

## RÉSUMÉ

- **Dynacure va débiter le développement clinique de son produit expérimental DYN101 par une étude de phase 1-2 en 2019**
  - **Les premiers patients devraient être recrutés dans l'étude fin 2019.**
  - **Si la participation se passe bien, elle pourrait se terminer en 2021.**
  - **L'étude se déroulera en Europe et les centres exacts sont encore en cours de détermination.**
- **Objectif de l'étude : en apprendre davantage sur la sécurité et la tolérance du DYN101 chez des patients de plus de 16 ans atteints de myopathie centronucléaire liée au chromosome X ou de myopathie centronucléaire autosomique dominante (mutations de MTM-1 ou de DNM2).**
- **Si les résultats de la phase 1-2 sont encourageants, des essais cliniques supplémentaires seront nécessaires pour montrer si le traitement est ou non efficace chez les patients de tout âge.**

Chers patients atteints de myopathie centronucléaire,

À la demande de plusieurs organisations de patients atteints de MCN, nous souhaitons vous fournir quelques informations sur nos efforts actuels visant à débiter le développement clinique de notre produit expérimental DYN101 en vue de le faire homologuer pour le traitement des patients atteints de MCN avec mutations de MTM-1 ou de DYN2. Sachez que nous sommes toujours en phase de développement du DYN101 et sommes dès lors limités à ce que nous sommes autorisés à proposer conformément aux réglementations des différents pays du monde. Le contexte scientifique est complexe, de sorte que nous nous sommes efforcés de le simplifier autant que possible afin de le rendre compréhensible ; un glossaire à la fin de ce document tente d'expliquer certains des termes utilisés.

Comme vous le savez peut-être, le DYN101 est un oligonucléotide antisens (OAS) dont on espère qu'il diminuera la production d'une protéine du nom de dynamine-2, qui est augmentée chez les patients atteints de MCN liée au chromosome X (XLCNM<sup>1</sup>) et dont on pense qu'elle est hyperactive chez les patients présentant des mutations de DYN2 (ADCNM).

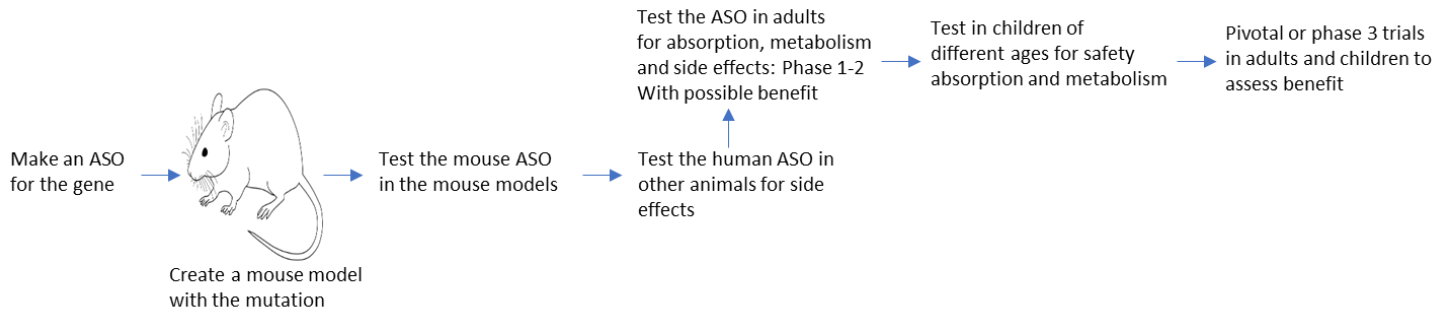
Les études sur des modèles murins (chez la souris) de ces deux types de maladie ont démontré une efficacité prometteuse de cette approche de traitement, c'est la raison pour laquelle Dynacure développe le produit chez des patients porteurs de ces mutations. Il existe des patients présentant d'autres mutations MCN que nous ne prévoyons pas actuellement de traiter par ce médicament car il est nécessaire d'effectuer davantage de travail expérimental en laboratoire avant de commencer à le tester pour ces autres indications.

---

<sup>1</sup> Dans certains pays, dont la France, la myopathie centronucléaire liée au chromosome X est désignée sous le nom de myopathie myotubulaire liée au chromosome X

## 1. Comment développe-t-on un traitement ?

Tout d'abord, le traitement potentiel doit démontrer des bénéfices in vitro (dans des tests de laboratoire) et/ou sur des modèles animaux de la maladie présentant les mutations MTM1 ou DYN2. Ensuite, le traitement doit être testé pour s'assurer qu'il ne présente pas une nocivité inacceptable pour l'être humain. Sur la base de ces données et si le traitement semble acceptable, il est alors testé dans une étude de « premier test chez l'humain », de phase 1 (volontaires normaux en bonne santé) ou de phase 1-2 (patients atteints de la maladie).



Tests de l'OAS chez des adultes pour l'absorption, le métabolisme et les effets indésirables : Phase 1-2  
Bénéfice possible

Tests chez des enfants de différents âges pour la sécurité, l'absorption et le métabolisme

Études pivot ou de phase 3 chez des adultes et des enfants pour évaluer le bénéfice

Réalisation d'un OAS correspondant au gène



Création d'un modèle murin avec la mutation

Tests de l'OAS de souris dans les modèles murins

Tests de l'OAS humain sur d'autres animaux pour les effets indésirables

Ces premières études examinent l'effet de différentes doses du traitement en termes d'effets indésirables (sécurité) et de tolérance (les effets indésirables sont-ils minimes ou non ?). On mesure en outre l'absorption du médicament, s'il atteint ou non sa cible à des concentrations suffisantes (pour la MCN, la concentration dans les cellules musculaires). Dynacure a choisi de réaliser une étude de phase 1-2 pour évaluer la sécurité et les effets bénéfiques potentiels du DYN101 chez des patients plutôt que chez des volontaires normaux en bonne santé en vue de développer plus rapidement le traitement. Il est plus pertinent d'examiner les effets indésirables, la tolérance et si le DYN101 parvient en quantité suffisante dans les muscles chez des patients porteurs des mutations spécifiques. Dynacure évaluera également les éventuels changements dans ce que ressentent les patients ou s'ils présentent une amélioration dans une série de tests.

Si les résultats de l'étude de phase 1-2 sont encourageants, des essais cliniques devront être effectués pour démontrer de manière contrôlée (ce qui signifie que certains patients recevront éventuellement un placebo

ou un médicament non efficace, cela sans que le patient le sache) si le traitement est efficace chez des patients de tout âge.

## **2. Quels sont les objectifs de l'essai clinique de phase 1-2 ?**

- En apprendre davantage sur la sécurité et la tolérance du DYN101 chez des patients de plus de 16 ans atteints de myopathie myotubulaire liée au chromosome X ou de myopathie centronucléaire autosomique dominante (mutations de MTM-1 ou de DNM2).
- En apprendre davantage sur la cinétique/la distribution et l'excrétion du médicament (voir glossaire).
- Apprendre dans quelle mesure le médicament est disponible dans le tissu musculaire.
- Déterminer la dose adéquate pour la suite du développement, à savoir une dose à la fois bien tolérée et dont on peut s'attendre à ce qu'elle ait des effets bénéfiques pour les patients.
- Si l'on parvient à déterminer la dose adéquate, démontrer si et dans quelle mesure on constate un effet positif sur les signes et symptômes de la maladie.

## **3. Quand débutera l'étude et où se déroulera-t-elle ?**

- Les premiers patients devraient être recrutés dans l'étude fin 2019.
- Si la participation se passe bien, l'étude de phase 1-2 pourrait se terminer en 2021.
- L'étude se déroulera en Europe et les centres exacts sont encore en cours de détermination.

## **4. Si je ne vis pas en Europe, puis-je malgré tout participer ?**

Dynacure est une société de biotechnologie, basée en Europe, qui a décidé pour le moment de débiter les premiers essais dans certains pays européens. Les patients non européens peuvent contacter les investigateurs des centres européens qui participeront à l'étude de phase 1-2 pour demander s'il est possible de les inclure. La liste des centres participants sera publiée sur les sites [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et <https://www.clinicaltrialsregister.eu> lorsqu'ils auront été choisis. L'étude de phase 1-2 nécessitera pour les patients de se rendre au centre expérimental une fois par semaine pendant au moins six mois et Dynacure ne pourra pas couvrir les frais de déplacement en Europe pour permettre leur participation.

## **5. Combien de patients seront recrutés et quels sont les conditions à remplir pour pouvoir participer ?**

- L'étude recrutera 18 patients âgés de 16 ans : 9 patients porteurs de la mutation MTM1 et 9 patients porteurs de la mutation DNM2.
- Les patients doivent être symptomatiques, de préférence être capables de marcher quelques pas et être atteints d'une maladie légère à modérée. Tous les critères d'éligibilité seront repris sur les sites Internet [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et <https://www.clinicaltrialsregister.eu> dans les prochaines semaines : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=DYN101&cntry=&state=&city=&dist=>

## **6. Pourquoi Dynacure débute-t-il ses essais chez des adultes ? D'autres firmes pharmaceutiques mettent l'accent sur les nourrissons et les jeunes enfants, chez qui le besoin est le plus important.**

Dynacure a l'intention de développer le DYN101 pour le traitement des nourrissons, des enfants et des adultes de tout âge atteints tant de XLCNM que d'ADCNM (DYN2) et non pas uniquement pour la XLCNM.

En principe, les nouveaux traitements doivent toujours être d'abord testés chez des adultes pour leur sécurité et leur efficacité potentielle avant de passer à des tests chez des enfants et/ou des nourrissons. Il existe des exceptions à cette règle lorsque la maladie touche uniquement des enfants ou si les résultats obtenus chez des adultes ne sont pas utiles pour une population pédiatrique. Dynacure teste une nouvelle voie métabolique d'intervention avec le DYN101, qui induit une réduction du taux de la protéine DNM2, et il y a des adultes porteurs de ces mutations chez qui le DYN101 peut être testé avant de l'étudier chez des enfants.

La sécurité, la tolérance et l'efficacité du traitement ne sont pas encore connues. Comme la voie métabolique supprimée par le DYN101 est importante pour de multiples fonctions de l'organisme, il est important de s'assurer que l'on a choisi une dose adéquate, qui ne sera pas nocive pour les enfants et les nourrissons. Il y a des patients adultes atteints de XLCNM et d'ADCNM qui peuvent participer aux essais initiaux et toutes les mesures nécessaires pour garantir la sécurité de ce groupe de patients seront mises en œuvre. Lorsque la sécurité sera établie et qu'une dose potentiellement efficace aura été choisie, Dynacure compte débiter immédiatement des essais cliniques chez des nourrissons et des enfants de tout âge, ainsi que chez des adultes, tant pour la XLCNM que pour l'ADCNM.

**7. Il semble que, avec le programme de Dynacure, il faudra attendre longtemps avant d'atteindre les nourrissons et les enfants qui ont le plus besoin d'un traitement. N'est-il vraiment pas possible d'aller plus vite ?**

Dynacure a évalué de nombreux scénarios différents pour déterminer la voie la plus sûre et la plus rapide pour tous les patients, y compris les nourrissons et les enfants. Lorsque la sécurité sera établie et qu'une dose potentiellement efficace aura été choisie, Dynacure compte débiter immédiatement des essais cliniques chez des nourrissons et des enfants de tout âge, ainsi que chez des adultes, tant pour la XLCNM que pour l'ADCNM.

**8. Pourquoi Dynacure n'inclut-il que des patients souffrant d'une forme légère à modérée de la maladie dans ses premiers essais ?**

Le terme « légère à modérée » est utilisé par les professionnels de la médecine pour classer le degré d'invalidité des patients atteints d'une maladie neuromusculaire. Il est clair pour Dynacure que même les patients classés comme souffrant d'une forme « légère de la maladie » peuvent estimer que leur invalidité est importante.

Dynacure a choisi d'inclure des patients âgés de plus de 16 ans « légèrement à modérément atteints » dans le premier essai pour les raisons suivantes :

- Les patients encore capables de marcher quelques pas ont potentiellement une certaine quantité de muscles susceptibles d'être restaurés plus rapidement suite au traitement. Les personnes qui ne sont plus capables d'utiliser les muscles de leurs membres supérieurs ou inférieurs risquent de nécessiter davantage de temps avant de présenter un bénéfice manifeste du traitement. En outre, les personnes présentant depuis longtemps une incapacité à utiliser leurs membres supérieurs ou

inférieurs ont davantage de chances d'avoir développé des contractures qui rendront un éventuel bénéfice difficile à démontrer.

- Il y a beaucoup plus de types de tests différents portant sur les membres supérieurs et inférieurs permettant d'évaluer le bénéfice d'un traitement chez les patients légèrement à modérément atteints que chez ceux plus sévèrement atteints.
- Il est indispensable que les participants à l'étude aient suffisamment de muscles résiduels pour permettre les biopsies musculaires répétées requises dans le cadre de l'étude afin d'évaluer si l'OAS parvient dans les muscles, si la concentration de l'OAS dans les muscles est suffisante et si l'OAS a normalisé l'aspect des muscles au microscope.
- Il est plus difficile d'évaluer si un traitement a engendré une amélioration chez des nourrissons et des enfants que chez des adultes car les enfants acquièrent en permanence de nouvelles capacités et leur force augmente normalement avec l'âge.

### **9. Pourquoi Dynacure développe-t-il le DYN101 alors qu'une thérapie génique permettra de corriger la cause de la maladie par une seule injection ?**

La thérapie génique en cours de développement traitera uniquement les patients présentant des mutations d'un gène spécifique (XLCNM) et est actuellement étudiée chez des enfants de moins de 5 ans. On ne sait pas non plus avec certitude si le traitement, à un très jeune âge, continuera à être profitable aux patients lorsqu'ils vieilliront et développeront du nouveau tissu musculaire. En outre, la sécurité à long terme de la thérapie génique ne sera connue qu'après un suivi de plus longue durée.

Le DYN101 est prévu pour être administré à des patients de tout âge atteints de XLCNM et d'ADCNM.

Les tests chez des souris porteuses des mêmes mutations que les patients présentant les mutations MTM1 et DYN2 ont fourni des résultats encourageants et on espère constater un effet bénéfique chez les patients présentant ces mutations.

### **10. En quoi consiste la technologie antisens ?**

La technologie antisens vise à lier un médicament synthétique à un ARN messager spécifique qui joue un rôle dans une maladie particulière et à arrêter la production de protéines indésirables. Pour la MCN liée au chromosome X et autosomique dominante (mutations DYN), l'OAS a été créé en vue de diminuer la quantité de la protéine dite dynamine 2 qui est trop abondante ou trop active. Les oligonucléotides antisens sont de courtes chaînes de nucléotides (portions d'ADN) chimiquement modifiées. Ils se lient aux portions de l'ARN messager qui produisent les protéines responsables d'une maladie particulière. Dans de nombreux cas, lorsque l'OAS ou le médicament antisens se lie au mRNA spécifique, cela aboutit à une dégradation du mRNA, ce qui signifie qu'il n'est plus capable de produire la protéine visée ou indésirable. Par conséquent, la quantité totale de la protéine visée dans la cellule diminue.

### **11. Le DYN101 est un OAS et le traitement par ces types de médicaments a été associé à des effets indésirables dont certains sont extrêmement préoccupants. Que fera Dynacure pour éviter cela ?**

Il existe déjà plusieurs traitements homologués qui utilisent des OAS, en particulier pour des maladies génétiques rares. Notre partenaire, Ionis Pharmaceuticals, est un développeur de pointe d'OAS qui dispose d'une grande expérience et qui a amélioré la technologie en vue de diminuer ces problèmes de sécurité.

Des effets indésirables ont été observés avec les précédentes versions des OAS et Dynacure a travaillé en collaboration avec Ionis pour atténuer ces effets indésirables.

On peut s'attendre à ce que les réactions au site d'injection soient moins marquées avec le type de médicaments dont fait partie DYN101 (« cEt oligo ») qu'avec les OAS plus anciens. En outre, les premiers essais seront réalisés en administrant le produit par perfusion IV, de sorte que les réactions au site d'injection soient encore diminuées. Des injections sous-cutanées (pouvant éventuellement être auto-administrées) seront éventuellement testées ultérieurement.

Des effets sur les plaquettes ont été observés avec d'autres OAS. Il est prévu d'exclure initialement des essais cliniques les patients présentant de faibles numérations plaquettaires mais ces patients pourront être inclus par la suite, en fonction des investigations en cours. Selon l'expérience avec d'autres OAS, l'arrêt du traitement se traduit généralement par un retour à la normale du nombre de plaquettes. La numération plaquettaire sera régulièrement contrôlée lors des essais cliniques portant sur le DYN101.

Les OAS, comme beaucoup d'autres traitements, s'accumulent dans le foie. Les patients présentant des anomalies des tests fonctionnels hépatiques seront initialement exclus des essais sur le DYN101.

Pour permettre à l'organisme de les éliminer (de les excréter), les OAS sont dégradés par des endonucléases, des enzymes qui sont présentes dans la quasi-totalité des cellules, et les produits de dégradation (les petits fragments restant à éliminer) sont ensuite éliminés par les reins. Dynacure n'inclura pas de patient présentant des signes de dysfonctionnement des reins dans les essais initiaux afin de limiter les effets indésirables potentiels des produits de dégradation des OAS.

Les fonctions hépatiques et rénales seront surveillées lors des essais cliniques portant sur le DYN101 en vue de contrôler la sécurité du traitement.

## **12. Quand pourrai-je, ou quand mon enfant pourra-t-il participer aux essais cliniques ?**

Dynacure a l'intention de développer le DYN101 pour le traitement des nourrissons, des enfants et des adultes de tout âge atteints tant de XLCNM que d'ADCNM.

Les essais futurs incluant des patients de tout âge dépendront des résultats de l'essai de phase 1-2. Si les résultats sont encourageants, Dynacure compte étudier des patients de tout âge en Europe et en dehors du continent européen, en fonction de l'acceptation locale des essais cliniques proposés. Il est trop tôt pour donner une date précise car cela dépendra du temps nécessaire pour recruter les patients pour l'essai de phase 1-2, ainsi que des résultats de cet essai.

La priorité sera donnée aux adultes et aux enfants ayant participé à l'étude NHS (Natural History Study), car il sera plus rapide de démontrer un bénéfice chez des patients qui ont été suivis pendant une plus longue période et, si le traitement s'avère efficace et sûr, cela permettra une acceptation plus rapide du traitement par les autorités et il sera plus rapidement disponible pour vous ou votre enfant.

Il est possible de participer aux essais même si vous ou votre enfant n'avez pas pris part à l'étude NHS. La liste des centres où seront réalisés les futurs essais cliniques sera disponible sur les sites Internet

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) et <https://www.clinicaltrialsregister.eu> lorsque l'essai de phase 1-2 aura démontré que le traitement est sans danger et qu'il parvient en quantité suffisante dans les muscles.

Vous pouvez contacter les médecins cités sur ces sites Internet pour savoir si vous ou votre enfant pouvez participer lorsque ces essais seront enregistrés.

## GLOSSAIRE

**XLCNM :** Myopathie centronucléaire liée au chromosome X ou myopathie myotubulaire liée au chromosome X ou mutation MTM1

**ADCNM :** Myopathie centronucléaire autosomique dominante ou mutation DYN2

**OAS :** Oligonucléotide anti-sens - molécule synthétique imitant l'ADN ou l'ARN qui se lie au mRNA pour l'empêcher de produire une protéine anormale. Les maladies pour lesquelles une technologie antisens est actuellement homologuée sont notamment l'hypercholestérolémie familiale (une maladie héréditaire associée à des taux de cholestérol extrêmement élevés), certaines graves infections virales de l'œil, la dégénérescence maculaire (qui provoque une cécité).

**MCN :** Myopathies centronucléaires

**ADN** Acronyme d'acide désoxyribonucléique. L'ADN est présent dans chacune des cellules de l'organisme et est responsable de toutes les fonctions des cellules qui constituent un organisme vivant. Des modifications de l'ADN ou mutations peuvent entraîner des anomalies des protéines qui interviennent dans les fonctions normales d'une cellule.

**In vitro :** Expérimentation réalisée via des tests de laboratoire plutôt que sur un animal vivant ou un être humain.

**Mutation :** Modification de la structure d'un gène faisant partie de l'ADN. Une mutation peut être héritée d'un parent ou survenir spontanément.

**Cinétique :** Incorporation d'une substance dans l'organisme et son élimination subséquente de l'organisme. Lors de l'étude d'un médicament, la cinétique comprend la mesure de la quantité de médicament absorbée par l'organisme, de sa concentration dans le sang ou dans d'autres tissus et du temps qu'il lui faut pour être éliminé de l'organisme.

**ARN messager ou mRNA :** Acide ribonucléique messager qui traduit les informations de l'ADN en une protéine. Par exemple, le gène MTM-1 présente une mutation de son ADN. L'ARN messager traduit cette modification du gène MTM en une protéine anormale (une enzyme anormale) qui mène ensuite à la forme liée au chromosome X de la MCN.

**Dégradation du mRNA :** Modification de la structure du mRNA qui l'empêche de fonctionner correctement. Cela implique généralement que le mRNA ne produit plus la protéine correspondante.

**Perfusion IV :** Injection d'une substance liquide dans une veine

**Plaquettes :** Petites structures présentes dans le sang circulant, qui contribuent à sa coagulation

