

Een dubbel geblindeerde gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie met één of meerdere stijgende doseringen van de veiligheid en tolerantie, farmacokinetiek (inclusief biologische beschikbaarheid en voedsel effect) en farmacodynamiek van orale BMS-986251 toediening bij gezonde personen, met effectiviteitsbeoordeling van meerdere doseringen bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis

Gepubliceerd: 17-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van Deel A van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS 986251 is, als het in een enkelvoudige dosering aan gezonde proefpersonen wordt gegeven. Het doel van Deel B van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMS-986251 SAD (inclusief BA en FE), MAD en bewijs van mechanisme studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

auto-immuunziekten, Psoriasis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Britsol Myers Squibb Research and Development

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-986251, MAD, SAD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en tolerantie

- Aantal en procent van de vrijwilligers die het volgende ervaren: SAE, dood of een AE die leidde tot het stoppen met de studie tijdens de studie deelname of tot 1 maand na beëindiging van de dosering of laatste deelname aan de studie voor SAE.

- Aantal en procent van de vrijwilligers die mogelijk klinisch significant zijn veranderingen in ECG-parameters, vitale symptomen of klinische laboratoriumparameters vanaf dag 1 tot en met de laatste bezoek.

Farmacokinetiek

PK parameters worden afgeleid van BMS-986251 concentratie versus tijdgegevens gemeten op de tijdstippen die zijn opgegeven in het schema van

evaluaties voor elk deel van de studie. De PK parameters die worden beoordeeld zijn opgenomen in paragraaf 8.5.3. De PK parameters worden geëvalueerd in elk onderdeel zijn onder meer maar niet beperkt tot het volgende:

- Deel A: Cmax, tmax, AUC0-t, AUC0-inf, t1 / 2, CL / F, Vz / F, Aet, Feurine%

CLR

- Deel B:

Dag 1: Cmax, tmax, AUC0-t, AUC0-24

Dagen 2-14: Cpre

Dag 14: Cmax, tmax, AUC0-t, AUC0-24, CL / F, Vz / F, t1 / 2, ARAUC0-24, ARCmax, Aet, Feurine%, CLR

Secundaire uitkomstmaten

Om de farmacodynamiek te evalueren van enkelvoudige en meerdere orale doseringen van BMS-986251 in gezonde proefpersonen dit wordt gemeten door het percentage ex-vivo te beoordelen remming (I) van IL-17 afscheiding in bloed. PD parameters zullen zijn afgeleid van remming versus tijdsdata gemeten op de tijdstippen gespecificeerd in de planning van de evaluaties voor elk deel van de studie. De PD-parameters die worden beoordeeld, staan **vermeld in paragraaf 8.5.4. van het protocol. De PD Parameters die in elk onderdeel moeten worden geëvalueerd, zijn onder andere:

- Deel A: I_{max}, t_{I_{max}}, t_{I₅₀} > 50%, t_{I₉₀} > 90%

- Deel B: I_{max}, t_{I_{max}}, t_{I₅₀} > 50%, t_{I₉₀} > 90% (Dag 1 en Dag 14); I_{pre} (Dagen 2, 4, 7 en 14); Het (Dagen 16, 20 en 24)

Om de biologische beschikbaarheid van een orale suspensie van BMS-986251 ten opzichte van een vloeibare doseringsvorm op een enkelvoudig dosisniveau in gezonde vrijwilligers te evalueren en om het effect van een maaltijd op de PK te evalueren van een orale suspensie van BMS-986251 op een enkelvoudig dosisniveau in gezond onderwerpen worden geëvalueerd door de PK parameters die voor de SAD deel in Sectie 9.3.1. van het protocol.

Het secundaire doel om de werkzaamheid van meerdere doses van BMS-986251 bij patiënten met matige tot ernstige psoriasis zal zijn geëvalueerd door de volgende eindpunten te evalueren:

- PASI score op basislijn, en Dagen 7, 14 en 28
- PGA score op basislijn, en dagen 7, 14 en 28
- DLQI bij basislijn, en Dagen 7, 14 en 28

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BMS-986251 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van psoriasis en andere (auto)immuunziekten. In dit type ziekte is het immuunsysteem (afweersysteem) overactief. BMS-986251 bindt aan een eiwit in lichaamscellen dat ROR gamma-t heet. Dit eiwit speelt een belangrijke rol in het activeren van immuunreacties. Een onderdeel van deze immuunreacties is een toegenomen productie van speciale signaaleiwitten zoals interleukines. Door aan ROR-gamma-t te binden kan BMS-986251 de effecten van dit eiwit tegengaan. Hierdoor kan BMS-986251 onder andere de productie van interleukines mogelijk verminderen. Ervaring met antilichamen tegen interleukines heeft laten zien dat door deze interleukines te blokkeren een goed klinisch resultaat verkregen kan worden in immuunziekten zoals psoriasis en reumatoïde artritis. BMS-986251 kan via de mond ingenomen worden, wat een belangrijk voordeel is boven andere behandelingen die op dezelfde aandoeningen gericht zijn.

Doel van het onderzoek

Het doel van Deel A van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS 986251 is, als het in een enkelvoudige dosering aan gezonde proefpersonen wordt gegeven.

Het doel van Deel B van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS 986251 is, als het in meervoudige doseringen aan gezonde proefpersonen wordt gegeven.

BMS-986251 is nog niet eerder aan mensen toegediend.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre BMS-986251 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). In één van de groepen van Deel A zal ook onderzocht worden hoe de farmacokinetiek van BMS 986251 is als dit in een andere doseringsvorm wordt gegeven, en of dit beïnvloed wordt door gelijktijdige voedselinname. Tevens wordt in alle delen van het onderzoek naar het effect van BMS 986251 op het lichaam gekeken (dit wordt farmacodynamiek genoemd).

De effecten van BMS-986251 vergelijken we met de effecten van een placebo.

Onderzoeksopzet

Deel A:

Voor Groep A1 tot en met Groep A6

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 8 dagen (7 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zult verblijven. Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 7 van het onderzoek. Dit wordt gevolgd door 2 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 9 en Dag 11, tussen 9 en 12 uur *s ochtends.

Voor Groep A7

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 3 periodes waarin de vrijwilliger gedurende 8 dagen (7 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zult verblijven. Dag 1 van elke periode is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. In elke periode mag de vrijwilliger het onderzoekscentrum op Dag 7 verlaten. Dit wordt gevolgd door 2 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 9 en Dag 11 van elke periode, tussen 9 en 12 uur *s ochtends. Er zullen minstens 2 weken tussen elk van de 3 toedieningen van het onderzoeksmiddel zijn.

Deel B:

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 17 dagen (16 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zult verblijven. Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel voor het eerst wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. De vrijwilliger verlaat het onderzoekscentrum op Dag 16 van het onderzoek. Dit wordt gevolgd door 3 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 18, 20 en 24, tussen 9 en 12 uur *s ochtends.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Als de vrijwilliger deelneemt in Groep A1 tot en met A6, krijgt de vrijwilliger BMS-986251 of placebo éénmalig toegediend als een drankje met een klein volume (maximaal ongeveer 6 milliliter). Na de toediening van het onderzoeksmiddel krijgt de vrijwilliger een glas water (240 mL), dat hij/zij ook dient op te drinken. Indien de vrijwilliger deelneemt in Groep A7, krijgt de vrijwilliger BMS 986251 drie keer toegediend (éénmaal in elke periode). In deze groep krijgen alle vrijwilligers BMS 986251 in elke periode (geen placebo). Alleen als de vrijwilliger deelneemt in Groep A7, krijgt de vrijwilliger in de loop van het onderzoek 2 verschillende drankjes; één is een heldere oplossing (Periode 1) en één is een suspensie (Periode 2 en 3). Na de toediening van het onderzoeksmiddel krijgt de vrijwilliger een glas water (240 mL), dat hij/zij ook dient op te drinken. Alle vrijwilligers in Groep A7 zullen het onderzoeksmiddel éénmaal na een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling krijgen (Periode 3) en tweemaal na een periode van vasten van ten minste 10 uur zoals hierboven beschreven (Periode 1 en Periode 2). In Periode 3 krijgt de vrijwilliger een vetrijk ontbijt dat op een aangegeven tijd genuttigd moet worden en in zijn geheel binnen 20 minuten opgegeten moet zijn. Groep Dag Periode Behandeling Hoe vaak
Conditie A1 1 1 BMS-986251 2 mg of placebo éénmaal nuchter
A2 1 1 BMS-986251 6 mg of placebo éénmaal nuchter
A3 1 1 BMS-986251 15 mg of placebo éénmaal nuchter
A4 1 1 BMS-986251 30 mg of placebo éénmaal nuchter
A5 1 1 BMS-986251 60 mg of placebo éénmaal nuchter
A6 1 1 BMS-986251 120 mg of placebo éénmaal nuchter
A7 1 1 BMS-986251 30 or 60 mg of placebo éénmaal nuchter
1 2 BMS-986251 30 or 60 mg of placebo éénmaal nuchter
1 3 BMS-986251 30 or 60 mg of placebo éénmaal vetrijk ontbijt
Deel B: De vrijwilliger krijgt BMS 986251 of placebo toegediend als een drankje met een klein volume (maximaal ongeveer 6 mL), op Dag 1 tot en met Dag 14. Na de toediening van het onderzoeksmiddel krijgt de vrijwilliger een glas water (240 mL), dat hij/zij ook dient op te drinken. Groep Dagen Behandeling Hoe vaak
Conditie B1 1-14 BMS-986251 6 mg of placebo éénmaal daags nuchter
B2 1-14 BMS-986251 x mg of placebo éénmaal daags nuchter
B3 1-14 BMS-986251 y mg of placebo éénmaal daags nuchter
B4 1-14 BMS-986251 60 mg of placebo éénmaal daags nuchter

Inschatting van belasting en risico

Omdat BMS-986251 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van BMS-986251 bij mensen bekend. BMS-986251 is wel in dieren bestudeerd. Er zijn geen bijwerkingen gezien bij apen die gedurende 2 weken zijn behandeld met orale

doseringen tot 8 mg/kg/dag, en bij ratten die gedurende 2 weken zijn behandeld met orale doseringen tot 150 mg/kg/dag. Dit waren de hoogste doseringen die onderzocht zijn. In onderzoeken met dieren (apen en ratten) is wel ontsteking van de dikke darm gezien. De afwijkingen waren echter minimaal, over het algemeen volledig omkeerbaar, en gingen niet gepaard met klinische symptomen. Bij ratten was alleen in de hoogste doseringsgroep (150 mg/kg) de ontsteking van de darm blijvend. Dit is een veel hogere dosering dan aan mensen gegeven zal worden.

Op basis van het werkingsmechanisme van BMS-986251 en de mogelijke effecten op het afweersysteem, is het mogelijk dat de vrijwilliger vatbaarder bent voor infecties tijdens deelname aan het onderzoek. Er zal goed in de gaten gehouden worden of de vrijwilliger tekenen of symptomen van infecties heeft.

Procedures:

pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie

Contactpersonen

Publiek

Britsol Myers Squibb Research and Development

Route 206 & Province Line Road
Lawrenceville NJ 08543
US

Wetenschappelijk

Britsol Myers Squibb Research and Development

Route 206 & Province Line Road
Lawrenceville NJ 08543
US

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 mannen en vrouwen, tussen 18 en 55 jaar, inclusief, bij het screenen
- BMI van 18,0 tot 30,0 kg / m², inclusief, bij het screenen
- lichaamsgewicht tussen 55 en 105 kg, inclusief bij het screenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend 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
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-10-2017
Aantal proefpersonen:	88
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
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	EUCTR2017-003408-38-NL
CCMO	NL63534.056.17