

# Een single-center, open-label studie om de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME) en farmacokinetiek van LMI070 (branaplam) te evalueren na een enkele orale dosis van 140 mg [14C] branaplam bij gezonde mannelijke deelnemers

Gepubliceerd: 05-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre branaplam in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Branaplam is gemerkt met koolstof-14 (14C) en is dus radioactief. Zodoende is het...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50950

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ADME LMI070

### Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

### Synoniemen aandoening

Spinale spieratrofie (SMA) en de ziekte van Huntington

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ADME, PK

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Karakteriseren van de plasmafarmacokinetiek (PK) van branaplam en zijn metaboliet UFB112.
- Om de PK van het totaal aan radioactief gelabelde componenten in bloed en plasma te bepalen.
- Bepalen van de uitscheidingssnelheden en routes van de totale radioactief gelabelde componenten, inclusief de massabalans van de totale radioactief gelabelde componenten in urine en feces na een enkele dosis van 140 mg [14C] branaplam bij gezonde mannelijke deelnemers.

### Secundaire uitkomstmaten

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van een enkele orale dosis van 140 mg [14C] branaplam toegediend aan gezonde mannelijke deelnemers.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Branaplam is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van de spierziekte spinale spieratrofie (spinale musculaire atrofie

[SMA]) en de ziekte van Huntington.

Bij SMA wordt een bepaald stofje (SMN eiwit) niet goed aangemaakt. Dit eiwit is belangrijk is voor het overleven van de zenuwcellen die spieren aansturen. De symptomen van deze ziekte treden vaak al op jonge leeftijd op, en bij de ernstigste vorm van deze ziekte worden kinderen vaak niet ouder dan 2 jaar. Branaplam zorgt ervoor dat het SMN eiwit wel goed aangemaakt wordt, waardoor deze zenuwcellen blijven leven, en de spieren beter blijven werken.

Bij de ziekte van Huntington wordt het stofje HTT (huntingtin eiwit) verkeerd aangemaakt. Hierdoor functioneren zenuwcellen niet goed en gaan uiteindelijk dood. De symptomen van de ziekte van Huntington beginnen meestal tussen de leeftijd van 30 en 50 jaar. Bij deze ziekte wordt de werking van de spieren en de verstandelijke vermogens aangetast, en ook ontstaan er psychiatrische symptomen. Deze verergeren naarmate de ziekte langer duurt. Branaplam voorkomt de aanmaak van dit foute HTT eiwit, waardoor wordt verwacht dat het verloop van de ziekte langzamer gaat.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre branaplam in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Branaplam is gemerkt met koolstof-14 ( $^{14}\text{C}$ ) en is dus radioactief. Zodoende is het mogelijk om branaplam te volgen in bloed, urine en ontlasting.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig het nieuwe middel branaplam is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend. Branaplam is al eerder aan mensen toegediend. Het is eerder ook in het laboratorium getest en op dieren.

## **Onderzoeksopzet**

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 23 dagen (22 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 12:00 uur in de middag 2 dagen voor de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht, dus op Dag -2.

De vrijwilliger zijn deelname aan het gehele onderzoek, van de keuring tot de nakeuring, is afhankelijk van de hoeveelheid radioactiviteit die aan het eind van het onderzoek (Dag 21) nog in de urine en ontlasting aanwezig is. De hoeveelheid radioactiviteit in zijn urine, ontlasting, en bloed wordt vanaf Dag 1 dagelijks gemeten. De vrijwilliger moet er rekening mee houden dat wanneer de hoeveelheid radioactiviteit in uw bloed, urine en ontlasting op Dag 21 nog steeds boven de vooraf vastgestelde grenswaarden ligt, hij terug moet komen

naar het onderzoekscentrum voor maximaal 4 extra bezoeken voor 24 uurs verzameling van urine en ontlasting, en voor bloedafname. De vrijwilliger wordt zo snel mogelijk gebeld of u terug moet komen voor de 24-uurs bezoek of niet.

Voor deze 24-uurs bezoeken wordt de vrijwilliger om 11:00 uur in de ochtend van Dag 27, 34, 41 en 48 verwacht in het onderzoekscentrum. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 28, 35, 42 en 49, respectievelijk. Tijdens zijn verblijf zal iedere dag zijn urine en ontlasting verzameld worden en zijn bloed afgenomen worden om de hoeveelheid radioactiviteit te bepalen. Afhankelijk van de testuitslagen van hoeveel radioactiviteit er nog in zijn bloed, urine en/of ontlasting zit, kunnen er 24-uurs bezoeken afgezegd worden.

De vrijwilliger krijgt eenmaal 140 milligram (mg)  $^{14}\text{C}$ -gelabeld branaplam als een drankje van 40 milliliter (mL). Daarna dient hij nog eens 240 mL water op te drinken. Deze hoeveelheid bevat 0.74 MBq (20  $\mu\text{Ci}$ ) aan radioactiviteit.

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

Dag -2 Binnenkomst in het onderzoekscentrum Dag 1 Toediening van [ $^{14}\text{C}$ ]branaplam Dag 2-21 Uitwas periode Dag 21 U verlaat het onderzoekscentrum Dag 27-28 (1) 24-uurs bezoek Dag 34-35 (1) 24-uurs bezoek Dag 41-42 (1) 24-uurs bezoek Dag 48-49 (1) 24-uurs bezoek 5 tot 10 dagen nadat de vrijwilliger het onderzoekcentrum heeft verlaten, of na het laatste bezoek Naheuring 1. Afhankelijk van uw niveau van radioactiviteit kunnen deze bezoeken afgezegd worden.

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

Mogelijke bijwerkingen en ongemakken:  
Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

In een nog lopende studie zijn tot nu totaal 38 kinderen met SMA behandeld met branaplam. In een andere, nog lopende studie in gezonde vrijwilligers, hebben 24 personen branaplam toegediend gekregen in doseringen van 35 mg, 105 en 210 mg.

Over het algemeen werd branaplam goed verdragen door SMA-patiënten die gedurende 13 weken of 52 weken werden behandeld. De bijwerkingen die het vaakst werden waargenomen, waren koorts, longontsteking, braken, diarree, infectie van de bovenste luchtwegen, trombocytose (toename van het aantal bloedplaatjes, bloedplaatjes zijn bloedcellen die zorgen voor stolling bij een bloeding), afname in creatinine niveaus (dit kan wijzen op een verminderde spiermassa), verstoppingen en een verstopte neus en loopneus (rhinitis).

Deze bijwerkingen werden waargenomen bij jonge patiënten die wekenlang werden behandeld. Tijdens dit onderzoek krijgt de vrijwilliger slechts een enkele dosis, de kans dat hij deze last van deze bijwerkingen krijgt is klein.

Branaplam, in enkelvoudige doseringen tot 210 mg, werd goed verdragen door gezonde vrijwilligers. Vijf van de 24 vrijwilligers ervoeren bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen waren ontsteking van de oogleden, rugpijn, diarree en griepachtige symptomen. Al deze bijwerkingen waren mild, en werden waarschijnlijk niet veroorzaakt door branaplam.

Bij dieren (honden en apen) die meerdere keren met branaplam werden behandeld, werden verhogingen van de biomarker NfL (neurofilament light chain) in het bloed en de hersenen waargenomen. Dit NfL kan een marker zijn voor schade aan hersencellen. Bij honden werd enige schade waargenomen na 17 weken behandeling met branaplam. Maar bij apen, die 6 weken werden behandeld, werd geen schade waargenomen. In het eerste onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers, dat momenteel loopt, wordt NfL gemeten in bloedmonsters. Tot op heden werden hierin geen veranderingen waargenomen na eenmalige toediening van 35, 105 of 210 mg branaplam.

Mogelijke ongemakken ten gevolge van metingen:

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule (slangetje in een ader in de arm) kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven.

Alles bij elkaar nemen niet meer dan 500 milliliter (mL) bloed bij u af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer afgenomen.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de vrijwilliger zijn armen, borst en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie (huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Monsters voor de coronavirus test zullen met wattenstaafjes achter in de vrijwilliger zijn neus en keel worden afgenomen. Het afnemen van de monsters duurt slechts enkele seconden, maar kan ongemak veroorzaken en een onaangenaam gevoel geven. Het afnemen van een monster achter in de keel kan er toe leiden dat de vrijwilliger moet kokhalzen. Wanneer het monster achter in de vrijwilliger zijn neus wordt afgenomen kan hij een prikkelend gevoel ervaren en kunnen zijn ogen gaan tranen.

#### Stralingsbelasting

Bij dit onderzoek maken we gebruik van radioactieve stoffen. De extra hoeveelheid aan straling waaraan de vrijwilliger in dit onderzoek wordt blootgesteld is 1.98 mSv. Ter vergelijking: de achtergrondstraling in Nederland is ~2,5 mSv per jaar. De extra stralingsbelasting waaraan de vrijwilliger wordt blootgesteld in dit onderzoek is dus ~82% vergeleken met de gemiddelde jaarlijkse achtergrondstraling. Deze hoeveelheid radioactiviteit wordt gezien als zowel het minimum dat nodig is voor de studie als het maximum dat aanvaardbaar is vanuit het oogpunt van stralingsdosis.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35  
Basel CH-4056  
CH

### Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35  
Basel CH-4056  
CH

## 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)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming moet worden verkregen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
2. Gezonde mannelijke deelnemers van 30 tot en met 54 jaar, beide inclusief.
3. In goede gezondheid, zoals bepaald door medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumtesten bij screening.
4. Laboratoriumwaarden binnen het referentiebereik van het plaatselijke laboratorium, tenzij dit door de onderzoeker of aangewezen persoon niet

klinisch significant wordt geacht.

5. Seksueel actieve mannelijke deelnemers moeten akkoord gaan met het gebruik van een condoom tijdens geslachtsgemeenschap gedurende de gehele onderzoeksduur en tot 90 dagen na toediening, en mogen in deze periode geen kind verwekken. Een condoom is vereist om ook door vasectomie mannen te worden gebruikt om te voorkomen dat het medicijn via zaadvloeistof wordt afgegeven.

Voor het complete overzicht zie het protocol

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

1. Gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 5 halfwaardetijden na aanvang van de onderzoeksbehandeling (indien bekend), of binnen 6 maanden voorafgaand aan opname (in het geval van geneesmiddelen met verwachte lange halfwaardetijden zoals immunoglobuline [Ig] G-antilichamen), of binnen 30 dagen na dosering (voor geneesmiddelen met een klein molecuul met een dagelijks doseringsschema), of langer indien vereist door lokale voorschriften.

Van de onderzoeker wordt verwacht dat hij de gepaste due diligence toepast (rekening houdend met beschikbare informatie in het openbaar, IB's en / of patiëntinformatie) om ervoor te zorgen dat de hierboven beschreven wash-outtijden voldoende zijn om een \*\*versleping van PK of PD te voorkomen of om een \*\*impact te hebben op veiligheid van de deelnemer door het andere onderzoeksgeneesmiddel.

2. Bewijs dat eventuele resterende PD-effecten nog niet zijn teruggekeerd naar de uitgangswaarde na eerdere blootstelling aan een geneesmiddel voor onderzoek (naar het oordeel van de onderzoeker).

3. Afwezigheid van regelmatig ontlastingspatroon (deelnemers met een gemiddelde ontlastingsfrequentie van minder dan gemiddeld eenmaal per 2 dagen of chronische diarree).

4. Elke chirurgische of medische aandoening die de ADME van geneesmiddelen significant zou kunnen veranderen, of die de deelnemer in gevaar kan brengen in geval van deelname aan het onderzoek. De onderzoeker dient bij deze vaststelling rekening te houden met de medische geschiedenis van de deelnemer en / of klinisch of laboratoriumbewijs van een van de volgende zaken bij screening of baseline:

- Inflammatoire darmziekte, maagzweren, GI inclusief rectale bloeding.
- Grote operaties aan het maagdarmkanaal zoals gastrectomie, gastro-enterostomie of darmresectie.
- Pancreasletsel of pancreatitis.
- Leverziekte of leverbeschadiging zoals aangegeven door abnormale leverfunctietesten. Alanine-aminotransferase (ALT); serum glutamine pyrodruivenzuur transaminase, aspartaat aminotransferase (AST); serum glutaminezuur oxaalazijnzuur transaminase, gamma-glutamyl transferase (GGT); alkalische fosfatase (ALP); en serumbilirubine zullen worden getest.

- Voorgeschiedenis van of aanwezigheid van een verminderde nierfunctie zoals aangegeven door klinisch significant abnormale creatinine- of bloedureumstikstof (BUN) en / of ureumwaarden, abnormale urinebestanddelen (bijv. Albuminurie).

- Tekenen van urinewegobstructie of problemen bij het plassen.

5. Geschiedenis van drugsmisbruik of schadelijk alcoholgebruik binnen de 12 maanden voorafgaand aan de dosering, of bewijs van dergelijk misbruik zoals aangegeven door de laboratoriumtesten die zijn uitgevoerd tijdens screening en baseline. Schadelijk alcoholgebruik wordt gedefinieerd als een geschiedenis van of huidig \*\*alcoholmisbruik / misbruik, gedefinieerd als "meer dan 21 eenheden / week (" eenheden "bevatten over het algemeen tussen 8 en 14 gram pure ethanol)."

Voor het complete overzicht zie het protocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-02-2021

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: N.v.t.

Generieke naam: [14C]branaplam

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: N.v.t.

Generieke naam: Branaplam

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2021

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  | EUCTR2019-004239-22-NL |
| CCMO     | NL75923.056.20         |