

Een fase 2-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van IMR-687 bij proefpersonen met bèta-thalassemie

Gepubliceerd: 28-05-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Dit is een fase 2-onderzoek bedoeld om het mogelijk gebruik van IMR 687 te verkennen voor de behandeling van proefpersonen met β -thalassemie. Dit is het eerste onderzoek naar IMR-687 in een populatie met β -thalassemie, en als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54921

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMR-BTL-201

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

β -thalassemie, erfelijke bloedziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: IMARA, Inc.

Overige ondersteuning: Imara;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bèta-thalassemie, Fase 2, IMR-687

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van dit onderzoek in zowel populatie 1 (TDT) als populatie 2 (NTDT) is het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van IMR-687 bij volwassen proefpersonen met β thalassemie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen bij populatie 1 (TDT) -proefpersonen zijn:

- Het evalueren van het effect van IMR-687 ten opzichte van placebo op de afname in belasting door transfusies van rode bloedcellen (RBC).
- Het evalueren van het effect van IMR-687 ten opzichte van placebo op de verandering in ijzerstapeling.
- Het kenmerken van het farmacokinetisch (FK) profiel van IMR-687 en het verzamelen van gegevens voor een FK-analyse in de populatie.

De secundaire doelstellingen bij populatie 2 (NTDT) -proefpersonen zijn:

- Het evalueren van het effect van IMR-687 ten opzichte van placebo op anemie (gedefinieerd als totaal hemoglobine [Hb]).
- Het evalueren van het effect van IMR-687 ten opzichte van placebo op foetaal hemoglobine (HbF).
- Het evalueren van het effect van IMR-687 ten opzichte van placebo op de verandering in ijzerstapeling.

- Het kenmerken van het FK-profiel van IMR-687 en het verzamelen van gegevens voor een FK-analyse in de populatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De onderzoeksarts neemt deel aan een wetenschappelijk onderzoek dat wordt uitgevoerd door IMARA, Inc. ter evaluatie van een onderzoeksgeneesmiddel met de naam IMR-687 voor de behandeling van proefpersonen met bèta (β)-thalassemie. IMR-687 wordt momenteel onderzocht bij proefpersonen met sikkelcelziekte, maar dit is het eerste onderzoek bij proefpersonen met β -thalassemie. IMR-687 is niet goedgekeurd voor de behandeling van β thalassemie en het gebruik ervan in dit onderzoek is experimenteel.

β -thalassemie is een heel zeldzame ziekte die wordt overgeërfd en de productie van hemoglobine (Hb) vermindert. Hb is een eiwit in het bloed dat zuurstof van de longen naar de rest van het lichaam vervoert. Bij proefpersonen met β -thalassemie leiden lage niveaus van Hb tot een tekort aan zuurstof in vele delen van het lichaam. Symptomen van β -thalassemie zijn onder meer groeiafwijkingen, botziekte, hartproblemen en mogelijk bloedklonters.

β -thalassemie wordt vaak omschreven als transfusie-afhankelijke thalassemie (TDT) (wat betekent dat patiënten afhankelijk zijn van bloedtransfusies op frequente basis) of niet transfusie-afhankelijke thalassemie (NTDT) (wat wil zeggen dat bloedtransfusies minder frequent plaatsvinden). Aan het begin van het onderzoek zal uw onderzoeksarts beoordelen welke subgroep het beste uw ziekte beschrijft. Dit bepaalt uw schema voor onderzoeksbezoeken.

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is:

- 1) evalueren hoe goed IMR-687 wordt verdragen door proefpersonen met β -thalassemie en hoe veilig het is,
- 2) de hoeveelheid IMR-687 in uw bloed meten, en
- 3) beoordelen wat het medicijn doet met de rode bloedcellen en andere aan uw ziekte gelinkte elementen in uw bloed.

Dit onderzoek zal kijken naar twee verschillende dosisniveaus van IMR-687 en hoe deze werken in vergelijking met een placebo. Een placebo is een stof die er net zo uitziet als het actieve geneesmiddel, maar geen actief geneesmiddel bevat. De placebo is opgenomen in het onderzoek om ervoor te zorgen dat alle veranderingen die u ervaart niet alleen toevallig gebeuren. Zowel IMR-687 als de placebo worden in dit onderzoek beschouwd als *geneesmiddel* en daarom verwijzen we er in dit formulier gezamenlijk naar als "onderzoeksgeneesmiddel". Dit onderzoek is een gerandomiseerd onderzoek, wat betekent dat u willekeurig wordt toegewezen aan één van de hieronder vermelde onderzoeksgeneesmiddelen. Gerandomiseerde onderzoeken worden uitgevoerd om verschillende onderzoeksgeneesmiddelen of dosissen onderzoeksgeneesmiddel te vergelijken. In

dit onderzoek zijn er drie verschillende doseringsmogelijkheden:

- (1) IMR-687 lagere dosis
- (2) IMR-687 hogere dosis
- (3) Placebo

Afhankelijk van wanneer u zich in dit onderzoek inschrijft, krijgt u de volgende mogelijkheden voor randomisatie. De deelnemers werden aan het begin van het onderzoek willekeurig in een verhouding van 2:1 toegewezen aan ofwel IMR-687 als lagere dosis of aan placebo. Dit betekent dat u een kans had van 67% om IMR-687 als lagere dosis te krijgen en een kans van 33% om placebo te krijgen.

Op basis van een beoordeling van veiligheidsgegevens is een hogere dosis ingebracht in het onderzoek. Per 1 februari zal de randomisatie verdergaan in een verhouding van 1:2:1 (d.w.z. dat u een kans van 25% heeft om IMR-687 als lagere dosis, 50% kans om IMR-687 als hogere dosis en 25% kans om placebo te krijgen).

Dit is een dubbelblind onderzoek. Dit betekent dat noch u noch de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel dat uw aandoening in de loop van het onderzoek beoordeelt zal weten welk onderzoeksgeneesmiddel u zult krijgen. In het geval van een noodsituatie kan de onderzoeksarts te weten komen welk onderzoeksgeneesmiddel u heeft gekregen.

Doel van het onderzoek

Dit is een fase 2-onderzoek bedoeld om het mogelijk gebruik van IMR 687 te verkennen voor de behandeling van proefpersonen met β thalassemie. Dit is het eerste onderzoek naar IMR-687 in een populatie met β -thalassemie, en als zodanig is het ontworpen om de veiligheid, verdraagbaarheid en FK te onderzoeken, evenals de mogelijke FD-effecten, van IMR 687 voor 36 weken qd toegediend bij volwassen proefpersonen met β thalassemie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, FK en FD van IMR-687 (fosfodiësterase (PDE) 9-remmer) eenmaal daags toegediend (qd) voor 36 weken in 2 populaties van volwassen proefpersonen met β -thalassemie: Populatie 1 (TDT-proefpersonen) en populatie 2 (NTDT-proefpersonen). Een schema van het onderzoek wordt verstrekt in hoofdstuk 7 van het protocol.

Ongeveer 120 proefpersonen met β -thalassemie (60 proefpersonen met TDT en 60 proefpersonen met NTDT) van 18 tot 65 jaar zullen voor dit onderzoek worden opgenomen. Dit onderzoek bestaat uit een periode met retrospectieve gegevensinzameling, een screeningperiode, een dubbelblinde behandelingsperiode en een opvolgingsperiode voor veiligheid. Tijdens de screeningperiode van maximaal 28 dagen zullen proefpersonen geïnformeerde toestemming geven en worden beoordeeld op de geschiktheidscriteria zoals hieronder staat aangegeven. Proefpersonen krijgen op een geblindeerde wijze hetzij IMR-687 (lagere dosis

[$\geq 3,0$ tot $\leq 5,0$ mg/kg] of hogere dosis [$>4,5$ tot $\leq 6,7$ mg/kg]; de exacte blootstellingsbereiken voor de verschillende groepen proefpersonen zijn afhankelijk van gewichtsgrens voor de sterkte van de tabletten zoals samengevat bij *Reden voor het onderzoek* hieronder) of placebo. De proefpersonen zullen willekeurig in een verhouding van 2:1 worden toegewezen aan ofwel IMR-687 als lagere dosis of placebo. Voorafgaand aan de introductie van IMR-687 als hogere dosis zal de commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) de veiligheidsgegevens beoordelen van ten minste 5 proefpersonen die IMR-687 hebben gekregen. Als de DMC opname van de hogere dosis aanbeveelt, zal randomisatie dan in een verhouding van 1:2:1 verdergaan (IMR-687 lagere dosis, IMR-687 hogere dosis of placebo). De DMC kan bijkomende gegevens en/of vergadering(en) aanvragen om de aanbeveling te maken om al dan niet verder te gaan met opname van de hogere dosis. Tijdens de uitvoering van het onderzoek onder Protocolversie 4.0 heeft het DMC de start van de inclusie voor de IMR-687-groep goedgekeurd, welke is ingegaan op 1 februari 2021. De proefpersonen komen in week 1 terug naar het onderzoekscentrum voor een veiligheidsbeoordeling, en gekwalificeerd centropersoneel zal in week 2 telefonisch contact opnemen met de proefpersoon om mogelijke bijwerkingen en gelijktijdige medicatie op te tekenen. Proefpersonen bezoeken het onderzoekscentrum gedurende de rest van het onderzoek ongeveer elke 3 weken (TDT-proefpersonen) of om de 4 weken (NTDT-proefpersonen). De veiligheid wordt gedurende het hele onderzoek gecontroleerd, en FK, FD, QoL en klinische uitkomstmetingen zullen worden uitgevoerd tijdens de in het schema van beoordelingen voor de TDT- en NTDT-populaties (respectievelijk tabel 2 en 3 in het protocol) weergegeven bezoeken. De geïnformeerde toestemming zal specifiek vermelden dat retrospectief gegevens zullen worden verzameld over transfusiebelasting, gedefinieerd als de datums van transfusievoorvallen en het aantal eenheden geconcentreerde suspensies van rode bloedcellen (packed Red Blood Cells, pRBC) per voorval in de loop van de 12 weken voorafgaand aan het bezoek bij baseline (dag 1). Indien beschikbaar, moeten eveneens de volgende gegevens worden verzameld voor elk transfusievoorval: volume en hematocriet van elke pRBC-eenheid, pre-transfusie Hb, en pre-transfusie gewicht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

IMR-687 zal worden geleverd als witte tabletten van 100, 150, of 200 mg om oraal in te nemen. Proefpersonen worden aangeraden om voor 36 weken iedere dag oraal twee IMR-687-tabletten in te nemen met voedsel. De verschillende dosissen IMR 687 zijn visueel identiek in hun tabletvorm. De placebo zal bestaan uit tabletten met een matrix zonder IMR-687 en zullen er identiek uitzien als de IMR-687-tabletten. Proefpersonen worden aangeraden om voor 36 weken iedere dag oraal twee placebotabletten in te nemen met voedsel.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bepaalde bijwerkingen en ongemakken veroorzaken. IMR-687 werd toegediend aan in totaal 63 deelnemers met sikkelcelziekte. De meest voorkomende bijwerkingen, die optraden bij $\geq 10\%$ van de deelnemers, waren:

- sikkelcelpijn met crisis (typisch bij patiënten met sikkelcelziekte, niet bij bèta-thalassemie) (48%)
- hoofdpijn (35%)
- misselijkheid (22%)
- vermoeidheid (11%)
- oculaire icterus (geelheid van de ogen) (11%)
- rugpijn (11%)
- griepachtige ziekte (10%)
- infecties van de bovenste luchtwegen (10%)
- gewrichtspijn (10%)
- verkoudheid (10%)

Het samen met voedsel innemen van IMR-687 kan misselijkheid en hoofdpijn doen afnemen.

Er is geen garantie dat u rechtstreeks voordeel zult hebben bij deelname aan dit onderzoek. Uw toestand kan verbeteren, hetzelfde blijven of erger worden tijdens het onderzoek. Men verwacht dat nieuwe informatie verkregen zal worden tijdens dit onderzoek, die nuttig kan zijn voor proefpersonen of de samenleving in het algemeen.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- extra tijd die u in het ziekenhuis zal moeten besteden;
- extra testen;
- dat u afspraken heeft die u moet nakomen.

Voor meer informatie verwijzen we graag naar het protocol, het IB en de PIF.

Contactpersonen

Publiek

IMARA, Inc.

Huntington Avenue 116, 6th Floor
Boston MA 02116
US

Wetenschappelijk

IMARA, Inc.

Huntington Avenue 116, 6th Floor

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)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor het onderzoek:

1. Proefpersonen moeten hun geïnformeerde toestemming begrijpen en vrijwillig verlenen en een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) ondertekenen voordat eender welke onderzoeksgerelateerde beoordelingen/procedures kunnen worden uitgevoerd. Hoewel transfusies met rode bloedcellen en bijbehorend Hb-laboratoriumonderzoek voorafgaand aan de screening niet onderzoeksgerelateerd zijn, zal het formulier voor geïnformeerde toestemming specifiek proefpersonen om toestemming vragen voor het verzamelen van deze gegevens.
2. Proefpersonen moeten ≥ 18 tot ≤ 65 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van het ICF.
3. Proefpersonen moeten gedocumenteerde diagnose van β -thalassemie of HbE/ β -thalassemie in hun medische voorgeschiedenis hebben. Gelijktijdige deletie, duplicatie of triplicatie van een alfa-gen is toegestaan.
4. Enkel voor TDT-proefpersonen: Proefpersonen moeten regelmatig transfusies krijgen, gedefinieerd als >3 tot 10 pRBC-eenheden (één eenheid pRBC verwijst naar één zak pRBC*s) in de 12 weken voorafgaand aan het bezoek bij baseline (dag 1) en mogen geen transfusievrije periode hebben voor >35 dagen tijdens die periode.

Enkel voor NTDT-proefpersonen: Proefpersonen moeten transfusie-onafhankelijk zijn, gedefinieerd als 0 tot ≤ 3 eenheden¹ pRBC*s ontvangen tijdens de periode van 12 weken voorafgaand aan het bezoek bij baseline (dag 1), mogen geen standaard transfusieprogramma volgen, moeten RBC transfusievrij zijn voor ≥ 4

weken voorafgaand aan randomisatie, en mogen niet naar planning beginnen met een standaard hematopoïetische stamceltransplantatie binnen 9 maanden.

5. Proefpersonen moeten documentatie hebben van de datums van transfusievoorvallen en het aantal pRBC-eenheden per voorval binnen de 12 weken voorafgaand aan het bezoek bij baseline (dag 1).

6. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om alle onderzoeksbeoordelingen en -procedures uit te voeren en om doeltreffend te communiceren met de onderzoeker en het centrum personeel.

7. Proefpersonen moeten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performansescore van 0 tot 1 hebben (Bijlage 1).

8. Vrouwelijke proefpersonen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven, en het moet zeer onwaarschijnlijk zijn dat ze zwanger zouden worden. Het moet onwaarschijnlijk zijn dat mannelijke proefpersonen een partner zwanger maken. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen moeten voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:

- Een vrouwelijke proefpersoon die geen kinderen kan krijgen, komt in aanmerking zonder de vereiste om anticonceptie te gebruiken. Een vrouwelijke proefpersoon die geen kinderen kan krijgen, wordt gedefinieerd als iemand die: (1) natuurlijke menopauze heeft bereikt (gedefinieerd als 12 maanden van spontane amenorroe zonder een alternatieve medische oorzaak, wat bevestigd kan worden met niveaus van het follikelstimulerend hormoon in het post-menopausaal bereik, zoals bepaald door het centraal laboratorium); (2) 6 weken postoperatief is na bilaterale oöforectomie, met of zonder hysterectomie; of (3) een bilaterale tubaligatie heeft ondergaan. Spontane amenorroe omvat geen gevallen waarvoor er een onderliggende ziekte is die leidt tot de amenorroe (bijv. anorexia nervosa).
- Een vrouw die zwanger kan worden, moet 2 negatieve zwangerschapstests hebben zoals voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling geverifieerd door de onderzoeker. Zij moet akkoord gaan met continue zwangerschapstests in de loop van het onderzoek, bij het bezoek aan het einde van de behandeling en bij het bezoek aan het einde van het onderzoek. Dit is ook van toepassing indien de proefpersoon zich volledig onthoudt van heteroseksuele omgang.
- Een mannelijke proefpersoon die geen kinderen kan krijgen, komt in aanmerking zonder de vereiste om anticonceptie te gebruiken. Een mannelijke proefpersoon die geen kinderen kan krijgen, wordt gedefinieerd als iemand die een geslaagde vasectomie heeft ondergaan. Een geslaagde vasectomie wordt gedefinieerd als (1) microscopische documentatie van azoöspermie, of (2) een vasectomie die meer dan 2 jaar geleden heeft plaatsgevonden zonder zwangerschap, ondanks seksuele activiteit na de vasectomie.
- Een mannelijke of vrouwelijke proefpersoon die kinderen kan krijgen, stemt ermee in om zich volledig te onthouden van geslachtsgemeenschap of om aanvaardbare methoden van uiterst doeltreffende anticonceptiemethodes te gebruiken (of hun partner te laten gebruiken), te beginnen op het moment van toestemming tot en met 3 maanden na voltooiing van de onderzoeksbehandeling. Volledige onthouding wordt gedefinieerd als onthouding die in lijn is met de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethode),

verklaring van onthouding voor de duur van het onderzoek en terugtrekken zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Aanvaardbare methoden van zeer doeltreffende anticonceptie zijn gecombineerde hormonale anticonceptie of hormonale anticonceptie met alleen progesteron die gelinkt is aan remming van de ovulatie, spiraaltjes en intra-uteriene hormoonvrijgevend systeem.

9. Proefpersonen die hydroxyurea krijgen, moeten dat doorlopend hebben gekregen voor ten minste 6 maanden voorafgaand aan de ondertekening van het ICF, en moeten aan een stabiele dosis zijn voor minimaal 3 maanden voorafgaand aan de ondertekening van het ICF, zonder verwachte noodzaak voor dosisaanpassing tijdens het onderzoek, waaronder de screeningperiode, naar het oordeel van de onderzoeker.

10. Enkel voor NTDT-proefpersonen: Proefpersonen moeten een gemiddeld Hb $\leq 10,0$ g/dl hebben tijdens de screening; het screening Hb-monster moet worden afgenomen 7 tot 28 dagen voorafgaand aan randomisatie. Hb-waarden binnen 21 dagen na de transfusie worden uitgesloten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, moeten van het onderzoek worden uitgesloten:

1. Eender welke significante medische aandoening, laboratoriumafwijking of psychiatrische ziekte waardoor de proefpersoon niet aan het onderzoek kan deelnemen, waaronder de aanwezigheid van afwijkende laboratoriumwaarden die de proefpersoon aan onaanvaardbaar risico zouden blootstellen moest hij/zij deelnemen aan het onderzoek.
2. Eender welke situatie of omstandigheid die de mogelijkheid zouden kunnen beïnvloeden om de gegevens uit het onderzoek te interpreteren (bijv. proefpersonen die ook transfusies met rode bloedcellen krijgen in centra die geen laboratoriummonsters kunnen afnemen voor centrale verwerking).
3. Diagnose van α -thalassemie (bijv. hemoglobine H [HbH]) of hemoglobine S (HbS)/ β thalassemie.
4. Body mass index (BMI) $< 17,0$ kg/m² of een totaal lichaamsgewicht < 45 kg; of BMI > 35 kg/m².
5. Proefpersonen met bekende actieve hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, met actief of acuut voorval van malaria, of van wie bekend is dat zij positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
6. Een beroerte die medisch ingrijpen noodzakelijk maakt ≤ 24 weken voorafgaand aan randomisatie.
7. Proefpersonen die rechtstreeks inwerkende orale antistollingsmiddelen (DOAC*s) innemen, zoals apixaban, dabigatran, rivaroxaban, edoxaban of ticagrelor, of die warfarine innemen, worden uitgesloten vanwege de mogelijkheid op een cytochroom P450 (CYP) 3A-gemedieerde geneesmiddelinteractie, tenzij ze ten minste 28 dagen voorafgaand aan randomisatie (dag 1) zouden stoppen met de behandeling. Andere orale

antistollingsmiddelen en trombocytenaggregatieremmers zijn toegestaan.

Antistollingsbehandeling ter preventie van veneuze trombo-embolie, waaronder longembolie en wanneer een operatie of risicovolle procedures worden ondergaan, zijn toegestaan indien heparines met laag moleculair gewicht worden gebruikt in de perioperatieve periode. Aspirinegebruik (<100 mg per dag) is toegestaan voor en tijdens het onderzoek.

8. Eerdere deelname aan een andere klinisch onderzoek met een onderzoeksmiddel (of medisch hulpmiddel) binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden vanaf de datum van geïnformeerde toestemming, die het langste is, of op dit moment deelnemend aan een ander onderzoek naar een experimenteel middel (of medisch hulpmiddel).

9. Aantal bloedplaatjes $>1000 \times 10^9/l$.

10. Voor proefpersonen op ijzerchelatietherapie (ICT) op het moment van ondertekening van het ICF, met aanvang van ICT minder dan 24 weken voorafgaand aan de verwachte randomisatiedatum. ICT kan gelijk wanneer tijdens de behandeling worden begonnen, en moet worden gebruikt volgens de bijsluiter.

11. Proefpersonen die ≤ 24 weken voorafgaand aan randomisatie behandeling kregen met erytropoëtine stimulerende middelen.

12. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg, medische interventie geïndiceerd, en meer dan één geneesmiddel of meer intensieve behandeling geïndiceerd dan eerder gebruikt.

13. Slecht beheerste diabetes mellitus, naar het oordeel van de onderzoeker, bijvoorbeeld

1) HbA1c $> 9,0\%$ binnen 12 weken voorafgaand aan randomisatie (in de medische voorgeschiedenis);

2) korte termijn hyperglykemie leidend tot hyperosmolaire of ketoacidotische crisis; en/of 3) voorgeschiedenis van diabetische cardiovasculaire complicaties.

14. Proefpersonen met ernstige orgaanschade, waaronder:

a. Leverziekte met ALT of AST $> 3 \times$ ULN; rechtstreeks bilirubine $> 3 \times$ ULN met een verhouding van direct/totaal bilirubine $> 0,3$; of voorgeschiedenis/bewijs van cirrose, levertransplantatie, of aanwezigheid van een klinisch significante massa/tumor.

b. Hartziekte, hartfalen zoals geclassificeerd door een New York Heart Association-classificatie van 3 of hoger, of significante aritmie die behandeling vereist, of een recent myocardiinfarct binnen 6 maanden na randomisatie, of significante cardiale ijzerstapeling.

c. Ernstige longziekte, waaronder longfibrose of pulmonale hypertensie, d.w.z. $\geq$ Graad 3 NCI CTCAE versie 5.0.

d. Significante nierziekte zoals aangeduid door, bijvoorbeeld, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 45 ml/min/1,73 m² (aan de hand van de MDRD-formule (Modification of Diet in Renal Disease [dieetaanpassing bij nierziekte])).

15. Proefpersonen die chronische systemische glucocorticoïden hebben gekregen voor ≤ 12 weken voorafgaand aan randomisatie (≥ 5 mg/dag prednison of gelijkwaardig). Fysiologische vervangingstherapie voor bijnierinsufficiëntie is toegestaan.

16. Zware operatie ≤ 8 weken voorafgaand aan randomisatie.

17. Een voorgeschiedenis van een klinisch significante allergische reactie of overgevoeligheid, naar het oordeel van de onderzoeker, op een geneesmiddel of enig bestanddeel van de formuleringen van het onderzoeksgeneesmiddel dat gebruikt wordt in het onderzoek (zie de brochure van de onderzoeker).
18. Voorgeschiedenis of huidige maligniteiten (solide tumoren en hematologische maligniteiten) tenzij de patiënt ziektevrij is geweest (waaronder voltooiing van een actieve of adjuvante behandeling voor eerdere maligniteit) voor ≥ 5 jaar. Patiënten met de volgende voorgeschiedenis/gelijktijdige aandoeningen zijn echter toegestaan indien, naar het oordeel van de onderzoeker, de aandoening gepast gediagnosticeerd werd en is vastgesteld als klinisch in remissie, en de deelname aan het onderzoek door de proefpersoon geen veiligheidsprobleem zou vormen:
- a. basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - b. in situ carcinoom van de baarmoederhals
 - c. in situ carcinoom van de borst
 - d. incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (T1a of T1b met het klinisch classificatiesysteem op basis van tumor, gezwel, metastase)
19. Op een elektrocardiogram (ecg) bij screening of basislijn (dag 1) een QTcF aantonen van >450 ms voor mannen en >470 ms voor vrouwen, op 2 of meer van de drievoudige ECG's, of aanwezigheid van klinisch significante ecg-afwijkingen zoals bepaald door de onderzoeker.
20. Inname/gebruik van de volgende geneesmiddelen of andere stoffen in de gespecificeerde perioden voorafgaand aan randomisatie of plannen om deze gelijk wanneer tijdens het onderzoek in te nemen/te gebruiken. Als in vraag gesteld wordt of een stof al dan niet is toegestaan, kunt u de productbijsluiters raadplegen (indien van toepassing) en contact opnemen met de medische monitor en/of sponsor.
- a. PDE type 5-remmers (waaronder, maar niet beperkt tot, sildenafil, tadalafil en vardenafil) binnen 7 dagen voorafgaand aan randomisatie (dag 1), of van plan zijn deze te gaan gebruiken tijdens het onderzoek.
 - b. Pompelmoes, pompelmoessap, pompelmoesproducten of kruidensupplementen met CYP wijzigende capaciteiten binnen 1 week voorafgaand aan de randomisatie (dag 1), of van plan zijn deze te consumeren tijdens het onderzoek.
 - c. CYP3A gevoelige substraten, waaronder synthetisch opioïde fentanyl en alfentanil, of matige of sterke CYP3A-remmers of -inductoren binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie (dag 1), of van plan zijn deze te gaan gebruiken tijdens het onderzoek.
 - d. Inname van eender welke geneesmiddelen of stoffen waarvan bekend is dat deze substraten of remmers van P glycoproteïne (P gp) of borstkankerresistentieproteïne (BCRP) zijn, binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie (dag 1), of van plan zijn deze te gaan gebruiken tijdens het onderzoek.
21. Andere eerdere of lopende medische aandoening, lichamelijke bevindingen of laboratoriumafwijkingen die, naar het oordeel van de onderzoeker, een negatieve invloed kunnen hebben op de veiligheid van de proefpersoon, het onwaarschijnlijk maken dat de behandelingskuur of de opvolging wordt voltooid, of de beoordeling van de onderzoeksresultaten zouden verhinderen (bijv. een

voorgeschiedenis van geneesmiddel- of drugsmisbruik, naar het oordeel van de onderzoeker in het voorbije jaar).

22. Eender welke klinisc

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-09-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMR-687
Generieke naam:	IMR-687

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
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	EUCTR2019-002989-12-NL
CCMO	NL73905.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-04-2022

Datum resultaten gemeld: 12-07-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

27-06-2022