

Een voor de arbiter geblindeerd, gerandomiseerd fase III-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met olorofim versus behandeling met AmBisome® gevolgd door de standaardzorg (SZ) bij patiënten met invasieve schimmelziekte (ISZ) veroorzaakt door de Aspergillus-soort

Gepubliceerd: 29-09-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513030-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om ACM op dag 42 na behandeling met olorofim te vergelijken met behandeling met AmBisome® gevolgd door SOC in de intent-to-treat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Schimmelinfectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56006

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

F901318/0041

OASIS

Olorofim in onderzoek naar infectie met Aspergillus

Aandoening

- Schimmelinfectieziekten

Synoniemen aandoening

invasieve schimmelinfecties door Aspergillus-soorten, schimmelinfecties op andere plaatsen dan huid of slijmvliezen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F2G Ltd.

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aspergillus, F901318, invasieve schimmelinfecties, Olorofim

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Sterftecijfer door alle oorzaken op dag 42 in de ITT-populatie

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijk de behandelingseffecten met olorofim versus AmBisome®, gevolgd door SOC op door DRC beoordeelde beoordeling van de algehele uitkomst bij patiënten met IA op dag 42, 84 en EOT.
- Vergelijk de behandelingseffecten met olorofim versus behandeling met AmBisome® gevolgd door SOC op:
 - Door de onderzoeker beoordeelde algehele respons op dag 14, 28, 42, 84, EOT en FU
 - Galactomannan-index op dag 14, 28, 42, 84, EOT, FU
 - Sterfte door alle oorzaken op dag 84
 - Overlevingstijd

- Toeschrijving door het Data Review Committee van sterfte aan IA op dag 42 en

84

- Diagnose van een secundaire schimmelinfectie op elk moment via EOT

- Kwaliteit van leven zoals gemeten door de 5 niveau 5 dimensie (EQ-5D-5L) bij

baseline, dag 14 en EOT

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling met olorofim te

beoordelen in vergelijking met AmBisome®, gevolgd door SOC tot dag 84 en

FU-bezoeken

- Om gegevens over systemische blootstelling aan olorofiem te verzamelen voor

PK-modellering van populaties en om gegevens over systemische blootstelling aan

H26C-metabolieten in bepaalde geografische regio's te verzamelen

- Om gezondheidsvariabelen te verzamelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Invasieve schimmelinfecties (IA) als gevolg van resistente schimmels veroorzaken een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit wanneer ze niet worden behandeld of wanneer de beschikbare therapie niet werkt, vooral bij patiënten met een verminderde immunofunctie. Invasieve aspergillose bij immuungecompromitteerde patiënten is een verwoestende ziekte met een sterftecijfer dat zonder effectieve therapie de 100% benadert. Tijdige behandeling van IA met een doeltreffend, modern geneesmiddel kan de mortaliteit terugdringen tot ongeveer 20% na 6 weken. Wanneer IA resistent is of wordt tegen de azool-antischimmelmiddelen, ligt het sterftecijfer tussen 50% en 100%, een sterftecijfer dat in de buurt komt van het sterftecijfer van onbehandelde infecties. Het ontstaan van resistentie bedreigt het toekomstig gebruik van azolen en maakt duidelijk dat er dringend behoefte is aan nieuwe en doeltreffende antischimmelmiddelen.

Naast het ontstaan van resistentie, worden de momenteel beschikbare klassen van antischimmelbehandelingen beperkt door doseringsvormen, geneesmiddelinteracties en significante bijwerkingen.

Op basis van het niet-klinische werkzaamheidsprofiel en de voorlopige resultaten van een lopend fase IIb-onderzoek, kan olorofim een effectieve behandeling bieden voor patiënten met IA. Het huidige onderzoek is opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van olorofim te vergelijken met die van AmBisome®, gevolgd door hiërarchische standaardzorg (SOC, standard of care) op basis van richtlijnen bij patiënten met IA bij wie de infectie refractair is voor of ongeschikt is voor azooltherapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513030-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om ACM op dag 42 na behandeling met olorofim te vergelijken met behandeling met AmBisome® gevolgd door SOC in de intent-to-treat (ITT)-populatie van patiënten met IFD veroorzaakt door bewezen IA op welke plaats dan ook of waarschijnlijke ziekte van de lagere luchtwegen (LRTD) Aspergillus soort.

Onderzoeksopzet

Een voor de arbiter geblindeerd, gerandomiseerd fase III-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met olorofim versus behandeling met AmBisome® gevolgd door de standaardzorg (SZ) bij patiënten met invasieve schimmelziekte (ISZ) veroorzaakt door de Aspergillus-soort

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar olorofim versus AmBisome®. Olorofim: Behandeling: orale inname van 30 mg omhulde tabletten startdosis: 150 mg (5 tabletten) tweemaal ingenomen gedurende 1 dag onderhoudsdosering: 90 mg (3 tabletten), tweemaal per dag ingenomen gedurende maximaal 12 weken Zowel de start- als onderhoudsdoses worden om de 12 uur ingenomen De maximale dosis is 150 mg (5 tabletten) om de 12 uur in te nemen AmBisome®: Behandeling: intraveneus, 3 mg AmBisome® per kilogram lichaamsgewicht eenmaal per dag gedurende minimaal 10 dagen

Inschatting van belasting en risico

De duur van de deelname van proefpersonen aan deze studie hangt af van of en hoe snel de infectie reageert op de medicatie die in deze studie wordt gegeven. De maximale duur van deelname is naar verwachting circa 18 weken. De proefpersonen krijgen tijdens het onderzoek maximaal 18 studiebezoeken. Als de infectie tijdens de behandelperiode verdwijnt, zal de deelname van de proefpersoon korter zijn en zijn er minder studiebezoeken. Een bezoek duurt maximaal 6 uur.

De deelnemers zullen vaker dan normaal naar het ziekenhuis moeten komen en aanvullende testen moeten ondergaan. Deze omvatten lichamelijk onderzoek, röntgen-/CT-/MRI-beeldvorming, oogonderzoek, ECG's, zwangerschapstesten, urineonderzoek en bloedonderzoek. Verzamelen van een klein stukje van het geïnfecteerde gebied of vocht uit het geïnfecteerde gebied om te bepalen welke schimmel uw infectie veroorzaakt. Mogelijk zal er een bronchoscopische beoordeling zijn als de infectie in de longen zit. Er wordt aan de deelnemers gevraagd om vragenlijsten in te vullen en een innamedagboek van medicatie bij te houden. Deelnemers moeten een zwangerschap voorkomen. Deelnemers moeten voorzichtig zijn tijdens het autorijden of het gebruik van machines (vanwege het risico op duizeligheid). Deelnemers die akkoord gaan met deelname aan het ECG-subonderzoek, worden gevraagd om op bepaalde momenten tijdens het hoofdonderzoek een Holter-monitor te dragen.

Risico op bijwerkingen. De volgende bijwerkingen werden gemeld door enkele gezonde deelnemers die het onderzoeksmiddel tijdens de onderzoeken als meerdere orale doses kregen: duizeligheid, misselijkheid of zich ziek voelen, verhoogde leverenzymen, rugpijn, keelirritatie of -pijn, diarree, infectie van de bovenste luchtwegen, droge huid, wazig zien, buikpijn of een opgeblazen gevoel, obstipatie, droge lippen, braken of ziek zijn, pijn op de borst, symptomen van griep, blauwe plekken, pijn bij het plassen, uitslag, pijn in armen of benen, vermoeidheid, verstopte neus. Daarnaast is er het risico dat samenhangt met blootstelling aan röntgenstralen.

Bijwerkingen van AmBisome®

Laag gehalte aan magnesium, calcium of natrium in het bloed, wat leidt tot vermoeidheid, verwardheid, spierzwakte of krampen, Hoge bloedsuikerspiegel, Hoofdpijn, Hartslag sneller dan normaal, Verwijding van de bloedvaten, met als gevolg lage bloeddruk en blozen, Kortademigheid, Diarree, Maagpijn, Huiduitslag, Pijn op de borst, Rugpijn, Afwijkende resultaten voor lever- of nierfunctie die aan het licht komen door bloed- of urineonderzoek

Op basis van het niet-klinische werkzaamheidsprofiel en de voorlopige resultaten van een lopend fase IIb-onderzoek, kan olorofim een effectieve behandeling bieden voor patiënten met IA.

Contactpersonen

Publiek

F2G Ltd.

Lankro Way -
Eccles, Manchester M30 0LX

GB

Wetenschappelijk

F2G Ltd.

Lankro Way -
Eccles, Manchester M30 0LX
GB

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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van ≥ 18 jaar en met een gewicht van ≥ 30 kg, [*] of Patiënten die niet kunnen schrijven en/of lezen, maar die de mondelinge informatie van de onderzoeker volledig begrijpen.
 2. Patiënten met bewezen IA op welke locatie dan ook of waarschijnlijke LRTD IA per EORTC/MSG 2019-criteria zoals aangepast voor dit onderzoek (zie bijlage 2) en waarbij de duur van de specifieke therapie voor deze episode van IA ≤ 28 dagen was. Met het oog op deze opname omvat de duur van de specifieke therapie elke vorm-actieve therapie die voor deze episode van IA wordt gegeven, ongeacht of deze vervolgens potentieel effectief wordt geacht of niet.
 3. Patiënten die behandeling nodig hebben met een ander antischimmelmiddel dan een schimmelactief azol en die ≤ 96 uur potentieel effectieve eerdere behandeling hebben gehad. Potentieel effectieve voorafgaande therapie omvat elk middel waarvoor de infecterende stam van Aspergillus waarschijnlijk gevoelig is. Er zijn geen uitsluitingen of beperkingen op dergelijke middelen (AmBisome® is bijvoorbeeld toegestaan) behalve de duur ervan.
- Patiënten moeten aan ten minste één van deze criteria voldoen:

- a) Bewezen of vermoede azolresistentie bij patiënten die ≤ 96 uur potentieel effectieve eerdere behandeling hebben gehad [*]
 - b) Doorbraakinfectie bij profylaxe met triazool: patiënten die enige tijd profylaxe hebben gehad voorafgaand aan de doorbraak, maar ≤ 96 uur potentieel effectieve voorafgaande behandeling.
 - c) Elke andere medische reden dat een azol niet geschikt is voor de patiënt bij de screening. In alle gevallen moeten patiënten ≤ 96 uur potentieel effectieve voorafgaande behandeling hebben gehad (potentieel voor geneesmiddelinteractie, voorgeschiedenis van azoolintolerantie)
 - d) Invasieve aspergillose die ongevoelig is voor behandeling met triazool bij patiënten die ≤ 28 dagen eerdere behandeling hebben gehad en waarbij refractaire IA werd gedefinieerd volgens een rapport van een internationale expertmeeting
4. AmBisome® is een passende therapie voor de patiënt.
- a) Om twijfel te voorkomen: eerdere therapie met een amfotericine B (bijv. AmBisome® of iets anders) is geen uitsluiting, op voorwaarde dat een dergelijke eerdere therapie de regels voor maximale duur van potentieel effectieve eerdere therapie, besproken als onderdeel van inclusiecriteria 3, niet overschrijdt .
5. Vermogen en bereidheid om het protocol na te leven.
6. Vrouwelijke patiënten mogen geen borstvoeding geven en mogen geen risico lopen op zwangerschap [*]
7. Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zich ofwel geheel onthouden van geslachtsgemeenschap, ofwel een zeer effectief anticonceptiemiddel gebruiken.
- Voor meer details verwijzen wij u naar het protocol.
- a) Om twijfel te voorkomen: eerdere therapie met een amfotericine B (bijv. AmBisome® of iets anders) is geen uitsluiting, op voorwaarde dat een dergelijke eerdere therapie de regels voor maximale duur van potentieel effectieve eerdere therapie, besproken als onderdeel van inclusiecriteria 3, niet overschrijdt .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- 2. Bekende voorgeschiedenis van allergie, overgevoeligheid of een ernstige reactie op een bestanddeel van het onderzoeksgeneesmiddel (olorofim of AmBisome®).
- 3. Patiënten met uitsluitend chronische aspergillose, aspergilloom of allergische bronchopulmonale aspergillose.
- 4. Vermoedelijke mucormycose (zygomycose). Bewijs voor de aanwezigheid van niet-gevoelige draadschimmels voor olorofiem, zoals Mucorales, moet dringend worden opgevolgd. Verhoogde waakzaamheid voor de mogelijkheid van mucormycose (zygomycose) is vereist voor vermoedelijke IA met negatieve baseline-GM.
- 5. Patiënten met een bekende actieve tweede schimmelinfectie van welk type dan ook, anders dan candidiasis, die worden behandeld met fluconazol.

6. De vereiste voor doorlopend gebruik van echinocandine als Candida-profylaxe (om twijfel te voorkomen: eerder gebruik van een echinocandine is toegestaan; als voortdurende profylaxe voor Candida nodig is, moet fluconazol een aanvaardbare keuze zijn [zie paragraaf 5.8.4.1, bespreking van gelijktijdige antischimmelmiddelen]).
7. Microbiologische bevindingen (bijvoorbeeld bacteriologisch, virologisch) of andere potentiële aandoeningen die tijdelijk gerelateerd zijn en een andere etiologie voor de klinische kenmerken suggereren.
8. Patiënten met een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) die momenteel geen antiretrovirale therapie krijgen. Patiënten met een HIV-infectie die antiretrovirale therapie krijgen, kunnen aan het onderzoek deelnemen. In gevallen waarin de HIV-infectie voor het eerst wordt gediagnosticeerd op hetzelfde moment als de invasieve schimmelinfectie en de antiretrovirale therapie wordt gestart op het moment van inschrijving, komen dergelijke patiënten in aanmerking voor inschrijving.
9. Elke bekende of vermoedelijke aandoening van de patiënt die de naleving van de protocolvereisten in gevaar kan brengen of de nauwkeurige meting van de werkzaamheid kan belemmeren (bijv. neutropenie waarvan niet wordt verwacht dat deze zal verdwijnen, patiënten met een ongecontroleerde maligniteit die behandelingsresistent zijn en alleen palliatieve therapie krijgen).
10. met een bijkomende medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar bijkomend risico voor de patiënt kan vormen als hij/zij aan het onderzoek deelneemt.
11. Patiënten die eerder deelnamen aan een onderzoek met olorofim/F901318.
12. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel in een klinische proef binnen de 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, behalve voor ongeblindeerde protocollen (bijv. open-label oncologische regimevariaties of biologische onderzoeken). Voordat patiënten worden ingeschreven die aan andere open-label onderzoeken deelnemen, is het de verantwoordelijkheid van de locatie om ervoor te zorgen dat de onderzoekscriteria voor dat onderzoek deelname aan dit onderzoek mogelijk maken.
13. Patiënten die een behandeling krijgen die beperkt is tot ondersteunende zorg vanwege de voorspelde korte overlevingstijd.
14. Patiënten met een baseline-verlenging van Fridericia's Correction Formula (QTcF) ≥ 500 msec, of met een hoog risico op QT/QTc-verlenging.
15. Bewijs van leverdisfunctie met een van de volgende abnormale laboratoriumparameters bij screening (om twijfel te voorkomen: ontvangers van een levertransplantaat kunnen worden ingeschreven als hun laboratoriumparameters niet aan de uitsluitingen voldoen):
 - a) Totaal bilirubine $\geq 2 \times$ bovengrens van het normale bereik (ULN)
 - b) Alaninetransaminase of aspartaattransaminase (ASAT) $\geq 3 \times$ ULN
 - c) Patiënten met bekende cirrose of chronisch leverfalen (ongeacht ALT/AST/totaal bilirub)
16. Verboden gelijktijdige medicatie: gelijktijdige toediening van remmers van humaan DHODH (teriflunomide en leflunomide) is verboden. Er zijn momenteel geen andere absoluut verboden gelijktijdige medicijnen of vaccins, maar er zijn medicijnen met potentieel significante DDI's, en het beheer van mogelijke

interacties moet worden overwogen vóór deelname aan het onderzoek.
17. Aanvullende uitsluitingscriteria vereist door lokale regelgevende instanties.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-07-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AmBisome
Generieke naam:	Amphotericin B
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Olorofim

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
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
CTIS	CTIS2024-513030-38-00
EudraCT	EUCTR2021-000386-32-NL
CCMO	NL78860.091.21