

Fase 2, gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, dosisvariërende, placebo gecontroleerde studie met adaptieve opzet om de werkzaamheid en veiligheid/farmacokinetiek van BMS-986142 te beoordelen bij proefpersonen met matige tot ernstige reumatoïde artritis met een onvoldoende respons op methotrexaat met of zonder TNF-remmers.

Gepubliceerd: 22-02-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de werkzaamheid van BMS-986142 versus placebo tegen een achtergrond van MTX, zoals beoordeeld via ACR20- en ACR70-responspercentages op week 12. Secundaire doelstellingen: 1) Beoordelen van aanvullende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM006-016: BMS-986142 bij proefpersonen met reumatoïde artritis

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Reumatoïde artritis; Chronische gewrichtsontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-986142, Onvoldoende respons, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Co-primair eindpunt:

- * ACR20 responspercentage op week 12
- * ACR70 responspercentage op week 12

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Tekenen en symptomen: ACR20/ACR50/ACR70 in de loop der tijd
- * Remissie en verandering ten opzichte van de baseline: DAS28-CRP, DAS-ESR, SDAI, CDAI, Boolean in de loop der tijd
- * PK: Ctrough van BMS-986142
- * Verandering in RAMRIS (reumatoïde artritis MRI scoresysteem) voor synovitis, osteitis, boterosie en kraakbeenverlies van de baseline tot week 4 en week 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het behandelingsparadigma in reumatoïde artritis (RA) ontwikkelt zich tot een veel agressievere aanpak, met therapie eerder in het ziekteverloop om een groter voordeel in de ziekteuitkomst na te streven. Om die reden neemt combinatietherapie met verschillende ziekteverloopbeïnvloedende geneesmiddelen tegen reuma (DMARD*s) en/of het gebruik van biologische middelen in de behandeling van RA toe.

Ondanks de recente vooruitgang in RA-therapie blijven er echter verschillende medische behoeften onbeantwoord. Ten eerste zijn veel patiënten partiële responders met de op dit moment beschikbare therapieën en beleeft slechts een minderheid complete genezing (normaal gesproken minder dan 10%). Ten tweede bevatten de huidige orale en biologische DMARD*s verschillende toxiciteiten en bijwerkingen die tot stopzetting van het geneesmiddel leiden. Daarom zijn er veilige en werkzame nieuwe therapieën nodig. In aanvulling daarop kan het destructieve proces van RA niet bij alle patiënten worden gestopt en kunnen nieuwe geneesmiddelen die osteoclasten en botresorptie reduceren, ook bij patiënten met RA tot voordelige effecten leiden. Op basis van het werkingsmechanisme, de beïnvloeding van verschillende inflammatoire signal pathways en de dagelijkse orale toediening heeft BMS-986142 (omkeerbare BTK-remmer), potentiële voordelen ten opzichte van huidige goedgekeurde therapieën. Bovendien zal gezien de complexiteit, het chronisch en progressieve verloop van RA, een gelijktijdige toediening van doeltreffende behandelingen die gericht zijn tegen verschillende werkingsmechanismen mogelijk resulteren in een betere respons.

Therapieën die zich richten op bepaalde signal pathways staan meer combinaties toe die kunnen leiden tot aanvullend voordeel voor patiënten boven bestaande therapieën.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van de werkzaamheid van BMS-986142 versus placebo tegen een achtergrond van MTX, zoals beoordeeld via ACR20- en ACR70-responspercentages op week 12.

Secundaire doelstellingen:

1) Beoordelen van aanvullende uitkomsten m.b.t. werkzaamheid van BMS-986142 in week 12 en gedurende 12 weken behandeling, zoals gemeten via ACR20-, ACR50- en ACR70-responspercentages, DAS28-CRP-verandering ten opzichte van de baseline, DAS28-ESR-verandering ten opzichte van de baseline, klinische ziekteactiviteitsindex (Clinical Disease Activity Index, CDAI), vereenvoudigde ziekte-index (Simplified Disease Index, SDAI) en Boolean-genezing.

- 2) Beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van BMS-986142.
- 3) Evalueren van de concentratie voor dosering (C_{trough}) van BMS-986142.
- 4) Beoordelen van de werkzaamheid van BMS-986142+MTX versus -MTX voor het reduceren van synovitis, osteitis, boterosie en kraakbeenverlies in handen/polsen via MRI in week 4 en 12 ten opzichte van de baseline.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken met meerdere doseringen, met een adaptieve opzet op basis van een tussentijdse analyse in week 4. Het doel van deze tussentijdse analyse is het aanpassen van de onderzoeksopzet, inclusief dosis en steekproefgrootte. Het onderzoek zal initieel een screeningperiode bevatten (met 2 screeningsbezoeken voor proefpersonen voor wie DMARD-uitwas nodig is), die wordt opgevolgd door 12 weken dubbelblinde behandeling en een follow-up-periode van 30 dagen. Een onafhankelijke commissie voor gegevenstoezicht (Data Monitoring Committee, DMC) zal doorlopende veiligheidsbeoordelingen uitvoeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersoon ontvangt behandeling met BMS-986142 eenmaal daags gedurende 12 weken in één van de volgende doseringen: - 100 mg BMS-986142 - 200 mg BMS-986142 - 350 mg BMS-986142 - Placebo Op basis van de uitkomst van de tussentijdse analyse kan de onderzoeksopzet worden aangepast, inclusief dosering en steekproefgrootte.

Inschatting van belasting en risico

De mogelijkheid bestaat dat BMS-986142 een effectieve behandeling kan zijn voor reumatoïde artritis. Het is echter niet bekend of individuele proefpersonen die aan dit onderzoek meedoen, daar direct profijt van zullen hebben. De verzamelde informatie uit dit onderzoek kan behulpzaam zijn in de behandeling van toekomstige patiënten met reumatoïde artritis. De frequentere interventies/procedures en langere bezoeken aan het ziekenhuis zullen voor de patiënten meer ongemak betekenen dan bij gewone klinische behandeling. Ze dienen aanvullende procedures te ondergaan, zoals MRI, bloedtests, farmacokinetiek en het invullen van vragenlijsten. Bij een klein aantal gezonde volwassenen zijn tijdens onderzoeken bijwerkingen opgetreden. BMS-986142 is gekend met een verdraagbaar veiligheidsprofiel. Doorgaande veiligheidscontrole is onderdeel van het gehele onderzoek en wordt uitgevoerd door een onafhankelijke commissie voor gegevenstoezicht. De onderzoeksopzet, inclusief de dosering kan worden aangepast op basis van de resultaten van een tussentijdse analyse in week 4.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

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)

- * Mannen en vrouwen, leeftijd * 18 jaar
- * Diagnose van RA volgens standaardcriteria (ACR/EULAR [2010]) ten minste 16 weken voorafgaand aan screening.
- * ACR globale functionaliteitsstatus klasse 1 tot 3.
- * Proefpersonen dienen onvoldoende respons te tonen op methotrexaat (MTX), naar het oordeel van de onderzoeker.
- * Proefpersoon faalde bij of was intolerant voor * 2 TNF-remmer(s)
- * Minimaal 6 gezwollen en 6 gevoelige gewrichten bij een 66/68 gewrichtentelling tijdens

screeningbezoek

- * Proefpersonen met een hsCRP van * 0,8 mg/dL (8 mg/L) of een ESR * 28 mm/hr tijdens het screeningbezoek
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) en mannen die seksueel actief zijn met WOCBP dienen in te stemmen met het opvolgen van instructies voor anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met BMS-986142 plus 90 dagen na beëindiging van de behandeling voor WOCBP en 93 dagen na de behandeling voor mannen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Proefpersonen met gedocumenteerde juveniele reumatoïde artritis of syndroom van Felty.
- * Biologische behandelingen anders dan TNF-remmers.
- * Proefpersonen die op dit moment immuunmodulatoren anders dan methotrexaat ontvangen.
- * Proefpersonen die behandeld zijn met intramusculaire (IM) of intra-articulaire glucocorticosteroïden in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie (Dag 1). Orale steroiden mogen gebruikt worden in een dosering van * 10 mg/dag prednisone (of prednisone equivalent)
- * Proefpersonen met een bacteriële infectie in de laatste 60 dagen voorafgaand aan de screening (registratie), tenzij behandeld en genezen met antibiotica; of een chronische of voorgeschiedenis van terugkerende bacteriële infectie (zoals chronische pyelonefritis, osteomyelitis en bronchiëctasieën).
- * Proefpersonen met een voorgeschiedenis van systemische schimmelinfecties (zoals histoplasmose, blastoplasmose of coccidiose).
- * Proefpersonen met bewijs (zoals beoordeeld door de onderzoeker) van actieve of latente bacteriële of virale infecties op het moment van mogelijke registratie, inclusief proefpersonen met een voorgeschiedenis of bewijs van hepatitis b of hepatitis-c, voorgeschiedenis of bewijs van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), of proefpersonen die positief testen op hiv tijdens de screening.
- * Proefpersonen met auto-immuunziekten anders dan RA (bijv. systemische lupus erythematodes [SLE], multiple sclerose [MS], vasculitis).
- * Belangrijke bijkomende medische toestand op het moment van screening of baseline bezoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-986142
Generieke naam:	BMS-986142

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2015-002887-17-NL
CCMO	NL55358.101.15
Ander register	U1111-1171-5760