

Een dubbelgeblindeerd, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, enkelvoudig en meervoudig oplopend doseringsonderzoek (inclusief voedsel-effect, pH-effect en Japans overbruggingsonderzoek) van de veiligheid, farmacokinetiek en exploratieve farmacodynamiek van orale toediening van BMS-986278 bij gezonde deelnemers

Gepubliceerd: 22-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS-986278 is, als het aan gezonde proefpersonen wordt gegeven als een enkelvoudige dosering. BMS-986278 is nog niet eerder bij mensen getest. Het is wel in het laboratorium getest...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46573

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BMS-986278 SAD MAD FE pH Japanse studie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Idiopathische pulmonale fibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb Research and Development

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-986278, MAD, SAD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige en meervoudige orale doseringen van BMS-986278 bij gezonde vrijwilligers

Secundaire uitkomstmaten

- Om het plasma PK van enkele en meervoudige oplopende orale doseringen

BMS-986278 bij gezonde deelnemers te evalueren.

- Om het effect van een vetrijke maaltijd en een gemodificeerde maag-pH op het

plasma PK van een enkele dosis BMS-986278 bij gezonde deelnemers te evalueren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BMS-986278 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van zogenoemde idiopathische pulmonale fibrose (IPF). IPF is een chronische en uiteindelijke dodelijke aandoening met een onbekende oorzaak

(idiopathisch). IPF wordt gekenmerkt door een steeds erger wordende kortademigheid en afname van de longfunctie, veroorzaakt door de vorming van littekenweefsel in de longen. Dit littekenweefsel en verlies van longfunctie vererger in de loop van de tijd, en de meeste patiënten sterven uiteindelijk aan ademhalingsfalen.

Er zijn op het moment twee goedgekeurde geneesmiddelen die het verloop van de ziekte vertragen in sommige patiënten. Echter, deze geneesmiddelen zijn niet heel effectief en hebben veel bijwerkingen.

Er wordt gedacht dat verstoringen in wondheling bijdragen aan het ontstaan van fibrotische longziektes zoals IPF. Fibrosis is vergelijkbaar met de vorming van littekenweefsel, maar in het geval van fibrose wordt er te veel littekenweefsel (fibrotisch weefsel) aangemaakt. Het zogenoemde lysofosfatidezuur (LPA) is betrokken bij veel aspecten van wondheling. LPA kan zorgen dat de vorming van normaal littekenweefsel overgaat in de vorming van abnormaal littekenweefsel (fibrose).

BMS-986278 grijpt aan op de zogenoemde LPA1 receptor, en voorkomt dat LPA de vorming van fibrotisch weefsel kan stimuleren. Het is de verwachting dat BMS-986278 kan helpen bij de behandeling van patiënten met IPF.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS-986278 is, als het aan gezonde proefpersonen wordt gegeven als een enkelvoudige dosering. BMS-986278 is nog niet eerder bij mensen getest. Het is wel in het laboratorium getest en ook op dieren. BMS-986278 wordt in verschillende sterktes getest.

Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre BMS-986278 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Ook zal worden gekeken naar het effect van een vetrijke ontbijt op de farmacokinetiek van BMS-986278. Tevens wordt gekeken naar de invloed van famotidine op de farmacokinetiek van BMS-986278. Famotidine is een bestaand geneesmiddel en wordt gegeven tegen brandend maagzuur.

Ook wordt naar het effect van BMS-986278 op biomarkers gekeken (dit wordt farmacodynamiek genoemd). Biomarkers zijn stofjes in het lichaam die gebruikt kunnen worden als indicatie voor bepaalde aandoeningen, of als methode om te voorspellen hoe u reageert op behandeling met BMS-986278.

De effecten van BMS-986278 vergelijken we met de effecten van een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame stof, een *nepmiddel*

Onderzoeksopzet

Deel A:

Voor Groep A1 t/m A6:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zal verblijven. Dit wordt gevolgd door 2 korte bezoeken op Dag 7 en 11. De vrijwilliger wordt dan tussen 10.00 en 12.00 uur in het onderzoekscentrum verwacht.

Voor Groep A7:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 3 periodes waarin de vrijwilliger per periode gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zal verblijven. Periode 1 en 2 worden gevolgd door 1 kort bezoek aan het onderzoekscentrum op Dag 7. Periode 3 wordt gevolgd door 2 korte bezoeken op Dag 7 en Dag 11. U wordt voor de korte bezoeken tussen 10.00 en 12.00 uur in het onderzoekscentrum verwacht.

Deel B:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende 19 dagen (18 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie Martiniziekenhuis zal verblijven. Dit wordt gevolgd door 2 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 20 en 24 tussen 10.00 en 12.00 uur.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: De vrijwilliger krijgt BMS-986278 of placebo in de ochtend als een drankje met een volume tussen 6 mL en 50 mL. Na de toediening van het onderzoeksmiddel zal het flesje driemaal worden nagespoeld met 5 of 10 mL (kraan)water (gehaald uit 240 mL), dat de vrijwilliger ook dient op te drinken. Hierna moet de vrijwilliger het resterende water van de 240 mL ook opdrinken. Voor Groep A1-A6 Als de vrijwilliger meedoet aan groep A1 tot en met A6, dan krijgt hij/zij eenmalig BMS-986278 of placebo. Bij toediening van BMS-986278 of placebo dient de vrijwilliger minimaal 10 uur niets gegeten en gedronken te hebben (nuchter zijn). Daarnaast geldt dat de vrijwilliger op Dag 1 ook gedurende 4 uur na (de start van) de toediening van het onderzoeksmiddel nuchter moet blijven. Daarna krijgt hij/zij een lunch. Ongeveer 10 uur na toediening van het onderzoeksmiddel krijgt de vrijwilliger avondeten. Alle maaltijden op deze dag moeten volledig opgegeten worden. Op Dag 1 mag de vrijwilliger tussen lunch en avondeten niet eten of drinken. Tijdens het vasten mag de vrijwilliger wel water drinken, met uitzondering van 2 uur voor tot en met 1 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel. Voor Groep A7 Als de vrijwilliger meedoet aan groep A7 (zie de tabel hieronder) dan krijgt de hij/zij BMS-986278 drie keer (eenmalig per periode). In Periode 1 krijgt de vrijwilliger BMS-986278 op een nuchtere maag. In Periode 2 krijgt de vrijwilliger BMS-986278 ook op een nuchtere maag, 2 uur nadat hij/zij de maagzuurremmer famotidine heeft ingenomen. De vrijwilliger krijgt famotidine als tablet samen met 240 mL water. Tijdens Periode 3 krijgt de vrijwilliger BMS-986278 na een vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling. De vrijwilliger dient op een specifiek tijdstip te starten met het eten van dit ontbijt. Het ontbijt dient binnen 20 minuten in zijn geheel opgegeten te worden. Deel B: De vrijwilliger krijgt BMS-986278 of placebo in de ochtend als een drankje met een volume tussen 6 mL en 50 mL, dagelijks gedurende 14 dagen. Dit wordt gegeven samen met 240 mL kraanwater. Na de

toediening van het onderzoeksmiddel zal het flesje driemaal worden nagespoeld met 5 of 10 mL kraanwater (gehaald uit 240 mL), dat de vrijwilliger ook dient op te drinken. Hierna moet hij/zij het resterende water van de 240 mL ook opdrinken.

Inschatting van belasting en risico

BMS-986278 is in dit onderzoek voor het eerst aan de mens toegediend.

Enkelvoudige doseringen van BMS-986278 tot een dosering van 150 mg zijn in eerdere groepen in het huidige onderzoek aan vrijwilligers toegediend. BMS 986278 werd goed verdragen. Een aantal vrijwilligers hadden een tijdelijke verlaging van de bloeddruk; zij ondervonden hiervan echter geen klachten. Om dit verder te onderzoeken zullen er, indien u deelneemt aan Groep A6, extra bloeddrukmetingen gedaan worden (terwijl u staat).

Daarnaast is BMS-986278 in dieren bestudeerd. Bij het proefdieronderzoek werden weinig afwijkingen gezien; na meervoudige hoge doseringen bij apen werden lichte stijgingen van enkele leverenzymen gezien, en na zeer hoge doses in ratten werd een toename van het gewicht van de lever en soms ontsteking van het maagslijmvlies gezien. Bij apen werden na herhaalde doseringen veranderingen gezien in de botvorming, dit werd echter alleen gezien bij apen die nog in de groei waren.

Procedures: pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie

Groep A7:

De belangrijkste bijwerkingen van de maagzuurremmer famotidine worden hieronder beschreven. Omdat famotidine maar een keer gegeven wordt tijdens dit onderzoek, is de kans op het optreden van deze bijwerkingen minimaal.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

Hoofdpijn, duizeligheid, obstipatie, diarree.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

Droge mond, misselijkheid, braken, maag-darmklachten, winderigheid (flatulentie), geen eetlust, afwijkende smaak, huiduitslag, jeuk (pruritus), vermoeidheid.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers): Ernstige allergische reacties (overgevoelighedsreacties) die leiden tot ademhalingsproblemen of duizeligheid (anafylaxie), zwelling van het gezicht of de keel (angioneurotisch oedeem), moeite met ademhaling of piepende ademhaling (bronchospasme), geelverkleuring van de huid of het oogwit veroorzaakt door een belemmering van de galafvoer (geelzucht als gevolg van intrahepatische cholestase), galbulten (urticaria), gewrichtspijn (artralgie), verhoogde laboratoriumwaarden (transaminasen, gamma-GT, alkalische fosfatase, bilirubine).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

Veranderingen in het bloed: een daling van het aantal van alle typen bloedcellen (pancytopenie, leukopenie, agranulocytose) of bloedplaatjes (trombocytopenie) wat kan leiden tot bv. zwakte, vermoeidheid, plotselinge koorts, keelpijn, bloeduitstorting of neusbloeding. Omkeerbare psychische stoornissen (bv. hallucinaties, desoriëntatie, verwardheid, angst, agitatie, depressie), tintelingen of gevoelloosheid in handen of voeten (paresthesie), sufheid, slapeloosheid, epileptische aanvallen (insulten), haaruitval, ernstige huidreacties (bv. toxische epidermale necrolyse), spierkrampen, impotentie, verminderd libido, beklemd gevoel in de borst.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb Research and Development

Route 206 & Province Line Road
Lawrenceville NJ 08543
US

Wetenschappelijk

Bristol-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)

6 - Een dubbelgeblindeerd, placebo-gecontroleerd, gerandomiseerd, enkelvoudig en mee ... 25-05-2025

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- gezonde vrijwilligers
- 21-65 jaar, bij screening
- BMI: 18,0-30,0 kg / m², inclusief, bij screening
- lichaamsgewicht: tussen 55 en 105 kg, bij screening

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. Donatie of verlies van meer dan 100 ml bloed binnen 2 maanden voorafgaand aan (de eerste) toediening van het geneesmiddel. Donatie of verlies van meer dan 1,5 L bloed (voor mannelijke deelnemers) / meer dan 1,0 L bloed (voor vrouwelijke deelnemers) in de 10 maanden voorafgaand aan (de eerste) medicijntoediening in de huidige studie.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-02-2018
Aantal proefpersonen:	62
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Famotidine
Generieke naam:	n.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
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	EUCTR2017-004136-10-NL
CCMO	NL64641.056.18