



Ontwikkelingen in het onderzoek FA

Auteur: Marieke van Driel

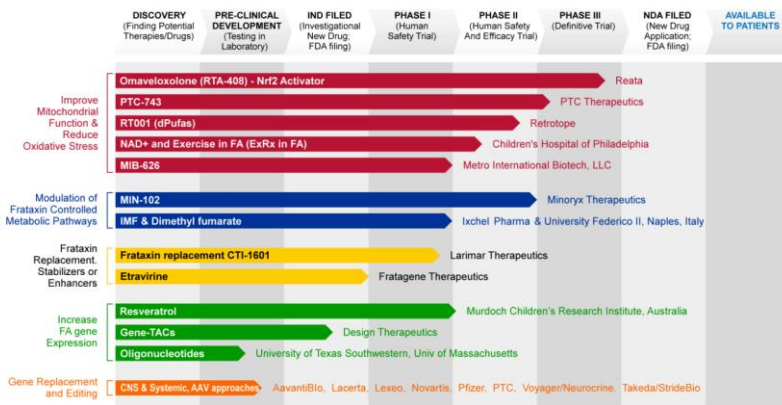
Gecontroleerd door medisch adviseur (neuroloog) Jeroen de Vries

Bron: www.curefa.org/pipeline (17/01/2023)

Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA) houdt de Research Pipeline (tijdlijn met verschillende onderzoeken) bij. Want onderzoeken zijn er zeker! De vorige nieuwsbrief waar de tijdlijn werd besproken is die van januari 2022, hoog tijd voor een update!

Januari 2022

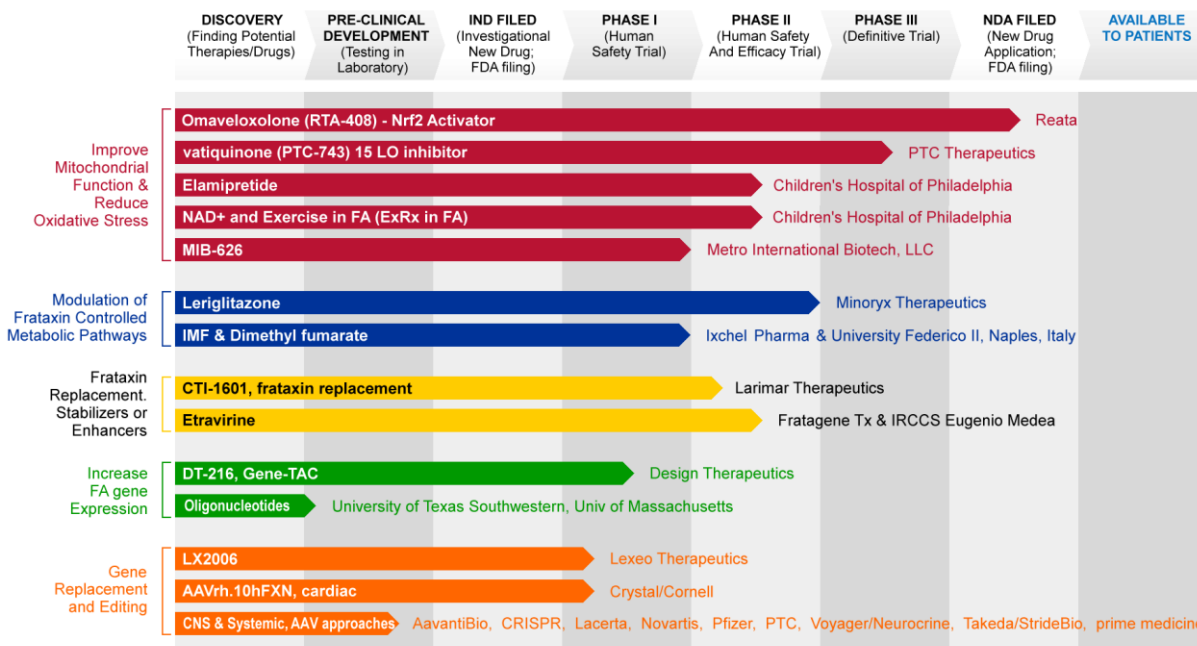
FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE



© 2021 Friedreich's Ataxia Research Alliance. All Rights Reserved

Januari 2023

FRIEDREICH'S ATAXIA TREATMENT PIPELINE



© 2023 Friedreich's Ataxia Research Alliance. All Rights Reserved

Deze medicijnen zijn verdeeld over de volgende vier categorieën:

1. het verbeteren van de energiestofwisseling;
2. het op peil brengen van het frataxine-eiwit (FXN);
3. symptomatische behandeling;
4. genterapie.

We geven per categorie een update.

1. Het verbeteren van de energiestofwisseling

Omaveloxolone

Op de tijdlijn is te zien dat Omaveloxolone weer wat verder is gevorderd richting 'beschikbaar voor patiënten' en daarom de conclusie: Omaveloxolone heeft de meeste potentie om het snelst van de middelen te zijn op de tijdlijn goedgekeurd te worden als geneesmiddel om de progressie te remmen.

Omaveloxolone, ook bekend als omav, is een geneesmiddel dat Reata heeft ontwikkeld die het eiwit Nrf2 activeert. Het vermoeden is dat het verhogen van Nrf2 de mitochondriale functie verbetert. Dat betekent dat de energiefabriekjes van de lichaamscellen beter werken en verwacht wordt dat dit gunstig zal zijn bij mensen met FA.

Momenteel is het medicijn halverwege de kolom 'NDA filed', wat houdt dit in?

De FDA gaat over geneesmiddelen in de Verenigde Staten. En het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) gaat over geneesmiddelen in Europa. Als de FDA een medicijn goedkeurt, geldt die goedkeuring niet voor Europa. Het kan het aanvraagproces bij de EMA wel vergemakkelijken.

De regulering en controle van nieuwe medicijnen in de Verenigde Staten is gebaseerd op de New Drug Application (NDA) sinds 1938. Elk nieuw medicijn moet eerst NDA goedgekeurd zijn, voordat het in de VS op de markt wordt gebracht. Het doel van de NDA is om de FDA-beoordelaar voldoende informatie te geven zodat de beoordelaar kan beslissen:

- of het medicijn veilig en effectief is en of de voordelen van het medicijn opwegen tegen de risico's;
- of de voorgestelde bijsluiter van het medicijn geschikt is;
- of de productiemethoden geschikt zijn.

Bron: www.fda.org 17-01-2023

Vatiquinone (PTC-743) 15 LO-remmer

Dit middel is verder gevorderd in fase 3. PTC startte in januari 2021 deze 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 in de cel te verbeteren door zich te richten op 15-lipo-oxygenase, een belangrijke stof.

RT001 (dPUFAs)

In februari 2022 werd FARA door Retrotape op de hoogte gebracht dat de onlangs voltooide fase 2/3-studie van RT001 in FA de eindpunten niet met succes had bereikt.

Elamipretide

Nieuw op de tijdlijn is Elamipretide. Het richt zich op het binnenste mitochondriale membraan. In onderzoeken worden verschillende voordelen die o.a. te maken hebben met de energieproductie gezien.

Het Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) zoekt mensen met FA in de VS voor een fase 1/2 klinisch onderzoek naar de veiligheid en effecten van Elamipretide bij de behandeling van FA-symptomen in een gevorderd stadium. Zeker wordt gekeken naar verlies van gezichtsvermogen en hartaandoeningen bij zowel volwassenen als oudere kinderen. Aan deze studie zullen maximaal 18 mensen deelnemen.

NAD+ and Excercise in FA

Het laatste nieuws is nog steeds dat het Children's Hospital of Philadelphia deelnemers werft voor een studie dat de effecten van NAD+ en oefeningen onderzoekt. NAD+ is een chemische verbinding, belangrijk bij stofwisseling processen. 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 laat geen verandering op de tijdlijn zien. 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.

Verlies van FXN kan leiden tot hartfalen en wordt geassocieerd met NAD+. Het verhogen van NAD+ herstelt de functie van de mitochondriën.

MIN-102 (Leriglitazon)

Ook het middel van Minoryx Therapeutics laat geen ontwikkeling zien. Het bedrijf 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 mensen met FA werden ingeschreven, van wie 32 de studie voltooiden.

De topline resultaten laten een verbetering zien van relevante ziektebiomarkers in de hersenen en het ruggenmerg. Ze melden 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'](#) (januari 2021) op de website van Spierziekten Nederland.

2. Het op peil brengen van het frataxine-eiwit (FXN)

Dimethyl Fumarate

Op de tijdlijn is geen ontwikkeling te zien.

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 van dimethyl fumarate wordt onderzocht. De start van deze studie is vertraagd door corona, maar is inmiddels dus gestart. 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)

Fase 2 onderzoek is gestart! In september 2022 heeft de FDA de start goedgekeurd. Larimar verwacht topline-resultaten in de tweede helft van 2023.

Zie voor meer informatie het bericht ['Onderzoek naar middel om FA te remmen tijdelijk gepauzeerd'](#) van juni 2021.

Etravirine

Te zien is dat het onderzoek is gevorderd naar fase 2. De veiligheid en werkzaamheid van etravirine voor FA zal worden beoordeeld. Per augustus 2022 is de werving van deelnemers afgerond; er zijn 35 deelnemers. De studie moet in januari 2023 zijn afgerond en de resultaten worden verwacht in het voorjaar van 2023.

In 2019 verscheen op de website van Spierziekten Nederland het stuk 'Onderzoek naar effectiviteit HIV-medicijn bij FA' met de aankondiging. Hierbij een korte samenvatting: Er wordt nu een open-label, fase 2, klinische studie georganiseerd om de veiligheid en werkzaamheid van etravirine bij mensen met FA te beoordelen. Eind maart

2020 start in Italië een wetenschappelijke studie naar het middel etravirine bij FA. Het doel van deze studie is om meer te weten te komen over of en hoe etravirine werkt bij FA, niet om etravirine als medicijn te laten goedkeuren voor deze ziekte.

Resveratrol

De resultaten van de fase 2-studie werden gepresenteerd in november 2022. De hoofdonderzoeker van de studie vertelde dat de studie negatief was, wat betekent dat resveratrol geen voordeel opleverde ten opzichte van placebo.

3. Symptomatische behandeling

Onderzoeken die in deze categorie vallen zijn momenteel niet te zien op de research pipeline.

4. Gentherapie

DT-216 (GeneTAC)

In december 2022 waren er eerste resultaten van DT-216 van de fase 1 klinische studie bij mensen met FA. De resultaten tonen aan dat DT-216 over het algemeen goed wordt verdragen en in staat is om de FXN transcriptiestoornis die FA veroorzaakt te overwinnen. In eerste instantie is het effect alleen in bepaalde weefsels bekeken. De hoop is natuurlijk dat het in alle weefsels werkt. De verwachte klinische fase 2-studie bij mensen met FA ligt op schema om in 2023 te beginnen.

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.