

Khondrion kondigt publicatie aan van kwalitatieve studie die bijdroeg aan de keuze van uitkomstmaten voor de fase 3-studie KHENERFIN bij m.3243A>G-gerelateerde primaire mitochondriële ziekte

Studie beschrijft, op basis van ervaringen van patiënten, de inhoudsvaliditeit van meetinstrumenten voor fysieke en mentale vermoeidheid en de daarmee samenhangende gevolgen voor het dagelijks functioneren.

NIJMEGEN, Nederland — 1 september 2026 — Khondrion B.V. maakt vandaag de publicatie bekend van een kwalitatieve studie in *Orphanet Journal of Rare Diseases* naar de ervaringen van volwassenen met genetisch bevestigde m.3243A>G-gerelateerde primaire mitochondriële ziekte (PMD).

Smeitink, J., Hoogstraten, C.A., Janssen, M.C. et al. *A qualitative study assessing content validity of Neuro-QoL fatigue and PROMIS mental fatigue in m.3243A>G primary mitochondrial disease*. *Orphanet J Rare Dis* (2026).
<https://doi.org/10.1186/s13023-026-04573-2>

De publicatie levert bewijs vanuit de ervaringen van patiënten over de inhoudsvaliditeit en geschiktheid van twee meetinstrumenten voor vermoeidheid. Deze bevindingen hebben bijgedragen aan bepaalde onderdelen van Khondrions strategie voor de keuze van uitkomstmaten binnen KHENERFIN.

KHENERFIN (NCT06451757) is Khondrions cruciale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-studie naar sonlicromanol, een geneesmiddel dat nog in onderzoek is. KHENERFIN is specifiek opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van sonlicromanol te onderzoeken bij volwassenen met genetisch bevestigde m.3243A>G-gerelateerde PMD.

m.3243A>G-gerelateerde PMD is een progressieve genetische aandoening die meerdere orgaansystemen aantast, met name organen en weefsels die veel energie nodig hebben. De ziekte veroorzaakt uiteenlopende symptomen, waaronder fysieke en mentale vermoeidheid, spierzwakte, gehoorverlies en pijn.

Hoewel geen enkele klinische uitkomstmaat volledig kan weergeven hoe deze symptomen het dagelijks leven van een patiënt beïnvloeden, behoren fysieke vermoeidheid en zwakte van de onderste ledematen tot de klachten die volwassenen met m.3243A>G-gerelateerde PMD het vaakst melden en als het meest belastend ervaren.

De strategie voor de uitkomstmaten van KHENERFIN is specifiek ontwikkeld rond deze door patiënten gerapporteerde ervaringen en richt zich op twee gebieden die centraal staan in

het dagelijks functioneren: **fysieke vermoeidheid en het functioneren van de onderste ledematen, waaronder spierkracht en balans.**

Wat deze publicatie bijdraagt

Voor de communicatie in de zorg:

De studie biedt gestructureerde terminologie voor symptomen, waaronder mentale vermoeidheid, waarvan deelnemers aangaven dat ze moeilijk onder woorden te brengen zijn. Dit kan bijdragen aan duidelijkere gesprekken over klachten met zorgprofessionals en anderen.

Voor de strategie voor de uitkomstmaten van KHENERFIN:

De studie levert vanuit patiënten verkregen bewijs voor de inhoudsvaliditeit, dat de relevantie en begrijpelijkheid ondersteunt van geselecteerde aspecten van vermoeidheid die in de klinische studie worden meegenomen.

Voor toekomstig onderzoek:

De bevindingen dragen bij aan de evaluatie van fysieke en mentale vermoeidheid en daarmee samenhangende aspecten van fysiek functioneren in toekomstige klinische studies.

Belangrijkste bevindingen

De publicatie beschrijft de resultaten van interviews met volwassenen met genetisch bevestigde m.3243A>G-gerelateerde PMD, waarin zij vertelden hoe de ziekte hun dagelijks leven beïnvloedt. Daarna volgden cognitieve interviews waarin werd onderzocht of twee meetinstrumenten voor vermoeidheid — de **Neuro-QoL Short Form v1–Fatigue** en de nieuw ontwikkelde **PROMIS Mental Fatigue–Mitochondrial Disease Short Form** — aansloten bij hun ervaringen.

- Aan de studie namen volwassenen met genetisch bevestigde m.3243A>G-gerelateerde PMD uit de Verenigde Staten en Nederland deel.
- In 18 interviews waarin symptomen en ervaringen in kaart werden gebracht, beschreven deelnemers 21 ziektegerelateerde tekenen en symptomen. Fysieke vermoeidheid, mentale vermoeidheid, gehoorverlies en pijn behoorden tot de meest genoemde en meest belastende klachten.
- Deelnemers beschreven gevolgen voor bewegen en fysiek functioneren, dagelijkse activiteiten, emotioneel welzijn, sociale participatie en werk of opleiding.
- De **Neuro-QoL Short Form v1–Fatigue** omvatte de belangrijkste aspecten van fysieke vermoeidheid die door deelnemers werden genoemd en werd over het algemeen als begrijpelijk en relevant beschouwd en geschikt bevonden voor een terugblikperiode van zeven dagen.
- De geïdentificeerde aspecten van mentale vermoeidheid vormden de basis voor de ontwikkeling van een **PROMIS Mental Fatigue–Mitochondrial Disease Short Form met acht vragen**, die deelnemers eveneens begrijpelijk en relevant vonden.

- De meeste deelnemers beschouwden een verandering van één antwoordcategorie op een vraag als betekenisvol voor hun dagelijks leven. Dit betrof echter een kwalitatieve, hypothetische beoordeling en mag niet worden geïnterpreteerd als een vastgestelde drempelwaarde voor een klinisch relevante respons.

Wat deze publicatie betekent voor het onderzoek

De studie draagt bij aan de keuze en interpretatie van bepaalde uitkomstmaten binnen KHENERFIN door:

- de relevantie van fysieke vermoeidheid als door patiënten gerapporteerde ervaring bij volwassenen met m.3243A>G-gerelateerde PMD te ondersteunen;
- vanuit patiëntenperspectief relevante informatie te bieden over fysiek functioneren en de gevolgen daarvan voor dagelijkse activiteiten, waaronder ervaringen met balans en mobiliteit;
- bij te dragen aan de evaluatie van mentale vermoeidheid in toekomstig klinisch onderzoek.

Jasper Levink, Chief Executive Officer van Khondrion B.V.:

“Patiënten staan centraal bij Khondrion. Deze publicatie laat zien hoe we dat uitgangspunt vertalen naar klinische ontwikkeling: we luisteren naar mensen die leven met een mitochondriële ziekte, brengen in kaart welke functies en symptomen in het dagelijks leven voor hen belangrijk zijn en gebruiken die kennis bij de vormgeving van ons cruciale klinische onderzoeksprogramma.

De studie ondersteunt de focus van KHENERFIN op fysieke vermoeidheid en het functioneren van de onderste ledematen. De aanvullende beoordeling van mentale vermoeidheid helpt ons tegelijkertijd om de resultaten te interpreteren binnen de context van een ziekte die daadwerkelijk meerdere orgaansystemen treft.

We willen de patiënten en onderzoekers bedanken die deze studie mogelijk hebben gemaakt. Hun bereidheid om hun ervaringen te delen, stelt ons in staat een cruciaal onderzoeksprogramma op te zetten dat werkelijk aansluit bij de behoeften van patiënten.”

Over KHENERFIN

KHENERFIN is een cruciale, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van sonlicromanol worden onderzocht bij volwassenen met genetisch bevestigde m.3243A>G-gerelateerde primaire mitochondriële ziekte.

In de 52 weken durende studie worden vooraf vastgestelde uitkomstmaten voor werkzaamheid en veiligheid onderzocht die betrekking hebben op door patiënten gerapporteerde fysieke vermoeidheid en het functioneren van de onderste ledematen. Mentale vermoeidheid wordt als aanvullende, door patiënten gerapporteerde dimensie onderzocht.

Meer informatie over KHENERFIN is beschikbaar via ClinicalTrials.gov (NCT06451757).

De strategie voor de uitkomstmaten van KHENERFIN is gebaseerd op twee elkaar aanvullende bronnen van bewijs: door patiënten aangegeven prioriteiten en bevindingen uit Khondrions gepubliceerde fase 2b-programma.

Het fase 2b-programma bestond uit een 28 dagen durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde cross-overstudie met drie behandelperioden bij 27 volwassenen met m.3243A>G-gerelateerde primaire mitochondriële ziekte, gevolgd door een open-label verlengingsstudie van 52 weken.

Het vooraf vastgestelde primaire eindpunt van het gerandomiseerde onderzoek — aandacht, gemeten met de *Cogstate visual identification task* — liet in de primaire analyse geen statistisch significant behandelingseffect zien. Post-hocanalyses waarbij werd gecorrigeerd voor de ernst van de ziekte bij aanvang en analyses van secundaire uitkomstmaten leverden verkennende bevindingen op binnen geselecteerde domeinen van cognitie, stemming en door patiënten gerapporteerde uitkomsten. Bij deze analyses werd niet gecorrigeerd voor multipliciteit.

Aan de open-label verlengingsstudie namen 15 personen deel, van wie er 12 werden opgenomen in de analyseset van de verlengingsstudie. In de publicatie werden veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie beschreven voor verschillende verkennende uitkomstmaten, waaronder vermoeidheid, lichamelijke gezondheid, pijn en balans.

Omdat de verlengingsstudie open-label was, een klein aantal deelnemers omvatte en meerdere uitkomsten onderzocht zonder vergelijking met een placebogroep, kunnen deze waarnemingen niet betrouwbaar worden toegeschreven aan behandeling met sonlicromanol. De publicatie beschrijft daarnaast beperkte waarnemingen met betrekking tot veiligheid en verdraagbaarheid. Deze mogen niet worden geïnterpreteerd als een karakterisering van het veiligheidsprofiel van het middel.

Het fase 2b-programma heeft de werkzaamheid of een ziektemodificerend effect van sonlicromanol niet aangetoond. De bevindingen vormden aanleiding voor verder onderzoek en hebben bijgedragen aan bepaalde onderdelen van de strategie voor de uitkomstmaten van KHENERFIN.

Samen met het in dit persbericht beschreven bewijs voor inhoudsvaliditeit vanuit het patiëntenperspectief, hebben de resultaten van fase 2b bijgedragen aan de selectie en evaluatie van de uitkomstmaten voor KHENERFIN.

Het spectrum van m.3243A>G-gerelateerde PMD omvat verschillende klinische ziektebeelden, waaronder klassieke **MELAS**, maternaal overgeërfde diabetes en doofheid (**MIDD**), chronisch progressieve externe oftalmoplegie (**CPEO**) en gemengde fenotypen. Klassieke MELAS is daarmee één mogelijke verschijningsvorm binnen het bredere spectrum van m.3243A>G-gerelateerde PMD en is **niet synoniem met de volledige onderzoekspopulatie**.

Referentie: Smeitink J, et al. *Phase 2b program with sonlicromanol in patients with mitochondrial disease due to m.3243A>G mutation*. Brain. 2025;148:896–907. doi:10.1093/brain/awae277.

Over de studie

In de studie werden interviews gebruikt om de ervaringen van deelnemers met symptomen en de gevolgen daarvan in het dagelijks leven in kaart te brengen (*concept elicitation*). Daarna volgden cognitieve interviews (*cognitive debriefing*) om de relevantie, begrijpelijkheid en geschiktheid te beoordelen van de **Neuro-QoL Short Form v1–Fatigue** en de conceptversie van de **PROMIS Mental Fatigue–Mitochondrial Disease Short Form**.

De studie bevestigt en verdiept de prioriteiten van patiënten die eerder werden beschreven in het *Voice of the Patient*-rapport van UMDF. De bredere prioriteiten uit dat rapport worden hiermee vertaald naar bewijs voor inhoudsvaliditeit dat specifiek betrekking heeft op de m.3243A>G-variant.

Aan het onderzoek namen volwassenen deel met genetisch bevestigde m.3243A>G-gerelateerde PMD. Aan de interviews waarin symptomen en ervaringen werden geïnventariseerd namen 18 personen deel; aan de cognitieve interviews namen 17 personen deel. De deelnemers werden geworven in de Verenigde Staten en Nederland.

Dit was een **niet-interventionele kwalitatieve studie**. De werkzaamheid of veiligheid van sonlicromanol of enige andere behandeling werd in dit onderzoek niet onderzocht.

De studie levert bewijs voor inhoudsvaliditeit en voor de relevantie vanuit patiëntenperspectief bij de keuze van uitkomstmaten. De studie toont echter geen psychometrische validatie of responsiviteit aan en stelt geen bevestigde drempelwaarde vast voor een klinisch betekenisvolle verandering. Ook toont zij geen werkzaamheid van een behandeling of ziektemodificerend effect aan.

Daarnaast stelt de studie niet vast hoe groot of duurzaam een mogelijk behandelingseffect is, valideert zij niet het volledige pakket aan cruciale uitkomstmaten en beantwoordt zij geen vraagstukken rond statistiek of multipliciteit. Ook neemt de studie geen risico's weg die samenhangen met werving van deelnemers, ontbrekende gegevens, uitvoering van de klinische studie, beoordeling door regelgevende instanties of vergoeding.

Deze vragen kunnen uitsluitend worden beantwoord door de gerandomiseerde, placebogecontroleerde KHENERFIN-studie en door beoordeling van het geheel aan beschikbare bewijs.

Deze studie is het resultaat van een samenwerking tussen het klinische en patiëntbetrokkenheidsteam van Khondrion, klinische experts van **Radboudumc** in Nijmegen en **Massachusetts General Hospital en Harvard Medical School** in Boston, en **Clinical Outcomes Solutions**.

Clinical Outcomes Solutions is een gespecialiseerd onderzoeksadviesbureau op het gebied van klinische uitkomstmaten, met vestigingen in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten. Het bureau leidde de interviews voor het in kaart brengen van de ervaringen en de cognitieve interviews en droeg expertise bij op het gebied van methodologie voor inhoudsvaliditeit.

De studie werd gefinancierd door Khondrion B.V. Verschillende auteurs zijn in dienst van Khondrion. Medewerkers van Clinical Outcomes Solutions droegen bij aan de onderzoeksoptzet, interviews, analyse en/of interpretatie, zoals beschreven in de publicatie. De volledige affiliaties van de auteurs, hun bijdragen en verklaringen over mogelijke belangenconflicten zijn opgenomen in het gepubliceerde artikel.

Beperkingen van de studie

Het betreft een kwalitatieve studie met een kleine onderzoeksgroep uit twee landen. Alle deelnemers identificeerden zichzelf als wit of Noord-/West-Europees. De bevindingen zijn daarom mogelijk niet zonder meer van toepassing op mensen met andere genetische oorzaken van primaire mitochondriële ziekten of op alle populaties met m.3243A>G-gerelateerde ziekte.

Het concept-meetinstrument voor mentale vermoeidheid vereist verder kwantitatief onderzoek, waaronder beoordeling van de psychometrische eigenschappen en het vermogen om betekenisvolle veranderingen te detecteren.

In deze studie werd de specifieke prestatie maat voor het functioneren van de onderste ledematen die binnen KHENERFIN wordt gebruikt, niet onderzocht of gevalideerd.

Over Khondrion B.V.

Khondrion B.V. is een niet-beursgenoteerd biotechnologiebedrijf in de klinische ontwikkelingsfase, gevestigd in Nijmegen. Patiënten staan centraal in de missie van het bedrijf.

Khondrion onderzoekt therapieën die gericht zijn op biologische mechanismen die mogelijk bijdragen aan de progressie van mitochondriële ziekten.

Het belangrijkste ontwikkelingsprogramma van Khondrion is **sonlicromanol**, een oraal toegediende, hersendoordringende kleine molecule die redoxprocessen en ferroptose moduleert. Het middel bevindt zich in een vergevorderd stadium van klinische ontwikkeling voor genetisch gedefinieerde primaire mitochondriële ziekte veroorzaakt door de m.3243A>G-variant in het mitochondriële DNA.

Sonlicromanol wordt onderzocht vanwege mogelijke effecten op processen die het gevolg zijn van mitochondriële disfunctie. **Het middel is niet goedgekeurd voor commercieel gebruik.**

Contact voor media en investeerders

Jasper Levink
Khondrion B.V.
info@khondrion.co