

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

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

Het doel van deze studie is om remdesivir (RDV) te bieden aan deelnemers met matige COVID-19. Het primaire doel van deze studie is als volgt: - het evalueren van de werkzaamheid van 2 remdesivir (RDV) regimens vergeleken met standaardzorg (SOC), met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49717

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Remdesivir bij deelnemers met matige 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: Antivirale activiteit, COVID-19, Remdesivir, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is:

Klinische status zoals beoordeeld door een 7-punts ordinale schaal op Dag 11

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt van dit onderzoek is:

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 vastgesteld 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 ernstig noodgeval in de gezondheid 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 tussen geneesmiddelen en 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 celtypen. 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 dragers van voertuigcontroles. Profylactisch LPV / RTV + interferon-bèta (LPV / RTV-IFNb) daarentegen verlaagde de virale belasting licht zonder andere ziekteparameters te beïnvloeden. Therapeutisch LPV / RTV-IFNbim 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 doel van deze studie is om remdesivir (RDV) te bieden aan deelnemers met matige COVID-19. Het primaire doel van deze studie is als volgt:

- het evalueren van de werkzaamheid van 2 remdesivir (RDV) regimens vergeleken met standaardzorg (SOC), met betrekking tot klinische status zoals beoordeeld door middel van een 7-punts ordinale schaal op Dag 11

De secundaire doelstelling van deze studie is als volgt:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van RDV vergeleken met SOC

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, open-label, multi-center studie RDV-therapie in fase 3 bij volwassen deelnemers met matige COVID-19. De studie wordt uitgevoerd in twee delen. In deel A, worden ongeveer 600 deelnemers die aan alle deelnamecriteria voldoen, gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 in een van de volgende behandelgroepen:

Behandelingsgroep 1: voortgezette SOC-therapie samen met intraveneuze (IV) RDV 200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dagen 2, 3, 4 en 5; vervolg SOCtherapie 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
Behandelgroep 3: vervolg SOC therapie

Deel B gaat open voor inclusie als deel A is afgerond.

Part B will be enrolled after enrollment to Part A is complete. In deel B worden ongeveer 1000 additionele deelnemers geïncludeerd die aan alle deelnamecriteria voldoen en het volgende ontvangen:

-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

Als het 5-dagen schema van behandelgroep 1 uit deel A wordt geselecteerd voor deel B of als het 5-dagen schema geselecteerd is in een studie bij ernstige ziekte, 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

Behandelingsgroep 1: voortgezette SOC-therapie samen met IV RDV200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 2, 3, 4 en 5
Behandelingsgroep 2: voortgezette SOC-therapie samen met IV RDV200 mg op dag 1 gevolgd door IV RDV 100 mg op dag 1 Dag 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 en 10
Behandelingsgroep 3: voortgezette SOC-therapie

Inschatting van belasting en risico

Een relevant specifiek risico voor deelnemers in dit onderzoek is de mogelijkheid van voorbijgaande, graad ≤ 2 , tijdens de behandeling optredende verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT), die werden waargenomen na meerdere dagelijkse RDV-toedieningen in Studies 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 gedurende in totaal 10 dagen. In niet-klinische dierstudies waren de toxiciteitsbevindingen consistent met dosisafhankelijk en reversibel nierletsel en -disfunctie. De klinische betekenis van de nefrotoxiciteit die bij diersoorten wordt opgemerkt, is onbekend. De etiologie van reversibel nierletsel bij ratten is consistent met het vermogen van renale organische aniontransporters (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 β -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 valt van de dagelijkse SBECD-toediening die als veilig wordt beschouwd in 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 hypertoon zijn in verhouding tot de osmolaliteit van het serum van de mens, maar benadert het normale fysiologische osmolaire bereik voor mensen. 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 onderzoeksagenten. Het gelijktijdig toedienen van RDV en andere anti-CoV-middelen voor onderzoek kan leiden tot antagonismorsynergie of heeft geen effect.

De risicobeperkende strategie voor deze studie omvat beperking van de onderzoekspopulatie 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 SARS-CoV-2, is een ernstige on vervulde medische behoefte. Gezien de informatie in dit protocol, wegen de algemene risico's voor deelnemers niet op. door de potentiële voordelen van experimentele RDV-therapie voor de behandeling van COVID-19. De baten-risicoverhouding 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
Foster City CA 94404
US

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)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle van de volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek:

- 1) Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (deelnemers ≥ 18 jaar) of instemming (deelnemers ≥ 12 en <18 jaar, waar lokaal en nationaal goedgekeurd) voorafgaand aan het uitvoeren van studieprocedures. Voor deelnemers ≥ 12 en <18 jaar, dient een ouder of wettelijke voogd bereid en in staat te zijn om voorafgaand schriftelijke toestemming te geven om studieprocedures uit te voeren
- 2) Leeftijd ≥ 18 jaar (op alle locaties), of ≥ 12 en <18 jaar oud met een gewicht van ≥ 40 kg (waar toegestaan **volgens de lokale wetgeving en nationaal goedgekeurd en door de relevante IRB / CEC)
- 3) SARS-CoV-2-infectie bevestigd door PCR ≤ 4 dagen vóór randomisatie
- 4) Op dit moment opgenomen zijn in het ziekenhuis en medische zorg nodig hebben voor COVID-19
- 5) SpO₂ $> 94\%$ met standaardluchtcirculatie bij screening
- 6) Radiografisch bewijs van longinfiltraten

7) Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zich bezighouden met heteroseksuele geslachtsgemeenschap, moeten ermee instemmen om de protocolspecifieke anticonceptiemethode(n) te gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan één van de volgende uitsluitingscriteria voldoen, mogen niet aan deze studie meedoen:

- 1) Deelname aan enig ander klinisch onderzoek naar een experimentele behandeling voor COVID-19
- 2) Gelijktijdige behandeling of geplande gelijktijdige behandeling met andere middelen met daadwerkelijke of mogelijke direct werkende antivirale activiteit tegen SARS-CoV-2
- 3) Vereist mechanische ventilatie bij screening
- 4) ALT of AST > 5 ULN
n.b. als volgens lokale praktijk alleen ALT routinematig gemeten wordt, zal het exclusie criterium bepaald worden met alleen ALT
- 5) Creatinineklaring < 50 ml/min met behulp van de Cockcroft-Gault-formule voor deelnemers ≥ 18 jaar {Cockcroft 1976} en Schwartz Formule voor deelnemers < 18 jaar
- 6) Positieve zwangerschapstest
- 7) Vrouw die borstvoeding geeft
- 8) Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel, de metabolieten of de hulpstof

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-03-2020
Aantal proefpersonen:	40
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:	10-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2020
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	EUCTR2020-000842-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04292730
CCMO	NL73429.058.20