

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Rezafungine voor Injectie ten opzichte van het standaard antimicrobieel regime ter voorkoming van invasieve schimmelziekten bij volwassenen die een allogene bloed- en beenmergtransplantatie ondergaan (het ReSPECT-onderzoek)

Gepubliceerd: 07-01-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstellingen zijn:* Primaire doelstelling van de Amerikaanse Inspectie van voedings- en geneesmiddelen [FDA, Food and Drug Administration] Het aantonen van non-inferioriteit bij deelnemers die een allogene BMT kregen, voor deelnemers...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Schimmelinfectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49120

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ReSPECT

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

Invasieve schimmelziekten / Schimmelziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cidara Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Cidara Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloed- en beenmergtransplantatie (BMT), Fase 3, Rezafungin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

Om de primaire doelstelling van de FDA en het EMA te evalueren, wordt het primaire werkzaamheidseindpunt gevormd door de schimmelvrije overleving op dag 90 (± 7 dagen), zoals gedefinieerd door:

* Overleving en

* Afwezigheid van bewezen of waarschijnlijke IFD. Bewezen en waarschijnlijke

IFD zijn als volgt gedefinieerd volgens de gewijzigde criteria van de European

Organization for Research and Treatment of Cancer Mycoses Study Group

(EORTC-MSG) (zie Bijlage 4 voor de volledige definities van IFD):

o Bewezen Candida-infectie gedocumenteerd door klinische criteria plus

positieve kweek of gramkleuring uit een normaliter steriele plaats;

waarschijnlijke Candida-infectie gedocumenteerd door klinische criteria plus

een positieve * D-glucantest.

o Bewezen schimmelinfectie gedocumenteerd door klinische criteria plus kweek van een normaliter steriele plaats en/of histopathologisch bewijs van schimmel; waarschijnlijke schimmelinfectie gedocumenteerd door klinische criteria plus positiviteit voor GM-antigeen en/of positieve kweek van niet-steriele plaats of positieve *-D-glucantest

o Bewezen PCP gedocumenteerd door klinische criteria plus histopathologie plus microbieel bewijs van ziekte door antigeen uit BAL-vloeistof; waarschijnlijke PCP gedocumenteerd door klinische criteria plus microbieel bewijs geleverd door antigeen uit sputum of twee positieve *-D-glucantesten

Voor de primaire doelstelling van het EMA, worden deelnemers die worden behandeld met een cumulatieve duur van de antifungale therapie voor standaardbehandeling langer dan 10 dagen tijdens de 90 dagen durende periode van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel als een falen van de profylaxe beschouwd. Stopzettingen van het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van toxiciteits- of verdraagbaarheidsproblemen zullen niet worden opgenomen in de primaire uitkomstevaluatie.

Secundaire uitkomstmaten

Om secundaire werkzaamheidsdoelstellingen te evalueren, zijn dit, onder andere, de secundaire werkzaamheidseindpunten:

* Terugtrekking van onderzoeksgeneesmiddel vanwege toxiciteiten of intolerantie

* Cumulatieve incidentie van bewezen en waarschijnlijke IFD, inclusief

aantallen invasieve infecties met *Candida* spp., *Aspergillus* spp. en

Pneumocystis jirovecii

* Tijd tot IFD of overlijden, gedefinieerd als het aantal dagen vanaf de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel tot de datum van bewezen of waarschijnlijke IFD of overlijden (alle oorzaken). Deelnemers die geen bijwerkingen hebben, worden gecensureerd per de laatstbekende datum waarop ze IFD-vrij of in leven waren. Deelnemers die niet meer beschikbaar zijn voor follow-up worden gecensureerd per de datum van het laatste contact.

* Mortaliteit - alle oorzaken

* Toewijsbare mortaliteit geassocieerd met invasieve schimmelziekte (IFD)

De werkzaamheidsbeoordelingen vinden plaats op dag 14 (± 1 dag), dag 28 (± 1 dag), dag 60 (± 5 dagen), dag 90 (± 7 dagen) en dag 120 (± 7 dagen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een veel voorkomende bijwerking van een beenmergtransplantatie (BMT) is een afname van het aantal of de sterkte van witte bloedcellen, waarvan de functie is om infecties in het lichaam te bestrijden. Infecties worden veroorzaakt door kiemen zoals bacteriën, virussen of schimmels. Wanneer het aantal witte bloedcellen laag is of de cellen zwak zijn, kan het lichaam infecties niet bestrijden. Om deze reden nemen alle BMT-patiënten geneesmiddelen om infectie door deze kiemen te voorkomen.

Eén type infectie dat mogelijk is bij BMT-patiënten wordt een invasieve schimmelziekte (IFD) genoemd, een type schimmelinfectie die zich door het hele lichaam verspreidt. Wanneer schimmels in het bloed of andere delen van het menselijk lichaam terechtkomen, wordt het IFD genoemd. IFD is een van de ergste vormen van infectie omdat de kans op ernstige ziekte en / of overlijden met dit type infectie groot is. Het onderzoeksmiddel rezafungin wordt bestudeerd om mogelijk het optreden van een IFD te voorkomen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

- * Primaire doelstelling van de Amerikaanse Inspectie van voedings- en geneesmiddelen [FDA, Food and Drug Administration]
Het aantonen van non-inferioriteit bij deelnemers die een allogene BMT kregen, voor deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met deelnemers gerandomiseerd naar het standaard antimicrobieel regime (SAR) voor schimmelvrije overleving op dag 90 (± 7 dagen)
- * Primaire doelstelling van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)
Het aantonen van superioriteit bij deelnemers die een allogene BMT hebben gekregen en gerandomiseerd werden naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met deelnemers gerandomiseerd naar het SAR voor schimmelvrije overleving op dag 90 (± 7 dagen)

De secundaire doelstellingen zijn:

- * Het evalueren van stopzetting van Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR secundair aan toxiciteit of intolerantie op dag 90 (± 7 dagen)
- * Het evalueren van de cumulatieve incidentie van bewezen en waarschijnlijke invasieve schimmelziekte (IFD), inclusief het aantal invasieve infecties door *Candida* spp., *Aspergillus* spp. en *Pneumocystis jirovecii*, bij deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR tot en met dag 90 (± 7 dagen)
- * Het evalueren van schimmelvrije overleving bij deelnemers met en zonder een diagnose van klinisch significante graft-versus-host-ziekte (GVHD) die zijn gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR tot en met dag 90 (± 7 dagen)
- * Het evalueren van de tijd tot IFD of overlijden bij deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR
- * Evalueren van de totale mortaliteit en attribueerbare sterfte, met en zonder correctie voor comorbiditeitsindices van patiënten, bij deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor injectie vergeleken met de SAR
- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR

De exploratieve doelstellingen zijn:

- * Het evalueren van de schimmelvrije overleving van deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR op dag 14 (± 1 dag), dag 28 (± 1 dag), dag 60 (± 5 dagen) en dag 120 (± 7 dagen)
- * Het evalueren van de aanwezigheid en ernst van GVHD bij deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR tot en met dag 90 (± 7 dagen)
- * Het evalueren van de schimmelvrije overleving bij deelnemers met een onderliggende diagnose van acute myeloïde leukemie (AML) voor deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met deelnemers gerandomiseerd naar het SAR op dag 90 (± 7 dagen)
- * Het evalueren van bewezen, waarschijnlijke, mogelijke en veronderstelde IFD (Bijlage 4) bij deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR op dag 14 (± 1 dag), dag 28 (± 1 dag), dag 60 (± 5 dagen), dag 90 (± 7 dagen) en dag 120 (± 7 dagen)

- * Het evalueren van recidievrije overleving met en zonder correctie voor comorbiditeitsindices van patiënten, bij deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR
- * Het evalueren van de PK van Rezafungine voor Injectie bij ontvangers van BMT
- * Het evalueren van cytopenieën na engraftment en transfusievereisten bij Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR
- * Het evalueren van infecties veroorzaakt door trimethoprim/sulfamethoxazol (TMP/SMX)-gevoelige organismen (*Toxoplasma gondii* [*T. gondii*], *Nocardia* spp.) bij Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR
- * Het evalueren van onderbreking en stopzetting van antifungale profylaxe vanwege vermoede IFD bij Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR
- * Het evalueren van variabelen op het gebied van gezondheidseconomie en zorggebruik (health economic and resource utilization; HEOR), inclusief andere antischimmel- en antibioticabehandelingen, bij Rezafungine voor Injectie vergeleken met het SAR

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van intraveneuze (i.v.) Rezafungine voor Injectie vergeleken met het huidige aanvaarde SAR als profylaxe tegen IFD*s (inclusief *Pneumocystis*-pneumonie [PCP]) bij patiënten die een allogene BMT ondergaan. De deelnemers worden willekeurig toegewezen (in een verhouding van 2:1) aan behandeling met ofwel Rezafungine voor Injectie ofwel SAR ter voorkoming van IFD veroorzaakt door gisten, schimmels en *Pneumocystis*.

Om een balans tussen de groepen met profylactisch onderzoeksgeneesmiddel te waarborgen, worden de deelnemers bij de randomisatie als volgt gestratificeerd:

- * Stratificatiefactor 1: Onderliggende ziekte; AML versus niet-AML
- * Stratificatiefactor 2: Hoog risico op IFD en transplantatiegerelateerde mortaliteit (gedefinieerd als ontvangst van een allogene BMT van een niet-matchende verwante of niet-verwante donor of een haplo-identieke donor) versus laag risico op IFD en transplantatiegerelateerde mortaliteit (gedefinieerd als ontvangst van een allogene BMT van een 8/8-matchende verwante of niet-verwante donor)

Deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie

De deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie krijgen een oplaaddosis van 400 mg in week 1, gevolgd door 200 mg eenmaal per week gedurende een periode van in totaal 13 weken. De eerste dosis wordt toegediend op dag 0 (± 2 dagen), de tweede dosis op dag 7 (± 1 dag), gevolgd door een wekelijkse toediening tot en met de laatst mogelijke toediening op dag 84 (± 1 dag). Om de blinding in stand te houden, krijgen deelnemers gerandomiseerd naar de Rezafungine voor Injectie-groep een orale placebo voor SAR-profylaxe op azolbasis en een orale placebo voor SAR-profylaxe tegen PCP, in overeenstemming met de respectievelijke SAR-doseringsschema*s voor elk. Orale placebo voor

SAR-profylaxe op azolbasis wordt gewijzigd in i.v. placebo bij deelnemers die worden overgeschakeld op een i.v. SAR-behandeling.

Deelnemers gerandomiseerd naar het standaard antimicrobieel regime (SAR)
Deelnemers gerandomiseerd naar het SAR krijgen eenmaal daags een dosis orale fluconazol gedurende 13 weken, waarbij de eerste dosis wordt toegediend op dag 0 (± 2 dagen) en de laatst mogelijke dosis op dag 90. Deelnemers kunnen worden overgeschakeld van fluconazol op posaconazol in geval van acute, klinisch significante GVHD (graad II of hoger waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is; zie Bijlage 7), aangezien deze diagnose wijst op een verhoogd risico op invasieve aspergillose; deelnemers die worden overgeschakeld op posaconazol kunnen echter niet teruggezet worden naar fluconazol. Op azool-gebaseerde antifungale therapie (fluconazol of posaconazol) mag, naar goeddunken van de onderzoeker, worden overgeschakeld van dagelijkse orale therapie naar dagelijkse i.v.-therapie.

Daarenboven krijgen deelnemers in de SAR-groep profylaxe tegen PCP met orale TMP/SMX (80 mg TMP/400 mg SMX) eenmaal daags. Voor deelnemers die engraftment van neutrofielen verkrijgen, moeten de onderzoekers TMP/SMX starten op dag 30, met de laatst mogelijke door het protocol opgelegde dosis op dag 90; de onderzoekers kunnen echter de deelnemers laten beginnen met TMP/SMX binnen 3 dagen na engraftment met neutrofielen als engraftment plaatsvindt vóór dag 30. Engraftment van neutrofielen is gedefinieerd als 3 opeenvolgende dagen met een absolute neutrofielentelling (ANC) ≥ 500 cellen/mm³ of 2 opeenvolgende dagen met een ANC ≥ 1000 cellen/mm³. Voor deelnemers die geen engraftment verkrijgen op dag 30, kan TMP/SMX worden gestaakt tot dag 40. Als engraftment met neutrofielen niet plaatsvindt tegen dag 40, moeten alle onderzoeksgeneesmiddelen worden stopgezet en moet conform de standaardbehandeling antifungale profylaxe worden voorgeschreven. Tijdens de periode waarin het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend, is het toegestaan om de TMP/SMX-profylaxe permanent stop te zetten (bijvoorbeeld vanwege TMP/SMX-toxiciteit), terwijl andere profylactische onderzoeksmedicatie (azooltherapie of rezafungine) wordt voortgezet. Als de profylaxe met azool of rezafungine echter gedurende > 10 dagen wordt gestaakt, moeten alle onderzoeksgeneesmiddelen worden stopgezet en worden vervangen door profylaxe conform de standaardbehandeling. Om de blinding in stand te houden, krijgen de deelnemers die zijn gerandomiseerd naar de SAR-groep een placebo voor Rezafungine voor Injectie i.v. eenmaal per week gedurende 13 weken, in overeenstemming met het doseringsschema voor Rezafungin voor Injectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers worden willekeurig toegewezen (in een verhouding van 2:1) aan behandeling met ofwel Rezafungine voor Injectie ofwel SAR ter voorkoming van IFD veroorzaakt door gisten, schimmels en Pneumocystis. Om een balans tussen de groepen met profylactisch onderzoeksgeneesmiddel te waarborgen, worden de deelnemers bij de randomisatie als volgt gestratificeerd: $>$ Stratificatiefactor 1: Onderliggende ziekte; AML versus niet-AML $>$ Stratificatiefactor 2: Hoog risico op IFD en transplantatiegerelateerde mortaliteit

(gedefinieerd als ontvangst van een allogene BMT van een niet-matchende verwante of niet-verwante donor of een haplo-identieke donor) versus laag risico op IFD en transplantatiegerelateerde mortaliteit (gedefinieerd als ontvangst van een allogene BMT van een 8/8-matchende verwante of niet-verwante donor) Deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie De deelnemers gerandomiseerd naar Rezafungine voor Injectie krijgen een oplaaddosis van 400 mg in week 1, gevolgd door 200 mg eenmaal per week gedurende een periode van in totaal 13 weken. De eerste dosis wordt toegediend op dag 0 (± 2 dagen), de tweede dosis op dag 7 (± 1 dag), gevolgd door een wekelijkse toediening tot en met de laatst mogelijke toediening op dag 84 (± 1 dag). Om de blindering in stand te houden, krijgen deelnemers gerandomiseerd naar de Rezafungine voor Injectie-groep een orale placebo voor SAR-profylaxe op azolbasis en een orale placebo voor SAR-profylaxe tegen PCP, in overeenstemming met de respectievelijke SAR-doseringsschema's voor elk. Orale placebo voor SAR-profylaxe op azolbasis wordt gewijzigd in i.v. placebo bij deelnemers die worden overgeschakeld op een i.v. SAR-behandeling. Deelnemers gerandomiseerd naar het standaard antimicrobieel regime (SAR) Deelnemers gerandomiseerd naar het SAR krijgen eenmaal daags een dosis orale fluconazol gedurende 13 weken, waarbij de eerste dosis wordt toegediend op dag 0 (± 2 dagen) en de laatst mogelijke dosis op dag 90. Deelnemers kunnen worden overgeschakeld van fluconazol op posaconazol in geval van acute, klinisch significante GVHD (graad II of hoger waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is; zie Bijlage 7), aangezien deze diagnose wijst op een verhoogd risico op invasieve aspergillose; deelnemers die worden overgeschakeld op posaconazol kunnen echter niet teruggezet worden naar fluconazol. Op azool-gebaseerde antifungale therapie (fluconazol of posaconazol) mag, naar goeddunken van de onderzoeker, worden overgeschakeld van dagelijkse orale therapie naar dagelijkse i.v.-therapie. Daarenboven krijgen deelnemers in de SAR-groep profylaxe tegen PCP met orale TMP/SMX (80 mg TMP/400 mg SMX) eenmaal daags. Voor deelnemers die engraftment van neutrofielen verkrijgen, moeten de onderzoekers TMP/SMX starten op dag 30, met de laatst mogelijke door het protocol opgelegde dosis op dag 90; de onderzoekers kunnen echter de deelnemers laten beginnen met TMP/SMX binnen 3 dagen na engraftment met neutrofielen als engraftment plaatsvindt vóór dag 30. Engraftment van neutrofielen is gedefinieerd als 3 opeenvolgende dagen met een absolute neutrofielentelling (ANC) > 500 cellen/mm³ of 2 opeenvolgende dagen met een ANC > 1000 cellen/mm³. Voor deelnemers die geen engraftment verkrijgen op dag 30, kan TMP/SMX worden gestaakt tot dag 40. Als engraftment met neutrofielen niet plaatsvindt tegen dag 40, moeten alle onderzoeksgeneesmiddelen worden stopgezet en moet conform de standaardbehandeling antifungale profylaxe worden voorgeschreven. Tijdens de periode waarin het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend, is het toegestaan om de TMP/SMX-profylaxe permanent stop te zetten (bijvoorbeeld vanwege TMP/SMX-toxiciteit), terwijl andere profylactische onderzoeksmedicatie (azooltherapie of rezafungine) wordt voortgezet. Als de profylaxe met azool of rezafungine echter gedurende > 10 dagen wordt gestaakt, moeten alle onderzoeksgeneesmiddelen worden stopgezet en worden vervangen door profylaxe conform de standaardbehandeling. Om de blindering in stand te houden, krijgen de deelnemers die zijn gerandomiseerd naar de SAR-groep een placebo voor Rezafungine voor Injectie i.v. eenmaal per week gedurende 13 weken, in overeenstemming met het doseringsschema voor Rezafungin voor Injectie.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek bestaat uit een sceening-periode, een behandelingsperiode en een follow-up-periode.

De screeningsperiode duurt maximaal 14 dagen, de behandelingsperiode duurt ongeveer 90 dagen, afhankelijk van hoe de patiënt op de behandeling reageert. Na de laatste behandeling zal de patiënt terugkomen voor een vervolgbezoek / telefoongesprek.

In totaal komt de patiënt ongeveer 18 naar het ziekenhuis.

De volgende tests en procedures zullen plaatsvinden tijdens de verschillende bezoeken:

1x medische geschiedeniscontrole, 16x lichamelijk onderzoek, 5x neurologisch onderzoek, 2x ECG, CT-scan indien vereist, 18x bloedafname, 4x zwangerschapstest (indien van toepassing), 18x beoordeling bijwerkingen en gebruik van medicatie, 15x toediening van studiemedicatie.

Contactpersonen

Publiek

Cidara Therapeutics Inc.

6310 Nancy Ridge Dr. Suite 101
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Cidara Therapeutics Inc.

6310 Nancy Ridge Dr. Suite 101
San Diego CA 92121
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. Bereid en in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
2. Mannen of vrouwen *18 jaar oud.
3. Krijgen van een humaan leukocyten-antigeen (HLA) matchende allogene perifere BMT via een verwante of niet-verwante donor, HLA-mismatch verwante of niet-verwante donor of een haplo-identieke donor.
4. Gediagnosticeerd met 1 van de volgende onderliggende ziekten:
 - a. Acute myeloïde leukemie (AML), met of zonder een voorgeschiedenis van myelodysplastisch syndroom, in eerste of tweede complete remissie.
 - b. Acute lymfoblastische leukemie, in eerste of tweede complete remissie.
 - c. Acute ongedifferentieerde leukemie in eerste of tweede remissie.
 - d. Acute bifenotypische leukemie, in eerste of tweede complete remissie.
 - e. Chronische myelogene leukemie in ofwel chronische ofwel acceleratiefase.
 - f. Een van de onderstaande myelodysplastische syndromen gedefinieerd door het volgende:
 - i. Refractaire anemie.
 - ii. Refractaire anemie met geringde sideroblasten.
 - iii. Refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen.
 - iv. Refractaire cytopenie met dysplasie in verschillende cellijnen en geringde sideroblasten.
 - v. Refractaire anemie met een overmaat aan blasten * 1 (5*10% blasten).
 - vi. Refractaire anemie met een overmaat aan blasten * 2 (10*20% blasten).
 - vii. Myelodysplastisch syndroom, niet-geclassificeerd.
 - viii. Myelodysplastisch syndroom geassocieerd met geïsoleerde del (5q).
 - ix. Chronische myelomonocytische leukemie.
 - g. Lymfoom (inclusief Hodgkin-lymfoom) met chemosensitieve ziekte (d.w.z. respons op chemotherapie) en ontvangst van transplantatie van een verwante donor.
 - h. Aplastische anemie.
 - i. Primaire of secundaire myelofibrose.
5. Ontvangen van myeloablatieve conditioneringsregimes of conditioneringsregimes met verminderde intensiteit.
6. Toereikende nier- en leverfunctie, binnen 6 weken van de start van de conditionering, als bepaald aan de hand van:
 - a. Leverfunctie (binnen 72 uur van dag 0): alanineaminotransferase $<5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) en totaal serum bilirubine $<2,5$ mg/dl.
 - b. Nierfunctie (binnen 72 uur van dag 0): Serumcreatinine binnen de

normaalwaarden voor de leeftijd of, als serumcreatinine boven de ULN-waarden voor de leeftijd ligt, een creatinineklaring [CrCl] $\times 60$ ml/min.

7. Afname van bloedmonsters bij baseline voor serum Platelia $\times$ galactomannan enzyme immunoassay* (GM EIA) en $\times$ -D-glucanconcentraties binnen 14 dagen vóór randomisatie, en met de resultaten beschikbaar vóór randomisatie.

8. Toxoplasma-serologie bij baseline beschikbaar binnen 6 weken vóór randomisatie.

9. Test bij baseline op glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)-deficiëntie, zonder aanwijzingen voor G6PD-deficiëntie, uitgevoerd binnen 6 weken vóór randomisatie.

10. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd < 2 jaar post-menopauzaal moeten instemmen met, en zich houden aan het gebruik van 1 barrièremethode (bijv. vrouwencondoom met zaaddodend middel) plus één andere zeer effectieve anticonceptiemethode (bijv. de pil, een implanteerbaar of injecteerbaar anticonceptiemiddel, spiraaltje, partner die vasectomie heeft ondergaan) of seksuele onthouding gedurende de deelname aan dit onderzoek. Mannelijke deelnemers moeten vasectomie hebben ondergaan, zich onthouden van geslachtsgemeenschap of instemmen met het gebruik van barrière-anticonceptie (condoom met zaaddodend middel) en moeten er ook mee akkoord gaan om geen sperma te doneren gedurende hun deelname aan het onderzoek en gedurende 120 dagen na de laatste i.v.-dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van AML niet in morfologische remissie.
2. Diagnose van chemotherapieresistent lymfoom.
3. Vermoede of gediagnosticeerde IFD binnen 4 weken voor de screening.
4. Gediagnosticeerd symptomatisch hartfalen met linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) in rust $\times 40\%$, LVEF $> 40\%$ maar zonder verbetering bij inspanning, of verkortingsfractie $\times 26\%$.
5. Persoonlijke - of familiale geschiedenis van lang QT-interval op ECG (QT)-syndroom of een verlengd QT-interval gecorrigeerd (QTc)-interval (> 470 ms bij mannen en > 480 ms bij vrouwen); of gelijktijdige toediening van terfenadine, cisapride, astemizol, erytromycine, pimozide, kinidine of halofantrine (Bijlage 6A)
6. Gediagnosticeerde vermindering van de longfunctie met ofwel diffusiecapaciteit (gecorrigeerd voor hemoglobine), geforceerd expiratoir volume 1, geforceerde vitale capaciteit $\times 45\%$ van de voorspelde waarde, ofwel O_2 -verzadiging $\times 85\%$ met kamerlucht.
7. Vermoede of gedocumenteerde PCP binnen 2 jaar voor de screening.
8. Positieve serum Platelia GM EIA-test ($\times 0,5$) en/of $\times$ -D-glucantest ($\times 80$ pg/ml) bij baseline.
9. Heeft eerder allogene BMT ontvangen.
10. Geplande ontvangst van navelstrengbloed voor transplantatie.

11. Geplande autologe transplantatie van perifere bloed of merg.
12. Onderliggende diagnose van multipel myeloom.
13. Ataxie, tremor, motorische neuropathie of sensorische neuropathie van graad 2 of hoger, volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0 van het National Cancer Institute (NCI).
14. Voorgeschiedenis van ernstige ataxie, neuropathie of tremoren; of een diagnose van multiple sclerose of een bewegingsstoornis (inclusief ziekte van Parkinson of ziekte van Huntington).
15. Geplande of lopende inname, ten tijde van de screening, met een bekend neurotoxisch middel (zie Bijlage 5) of een medicijn of supplement waarvan bekend is dat deze interactie heeft met fluconazol, posaconazol of TMP/SMX (zie Bijlage 6B, Bijlage 6C of Bijlage 6D, respectievelijk).
16. Bekende overgevoeligheid voor Rezafungine voor Injectie, een echinocandine, fluconazol, posaconazol, een ander antimycoticum op azolbasis, of voor een van de hulpstoffen ervan.
17. Bekende overgevoeligheid voor, of niet kunnen krijgen van TMP/SMX of een van de bestanddelen ervan.
18. Recent gebruik van een experimenteel geneesmiddel binnen 28 dagen voor de eerste toediening van profylactisch onderzoeksgeneesmiddel of aanwezigheid van een experimenteel hulpmiddel ten tijde van de screening.
19. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
20. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
21. De hoofdonderzoeker (Principal Investigator; PI) bepaalt dat de patiënt niet mag deelnemen aan het onderzoek.
22. Patiënten bij wie opvolging gedurende 90 dagen na ontvangst van BMT onwaarschijnlijk wordt geacht om logistieke redenen (bijv. afstand van het transplantatiecentrum).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rezafungin for Injection
Generieke naam:	Rezafungin for Injection

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-004981-85-NL
CCMO	NL68463.091.19