

IRLAB fortsätter klinisk utveckling i LIDs med IRL790 baserat på fördjupad analys av positiva Fas IIa-resultat

IRLAB (Nasdaq First North Premier: IRLAB A) meddelade idag att den fördjupade analysen av data från den nyligen avslutade Fas IIa-studien med IRL790 i Parkinsonpatienter med L-dopa-inducerade dyskinesier (LIDs) ger ytterligare stöd för läkemedelskandidatens förmåga att signifikant och meningsfullt förbättra patienternas rörelsekvalitet. IRLAB har därför beslutat att prioritera LIDs-indikationen i utvecklingen av IRL790. En Fas IIb/III-studie i denna patientgrupp planeras starta under första halvåret 2020 som en del av det pivotala kliniska programmet mot ett marknadsgodkännande. Den planerade studien i psykos vid Parkinsons sjukdom kommer att utföras parallellt med det pivotala programmet i LIDs.

Den fördjupade analysen av data är baserad på data från den nyligen avslutade Fas IIa-studien för att utvärdera effekt, säkerhet och tolerabilitet av IRL790 hos patienter med L-dopa-inducerade dyskinesier (LIDs, ofrivilliga rörelser). Tre oberoende mätmetoder användes för att bedöma den kliniska effekten av IRL790: UDysRS, MDS-UPDRS och standardiserade patientrapporterade dagböcker. Som tidigare meddelats visade IRL790 fördelaktig säkerhet, tolerabilitet och farmakokinetik i studien. Två av tre mätmetoder visade en signifikant och kliniskt meningsfull effekt på dyskinesier.

”Jag anser att studien visar en stark effektsignal för IRL790 vid behandling av dyskinesi hos personer med Parkinsons sjukdom, med hjälp av mätskalor som är relevanta för dem och inte minst viktigt, med mycket få biverkningar. Dessa fynd måste nu utvärderas i större studier för att tydligt visa effekten och det skall förhoppningsvis leda till ett välbehövligt behandlingsalternativ för denna handikappande biverkning av levodopabehandling”, säger Dr Camille Carroll, Associate Professor and Honorary Consultant Neurologist and National Speciality Lead for Neurodegenerative Diseases NIHR CRN, University of Plymouth.

”IRLAB har nu genomfört en fördjupad analys av Fas IIa-studiens resultat som ytterligare underbygger potentialen att med IRL790 förbättra behandlingen av L-dopa-inducerade dyskinesier. Vi har fått en djupare förståelse av resultaten, inklusive för- och nackdelar med de oberoende mätmetoder som använts i studien, och kan nu optimera den kliniska vägen framåt. Nästa steg är start av en Fas IIb/III-studie i denna patientgrupp, vilken kan komma att utgöra en del av det pivotala programmet. Den planerade studien i psykos vid Parkinsons sjukdom kommer att utföras parallellt med de slutliga studierna i LIDs-programmet. Detta försenar inte programmet”, säger Nicholas Waters, VD på IRLAB.

Bedömning av motorisk funktion

Den fördjupade analysen av studiens effektdata visade kliniskt meningsfulla effekter på dyskinesier bedömda med standardiserade patientrapporterade dagböcker (s.k. Hauser diaries) och med dyskinesibedömningar i MDS-UPDRS (Unified Parkinsons Disease Rating Scale). Enligt patientrapporterade dagböcker minskade behandling med IRL790, jämfört med placebo, patientens tid med besvärliga dyskinesier med 1,6 timmar per dag. Hos patienter utan samtidig behandling med amantadine var minskningen av tid med besvärlig dyskinesi 2,7 timmar per dag, jämfört med placebo. Vidare visade dyskinesibedömningen i MDS-UPDRS en signifikant förbättring med IRL790 jämfört med placebo. Som illustreras i datatabellen nedan förbättrades båda dessa effektvariabler ytterligare jämfört med placebo hos patienter som inte behandlades med parkinsonläkemedlet amantadine som en del av deras regelbundna medicinering.

	Alla studiedeltagare		Studiedeltagare utan amantadinebehandling	
	LS mean (PPAS)	LS mean (FAS)	LS mean (PPAS)	LS mean (FAS)
Hauser dagböcker (timmar)				
ON-tid med besvärliga dyskinesier	-1,6 (p<0.03)	-1,6 (p<0.03)	-2,6 (p<0.03)	-2,7 (p<0.01)
MDS-UPDRS (poäng)				
Frågor 4.1+ 4.2	-0,9 (p<0.03)	-0,7 (p<0.07)	-1,3 (p<0.02)	-1,1 (p<0.05)

Tabell Alla effekter är förändring jämfört med placebo. Negativa siffror är till förmån för IRL790-behandling.

Perioden då levodopa har en positiv effekt på Parkinsons sjukdomssymtom kallas ON-tid och är också den tid då dyskinesier uppstår. När läkemedlet slutar fungera börjar den så kallade OFF-tiden, där de traditionella Parkinsonsymtomen återkommer. Fördjupad utvärdering av andra motoriska symtom på Parkinsons sjukdom enligt MDS-UPDRS del II + III, MDS-UPDRS OFF-time bedömning samt 24-timmarsdagböcker visade att patienter som behandlades med IRL790 bibehöll sin generella motoriska funktion och sin totala dagliga ON-tid. Det skedde ingen förändring i den dagliga OFF-tiden. De positiva effekterna av IRL790 erhålls således utan negativa effekter på traditionella Parkinsonsymtom, ökad OFF-tid eller minskad ON-tid. Dessa viktiga observationer var liknande hos patienter med och utan samtidig amantadinbehandling.

Joakim Tedroff, CMO på IRLAB, kommenterade "Hos patienter med framskriden Parkinsons sjukdom förbättrar behandling med IRL790 den motoriska funktionen med en markant kvalitativ förskjutning av ON-tid mot mer "goda ON-timmar" utan besvärande dyskinesier eller biverkningar. Denna fördelaktiga förändring i motorisk responskvalitet var ännu mer uttalad hos patienter som inte tog amantadine. Denna amantadineinteraktion är en mycket viktig upptäckt ur ett terapeutiskt perspektiv, och för att visa den verkliga effekten av IRL790 kommer detta att beaktas vid utformningen av de kommande kliniska studierna."

Tillämpning av UDysRS i studien

Som tidigare kommunicerats i analys av "topline"-resultat sågs ingen skillnad i effekt mellan IRL790 och placebo i Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS), trots de signifikanta effekterna på dyskinesi i patientdagböcker och MDS-UPDRS-bedömningar. De objektiva UDysRS-delarna III och IV är utformade för att tillämpas på patienter i ON-tillstånd, dvs när dyskinesier förekommer. Fördjupad analys av UDysRS-data som genererats visar att mätningarna lider av tekniska brister under provtagning i UDysRS eftersom många av patienterna inte var i ON-tillstånd under dessa bedömningar. Frekvensen av patienter som inte befann sig i ON-tillstånd indikerar att UDysRS-data inte är relevanta för att bedöma dyskinesier i ON-tillstånd i denna studie.

Bedömning av dosering och farmakokinetiska egenskaper

Det lämpliga dosintervall för behandling av dyskinesier i Parkinsons sjukdom har fastställts i denna studie. Doserna mellan 10 och 20 mg / dag, är säkra, tolerabla och effektiva. I enlighet med tidigare studier visade IRL790 linjär kinetik med dosproportionella plasmakoncentrationer som möjliggör god kontroll av exponering. Detta underlättar avsevärt doseringen i patienter Parkinsons sjukdom. Dessa patienter, som vanligtvis behöver individuell dosering, kommer att dra nytta av de farmakokinetiska egenskaperna hos IRL790, vilka möjliggör dosering och dosjusteringar med hög precision. Inget inflytande från patientens andra behandlingar på plasmakoncentrationer av IRL790 kunde påvisas i studien.

Bedömning av biverkningar

IRL790 tolererades väl och var säker i studien. Kandidaten indikerar en överlägsen säkerhets- och biverkningsprofil. Biverkningar rapporterades av 78% placebobehandlade patienter och 74% IRL790-behandlade patienter. De vanligaste biverkningarna som rapporterades av organsystemklass (SOC) var nervsystemssjukdomar vilka rapporterades av 42% placebobehandlade patienter och 49% IRL790-behandlade patienter. Tre allvarliga biverkningar (SAE) rapporterades, ingen relaterad till IRL790-behandling. Kardiovaskulära utvärderingar inklusive blodtryck, hjärtfrekvens och EKG visade inga kliniskt relevanta förändringar på grund av IRL790-behandling.

Studiens fullständiga resultat kommer att publiceras i en internationell vetenskaplig tidskrift.

För vidare 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 svenskt biotechbolag fokuserat på Parkinsons sjukdom. Bolagets kliniska Fas II-kandidater, IRL752 och IRL790, ämnar behandla några av de svåraste symtomen relaterade till Parkinsons sjukdom: ofrivilliga rörelser (LIDs), psykos och demens. Genom den proprietära forskningsplattformen ISP (Integrative Screening Process) upptäcker och utvecklar IRLAB läkemedelskandidater för sjukdomar relaterade till det centrala nervsystemet (CNS) där stora växande medicinska behov föreligger. Förutom de kliniska kandidaterna har ISP-plattformen dessutom genererat flera CNS-program som nu är i preklinisk fas. IRLAB:s Certified Adviser på Nasdaq First North är FNCA Sweden AB, info@fnca.se, 08-528 00 399. Mer information på www.irlab.se.

Om IRL790

IRL790 är under utveckling för behandling av levodopa (L-dopa) inducerad dyskinesier (PD-LIDs) samt psykos vid Parkinsons sjukdom (PD-P). Dyskinesier är ofrivilliga rörelser som ofta följer behandling med L-dopa. I prekliniska studier har IRL790 visat sig minska ofrivilliga rörelser som uppträder efter en period av behandling med L-dopa. I prekliniska studier har IRL790 dessutom uppvisat antipsykotiska egenskaper. Bolaget anser att IRL790 således har potential att samtidigt behandla både dyskinesier och psykos vid Parkinsons sjukdom.

Om studien IRL790C003 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03368170)

Fas IIa-studien var randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad och genomförd vid 16 kliniker i Storbritannien och fyra kliniker i Sverige. 106 patienter med Parkinsons sjukdom och dyskinesier (ofrivilliga rörelser) utvärderades för deltagande i studien och 75 patienter, som uppfyllde inklusionskriterierna, randomiserades till fyra veckors behandling, 39 patienter med IRL790 och 36 patienter med placebo. 11 of 39 patienter i gruppen behandlad med IRL790 och 19 av 36 patienter i gruppen behandlad med placebo hade samtidig amantadinebehandling vid baseline och under hela studien. 42 patients var män och 33 patienter var kvinnor, medelåldern på patienterna i studien var 66,6 år. Genomsnittlig sjukdomsduration var 10,7 år.

IRL790 togs två gånger dagligen (b.i.d.) som tilläggsbehandling till patientens vanliga och stabila antiparkinsonmedicinering. De första två veckorna av behandlingen omfattade titrering av placebo eller IRL790 (10-20 mg dagligen) till den individuellt föredragna och tolererade dosen som bibehölls under de återstående två veckorna. Tolerabilitet och säkerhet monitorerades kontinuerligt.

Om amantadine

Amantadine är ett läkemedel som ofta används vid behandling av Parkinsons sjukdom tillsammans med levodopa, särskilt för patienter som har dyskinesier.

Om FAS och PPAS

The Full Analysis Set (FAS) utgjordes av alla randomiserade patienter som erhöll minst en dos av studieläkemedel och för vilka det fanns data efter baseline. The Per Protocol Set (PPS) utgjordes av patienter från FAS, men uteslöt patienter med väsentliga avvikelser från studieprotokollet.

Om patientdagböcker

Patientdagböcker är en standardiserad metod för patienter att utvärdera sin hälsostatus. Patienter loggar sin motoriska aktivitet var trettionde minut under 24 timmar. Patienterna noterar om deras motoriska status är:

1. "OFF" som betecknar stelhet, märkbart minskad rörlighet eller orörlighet.
2. "ON" som betecknar bra eller närmast normal rörlighet.
3. "ON med besvärande dyskinesier" vilket avser när patienten är besvärad av ofrivilliga skruvande och vridande rörelser.
4. Även sömntid noteras.

I föreliggande studie har patienter fört två 24-timmars dagböcker före randomisering och två 24-timmars dagböcker under den sista veckan av den fyra veckor långa behandlingsperioden.

Om Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)

Skalan Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) är en standardiserad och validerad skattningsskala som utvecklats för utvärdering av symtom vid Parkinsons sjukdom. Skattningsskalans instrument har testats för god tillförlitlighet och validitet och består av följande fyra delar:

- Del I – Icke-motoriska aspekter på daglig aktivitet
- Del II – Motoriska aspekter på daglig aktivitet
- Del III – Undersökning av motorisk funktion
- Del IV – Motoriska komplikationer av behandling

Varje del har frågor som betygsätter symtomen från 0 till 4 där högre värden indikerar mer allvarliga symtom.

Om Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS)

Skalan Unified Dyskinesia Ratings Scale (UDysRS) utvärderar de ofrivilliga rörelser som kan associeras med långtidsbehandling med dopaminerga mediciner. UDysRS har fyra delar:

- Del I – Historiskt funktionshinder (patientperspektiv) påverkan av ON-fas dyskinesi
- Del II – Historiskt funktionshinder (patientperspektiv) påverkan av OFF-fas dystoni
- Del III – Objektiv nedsättning (svårighetsgrad av dyskinesi, anatomisk fördelning över sju kroppsregioner) baserat på fyra aktiviteter observerade eller videoinspelade
- Del IV – Objektivt funktionshinder baserat på del III-aktiviteter