

**Een single-center, gerandomiseerd, onderzoeker / onderwerp geblindeerde , enkelvoudig oplopende studie (SAD), placebo-gecontroleerde, parallel studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, de farmacokinetiek (inclusief het effect van voeding en het effect van itraconazol op het onderzoek farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van RO7034067), en farmacodynamiek van RO7034067 na orale toediening bij gezonde proefpersonen te onderzoeken.**

Gepubliceerd: 30-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Dit onderzoek is er niet op gericht uw gezondheid te verbeteren, maar is noodzakelijk voor de verdere ontwikkeling van RO7034067. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 3 delen, Deel 1, 2 en 3. Dit document betreft alleen Deel 1/2/3 van het onderzoek...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Spieraandoeningen     |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON42781

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

## Aandoening

- Spieraandoeningen

### **Synoniemen aandoening**

spinale musculaire atrofie

### **Betreft onderzoek met**

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** F. Hoffmann-La Roche Ltd

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische Industrie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** RO7034067, spinale musculaire atrofie

## Uitkomstmaten

### **Primaire uitkomstmaten**

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende orale doses RO7034067 bij gezonde mannelijke proefpersonen te beoordelen.

### **Secundaire uitkomstmaten**

- \* Om de enkelvoudige dosis orale farmacokinetiek (PK) van RO7034067 (en zijn metaboliet (en), indien van toepassing), in plasma en urine te onderzoeken.
- \* Om de farmacodynamische (PD) effect van enkelvoudige oplopende orale doses van RO7034067 op SMN2 mRNA splicing modificatie en SMN eiwit toename te onderzoeken.
- \* Om de farmacokinetische / farmacodynamische (PK / PD) relatie van enkelvoudige oplopende orale doses van RO7034067 op SMN2 mRNA splicing modificatie en SMN eiwit toename te verkennen.

- \* Om het effect van voedsel op de PK van een enkele orale dosis van RO7034067 te beoordelen.
- \* Om het effect van meervoudige orale doses van itraconazol op de farmacokinetiek van een enkelvoudige orale dosis RO7034067 bij gezonde mannelijke proefpersonen te onderzoeken
- \* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele orale dosis van RO7034067 in combinatie ervan met itraconazol bij gezonde mannelijke proefpersonen te onderzoeken.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

RO7034067 is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA).

SMA is een genetische aandoening die invloed heeft op de besturing van spierbewegingen. Het wordt veroorzaakt door het verlies van gespecialiseerde zenuwcellen, zogenaamde motorische zenuwcellen, in het ruggenmerg en het gedeelte van de hersenen dat verbonden is met het ruggenmerg (hersenstam). Het verlies van motorische zenuwcellen veroorzaakt zwakte en kleiner worden (atrofie) van spieren gebruikt voor activiteiten zoals kruipen, lopen, rechtop zitten en de besturing van hoofdbewegingen. In ernstige gevallen van SMA worden de spieren die worden gebruikt voor ademen en slikken aangetast. Er zijn vele typen van SMA die zich onderscheiden door het patroon van de kenmerken, ernst van de spierzwakte en de leeftijd wanneer de spierproblemen beginnen. SMA komt voor in 1 op 11.000 levendgeborenen en is de belangrijkste genetische oorzaak van sterfte bij zuigelingen en jonge kinderen.

Het \*survival motor neuron\* (SMN) eiwit is belangrijk voor het onderhoud van motorische zenuwcellen. In SMA werken de genen die verantwoordelijk zijn voor het geven van instructies aan het lichaam om het SMN eiwit te maken niet goed. Dit leidt tot een tekort aan SMN eiwit waarden in het lichaam en daardoor tot een verlies van motorische zenuwcellen. Van RO7034067 wordt verwacht dat het één van die genen (SMN2) repareert en daardoor de SMN eiwit waarden in het lichaam herstelt.

RO7034067 is niet geregistreerd als geneesmiddel en is nog niet eerder aan mensen toegediend.

Indien u deelneemt aan Deel 3 van het onderzoek ontvangt u ook itraconazol; een geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties.

Indien u deelneemt aan Deel 1 van het onderzoek ontvangt u eventueel ook het mondspoelmiddel Listerine®.

## **Doel van het onderzoek**

Dit onderzoek is er niet op gericht uw gezondheid te verbeteren, maar is noodzakelijk voor de verdere ontwikkeling van RO7034067.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 3 delen, Deel 1, 2 en 3.

Dit document betreft alleen Deel 1/2/3 van het onderzoek.

### **Deel 1:**

Er zal een enkelvoudige dosering worden gegeven van RO7034067 of placebo (een placebo is dezelfde formulering, maar dan zonder de werkzame stof RO7034067).

Het doel van Deel 1 is om te onderzoeken hoe veilig RO7034067 is en hoe het wordt verdragen. Ook zal in Deel 1 worden onderzocht hoe snel en in hoeverre RO7034067 wordt opgenomen in, verdeeld in, en uitgescheiden uit het lichaam (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Tevens wordt het effect van RO7034067 op de reparatie van het SMN2 gen en op SMN eiwit waarden in het bloed onderzocht (dit wordt farmacodynamiek genoemd).

Deel 1 zal worden uitgevoerd in 6 groepen (Groep 1 tot en met 6) waarvan Groep 1 zal bestaan uit 5 gezonde mannelijke vrijwilligers en de andere groepen elk uit 4 gezonde mannelijke vrijwilligers. Op basis van resultaten die vrijkomen uit dit onderzoek kunnen Groep 2 tot en met 6 elk worden uitgebreid naar een maximum van 16 gezonde mannelijke vrijwilligers. U zult deelnemen aan 1 van deze 6 groepen.

### **Deel 2:**

Het doel van Deel 2 is om te onderzoeken wat het effect van voedsel is op de opname, verdeling en uitscheiding van RO7034067 in het lichaam na een enkelvoudige dosering van RO7034067 (dit wordt farmacokinetiek genoemd). RO7034067 wordt 2 keer wordt gegeven, 1 keer met en 1 keer zonder voedsel.

Deel 2 zal worden uitgevoerd in 1 groep van 6 gezonde mannelijke vrijwilligers; de groep kan worden uitgebreid naar een maximum van 12 gezonde mannelijke vrijwilligers.

### **Deel 3:**

Het doel van Deel 3 is om te onderzoeken wat het effect van meervoudige doseringen van itraconazol is op de opname, verdeling en uitscheiding van RO7034067 in het lichaam na een enkelvoudige dosering RO7034067 (dit wordt

farmacokinetiek genoemd). RO7034067 wordt 2 keer wordt gegeven, 1 keer alleen en 1 keer in combinatie met itraconazol. Van itraconazol is bekend dat het eiwitten remt die betrokken zijn bij de afbraak van middelen zoals RO7034067. Tevens wordt in Deel 3 onderzocht hoe veilig RO7034067 is en hoe het wordt verdragen wanneer het wordt toegediend in combinatie met itraconazol.

Deel 3 zal worden uitgevoerd in 1 groep van 8 gezonde mannelijke vrijwilligers; de groep kan worden uitgebreid naar een maximum van 12 gezonde mannelijke vrijwilligers.

## **Onderzoeksopzet**

Deel 1: Het eigenlijke onderzoek zal bestaan uit 1 periode waarin men gedurende 6 dagen (5 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen zal verblijven: van de middag van Dag -2 (2 dagen voor toediening van het onderzoeksmiddel) tot de morgen van Dag 4. Dit wordt gevolgd door 3 dagen (Dag 5, 7 en 10) waarop men een kort bezoek brengt aan het klinisch onderzoekscentrum in Groningen.

Er kan ook besloten worden dat de vrijwilligers maximaal 3 dagen langer in het klinisch onderzoekscentrum moeten verblijven (tot de ochtend van Dag 7). In dat geval zullen de korte bezoeken gepland op Dag 5 en 7 komen te vervallen.

Deel 2: Het eigenlijke onderzoek zal bestaan uit 2 perioden waarin men elke periode gedurende 6 dagen (5 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen zal verblijven: van de middag van Dag -2 (2 dagen voor toediening van het onderzoeksmiddel) tot de morgen van Dag 4. Dit wordt elke periode gevolgd door 3 dagen (Dag 5, 7 en 10) waarop men een kort bezoek brengt aan het klinisch onderzoekscentrum in Groningen. Elke periode kan er ook besloten worden dat de vrijwilligers maximaal 3 dagen langer in het klinisch onderzoekscentrum moeten verblijven (tot de ochtend van Dag 7). In dat geval zullen de korte bezoeken gepland op Dag 5 en 7 komen te vervallen.

Deel 3: In de eerste periode zal men gedurende 4 dagen (3 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen verblijven: van de middag van Dag -1 (de dag voor toediening van het onderzoeksmiddel) tot de morgen van Dag 3. Dit wordt gevolgd door 4 dagen (Dag 4, 5, 7 en 10) waarop men een kort bezoek brengt aan het klinisch onderzoekscentrum in Groningen. Er kan ook besloten worden dat de vrijwilligers in de eerste periode maximaal 3 dagen langer in het klinisch onderzoekscentrum moeten verblijven (tot de ochtend van Dag 6). In dat geval zullen de korte bezoeken gepland op Dag 4 en 5 komen te vervallen.

### **Tweede periode**

In de tweede periode zal men eerst gedurende 2 dagen (1 nacht) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen verblijven: van de middag van Dag -1 (de dag voor toediening van het onderzoeksmiddel) tot de morgen van Dag 1. Vervolgens zal men gedurende 7 dagen (6 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Groningen verblijven: van de middag van Dag 3 tot de morgen van Dag 9. Dit

wordt gevolgd door 5 dagen (Dag 10, 11, 13, 15 en 18) waarop men een kort bezoek brengt aan het klinisch onderzoekscentrum in Groningen. Er kan ook besloten worden dat de vrijwilligers in de tweede periode maximaal 3 dagen langer in het klinisch onderzoekscentrum moeten verblijven (tot de ochtend van Dag 12). In dat geval zullen de korte bezoeken gepland op Dag 10 en 11 komen te vervallen.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deel 1: cohort 1 (0.6 mg): 5 (3 active + 2 placebo) cohort 2 (2 mg): 4 (3 active + 1 placebo) cohort 3 (6 mg): 8 (6 active + 2 placebo) cohort 4 (20 mg): 8 (6 active + 2 placebo) cohort 5 (60 mg): 8 (6 active + 2 placebo) cohort 6 (200 mg): 8 (6 active + 2 placebo) Deel 2: cohort 7: 12 subjects Deel 3: cohort 8: 8 subjects

### **Inschatting van belasting en risico**

Pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Falcon Way, Shire Park 6  
Welwyn Garden City AL7 1TW  
GB

### **Wetenschappelijk**

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Falcon Way, Shire Park 6  
Welwyn Garden City AL7 1TW  
GB

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers  
18 - 45 jaar, inclusief  
BMI 18 - 30 kilogram/meter<sup>2</sup>, inclusief  
niet rokers of minder dan 6 sigaretten per dag

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven.

## Onderzoekopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

Nederland

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 14-12-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 93                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | itraconazol                                            |
| Generieke naam: | itraconazol                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | RO7034067                                              |
| Generieke naam: | RO7034067                                              |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 30-11-2015                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 11-12-2015                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

## Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2015-004605-16-NL |
| CCMO     | NL55759.056.15         |