

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd, enkelvoudig en meervoudig stijgend dosisonderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid en farmacokinetiek (inclusief voedsелеffect, pH-effect en Japans brugonderzoek) van BMS-986337 na orale toediening bij gezonde deelnemers

Gepubliceerd: 24-04-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS-986337 is en hoe goed het wordt verdragen als het in een enkelvoudige dosering aan gezonde proefpersonen wordt toegediend. BMS-986337 is nog niet eerder aan mensen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49565

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FIH-onderzoek met LPA1 # 3

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

idiopathische pulmonale fibrose

Aandoening

idiopathic pulmonary fibrosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb Research and Development

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-986337, FiH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en AE's die tot stopzetting leiden

Resultaten van klinische laboratoriumwaarden, vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's), lichamelijk onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Plasmaconcentraties van BMS-986337 en de acylglucuronide- (BMT-405951) en amine- (BMT-385617) metabolieten; afgeleide PK-parameters zoals van toepassing

Plasmaconcentraties van BMS-986337 en de BMT-405951- en

BMT-385617-metabolieten, na een vetrijke maaltijd en pH-modulatie; afgeleid

PK-parameters zoals van toepassing

Plasmaconcentraties van BMS-986337 en de BMT-405951- en BMT-385617-metabolieten bij Japanse en niet-Japanse deelnemers; afgeleide PK parameters zoals van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BMS-986337 is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Het is een progressieve ziekte waarbij littekens en gebrek aan elasticiteit in de longen blijven toenemen totdat de meerderheid van de patiënten sterft aan het stoppen van de ademhaling. Er wordt algemeen aangenomen dat afwijkende wondgenezingsreacties op longletsel bijdragen aan de ziekte. Verhoogde Lysofosfatidinezuur (LPA) -concentraties zijn gevonden in de longen van IPF-patiënten. LPA heeft het vermogen om te storen in vele essentiële cellulaire functies in verschillende celtypen geassocieerd met wondgenezing, en kan de overgang regelen van normale littekenvorming naar abnormaal wondherstel. Het nieuwe onderzoeksmiddel BMS-986337 kan de receptor waaraan LPA bindt blokkeren en kan daarom gunstig zijn bij de behandeling van patiënten met IPF.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe veilig het nieuwe middel BMS-986337 is en hoe goed het wordt verdragen als het in een enkelvoudige dosering aan gezonde proefpersonen wordt toegediend. BMS-986337 is nog niet eerder aan mensen toegediend. Het is eerder wel in het laboratorium getest en op dieren. BMS-986337 wordt in verschillende sterktes getest.

Onderzoeksopzet

Groep A1-A5:

Als de vrijwilliger deelneemt in Groep A1 tot en met A5, krijgt de vrijwilliger BMS-986337 of placebo éénmalig toegediend als een drankje met een klein volume (tussen 10 en 30 milliliter, dit is afhankelijk van de hoogte van de dosering). Meteen na de toediening van het onderzoeksmiddel wordt de vrijwilliger gevraagd om een vragenlijst in te vullen over de smaak, daarna krijgt de vrijwilliger een glas water van 240 mL dat hij/zij dient op te drinken. Indien de vrijwilliger deelneemt in Groep A6, krijgt de vrijwilliger BMS-986337 drie keer toegediend (éénmaal in elke periode). In deze groep krijgen alle vrijwilligers BMS-986337 in elke periode (geen placebo). In Periode 1 krijgt de vrijwilliger BMS-986337 toegediend wanneer de vrijwilliger vóór de BMS-986337 dosering

nuchter is geweest. In Periode 2 krijgt de vrijwilliger ook BMS-986337 toegediend wanneer de vrijwilliger vóór de dosering nuchter is geweest, maar de vrijwilliger krijgt ook een tablet 40 mg famotidine 2 uur vóór de BMS-986337-dosering. Het famotidine tablet wordt toegediend met 240 mL water na een nacht nuchter te zijn geweest. In Periode 3 ontvangt de vrijwilliger een vetrijk ontbijt vóór de BMS-986337 dosering.

Groep B1-B4

De vrijwilliger krijgt BMS-986337 of placebo toegediend als een drankje met een klein volume (tussen 10 en 30 mL, dit is afhankelijk van de dosering), op Dag 1 tot en met Dag 14. Meteen na de toediening van het onderzoeksmiddel wordt de vrijwilliger gevraagd om een smaaktest in te vullen, waarna de vrijwilliger een glas water van 240 mL dient op te drinken..

Of de vrijwilliger BMS-986337 of placebo krijgt wordt door loting bepaald. Per groep (Groep B1 tot en met B4) krijgen 6 vrijwilligers BMS-986337 en 2 vrijwilligers placebo. Dit betekent dat de vrijwilliger 75% kans heeft op het krijgen van BMS 986337 en 25% kans heeft op het krijgen van placebo. Zowel de vrijwilliger als de onderzoeker weten niet of de vrijwilliger BMS 986337 of placebo krijgt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Als de vrijwilliger deelneemt in Groep A1 tot en met A5, krijgt hij/zij BMS-986337 of placebo éénmalig toegediend als een drankje met een klein volume (tussen 10 en 30 milliliter, dit is afhankelijk van de hoogte van de dosering). Meteen na de toediening van het onderzoeksmiddel wordt de vrijwilliger gevraagd om een vragenlijst in te vullen over de smaak, daarna krijgt u een glas water van 240 mL dat de vrijwilliger dient op te drinken. Indien de vrijwilliger deelneemt in Groep A6, krijgt de vrijwilliger BMS-986337 drie keer toegediend (éénmaal in elke periode). In deze groep krijgen alle vrijwilligers BMS-986337 in elke periode (geen placebo). In Periode 1 krijgt de vrijwilliger BMS-986337 toegediend wanneer de vrijwilliger vóór de BMS-986337 dosering nuchter is geweest. In Periode 2 krijgt de vrijwilliger ook BMS-986337 toegediend wanneer de vrijwilliger vóór de dosering nuchter is geweest, maar de vrijwilliger krijgt ook een tablet 40 mg famotidine 2 uur vóór de BMS-986337-dosering. Het famotidine tablet wordt toegediend met 240 mL water na een nacht nuchter te zijn geweest. In Periode 3 ontvangt de vrijwilliger een vetrijk ontbijt vóór de BMS-986337 dosering. Deel B: De vrijwilliger krijgt BMS-986337 of placebo toegediend als een drankje met een klein volume (tussen 10 en 30 mL, dit is afhankelijk van de dosering), op Dag 1 tot en met Dag 14. Meteen na de toediening van het onderzoeksmiddel wordt de vrijwilliger gevraagd om een smaaktest in te vullen, waarna de vrijwilliger een glas water van 240 mL dient op te drinken

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

Omdat BMS-986337 in dit onderzoek voor het eerst aan de mens zal worden toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van BMS-986337 bij mensen bekend. BMS-986337 is wel uitgebreid onderzocht in het laboratorium en bij dieren.

De dosering die het eerst kan worden gegeven en de geplande verhoogde doseringen werden berekend op basis van de doseringen die geen bijwerkingen veroorzaakten in verschillende onderzoeken bij dieren.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb Research and Development

Princeton Pike 3401
Lawrenceville NJ 08648
US

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb Research and Development

Princeton Pike 3401
Lawrenceville NJ 08648
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)

1) Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming

- a) Deelnemers moeten bereid en in staat zijn om deel te nemen aan het onderzoek en de geïnformeerde te ondertekenen toestemmingsformulier (ICF).
- b) Deelnemers moeten bereid en in staat zijn om alle studiespecifieke procedures en bezoeken te voltooien.

2) Type deelnemer en kenmerken van de doelziekte

- a) Gezonde deelnemer, zoals bepaald door geen klinisch significante afwijking van normaal in medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG's en klinische laboratoriumbepalingen.
- b) Deelnemers aan de Japanse cohorten in deel C moeten eerste generatie Japans zijn (geboren in Japan, woont al meer dan 10 jaar niet buiten Japan en beide ouders zijn etnisch Japans).
- c) Body mass index (BMI) van 18,0 kg / m² tot 30,0 kg / m², inclusief, bij screening. BMI = gewicht (kg) / lengte (m) ²
- d) Lichaamsgewicht tussen 50 kg en 120 kg, inclusief, bij screening.
- e) Normale nierfunctie bij screening (en toelating tot studie) zoals blijkt uit een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 80 ml / min / 1.732 m² berekend met de chronische-epidemie-epidemiologische samenwerkingsformule.
$$\text{GFR} = 141 \times (\text{min}(\text{SCr} / *, 1)^\alpha \times \text{max}(\text{SCr} / *, 1) - 1,209 \times 0,993 \text{ Leeftijd} \times 1,018 [\text{indien vrouwelijk}] \times 1.159 [\text{indien zwart}])$$
 Waar SCr serumcreatinine is (mg / dL), is * 0,7 voor vrouwen en 0,9 voor mannen, α is -0.329 voor vrouwen en -0.411 voor mannen, min geeft het minimum van SCr / * of 1 aan, en max geeft het maximum van SCr / * of 1 aan.

3) Leeftijd en reproductieve status

- a) Vrouwelijke deelnemers:
 - i) Vrouwen van 21 tot en met 65 jaar.
 - ii) Vrouwelijke deelnemers moeten gedocumenteerd bewijs hebben dat ze niet zwanger kunnen worden (zie BIJLAGE 4).
 - iii) Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft en geen WOCBP is.
 - iv) Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, zijn vrijgesteld van anticonceptie-eisen.
- b) Mannelijke deelnemers:
 - i) Mannen van 21 tot en met 65 jaar.
 - ii) Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP moeten ermee instemmen de instructies te volgen voor anticonceptiemethode (n) zoals gedefinieerd in APPENDIX 4 en zoals hieronder beschreven.
 - iii) Azoöspermische mannen zijn niet vrijgesteld van anticonceptie-eisen en

moeten altijd een latex of ander synthetisch condoom gebruiken tijdens seksuele activiteiten (bijv. vaginaal, anaal, oraal) met WOCBP, zelfs als de deelnemer een succesvolle vasectomie heeft ondergaan of als de partner is zwanger.

iv) Mannelijke deelnemers moeten altijd een latex of ander synthetisch condoom gebruiken tijdens seksuele activiteiten (bijv. vaginaal, anaal, oraal) met WOCBP; zelfs als de deelnemers een succesvolle vasectomie hebben ondergaan of als hun partner al zwanger is of borstvoeding geeft. Mannen moeten tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling een condoom blijven gebruiken.

v) Mannelijke deelnemers met een zwangere of borstvoedende partner moeten ermee instemmen zich te onthouden van seksuele activiteit of een mannelijk condoom te gebruiken tijdens enige seksuele activiteit (bijv. vaginaal, anaal, oraal), zelfs als de deelnemers tijdens de onderzoeksbehandeling een succesvolle vasectomie hebben ondergaan periode en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

vi) Vrouwelijke partners van mannen die aan het onderzoek deelnemen, moeten worden geadviseerd om tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling bij de mannelijke deelnemer zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken (zie BIJLAGE 4).

vii) Mannelijke deelnemers moeten geen sperma doneren tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

viii) Borstvoedingspartners moeten worden geadviseerd om hun zorgverleners te raadplegen over het gebruik van geschikte, zeer effectieve anticonceptie gedurende de tijd dat de deelnemer condooms moet gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Medische aandoeningen

a) Vrouwen die zwanger kunnen worden.

b) Vrouwen die borstvoeding geven.

c) Elke significante acute of chronische medische aandoening die een potentieel risico voor de deelnemer vormt en / of die de doelstellingen van de studie in gevaar kan brengen, inclusief actieve of voorgeschiedenis van leverziekte of darmstoornis inclusief het prikkelbare darm syndroom.

d) Geschiedenis of aanwezigheid van maligniteit inclusief hematologische maligniteiten; deelnemers met een voorgeschiedenis van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom dat binnen 5 jaar is behandeld zonder tekenen van recidief, zullen worden opgenomen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

e) Geschiedenis van significante hartziekte (bv. ziekenhuisopname voor congestief hartfalen, myocardinfarct, instabiele angina, coronaire angioplastiek of coronaire bypass-transplantaat binnen 6 maanden na screening) of ongecontroleerde atriale of ventriculaire hartritmestoornissen.

f) Geschiedenis van significante linkerventrikeldisfunctie (dwz

echocardiografie met ejectiefractie van $<40\%$).

g) Huidige of recente (binnen 3 maanden na toediening van onderzoeksbehandeling) gastro-intestinale aandoeningen die van invloed kunnen zijn op de opname van onderzoeksbehandeling.

h) Elke grote operatie binnen 6 weken na toediening van de studiebehandeling.

i) Elke gastro-intestinale operatie, inclusief cholecystectomie, die naar de mening van de onderzoeker van invloed zou kunnen zijn op de opname van onderzoeksbehandeling.

j) Gedocumenteerd aangeboren QT-syndroom en / of gecorrigeerd QT-interval (Fridericia-correctie, QTcF) bij screening of eerste opname > 450 msec.

k) Donatie of verlies van meer dan 450 ml bloed binnen 2 maanden voorafgaand aan (de eerste) studie behandeling administratie.

l) Bloedtransfusie binnen 4 weken na toediening van onderzoeksbehandeling.

m) Onvermogen om orale medicatie te verdragen.

n) Onvermogen om te worden ontvoerd en / of tolereren veneuze toegang.

o) Deelnemers die hebben gerookt of gestopt met roken of nicotinehoudende producten

(inclusief, maar niet beperkt tot, e-sigaretten, pijpen, sigaren, pruimtabak, nicotinepleisters,

nicotinetabletten of nicotinegom, varenicline, bupropion) binnen 3 maanden na de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

p) Recent (binnen 6 maanden na toediening van studiebehandeling) drugs- of alcoholmisbruik zoals gedefinieerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV), 13 diagnostische criteria voor drugs- en alcoholmisbruik.

q) De gemiddelde inname van meer dan 21 eenheden alcohol (1 eenheid alcohol is gelijk aan ongeveer 12 oz bier, 5 oz wijn of 1,5 oz sterke drank) per week gedurende de laatste 6 maanden tijdens het screeningbezoek. Na screening mogen deelnemers tot de dag van de studieopname een gemiddelde inname van ≤ 14 eenheden alcohol per week consumeren.

r) Elke andere medische, psychiatrische en / of sociale reden zoals bepaald door de onderzoeker.

2) Eerdere / gelijktijdige therapie

a) Voorafgaande blootstelling aan BMS-986278.

b) Onvermogen om te voldoen aan beperkingen en verboden behandelingen zoals vermeld in sectie 6.7.

c) Gebruik van voorgeschreven medicijnen of vrij verkrijgbare maagzuurremmers binnen 4

weken voorafgaand aan de studiebehandeling, behalve die medicijnen die zijn goedgekeurd door de onderzoeker en de PRA Medical Monitor.

d) Gebruik van OTC-medicijnen en kruidenpreparaten binnen 2 weken voorafgaand aan de studiebehandeling (behalve OTC-maagzuurregelaars die niet zijn toegestaan **binnen 4 weken voorafgaand aan de studiebehandeling), behalve die medicijnen die zijn goedgekeurd door de onderzoeker en PRA Medical Monitor.

3) Fysieke en laboratoriumtestbevindingen

- a) Bewijs van orgaandisfunctie of een klinisch significante afwijking van normaal bij lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG of klinische laboratoriumbepalingen die verder gaan dan wat overeenkomt met de doelgroep van gezonde vrijwilligers.
- b) Rust HR <50 hsm bij een van de screening of predose van vitale functies. Raadpleeg de BP-handleiding.
- c) Zittende SBP van <100 mmHg of zittende DBP van <60 mmHg bij screening of voorafgaand aan dag 1 studiebehandeling. Raadpleeg de BP-handleiding.
- d) Orthostatische intolerantie, orthostatische hypotensie of orthostatische tachycardie (zoals gedefinieerd in paragraaf 8.4.2) bij screening of voorafgaand aan dag 1 studiebehandeling.
- e) Positieve resultaten bij screening of opname in de CRU vanuit urinescreen voor misbruik van drugs (amfetaminen, methamfetaminen, barbituraten, benzodiazepines, cocaïne, methadon, oxycodon-opiaten en cannabinoïden), urinecotinine of urinetest voor alcohol.
- f) Positieve bloedscreening voor hepatitis C-antilichaam, hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) 1 of 2 antilichamen.
- g) Positieve nasofaryngeale RT-PCR-test voor SARS-CoV-2 op dag -2.

4) Allergieën en ongewenste medicijnreactie

- a) Geschiedenis van significante medicijnreacties en / of voedselallergieën (zoals anafylaxie of hepatotoxiciteit).

5) Andere uitsluitingscriteria

- a) Gevangenen of deelnemers die onvrijwillig vastzitten. (Opmerking: onder bepaalde specifieke omstandigheden en alleen in landen waar lokale regelgeving toestaat dat een persoon die in de gevangenis is opgesloten, kan worden opgenomen of door mag gaan als deelnemer. Er gelden strikte voorwaarden en goedkeuring van het GBS is vereist.)
- b) Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek of blootstelling aan een onderzoeksgeneesmiddel of placebo binnen 4 weken voorafgaand aan (de eerste) studiebehandeling in het huidige onderzoek.
- c) Medewerkers van PRA of BMS en hun eerstelijns familieleden.
- d) Onvermogen om te voldoen aan protocolprocedures, beoordelingen, beperkingen en verboden behandelingen.
- e) Juridische onbekwaamheid of beperkte handelingsbekwaamheid.
- f) Onvermogen om te voldoen aan beperkingen zoals vermeld in de sectie over levensstijlbeperkingen in het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-09-2020
Aantal proefpersonen:	78
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:	24-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2021

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	EUCTR2019-004518-32-NL
CCMO	NL73466.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-03-2021

Datum resultaten gemeld: 18-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

06-02-2022