

IRLAB uppdaterar om mesdopetams Fas IIb-studie data och planer mot Fas III

Göteborg, Sverige, 21 augusti 2023 – IRLAB Therapeutics AB (Nasdaq Stockholm: IRLAB A), ett bolag som upptäcker och utvecklar nya behandlingar vid Parkinsons sjukdom, meddelade idag ytterligare information om resultaten från mesdopetams kliniska Fas IIb-studie i levodopa-inducerade dyskinesier vid Parkinsons sjukdom (PD-LIDs) och de Fas III-förberedande Fas I-studierna som genomförts av Ipsen. Resultaten visar att mesdopetam har en dosberoende anti-dyskinetisk och anti-parkinson effekt i kombination med en tolerabilitets- och säkerhetsprofil som inte skiljer sig från placebo, vilket ger mesdopetam en unik position. Resultaten från det omfattande datapaket som utvecklats av IRLAB och Ipsen ger en stark grund för fortsatt utvecklingen av mesdopetam till Fas III. IRLAB fortsätter nu med förberedelserna för Fas III genom att sammanställa dokumentation inför ett end-of-Phase 2 möte med amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för att definiera Fas III-studieprogrammet. En webbsändning i samband med nyheten kommer att hållas 22 augusti, 2023, kl 10:00 CET, mer detaljer nedan.

Fördjupade analyser av data från Fas IIb-studien har nu slutförts, vilka bekräftar den stora potential mesdopetam har hos personer som lever med PD-LIDs. Syftet med Fas IIb-studien var att undersöka effekt och säkerhet av tre doser av mesdopetam (2,5, 5 och 7,5 mg två gånger dagligen (b.i.d.)), jämfört med placebo, hos personer som lever med PD-LIDs för att vägleda dosval för Fas III. Top-line resultat från Fas IIb-studien med mesdopetam i PD-LIDs kommunicerades i januari 2023.

I den fördjupade utvärderingen av data från Fas IIb-studien analyserades effekterna hos studiedeltagare baserat på både randomiserad dos (FAS populationen) och på den faktiskt tagna dosen hos studiedeltagare som följde studieprotokollet (PS populationen). Eftersom det var tillåtet att dosjustera vid ett tillfälle under studieperioden, är analyser baserade på den faktiskt tagna dosen viktiga för att få en full förståelse för behandlingseffekterna och deras dosberoende. Dessa analyser utgör grunden för dosvalet för Fas III.

"Det är tillfredställande att se tydliga och kliniskt meningsfulla anti-dyskinetiska effekter av mesdopetam i analyserna av Fas IIb-studiens data. Konsistenta dos-responsmönster observerades i alla de viktigaste effektmått för bedömning av dyskinesi: "good ON"-tid, UDysRS, UDysRS-subskalor. Detta, i kombination med oförändrat utfall i MDS-UPDRS del 2 påvisar att mesdopetam visar anti-dyskinetisk effekt utan att påverka normal motorisk funktion, eller negativt påverka anti-parkinsoneffekten under behandling med levodopa. Den minskade OFF-tiden indikerar till och med att mesdopetam har anti-parkinsoneffekter", säger Nicholas Waters, EVP och Head of R&D, IRLAB. "De dosberoende effekterna gör det möjligt att välja dos för Fas III."

I FAS uppnådde inte behandlingseffekten för "good ON" (ON-tid utan besvärande dyskinesier) mätt med Hauser-dagbok, statistisk signifikans. I PS, observerades en signifikant och kliniskt betydelsefull ökning av "good ON"-tid med 1,75 timmar jämfört med placebo ("good ON" anpassad till 16 timmars vaken tid, $p=0,050$) bland studiedeltagare som tog 7,5 mg b.i.d. av mesdopetam.

I FAS visade mesdopetam signifikanta anti-dyskinetiska effekter med en minskning på 6,2 poäng jämfört med placebo ($p=0,026$) vid 7,5 mg b.i.d., mätt med summan av UDysRS del 1, 3 och 4. I PS var effekten på UDysRS dosberoende och en minskning med 9,2 poäng jämfört med placebo ($p=0,011$) observerades vid 7,5 mg b.i.d. I UDysRS del 1b+4, som mäter graden av funktionsnedsättning på grund av dyskinesier, sågs en förbättring med 3,5 poäng jämfört med placebo ($p=0,062$) i FAS och i PS observerades en förbättring med 5,5 poäng jämfört med placebo ($p=0,019$) vid 7,5 mg b.i.d.

Detta innebär att både patienter och läkare rapporterar minskad funktionsnedsättning relaterat till dyskinesi under behandling med mesdopetam. Vidare visade den dagliga tiden som spenderades i OFF ett tydligt dosberoende mönster och en förbättring jämfört med placebo i både FAS och PS. Minskningen av OFF-tid var 1,27 timmar ($p=0,051$) vid 7,5 mg b.i.d. i PS, vilket indikerar en direkt anti-parkinsonseffekt av mesdopetam hos patienter som behandlats med levodopa. Mesdopetam tolererades väl med en biverkans- och säkerhetsprofil i paritet med placebo.

"Jag tycker att det totala datapaketet för mesdopetam är ett av de mest övertygande som finns för den symtomatiska behandlingen av Parkinson. Mesdopetam har den sällsynta förmågan att både förbättra dyskinesier och förbättra parkinsonism och tycks samtidigt tolereras väl. Jag förväntar mig att mesdopetam kommer att ha både klinisk användbarhet och kommersiell framgång", säger Karl Kieburtz, MD, MPH, professor i neurologi, tidigare ordförande för Peripheral and Central Nervous System US FDA Advisory Committee; ordförande för Scientific Evaluation Committee for the Cooperative Studies Program, Veterans Administration och för National Institute of Neurologic Disorders and Stroke.

De kliniska Fas I-studier som Ipsen utförde i förberedelse för Fas III slutfördes framgångsrikt och visade gynnsamma resultat. En studie utvärderade farmakokinetiken (PK) i olika populationer och visade att mesdopetam har liknande farmakokinetik i asiatiska och icke-asiatiska populationer. En andra studie utvärderade potentialen för farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner via viktiga läkemedelsmetaboliserande enzymer, vilken visade en låg risk för läkemedelsinteraktion. Detta tyder på att det varken kommer att behövas ytterligare kliniska studier för att undersöka läkemedelsinteraktioner, eller medföra restriktioner avseende patienter som kan rekryteras i framtida kliniska studier i Fas III. En tredje studie kartlade elimineringsvägar för mesdopetam, vilken visade att det inte föreligger risk för ackumulering av mesdopetam i kroppen. Säkerhetsdata från alla tre studierna visade inga nya säkerhetssignaler och överensstämde således med den nuvarande kunskapen om säkerhetsprofilen för mesdopetam.

"Data från de tre Fas I-studierna som utförts av Ipsen är uppmuntrande eftersom de tyder på att behandling med mesdopetam kommer att vara förutsägbar och ha låg variation. Detta kommer med största sannolikhet att resultera i en enkel och enhetlig dosering av läkemedlet, vilket minimerar risken för doseringsfel. Dessa egenskaper är en fördel för mesdopetam jämfört med nuvarande befintlig behandling av dyskinesier vid Parkinson", säger Joakim Tedroff, CMO, IRLAB.

"Jag är mycket positiv till mesdopetams potential både kommersiellt och hur det kommer att kunna hjälpa människor som lever med Parkinson. Den åldrande globala befolkningen driver både den ökade prevalensen av Parkinson och antalet personer som utvecklar levodopa-inducerade dyskinesier. Här kommer mesdopetam kunna spela en viktig roll i att möta detta stora och växande kliniska behov. Jag kommer ha fokus på att leda det fortsatta arbetet mot Fas III tillsammans med våra regulatoriska, kliniska och finansiella rådgivare. Vi förväntar oss att den förstärkning av vår portfölj som det Fas III-redo mesdopetamprojektet innebär, kommer att förbättra våra partnering- och finansieringsmöjligheter, och därigenom även förbättra möjligheterna att avancera vår världsledande portfölj av behandlingar vid Parkinsons sjukdom", säger Gunnar Olsson, VD, IRLAB.

Sammanfattningsvis indikerar tillgängliga data att mesdopetam har en dosberoende anti-dyskinetisk och anti-parkinson effekt i kombination med en tolerabilitets- och säkerhetsprofil som inte skiljer sig från placebo, vilket kan ge mesdopetam en unik position på marknaden. Det omfattande datapaketet som utvecklats av IRLAB och Ipsen ger en stark grund för den fortsatta utvecklingen av mesdopetam. IRLAB fortsätter nu med förberedelserna för Fas III genom att planera och efterfråga ett *end-of-Phase 2* möte med amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA för att definiera ett Fas III-studieprogram.

Mer omfattande resultat av Fas IIb-studien av mesdopetam i PD-LIDs kommer att presenteras vid MDS-kongressen i Köpenhamn den 27–31 augusti 2023. Eftersom IRLAB nu har säkrat full äganderätt till mesdopetamprojektet kommer all ytterligare kommunikation rörande mesdopetam att vara IRLAB:s ansvar.

För mer information

Gunnar Olsson, VD

Tel: +46 70 576 14 02

E-post: gunnar.olsson@irlab.se

Nicholas Waters, EVP och Head of R&D

Tel: +46 730 75 77 01

E-post: nicholas.waters@irlab.se

Webbsändning för investerare, analytiker och media

Bolaget kommer att hålla en direktsänd webbsändning i samband med offentliggörandet den 22 augusti 2023, kl 10:00 CEST.

Till webbsändningen: https://channel.royalcast.com/landingpage/hegnarmedia/20230822_4/

Om Full Analysis Set (FAS)

Full Analysis Set (FAS) utgjordes av samtliga randomiserade och behandlade patienter som erhöll minst en dos av studieläkemedel och för vilka det fanns data efter baseline oberoende av faktisk dos tagen under studien, ofta även kallad ITT analys.

Om Protocol-compliant adjusted dose Set (PS)

Protocol-compliant adjusted dose Set (PS) bestod av patienter som följde studieprotokollet innefattande dokumenterad efterlevnad enligt doseringsregimen i studien och med justering till den faktiska tagna dosen i analyserna.

Om Hauser-dagböcker (24-timmars patientdagböcker)

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

- "OFF" betecknar stelhet, märkbart minskad rörlighet eller oförmåga att röra sig.
- "ON" betecknar bra eller närmast normal rörlighet.
- "ON med besvärande dyskinesier" avser när patienten är besvärad av ofrivilliga skruvande och vridande rörelser.
- Även sömntid noteras.

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

MDS-UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) är en standardiserad och validerad skattningsskala som utvecklats för utvärdering av symtom vid Parkinsons sjukdom. Skattningsskalen 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)

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

- Del 1 – Historiskt funktionshinder (patientperspektiv) påverkan av ON-fas dyskinesi
- Del 2 – Historiskt funktionshinder (patientperspektiv) påverkan av OFF-fas dystoni
- Del 3 – Objektiv nedsättning (svårighetsgrad av dyskinesi, anatomisk fördelning över sju kroppsregioner) baserat på fyra aktiviteter observerade eller videoinspelade
- Del 4 – Objektivt funktionshinder baserad på del 3-aktiviteter

Den modifierade UDysRS användes i Fas IIb-studien, vilket består av del 1, del 3 och del 4.

Om Fas IIb-studien med mesdopetam

Fas IIb-studien med mesdopetam hos personer med Parkinsons sjukdom som lever med levodopa-inducerade dyskinesier (LIDs) var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie med syfte att utvärdera anti-dyskinetisk effekt och säkerhet/tolerabilitet av tre olika doser av mesdopetam och för att definiera rätt dos av läkemedlet för Fas III-studier. Studiedeltagare med stabil behandling av anti-parkinsonmedicin, som upplevde besvärande dyskinesier, randomiserades till placebo, mesdopetam 2,5, 5 eller 7,5 mg b.i.d. i 12 veckor. Enligt studieprotokollet fick patienter justera sin dos en gång under studien. Det primära effektmåttet var daglig ON-tid utan besvärande dyskinesi ("good ON") mätt med Hauser-dagböcker. Sekundära effektmått inkluderade UDysRS (del 1+3+4), UDysRS funktionshinderspoäng (1b+4), UDysRS objektiv poäng (3+4), tid i olika motoriska tillstånd (bad ON, OFF), MDS-UPDRS, CGI, MMSE, tillsammans med farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet. Data som presenteras här analyserades baserat på *least squares mean* (LS mean) skillnader jämfört med placebo med hjälp av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) för Full Analysis Set (FAS) baserat på randomiserad dos, och i protokoll-följande studiedeltagare med justering till faktisk mottagen dos (PS). För att justera för variation i sömntid, skalades Hauser dagboksdata också till 16 timmars vaken tid i PS (post-hoc).

Studien randomiserade 156 patienter fördelade på fyra grupper, tre dosnivåer av mesdopetam och en placebogrupp med cirka 40 patienter i varje grupp med en behandlingstid på tre månader. Studien genomfördes på 46 kliniker i Europa, Israel och i USA. Mer information finns på clinicaltrials.gov: NCT04435431 och EudraCT-nummer: 2020-002010-41.

Om mesdopetam

Mesdopetam (IRL790) är en oral dopamin D₃-receptor antagonist som utvecklas som en behandling för levodopa-inducerande dyskinesier vid Parkinsons sjukdom (PD-LIDs). Den primära målsättningen med mesdopetam är att förbättra livskvaliteten för individer med Parkinsons sjukdom genom att minska PD-LIDs, ett försvagande tillstånd som kännetecknas av ofrivilliga rörelser som ofta utvecklas hos patienter som får långvarig/kronisk levodopabehandling. Resultaten av de genomförda kliniska studierna i Fas I- och Fas II-programmen visar på en konsekvent anti-dyskinetisk effekt av mesdopetam, god säkerhet och bedöms ge betydligt bättre tolerabilitet jämfört med befintliga behandlingar. Prekliniska studier visar att mesdopetam är ett potent och effektivt anti-dyskinetiskt läkemedel, och att mesdopetam också har potential att förebygga utvecklingen av dyskinesier samt att behandla psykos vid Parkinsons sjukdom (PD-P).

Om IRLAB

IRLAB upptäcker och utvecklar en portfölj av transformativa behandlingar för alla stadier av Parkinsons sjukdom. Bolaget har sitt ursprung i Nobelpristagaren Prof. Arvid Carlssons forskargrupp och upptäckten av ett samband mellan hjärnans signalsubstanser och CNS-störningar. Mesdopetam (IRL790), under utveckling för behandling av levodopa-inducerade dyskinesier, har slutfört Fas IIb och är i förberedelse för Fas III. Pirepemat (IRL752), befinner sig för närvarande i Fas IIb, och utvärderas för sin effekt på balans och fallfrekvens vid Parkinson. Dessutom utvecklar bolaget även de tre prekliniska programmen IRL942, IRL757 och IRL1117 mot Fas I-studier. Pipelinen drivs av IRLAB:s egenutvecklade systembiologibaserade forskningsplattform Integrative Screening Process (ISP). IRLAB har sitt huvudkontor i Sverige och är noterat på Nasdaq Stockholm (IRLAB A). För mer information, besök www.irlab.se.

Bifogade filer

[IRLAB uppdaterar om mesdopetams Fas IIb-studie data och planer mot Fas III](#)