannt (MTM1-Mutation)

ADZNM: Autosomal dominante zentronukleäre Myopathie (DYN2-Mutation)

ASO: Antisense-Oligonukleotid; ein synthetisches Molekül, das wie DNA oder RNA aussieht und sich an eine mRNA bindet, um die Produktion eines anomalen Proteins zu stoppen. Zu den Krankheiten, für deren Behandlung die ASO-Technologie schon zugelassen ist, gehören u. a. die familiäre Hypercholesterinämie (Erbkrankheit, die einen stark erhöhten Cholesterinspiegel verursacht), schwere Virusinfektion des Auges und Makula-Degeneration (führt zur Erblindung).

ZNM: Zentronukleäre Myopathien

DNA Desoxyribonukleinsäure (engl.: deoxyribonucleic acid). DNA ist in jeder Zelle des Körpers vorhanden. Sie ist für alle Zellfunktionen verantwortlich, die einen Körper ausmachen. Veränderungen in der DNA, sogenannte Mutationen, können zu Anomalien in den Proteinen führen, die an den normalen Zellfunktionen beteiligt sind.

In vitro: Untersuchungen, die im Reagenzglas und nicht an lebenden Tieren oder Menschen durchgeführt werden.

Mutation: Veränderung in der Struktur eines Gens, das Teil der DNA ist. Eine Mutation kann von einem Elternteil vererbt werden oder spontan auftreten.

Kinetik: Die Aufnahme einer Substanz in den Körper und die nachfolgende Ausscheidung dieser Substanz aus dem Körper. Im Rahmen der Kinetik wird während der Erforschung eines Prüfpräparats ermittelt, wie viel von der Substanz vom Körper aufgenommen wird, in welchen Konzentrationen die Substanz im Blut oder im Gewebe vorliegt und wie lange es dauert, bis die Substanz aus dem Körper ausgeschieden ist.

Boten-RNA (mRNA): Boten-RNA (engl.: messenger Ribonucleic Acid) übersetzt Informationen aus der DNA in ein Protein. Beispiel: Im MTM1-Gen ist eine Mutation der DNA aufgetreten. Die mRNA übersetzt diese Änderung im MTM-Gen in ein anomales Protein (anomales Enzym), das dann zur X-chromosomalen Form der ZNM führt.

Degradation der mRNA: Veränderungen in der Struktur der mRNA, sodass sie nicht mehr richtig funktioniert. Meisten bedeutet das, dass die mRNA kein Protein produzieren kann.

i. v. Infusion: Langsame Injektion einer Flüssigkeit in eine Vene.

Thrombozyten: Blutplättchen; kleine Strukturen im Blut, die die Blutgerinnung unterstützen.

ENDE