

Žádost o předběžné vyjádření zájmu o účast ve studii NICOFA s novým lékem na Friedreichovu ataxii – nikotinamid

Friedreichova ataxie vzniká nedostatkem proteinu frataxinu, který je zapojen do buněčného metabolismu železa. Nízké hladiny frataxinu vedou k hromadění železa v mitochondriích, což způsobuje poškození buněk v nervovém systému, ale i v srdci, slinivce a dalších orgánech.

V souvislosti s Friedreichovou ataxií nás zajímá faktor nazvaný Nrf2. Pokud je jeho hladina v těle nízká, buňky se nejen hůře vyrovnávají s hromaděním železa a dalších toxických látek, ale zvyšuje se i oxidační stres, což vede k rychlejšímu zhoršování onemocnění.

Proto zvýšení hladin Nrf2, nebo ještě lépe přímo proteinu frataxinu, farmakologickými nebo genetickými prostředky může pomoci chránit buňky před výše popsány škodlivými účinky a tím zpomalit progresi onemocnění, či dokonce onemocnění zastavit.

Zjednodušené schéma působení léků u Friedreichovy ataxie:

mutovaný gen.....málo frataxinu.....málo Nrf2.....hromadění železa (Fe³⁺),
chybění železa (Fe²⁺) u řady jiných enzymů
oxidační stres buňky



Omaveloxolon

V posledních měsících mluvíme hlavně o léčbě OMAVELOXOLONEM:

Omaveloxolon je lék, který nepochybně ovlivňuje (i když zatím ještě ne zcela probádanými účinky), výše popsané biochemické procesy u Friedreichovy ataxie.

V současné době probíhá jeho posuzování FDA, organizací schvalující léky v USA. I když byly provedeny studie na pacientech (klinické studie), úplný seznam vedlejších účinků ještě není znám.

Lék by měl být schválen tento rok v USA, následně bude nutné vyrobit společností Reata Pharmaceuticals, která jej vyvinula, dostatečné množství léku pro dodání k pacientům. Zároveň bude nutné jednat o schválení léku pro EU a ČR a event. individuálně v mezičase žádat o mimořádný dovoz dle paragrafu 16 pro jednotlivé pacienty. Lék zatím bude k dispozici pro pacienty od 16 let, pro děti je nyní posuzován další klinickou studií v USA, nejspíše bude tato studie probíhat i v EU, zatím nevíme, zda bude ČR vybrána pro klinickou studii na dětech.

NICOFA – nikotinamid – klinická studie

Nově nyní připadá v úvahu možnost klinické studie NICOFA s nikotinamidem:

Primární studie prokázaly, že nikotinamid může pomoci zvýšit hladiny frataxinu v buňkách, což může zlepšit příznaky Friedreichovy ataxie. Stejně jako u omaveloxolonu (a jiných dosud vyvíjených léků) nelze opravit již zaniklé či nevratně poškozené buňky, může se však zlepšit činnost těch buněk, kterým se bez léčby nedaří dobře.

Nikotinamid, také známý jako niacinamid, je formou vitamínu B3 a je obecně považován za bezpečný, pokud je užíván v doporučených dávkách. Nežádoucí účinky vysokých dávek mohou zahrnovat podráždění kůže, svědění a zrudnutí, ve vzácných případech mohou vysoké dávky způsobit jaterní, event. i další problémy. Nelze proto užívat lék bez odborných kontrol lékařem!!!

Studie ukázaly, že krátkodobá léčba dávkami až 4 g/den zvyšuje frataxin až na úroveň zdravých přenašečů onemocnění, kteří mají obvykle poloviční hladinu frataxinu, než je běžné v populaci, což je dostatečné pro to, aby neměli příznaky onemocnění.

Studie NICOFA je na 24 měsíců (2 roky). Týká se pacientů ve věku 18-50 let se SARA škálou 8-28 bodů ze 40 (orientačně středně až těžce příznakoví pacienti). Níže jsou uvedena další kritéria pro zařazení či vyloučení ze studie.

Před studií NICOFA lze užívat jiné léky – např. omaveloxolone, idebenon, koenzym Q10 – ale musí se jednat o neměnnou / stabilní dávku po dobu 3 měsíců před začátkem studie, dále nesmí během studie dojít ke změně dávky u těchto léků či nesmí dojít k jejich novému nasazení.

Část pacientů, kteří se studie budou účastnit, bude po 4 týdnech od zahájení terapie brát placebo = neúčinný preparát. Ani lékař, ani pacient nebudou vědět, o koho se jedná!

[Žádost o předběžné vyjádření zájmu o účast ve studii NICOFA s novým lékem na Friedreichovu ataxii – nikotinamid](#)

K tomu, abychom se mohli jako Centrum hereditárních ataxií FN v Motole zúčastnit studie s NICOFOU a mít tak možnost pro Vás tento přípravek zpřístupnit co nejdříve, potřebujeme zjistit, kolik pacientů má o účast ve studii zájem.

Účast ve studii by byla spojená s častějšími návštěvami na našem pracovišti, ale očekáváme, že doprava by byla hrazena organizátorem studie.

Na základě těchto údajů plus podrobnějších informací v příloze prosíme o Vaše zcela předběžné vyjádření, zda máte o studii NICOFA zájem. V tom případě s Vámi probereme po upřesnění dalších detailů od organizátorů studie všechny body podrobně a domluvíme se na dalším postupu.

Vaši lékaři

Centra hereditárních ataxií FN v Motole

Příloha 1. Informace ke klinické studii NICOFA

Abstrakt k projektu, publikován v <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324899/>

Studie NICOFA

Úvod: V současné době není k dispozici žádná léčba, která by oddalovala progresi Friedreichovy ataxie. U většiny pacientů je Friedreichova ataxie způsobena homozygotní patologickou expanzí GAA repetit v prvním intronu genu FXN. Nikotinamid působí jako inhibitor histondeacetylázy. Studie s eskalací dávky ukázaly, že krátkodobá léčba dávkami až 4 g/den zvyšuje expresi FXN mRNA a proteinu frataxinu až na úroveň asymptomatických heterozygotních genových přenašečů. Dlouhodobé účinky a efekt na očekávané klinické cíle, na aktivity každodenního života a na kvalitu života nejsou známy.

Metodika: Cílem studie NICOFA je prozkoumat účinnost a bezpečnost nikotinamidu v léčbě Friedreichovy ataxie po dobu 24 měsíců. Po zahajovacím období, které má za cíl nastavit dávku nikotinamidu u pacientů (fáze A: týdny 1-4) na individuálně nejvyšší tolerovanou dávku 2-4 g nikotinamidu/den bude následovat další fáze (fáze B: týdny 5-104), při které proběhne randomizace a rozdělení pacientů v poměru 2 (nikotinamidová skupina): 1 (placebová skupina). Ve skupině s nikotinamidem budou pacienti pokračovat se svou individuálně nejvyšší tolerovanou dávkou mezi 2 až 4 g/den per os jednou denně a pacienti ve skupině s placebem budou dostávat odpovídající placebo. Hodnocení bezpečnosti se bude skládat ze sledování a zaznamenávání všech nežádoucích a závažných nežádoucích příhod, pravidelného sledování hematologických, biochemických a močových hodnot, pravidelného měření vitálních funkcí a provádění fyzikálních vyšetření včetně kardiologických příznaků. Primárním výsledkem je změna ve stupnici pro vyšetření a hodnocení ataxie (SARA 0-40 bodů) v průběhu času ve srovnání s placebem u pacientů s Friedreichovou ataxií na základě modelu lineárního smíšeného účinku (LMEM). Sekundárními cílovými parametry jsou měření kvality života (EQ-5D), funkční motorická a kognitivní měření (SCAFI, CCFS atd.), klinická a pacientova globální škála změny dojmu (CGI-C), stejně jako hladina proteinu frataxinu, bezpečnost a přežití/smrt během studie.

Perspektiva: Studie NICOFA představuje jeden z prvních pokusů o posouzení klinické účinnosti epigenetické terapeutické intervence u tohoto onemocnění a poskytne důkazy o možných nemoc-modifikujících účincích léčby nikotinamidem u pacientů s Friedreichovou ataxií.

Zkráceně podle ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03761511.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03761511>

Study of the Efficacy and Safety of Nicotinamide in Patients With Friedreich Ataxia (NICOFA)

Kritéria pro zařazení podrobně:

- Pacienti musí mít molekulárně genetickou diagnózu Friedreichovy ataxie s expanzí repetice GAA na obou alelách genu FXN a skóre **SARA >7 a <28** a **věk <50 let**.
- Pacienti musí být **starší 18 let a vážit alespoň 50 kg**.
- Písemný informovaný souhlas před účastí ve studii.
- Žena je způsobilá k účasti, pokud: je neplodná (premenopauzální ženy s dokumentovanou tubární ligaturou nebo hysterektomií, nebo postmenopauzální definované jako 12 měsíců spontánní amenorey); je plodná a souhlasí s účastí v klinické studii.

Kritéria pro vyloučení:

- Pacienti s jakýmkoli zdravotním stavem nebo nemocí, které by podle názoru lékaře narušovaly průběh studie a/nebo zhoršovaly schopnost pacienta účastnit se studie nebo ji dokončit.
- Jakýkoli nekompenzovaný zdravotní nebo neurologický/neurodegenerativní stav (jiný než Friedreichova ataxie).
- Klinicky významné psychiatrické onemocnění (např. nekontrolovaná těžká deprese, schizofrenie, bipolární afektivní porucha) během 6 měsíců před začátkem studie.
- Pacienti s významnou klinickou dysfagií.
- Přecitlivělost na nikotinamid.
- Pacienti, o kterých je známo, že jsou pozitivní na virus lidské imunodeficiency (HIV).
- Pacienti s významnou anamnézou zneužívání návykových látek (např. zneužívání alkoholu nebo drog) během předchozích šesti měsíců před zařazením.
- Pacienti s anamnézou závažných alergií na léky.
- Zhoršená funkce jater, jak je ukázáno abnormálním profilem jaterních funkcí při screeningu (např. opakované hodnoty aspartátaminotransferázy [AST], alaninaminotransferázy [ALT] a bilirubinu $\geq 3 \times$ horní hranice normy).
- Anamnéza malignity nebo karcinomu. Po projednání se sponzorem lze učinit následující výjimky: Subjekty s rakovinou v remisi více než 5 let před screeningem. Subjekty s anamnézou excidovaného nebo léčeného bazaliomu nebo spinocelulárního karcinomu. Subjekty s rakovinou prostaty in situ.
- Anamnéza nebo důkaz autoimunitní poruchy považované zkoušejícím za klinicky významnou nebo vyžadující chronické užívání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv.
- Subjekt má v anamnéze jakékoli jiné onemocnění, které by podle názoru zkoušejícího mohlo představovat nepřijatelné riziko při podávání studovaného léku.
- Anamnéza klinicky významného srdečního onemocnění (ejekční frakce < 40 % [normální rozmezí 50–70 %], srdeční nedostatečnost definovaná jako New York Heart Association [NYHA] třída > 2; klinicky významné vrozené nebo získané onemocnění chlopní; symptomatické koronární onemocnění, jako např. infarkt myokardu nebo angina pectoris, zvýšení hladiny natriuretického peptidu typu B (BNP) více než 2x

oproti normálnímu rozmezí závislému na věku a pohlaví, nestabilní arytmie v anamnéze, fibrilace síní v anamnéze).

- Subjekt dostal zkoumaný lék během 30 dnů před zařazením do této studie.
- Pacienti užívající valproát sodný, tranlycypromin nebo jakýkoli jiný známý inhibitor histondeacetylázy.
- Užívání vitamínu B1 (thiamin), vysazení by mělo být alespoň 3 měsíce před screeningem nebo 5 poločasů, podle toho, co je delší.
- Užívání vitamínu B3 (nikotinamid), vysazení by mělo být alespoň 3 měsíce před screeningem.
- Pokud pacienti užívají idebenon nebo koenzym Q10 (CoQ), měla by být dávka během posledních tří měsíců stabilní a neměla by se během studie měnit.
- Subjekt není ochoten nebo schopen poskytnout písemný informovaný souhlas a dodržovat postupy uvedené v protokolu.
- Pro subjekty, které podstoupí MRI: Jakékoli kontraindikace k MRI, jako jsou mimo jiné kardiostimulátor, implantovaný srdeční defibrilátor, svorky na aneurysma, vaskulární svorka krční tepny, neurostimulátor, implantovaná zařízení pro infuzi léků, kovové úlomky nebo cizí předměty v očích, kůže nebo těla, stimulátor růstu kostí/fúze, kochleární, otologický implantát, závažná klaustrofobie nebo jakýkoli stav, který by byl kontraindikací pro vyšetření magnetickou rezonancí.
- Pacienti, kteří se účastnili na začátku nebo byli do 30 dnů před zahájením studie v jiné farmakologické a nefarmakologické klinické studii, s výjimkou studií přirozenéhoprůběhu/observačních studií (např. EFACTS).
- Subjekt je duševně nebo právně nezpůsobilý.
- Těhotné ženy podle pozitivního testu hCG [sérum nebo moč] při screeningu nebo před podáním dávky. Účastníci ve fertilním věku by měli používat vhodnou antikoncepci, jak je definováno v protokolu studie.
- Kojící ženy.