

Een gerandomiseerde fase 3-studie om de veiligheid en antivirale activiteit van Remdesivir (GS-5734*) te evalueren bij deelnemers met ernstige COVID-19

Gepubliceerd: 20-03-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel van deze studie is als volgt: - De werkzaamheid van 2 remdesivir (RDV)-regimes evalueren met betrekking tot klinische status geëvalueerd met een 7-punts ordinale schaal op dag 14. Het secundaire doel van deze studie is als volgt: -...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49233

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Remdesivir bij deelnemers met ernstige COVID-19

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

COVID-19; Corona

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antiviraal, COVID-19, Remdesivir, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische status beoordeeld door een 7-punts ordinale schaal op Dag 14.

Secundaire uitkomstmaten

Het percentage deelnemers met tijdens de behandeling optredende bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In december 2019 ontstond een reeks gevallen van longontsteking met onbekende oorzaak in Wuhan, Hubei, China. Sequencing-analyse van de luchtwegmonsters van de patiënten wees op een nieuw coronavirus (CoV), dat COVID-19 werd genoemd. Op 23 februari 2020 zijn er meer dan 78.000 bevestigde gevallen geïdentificeerd in Wuhan, andere provincies in China en in meerdere landen buiten China {World Health Organization (WHO) 2020}.

Er zijn meer dan 2400 sterfgevallen die verband houden met COVID-19 gemeld, waardoor COVID-19 een ernstige gezondheidsnoodsituatie is geworden. Antivirale middelen die worden beoordeeld als mogelijke behandelingen voor COVID-19 zijn onder meer lopinavir/ritonavir (LPV / RTV; gebruikt bij de behandeling van HIV-infectie) en remdesivir (RDV, GS-5734*). In een onderzoek naar Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) werd een significante vermindering van het acute respiratory distress syndrome/mortaliteit waargenomen bij 41 patiënten die werden behandeld met de combinatie van LPV/RTV, vergeleken met 111 patiënten die monotherapie kregen met ribavirine (2,4% versus 28,8%, $p = 0,001$). Het gebruik van historische controlegegevens maakt echter geen betrouwbare schatting van de werkzaamheid mogelijk. Bovendien heeft LPV / RTV meerdere bekende bijwerkingen zoals een verlengd QT-interval, ernstige gastro-intestinale reacties, abnormale bloedglucose, pancreatitis, leverinsufficiëntie en verhoogde bloedlipiden. Het heeft meerdere interacties van geneesmiddel tot geneesmiddel met veel veelgebruikte geneesmiddelen in de klinische praktijk; de klinische veiligheid is dus niet bepaald. Remdesivir vertoont krachtige in vitro activiteit tegen het humaan pathogene CoVs Middle East Respiratory Syndrome (MERS) -CoV en SARS-CoV in meerdere relevante menselijke celtypes. In een muismodel van MERS-CoV-infectie verbeterden zowel

profylactische als therapeutische RDV de longfunctie significant en verminderden de virale longlasten en ernstige longpathologie vergeleken met placebo controle. Profylactisch LPV / RTV + interferon- β (LPV / RTV-IFN β) daarentegen verlaagde de virale belasting licht zonder andere ziekteparameters te beïnvloeden. Therapeutisch LPV / RTV-IFN β verbetert de longfunctie, maar verminderde de virusreproductie of ernstige longpathologie niet {Sheahan 2020}.

De evaluatie van de veiligheid en potentiële werkzaamheid van RDV bij mensen met COVID-19 is dringend nodig.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is als volgt:

- De werkzaamheid van 2 remdesivir (RDV)-regimes evalueren met betrekking tot klinische status geëvalueerd met een 7-punts ordinale schaal op dag 14.

Het secundaire doel van deze studie is als volgt:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van RDV te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase 3 studie van RDV-therapie bij volwassen deelnemers met ernstige COVID-19. De studie wordt uitgevoerd in twee delen. In deel A, worden ongeveer 400 deelnemers die aan alle deelnamecriteria voldoen, in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd in een van de volgende behandelgroepen:

- Behandelingsgroep 1: voortgezette standaardbehandelingstherapie samen met IV RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4 en 5
- Behandelingsgroep 2: voortgezette standaardbehandelingstherapie samen met IV RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 en 10

In deel B, zullen deelnemers die aan de beademing liggen worden geïncludeerd en nadat deel A is afgerond, alle extra deelnemers. In deel B zullen ongeveer 2000 additionele deelnemers worden geïncludeerd die aan alle deelnamecriteria voldoen, die afhankelijk van of ze aan de beademing liggen bij inclusie het volgende ontvangen:

- Mechanisch geventileerde groep: voortgezette standaardbehandelingstherapie samen met IV RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 en 10
- Verlengings behandelgroep: voortgezette standaardbehandelingstherapie samen met IV RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 en 10

Inclusie in de mechanisch geventileerde groep wordt beperkt tot ongeveer 500 deelnemers.

Als het 5-dagen schema van behandelgroep 1 uit deel A wordt geselecteerd voor deel B dat worden alle deelnemers in de verlengingsgroep en nieuwe deelnemers overgezet naar een behandeling van totaal 5 dagen. De toetsende commissie en de bevoegde instantie worden geïnformeerd. Deelnemers in deel A vormen de primaire werkzaamheidspopulatie. De data van deelnemers uit deel B wordt beschrijvend gerapporteerd aan het einde van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Remdesivir Behandelingsgroep 1: voortgezette standaardbehandelingstherapie samen met IV RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4 en 5 Behandelingsgroep 2: voortgezette standaardbehandelingstherapie samen met IV RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 en 10

Inschatting van belasting en risico

Een relevant specifiek risico voor deelnemers in dit onderzoek is de kans op voorbijgaande, graad * 2, tijdens de behandeling optredende verhogingen van alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST), die werden waargenomen na meerdere dagelijkse RDV-toedieningen in onderzoeken GS-US-399-1954 en GS-US-399-5505.

Tot dusver zijn er bij humane studies geen ernstige bijwerkingen (SAE's) voorgekomen bij gezonde personen die ten minste 1 dosis RDV hebben gekregen. Remdesivir is getest bij gezonde vrijwilligers als een eenmalige oplopende dosis over een dosisbereik van 3 tot 225 mg en in een onderzoek met meerdere doses van 150 mg gedurende 14 dagen en met een oplaaddosis van 200 mg gevolgd door 100 mg voor een totaal van 10 dagen. In niet-klinische dierstudies waren de bevindingen op het gebied van toxiciteit consistent met dosisafhankelijk en reversibel nierletsel en -disfunctie. De klinische betekenis van de nefrotoxiciteit die bij diersoorten wordt opgemerkt, is onbekend. De etiologie van omkeerbaar nierletsel waargenomen bij ratten komt overeen met het vermogen van renale organische aniontransporteurs (OAT's) van ratten, maar niet menselijke OAT's, om efficiënt te interageren met bloedmetabolieten van RDV , met name GS-704277. Dit effect kan leiden tot een verhoudingsgewijs hogere intracellulaire accumulatie van metabolieten van geneesmiddelen in niertubuli, wat leidt tot nierbeschadiging.

De oplaaddosis van 200 mg met 8 g sulfobutylether *-cyclodextrine-natrium (SBECD) op dag 1 wordt gedurende 4 of 9 dagen elke dag gevolgd door 100 mg RDV met 4 g SBECD, wat binnen het bereik van dagelijkse SBECD-toediening valt. als veilig beschouwd bij mensen. Een totaal van 250 mg / kg / dag SBECD wordt door het Europees Geneesmiddelenbureau als veilig beschouwd en is daarom veilig voor alle volwassenen met een gewicht van meer dan 32 kg. De dosis van 100 mg bereid in 0,9% zoutoplossing zal hypertoonisch zijn in verhouding tot de osmolaliteit van het menselijk serum, maar zal het normale fysiologische osmolaire bereik

voor mensen benaderen. Het RDV-regime bestaande uit een oplaaddosis van 200 mg gevolgd door RDV 100 mg per dag gedurende maximaal 9 dagen zal naar verwachting geen veiligheidsrisico vormen voor deelnemers die aan dit onderzoek deelnemen.

Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over de interactie van RDV en andere onderzoeksmiddelen. Het gelijktijdig toedienen van RDV en andere anti-CoV-middelen voor onderzoek kan leiden tot antagonisme of synergie of kan geen effect hebben.

De risicobeperkende strategie voor deze studie omvat beperking van de studiepopulatie tot mensen zonder een voorgeschiedenis van significante nier- of leverziekte:

- Uitsluiting van deelnemers met ALT > 5 ULN
- Uitsluiting van deelnemers met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 50 ml/min
- Uitsluiting van gelijktijdige toediening van andere onderzoeksmiddelen tegen COVID-19 Serumchemiebeoordelingen, waaronder leverfunctietesten, zullen tijdens de onderzoeksperiode nauwlettend worden gevolgd.

Er zijn momenteel geen middelen voor onderzoek met bewezen klinische werkzaamheid of goedgekeurde behandelingen voor COVID-19. De tijdige evaluatie van een veilig en effectief antiviraal middel dat werkt door de virusreproductie direct en selectief te blokkeren en in het algemeen doeltreffend is tegen COVID-19, richt zich op een ernstige on vervulde medische behoefte. Gezien de informatie in dit protocol, wegen de algemene risico's voor deelnemers niet op tegen de mogelijke voordelen van experimentele RDV-therapie voor de behandeling van COVID-19. De baten-ricoverhouding voor deze studie wordt als positief beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers die aan deze studie mee kunnen doen moeten aan alle onderstaande inclusiecriteria voldoen:

- 1) Bereid en in staat zijn geschreven geïnformeerde toestemming, of met een wettelijke vertegenwoordiger die geïnformeerde toestemming kan geven, of geïncludeerd onder ICH E6(R2) 4.8.15 noodsituatie provisies, zoals noodzakelijk geacht door de onderzoeker (deelnemers * 12 en < 18 jaar) of instemming (deelnemers * 12 en < 18 jaar) te geven voordat studiehandelingen uitgevoerd worden. Voor deelnemers * 12 en < 18 jaar, een ouder of wettelijke voogd die bereid en in staat is geschreven geïnformeerde toestemming te geven voordat studiehandelingen uitgevoerd worden.
- 2) Leeftijd * 18 jaar (in alle centra), of leeftijd * 12 and < 18 jaar, gewicht * 40 kg (waar toegestaan door locale wetgeving en nationaal goedgekeurd door de centrale ethische commissie)
- 3) SARS-CoV-2 infectie bevestigd door PCRtest *4 dagen voor de randomisatie
- 4) Momenteel gehospitaliseerd
- 5) SpO2 *94% met standaard luchtcirculatie of met aanvullende zuurstof nodig bij screening
- 6) Radiografisch bewijs van longinfiltraten
- 7) Vruchtbare mannen en vrouwen die zich bezighouden met heteroseksuele geslachtsgemeenschap, moeten ermee instemmen de protocolspecifieke anticonceptiemethode(n) te gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers die aan één van de volgende uitsluitingscriteria voldoen, mogen niet aan deze studie deelnemen:

- 1) Deelname aan een ander klinisch onderzoek naar een experimentele behandeling voor COVID-19
- 2) Gelijktijdige behandeling met andere middelen met daadwerkelijke of mogelijke direct werkende antivirale activiteit tegen SARS-CoV-2 is verboden <24 uur voorafgaand aan de dosering van het onderzoeksmiddel
- 3) Bewijs van falen van meerdere organen
- 4) Mechanische geventileerd (inclusief V-V ECMO) * 5 dagen, of een andere tijdsduur V-A ECMO.
- 5) ALT of AST > 5UL
- 6) Creatinineklaring <50 ml/min berekend met de Cockcroft-Gault formule voor deelnemers * 18 jaar {Cockcroft 1976} en Schwartz formule voor deelnemers < 18 jaar.
- 7) Positieve zwangerschapstest
- 8) Vrouw die borstvoeding geeft
- 9) Bekende overgevoeligheid voor het studiemiddel, de metabolieten of de hulpstof voor de formulering

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-03-2020
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Remdesivir
Generieke naam: N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2020-00841-15-NL
CCMO	NL73428.058.20