



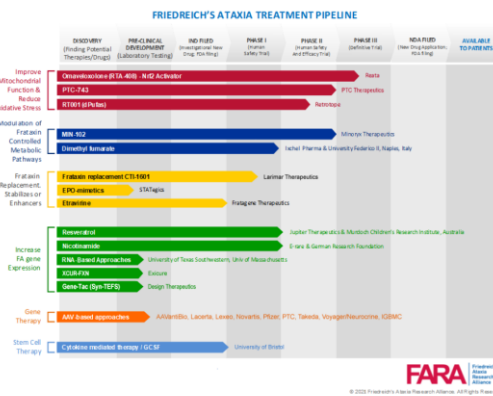
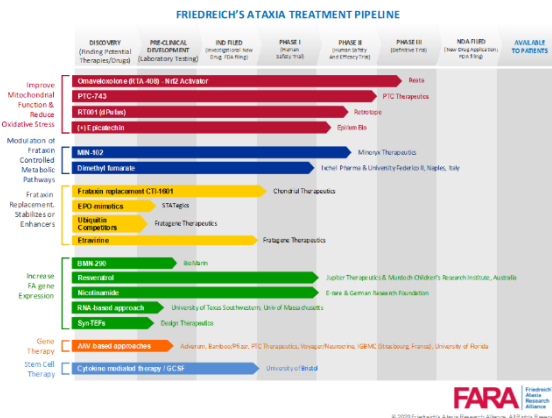
Ontwikkelingen in het onderzoek

Auteur: Marieke van Driel, bron: www.curefa.org/pipeline (03/01/2022)

Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA) houdt de Research Pipeline (tijdlijn met verschillende onderzoeken) bij. Want onderzoeken zijn er zeker! Vorige nieuwsbrieven heb ik een omschrijving gegeven van verschillende medicijnen. Hierbij een update.

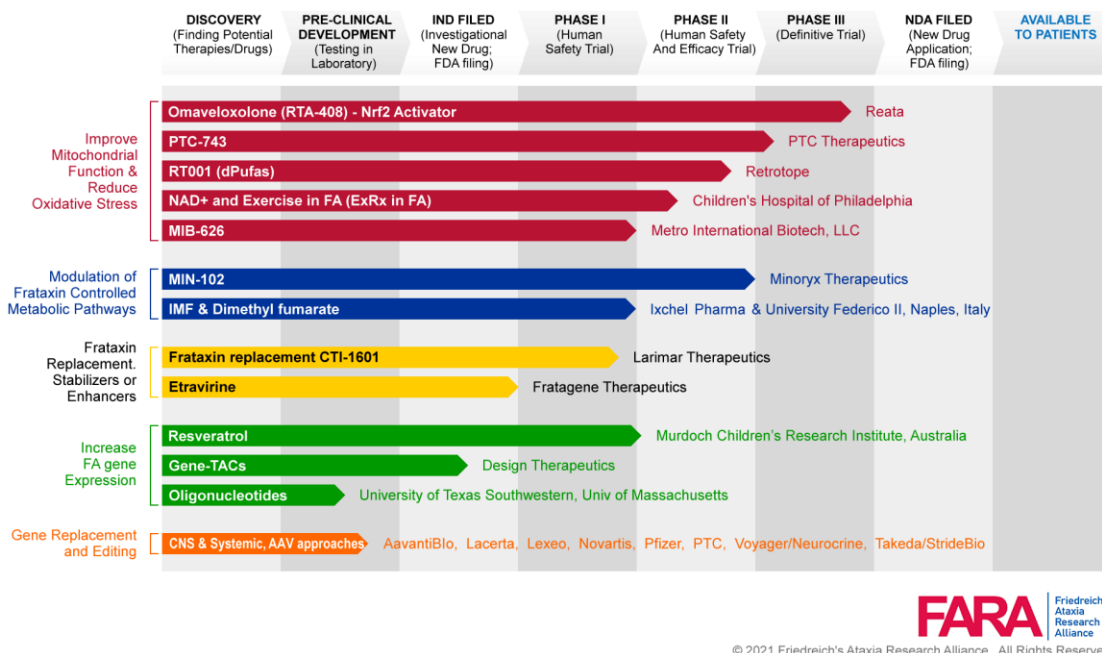
Maart 2020

Mei 2021



Januari 2022

FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE



Deze medicijnen waren verdeeld over de volgende vier categorieën: 1. Het verbeteren van de energiestofwisseling, 2. Het op peil brengen van het frataxine-eiwit, 3. Symptomatische behandeling en 4. Gentherapie. Per categorie een update!

1. Het verbeteren van de energiestofwisseling

Omaveloxolone

Op de tijdlijn is te zien dat het middel weer wat verder is gevorderd richting keuring en daarom de conclusie: Omaveloxolone heeft van de middelen op de tijdlijn, de meeste potentie om het snelst goedgekeurd te worden als mogelijk geneesmiddel om de progressie te remmen.

In het eerste kwartaal van 2022 zal Omaveloxolone gekeurd worden door de FDA. De FDA gaat over geneesmiddelen in de U.S. en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) gaat over geneesmiddelen in Europa. Ook na goedkeuring van de FDA, zal de EMA zich er dus nog over gaan buigen voor het toegelaten kan worden tot de Nederlandse markt.

Omaveloxolone, ook bekend als omav, is een middel dat Reata heeft ontwikkeld die de transcriptie factor Nrf2 activeert. Het vermoeden is dat het verhogen van Nrf2 de mitochondriale functie zou kunnen verbeteren en dit zou mogelijk gunstig zijn bij FA'ers.

PTC-743

Ook dit middel is al vergevorderd. PTC startte in januari 2021 een fase 3-studie. In november 2021 heeft de studie de inschrijving voltooid met meer dan 140 proefpersonen die zijn ingeschreven op 14 locaties in negen verschillende landen.

PTC-743 probeert de functie van mitochondriën en de cel te verbeteren door zich te richten op 15-lipo-oxygenase, de belangrijkste enzymregulator.

RT001 (dPUFAs)

In oktober 2019 startte Retrotope een fase 2/3-onderzoek in FA. De resultaten worden binnenkort verwacht.

Meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's) staan bekend als goede vetten en zijn essentieel voor cellen in het zenuwstelsel. Het is aangetoond dat de PUFA's vatbaar zijn voor oxidatieve schade, en er wordt verondersteld dat deze oxidatieve schade kan leiden tot minder activiteit van de mitochondriën. Het idee is om de PUFA's te stabiliseren en de cellen te beschermen tegen deze oxidatieve schade.

ExRx in FA

Nieuw op de tijdlijn is ExRx in FA (NAD⁺ in combinatie met fysieke inspanning). Momenteel werft Children's Hospital of Philadelphia voor een studie dat de effecten van oefeningen en nicotinamide riboside (NR) inname op de spieren onderzoekt. NR is een vorm van vitamine B3. Het lichaam gebruikt vitamine B3 onder meer als grondstof voor NAD⁺, een stofje dat van belang is voor bepaalde stofwisselingsprocessen.

Er is een gebrek aan kennis over de vergroting van de aerobe capaciteit bij FA'ers. Een aanpassing die wordt gezien bij getrainde spieren is een toename van NAD⁺ in de spieren.

MIB-626

Ook MIB-626 is nieuw. In april 2021 is een fase 2-studie gestart met als hoofddoel het testen van de veiligheid en verdraagbaarheid van kortdurende therapie met MIB-626.

MIB-626 is onder meer een grondstof van NAD⁺. Verlies van frataxine (FXN) kan leiden tot hartfalen en wordt geassocieerd met minder NAD⁺. Het verhogen van NAD⁺ herstelt de functie van de mitochondriën.

MIN-102

Minoryx Therapeutics presenteerde in december 2020 resultaten van een fase 2-studie met MIN-102 (leriglitazone). Het onderzoek werd uitgevoerd op vier locaties in Europa (Spanje, Frankrijk, België en Duitsland). 39 FA'ers werden ingeschreven, van wie 32 de studie voltooiden. De eerste resultaten laten een verbetering zien van relevante ziektebiomarkers in de hersenen en het ruggenmerg. Ze meldden ook dat MIN-102 goed werd verdragen met enkele verwachte bijwerkingen die bekend zijn bij geneesmiddelen met eenzelfde werkingsmechanisme. Minoryx geeft aan dat ze op basis van deze resultaten het programma voortzetten en afspraken plannen met de FDA en het EMA.

In het kort wordt gedacht dat Leriglitazon mogelijk de mitochondriale functie verbetert. Zie voor meer informatie ook het stuk '[Publicatie FA medicijnontwikkeling](#)' dat in januari 2021 op de website van Spierziekten Nederland is gepubliceerd.

2. Het op peil brengen van het frataxine-eiwit

Dimethyl Fumarate

Op de tijdlijnen is te zien dat er al twee jaar geen ontwikkelingen zijn. Dr. Francesco Sacca van de Universiteit Federico II in Italië heeft een studie met FA'ers gepland. Deze studie zal onder andere onderzoeken of dimethylfumaraat de Nrf2-route activeert, of de FXN hoeveelheid wordt verhoogd en de veiligheid gewaarborgd is. De start van deze studie is vertraagd door Corona, maar deze wordt binnenkort verwacht. FARA biedt financiële ondersteuning voor deze klinische studie.

Door een speciaal programma om medicijnen te ontdekken door goedgekeurde medicijnen te screenen hebben onderzoekers dimethylfumaraat geïdentificeerd.

CTI-1601 (TAT-Frataxin)

Twee jaar geleden was het onderzoek in het begin van fase 1, nu gaat het richting het einde. CTI-1601 heeft als doel het FXN-niveau te verhogen. Fase 1 onderzoek laat zien dat de FXN-concentratie kan worden verhoogd door het middel maar de FDA zette eind mei 2021 gepland vervolgonderzoek op pauze om veiligheidsredenen. Zie voor meer informatie: '[Onderzoek naar middel om FA te remmen tijdelijk gepauzeerd](#)', in juni 2021 gepubliceerd op de website van Spierziekten Nederland.

Etravrine

Ook hiervoor geldt dat er nog geen verschil te zien is in de tijdlijn ten opzichte van vorige nieuwsbrieven maar er is twee jaar geleden wel een nieuwe studie aangekondigd.

In 2019 verscheen op de website van Spierziekten Nederland het stuk '[Onderzoek naar effectiviteit HIV-medicijn bij FA](#)' met de aankondiging. Twee jaar geleden wisten we niet of Corona de planning zou beïnvloeden. Inmiddels weten we dat de studie in september 2020 is gestart en in maart 2022 wordt de studie naar verwachting afgerond.

Resveratrol

Al twee jaar zijn er voor dit middel geen ontwikkelingen te zien op de tijdlijn. Dat komt omdat een fase 2-onderzoek naar resveratrol als behandeling voor FA momenteel loopt. In augustus 2021 meldde Dr. Delatycki dat de inschrijving voor het onderzoek was voltooid, maar de behandelingsfase zal doorgaan tot in 2022.

Resveratrol is een natuurlijk stofje dat gevonden kan worden onder de schil van rood fruit. Het stofje zou voornamelijk de activiteit in de mitochondriën verbeteren. In 2011 werd er al onderzoek gedaan in een pilotstudie. In 2013 werden de resultaten verteld: Het FXN-niveau werd niet beïnvloed, maar er werden wel mogelijke verbeteringen gevonden op de neurologische rating schaal en in de spraak. Er was een groep die een hoge dosering van het stofje kreeg. Deze groep had helaas last van bijwerkingen (onder andere diarree). Het was bemoedigend dat er verbeteringen werden gevonden maar door de gevonden bijwerkingen zou het medicijn lastig zijn te ontwikkelen.

In 2016 werd een nieuw onderzoek gestart met een geoptimaliseerd en gecontroleerd afgiftesysteem. In diermodellen werden verbeteringen aangetoond waardoor een lagere dosering meer effectiviteit zou hebben.

3. Symptomatische behandeling

Onderzoeken die in deze categorie vallen zijn momenteel niet te zien op de research pipeline. In april 2021 is het nieuwsbericht '[De Voice Trainer voor mensen met FA](#)' verschenen op de website van Spierziekten Nederland. Er zijn dus wel onderzoeken, zelfs in Nederland.

4. Gentherapie

Syn-TEFS

In augustus 2021 kondigde Design Therapeutics start met een klinische studie in de eerste helft van 2022. Eerdere studies lieten zien dat FA'ers Syn-TEFS (GeneTAC) goed werd verdragen en concentraties konden worden bereikt die nodig zijn om de FXN concentratie te herstellen.

Design Therapeutics onderzoekt een nieuwe methode om transcriptie van het FXN-gen te activeren en zo de productie van het FXN-eiwit te herstellen. De aanpak is gebaseerd op werk van het laboratorium van Dr. Aseem Ansari. In 2019 heeft FARA dit onderzoek gesteund door een award uit te reiken en hierdoor was het mogelijk al een aantal testen uit te voeren in diermodellen.

Hoewel gentherapie voor FA nog in de kinderschoenen staat, verwachten we wel dat hier de komende tijd veel ontwikkelingen in te zien zullen zijn. Zeker nu er voor andere (spier)aandoeningen al goede resultaten geboekt zijn met deze nieuw ontwikkelde methode. We houden het nauwlettend in de gaten.