

IRLAB uppdaterar om pipeline i klinisk fas - mycket goda förutsättningar för fortsatt utveckling av båda läkemedelskandidaterna, IRL752 och IRL790

IRLAB:s två ledande läkemedelskandidater, IRL752 och IRL790, som båda är inriktade på behandling av symtom från Parkinsons sjukdom, fortskrider enligt plan och utvärderas nu i Fas II efter framgångsrikt slutförda Fas I-studier. Resultaten har gett mycket goda förutsättningar för den fortsatta utvecklingen av de båda läkemedelskandidaterna. Parallellt med den kliniska utvecklingen har tillverkningsmetoder och kvalitetssäkring för produktion av aktiv substans (API) optimerats för IRL790 och IRL752.

ISP – en unik innovationsplattform för nya kandidater

IRLAB:s samtliga läkemedelskandidater och projekt är framtagna med IRLAB:s världsunika forskningsplattform Integrative Screening Process, ISP.

ISP är en systembiologisk plattform designad för att effektivt upptäcka läkemedelskandidater med nya mekanismer och förbättrade effekter. Plattformen baseras på en strukturerad *in-vivo* databas med data från experiment med substanser som påverkar hjärnans funktioner. Baserat på kemometriska metoder och machine learning-algoritmer designar och utvecklar IRLAB nya farmakologiska behandlingsstrategier för hjärnans sjukdomar.

Prekliniska resultat

IRL752

IRL752 utvecklas för behandling av demens vid Parkinsons sjukdom (PD-D) som drabbar upp till 80 procent av alla patienter under sjukdomens gång. Effektiv behandling saknas och de medicinska behoven är därför mycket stora. IRL752 har egenskapen att öka halterna av signalämnena noradrenalin och dopamin i hjärnbarkens främre delar samt aktiverar specifika gener involverade i nervcellernas kontakter.

IRL752 verkar genom att hämma 5HT7 och Alpha receptorer i hjärnbarken. Detta leder, enligt de prekliniska studier som föregick det kliniska programmet, till förbättrade kognitiva funktioner samt antidepressiv och antipsykotisk effekt. Detta är effekter som eftersträvas vid behandling av demens vid Parkinsons sjukdom.

I klinisk forskning har det visats att både signalämnena noradrenalin och dopamin minskar i hjärnbarkens främre delar vid PD-D. Denna minskning skulle genom IRL752:s påverkan på signalöverföringen kunna motverkas och då leda till förbättring av kognitiva och psykiatriska symtom för dessa patienter.

IRL790

IRL790 utvecklas för behandling av ofrivilliga överrörelser, dyskinesier, till följd av behandling med L-dopa (PD-LIDs) och psykosor (PD-P) som tillstöter under sjukdomsförloppet vid Parkinsons sjukdom. I det prekliniska programmet hade IRL790 både anti-dyskinetiska och antipsykotiska egenskaper.

IRL790 är en antagonist till dopamin D3 receptorn, som i sin tur är genetiskt länkad till ökad risk för dyskinesier. Vid Parkinsons sjukdom har forskning nyligen visat på ett ökat antal D3 receptorer i delar av hjärnan som kontrollerar rörelser, särskilt i patienter med PD-LIDs. Detta stärker vår uppfattning att IRL790, som minskar aktiviteten via D3 receptorer, kan bidra till minskade PD-LIDs symtom.

Studier på friska forskningspersoner – Fas I

Randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade Fas I-studier genomfördes under 2016 och 2017 med IRL752 och IRL790. Båda studierna omfattade 40 friska forskningspersoner.

IRL752

IRL752 visade god tolererbarhet och mycket god säkerhetsprofil inom ett mycket brett dosområde, upp till 350 mg i singeldos och upp till 750 mg/dygn vid upprepad dosering i 10 dagar, vilket täcker kommande patientdoser. Man såg inga oönskade effekter på viktiga kroppsfunktioner eller utslag i laboratorieanalyser och inga allvarliga biverkningar rapporterades. IRL752 uppvisade doslinjär farmakokinetik och födoingtpåverkade inte upptaget av substansen i kroppen.

Resultaten gav mycket goda förutsättningar för den fortsatta utvecklingen av IRL752.

IRL790

I studien gavs upp till 120 mg i singeldos och vid upprepad dosering upp till 80 mg/dygn i 10 dagar. IRL790 var väl tolererad och med mycket god säkerhetsprofil. Doserna som gavs överstiger de planerade patientdoserna. Inga allvarliga biverkningar rapporterades. IRL790 gav inte heller upphov till oönskade effekter på viktiga kroppsfunktioner och inga oönskade utslag i laboratorieanalyser. Också IRL790 uppvisade önskad doslinjär kinetik och upptaget påverkades inte av födoingtpåverkade.

IRL790 har därmed mycket goda förutsättningar för fortsatt utveckling.

Studier i patienter med Parkinsons sjukdom - Fas Ib och Fas II

IRL752

Under hösten 2017 inleddes en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenter Fas II-studie med IRL752 i patienter med demens vid Parkinsons sjukdom. Studiens primära syfte är att utvärdera säkerhet och tolererbarhet av IRL752 i denna patientgrupp. Studien genomförs i Sverige och Finland och omfattar 40 patienter som behandlas under fyra veckor. (*EU Clinical Trials Register identifier: 2017-001673-17*).

I studien kommer även kognitiva och motoriska funktioner vid behandling med IRL752 att studeras. Även information från patienternas anhöriga och vårdare skall inhämtas för att ge en bred bild av påverkan på patienternas välbefinnande och vardagsfunktioner.

De första resultaten (top line data) från denna Fas II-studie beräknas, som tidigare rapporterats, i andra kvartalet 2018.

IRL 790

Fas Ib

För att kunna optimera uppläggningsen av Fas II-programmet för IRL790 genomfördes en studie i patienter, så kallad Fas Ib. Det primära syftet med Fas Ib-studien var att utvärdera säkerhet och tolererbarhet för IRL790 hos patienter med PD-LIDs. I studien studerades även effekt på symtom. Studieresultaten beskrivs med deskriptiv statistik.

15 patienter med avancerad Parkinsons sjukdom randomiserades dubbel-blind till behandling med IRL790 eller placebo (3:1 ratio) under fyra veckors tid. Medelåldern var 70 år och IRL790 eller placebo gavs i tillägg till patienternas övriga parkinsonmedicinering. Efter att den individuella, tolererade dosen utprovats under två veckor bibehölls den valda dosen oförändrad under studiens avslutande två veckor. Medeldosen efter fyra veckors behandling med IRL790 var 18 mg/dygn och med placebo 42 mg/dygn.

IRL790 uppvisade god säkerhet, rapporterade biverkningar var milda och övergående. Farmakokinetiken hos dessa patienter var densamma som hos de friska forskningspersonerna.

Utvärdering av effekt gjordes före behandling och efter fyra veckor med etablerade, accepterade metoder, bland annat skalorna UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale), UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) och med patientburna elektroniska rörelsedetektorarmband, så kallad PKG.

UDysRS-skalan visade 11,5 poängs förbättring mellan medianvärdena och 8,2 poängs förbättring mellan medelvärdena i den IRL790 behandlade gruppen (ITT) jämfört med placebogruppen efter fyra veckors behandling med IRL790.

UPDRS-skalan och PKG visade att IRL790 inte försämrade den underliggande behandlingseffekten av de samtidigt tagna övriga antiparkinsonläkemedel som patienterna behöver ta för sin rörlighet.

Sammantaget har Fas I- och Fas Ib-programmet med IRL790 definierat ett dosområde (10-20 mg/dygn) som är tolererbart och säkert och som kan ge den eftersträlvade effekten på dyskinesier utan att försämra den viktiga behandlingseffekten av L-Dopa i patienter med Parkinsons sjukdom.

Fas II

Under hösten 2017 erhöles tillstånd från den brittiska läkemedelsmyndigheten, MHRA, att genomföra en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad multicenter Fas II-studie med IRL790 (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03368170*).

Studien syftar till att bekräfta effekten som observerades i Fas Ib-studien och vidare studera säkerhet och tolererbarhet av IRL790 vid behandling av patienter drabbade av dyskinesier vid Parkinsons sjukdom.

Studien omfattar 74 patienter vilka randomiseras till antingen IRL790 eller placebo i ett 1:1 förhållande och omfattar fyra veckors behandling. Dosområdet som skall undersökas är 10-20 mg/dygn.

Den primära utvärderingsparametern är förändring i UDysRS score från dag 1 till dag 28. Sekundära parametrar är baserade på förändringar i UPDRS skalan dag 1 till 28, samt säkerhet och tolererbarhet av IRL790 i denna studiepopulation.

De första resultaten (top line data) från denna Fas II-studie beräknas, som tidigare rapporterats, i tredje kvartalet 2018.

Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC)

Parallellt med den kliniska utvecklingen har tillverkningsmetoder och kvalitetssäkring för produktion av aktiv substans (API) optimerats för IRL790 och IRL752. För IRL752 har även produktionen skalats upp. Arbetet utförs i enlighet med myndigheters krav och riktlinjer i syfte att förbereda för kommande Fas IIb studier samt utvecklingsarbetet inför Fas III.

För mer information

Nicholas Waters, VD
Tel: +46 730 75 77 01
E-post: nicholas.waters@irlab.se

Joakim Tedroff, CMO
Tel: +46 70 760 16 91
E-post: joakim.tedroff@irlab.se

Om IRLAB

IRLAB är ett forsknings- och utvecklingsbolag, listat på Nasdaq First North Premier som fokuserar på utveckling av nya läkemedel för behandling av neurodegenerativa sjukdomar, i synnerhet Parkinsons sjukdom och demens.

IRLAB har två kliniska läkemedelskandidater, IRL752 och IRL790, inriktade mot medicinska behov vid Parkinsons sjukdom, samt ytterligare projekt i preklinisk fas.

IRLAB:s forskning syftar till att upptäcka och utveckla nya läkemedelskandidater för behandling av hjärnans sjukdomar, där stora medicinska behov idag föreligger. Med hjälp av den unika systembiologiska forskningsplattformen, ISP, upptäcks dess nya behandlingsprinciper.

IRLAB är baserat i Göteborg. IRLAB:s verksamhet bedrivs huvudsakligen genom dotterbolaget Integrative Research Laboratories Sweden AB.

För mer information, vänligen besök www.irlab.se.