

EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA TER BEOORDELING VAN DE VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID VAN TOCILIZUMAB BIJ PATIËNTEN MET ERNSTIGE COVID-19 LONGONTSTEEKING

Gepubliceerd: 27-03-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Dit onderzoek beoordeelt de werkzaamheid, veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van tocilizumab (TCZ) in vergelijking met een overeenstemmende placebo in combinatie met de standaardzorg bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met ernstige...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50069

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WA42380

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

ademhalingsstoornis, onstekeking longen, Pneumonie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Overige ondersteuning: F. Hoffmann-La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, TOCILIZUMAB, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsdoelstelling

De primaire werkzaamheidsdoelstelling voor dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van TCZ in vergelijking met placebo, in combinatie met standaardzorg voor de behandeling van ernstige COVID-19 longontsteking op basis van het volgende eindpunt:

* Klinische status beoordeeld met behulp van een ordinale schaal met 7 categorieën op dag 28

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijd tot klinische verbetering
2. Tijd tot verbetering van ten minste 2 categorieën ten opzichte van baseline op een Ordinale schaal van 7 categorieën van klinische status
3. Incidentie van mechanische ventilatie
4. Ventilatorvrije dagen
5. Incidentie van verblijf op de intensive care (ICU)
6. Duur van ICU-verblijf
7. Tijd tot klinisch falen
8. Sterftecijfer

9. Tijd tot ontslag uit het ziekenhuis of "klaar voor ontslag"

10. Duur van aanvullende zuurstof.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Coronavirussen (CoV) zijn positieve keten RNA-virussen met een kroonachtige verschijningsvorm onder een elektronenmicroscopio wegens de aanwezigheid van spike-glycoproteïnen op de virusenvelop. Ze vormen een grote familie van virussen die ziekten veroorzaken, variërend van verkoudheid tot meer ernstige ziekten zoals Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) en Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV).

COVID-19, dat is de afkorting van "coronavirusziekte 2019," wordt veroorzaakt door een nieuwe coronavirusstam die niet eerder werd vastgesteld bij mensen en kreeg op 11 februari 2020 een nieuwe naam van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Een epidemie van gevallen met onverklaarde lagere luchtweginfecties werd eerst gedetecteerd in Wuhan, de grootste stad in de Chinese provincie Hubei, en werd op 31 december 2019 gemeld aan het nationale kantoor van de WHO in China. Op 11 maart 2020 heeft de WHO een pandemie uitgeroepen.

Volgens de WHO werden op 17 maart 2020 meer dan 179.000 gevallen van COVID-19 gemeld in meer dan 100 landen wereldwijd, met meer dan 7400 doden. Tot ongeveer 20% van geïnfecteerde patiënten hadden last van complicaties in verband met een ernstige vorm van interstitiële pneumonie, die zich kan ontwikkelen tot acute respiratory distress syndroom (ARDS) en/of multi-orgaanfalen (MOF) en overlijden.

Tot op heden is er geen vaccin en geen specifiek antiviraal geneesmiddel waarvan is aangetoond dat het effectief is bij het voorkomen of behandelen van COVID-19. De meeste patiënten met milde ziekte herstellen met symptomatische behandeling en ondersteunende zorg. Patiënten met een ernstigere ziekte moeten echter in het ziekenhuis worden opgenomen (WHO 2020).

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek beoordeelt de werkzaamheid, veiligheid, farmacodynamiek en farmacokinetiek van tocilizumab (TCZ) in vergelijking met een overeenstemmende placebo in combinatie met de standaardzorg bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met ernstige COVID-19 longontsteking. Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten van het onderzoek worden hieronder uiteengezet.

Onderzoeksopzet

Overzicht van de opzet van onderzoek

3 - EEN GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK IN MEERDERE CENT ...
6-05-2025

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase III-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van TCZ in combinatie met standaardzorg in vergelijking met overeenstemmende placebo in combinatie met standaardzorg bij in het ziekenhuis opgenomen volwassen patiënten met ernstige COVID-19 longontsteking. De sponsor wil ongeveer 330 patiënten inschrijven bij wie de diagnose van COVID-19 longontsteking is gesteld en die voldoen aan de deelnamecriteria in centra wereldwijd.

Patiënten moeten ten minste 18 jaar oud zijn met bevestigde COVID-19 infectie volgens WHO-criteria, waaronder een positieve PCR van gelijk welk monster (bijv. respiratoir, bloed, urine, ontlasting, ander lichaamsvocht). Op het moment van inschrijving moeten patiënten een $SpO_2 \geq 93\%$ of $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg hebben ondanks dat ze standaardzorg ontvangen, waaronder antivirale behandeling, lage dosis steroïden en ondersteunende zorg.

Patiënten bij wie, naar het oordeel van de behandelend arts, progressie tot overlijden nabij is en onvermijdelijk is binnen de komende 24 uur, ongeacht het verstrekken van behandelingen, worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Patiënten met actieve tuberculose (tb) of vermoede actieve bacteriële, schimmel-, virale of andere infectie (naast COVID-19) worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

De patiënten worden zo snel mogelijk na de screening gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om een geblindeerde behandeling te ontvangen van ofwel TCZ of een overeenstemmende placebo. De onderzoeksbehandeling moet worden toegediend in combinatie met standaardzorg. De randomisatie zal gestratificeerd worden per geografische regio (Noord-Amerika, Europa, en overige) en mechanische ventilatie (ja, nee).

Patiënten die zijn toegewezen aan de TCZ-groep, krijgen één infuus van TCZ 8 mg/kg, met een maximale dosis van 800 mg, en patiënten die zijn toegewezen aan de placebogroep krijgen één infuus met placebo, beide in aanvulling op standaardzorg.

Voor beide groepen geldt dat als de klinische tekenen of symptomen verergeren of niet verbeteren (weerspiegeld door aanhoudende koorts of verergering van ten minste één categorie op de ordinale schaal van de 7 categorieën van klinische status), één extra infuus van geblindeerde behandeling van TCZ of placebo kan worden toegediend 8-12 uur na het eerste infuus.

Patiënten die niet voldoen aan de criteria voor deelname aan dit onderzoek (screenfalen) kunnen naar goeddunken van de onderzoeker in aanmerking komen voor één herscreeningsmogelijkheid (in totaal 2 maal screening per deelnemer). Patiënten zijn niet verplicht om het toestemmingsformulier opnieuw te ondertekenen als ze binnen 7 dagen na ondertekening van het toestemmingsformulier opnieuw worden gescreend.

De uit te voeren onderzoeksbeoordelingen omvatten het volgende: lichamelijk onderzoek, vitale functies, zuurstofverzadiging, beoordeling van bewustzijn, aanwezigheid en afwezigheid van ademhalingsondersteuning, bijwerkingen, gelijktijdige behandelingen, klinisch laboratoriumonderzoek en nasofaryngeale uitstrijkjes.

Na dag 28

De patiënten worden opgevolgd gedurende een totaal van 60 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Voor patiënten die worden ontslagen tussen dag 28 en voltooiing van het onderzoek, kunnen bezoeken telefonisch worden afgelegd.

Tijdens het onderzoek wordt standaard ondersteunende zorg gegeven volgens klinische praktijk.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die zijn toegewezen aan de TCZ-groep, krijgen één infuus van TCZ 8 mg/kg, met een maximale dosis van 800 mg, en patiënten die zijn toegewezen aan de placebogroep krijgen één infuus met placebo, beide in aanvulling op standaardzorg. Voor beide groepen geldt dat als de klinische tekenen of symptomen verergeren of niet verbeteren (weerspiegeld door aanhoudende koorts of verergering van ten minste één categorie op de ordinale schaal van de 7 categorieën van klinische status), één extra infuus van geblindeerde behandeling van TCZ of placebo kan worden toegediend 8-12 uur na het eerste infuus.

Inschatting van belasting en risico

- We zullen een lichamelijk onderzoek uitvoeren - op 1 tijdstip
- We meten vitale functies - op 33 tijdstippen
- We zullen een elektrocardiogram (ECG) uitvoeren - op 1 tijdstip
- Op de screeningsdag voeren we een zwangerschapstest uit
- We zullen bloed verzamelen - op 36 tijdpunten, 4,5-39 ml buizen tegelijk. Dit is om uw reactie op het onderzoeksmedicijn te controleren en ook om de hoeveelheid onderzoeksmedicijn in uw lichaam te meten en hoe uw lichaam het afbreekt
- We zullen een thoraxfoto maken met een maximum van 7 tijdpunten. CT-scans kunnen worden uitgevoerd als alternatief voor de thoraxfoto
- We geven één of twee infusies met onderzoeksmedicijn of placebo

Contactpersonen

Publiek

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

Wetenschappelijk

F. Hoffmann-La Roche Ltd

Grenzacherstrasse 124
Basel CH-4070
CH

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)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- In het ziekenhuis opgenomen met COVID-19-longontsteking bevestigd door een positieve PCR van een monster (bijv. ademhaling, bloed, urine, ontlasting, ander lichaamsvocht) en aangetoond door thoraxfoto of CT-scan
- $SpO_2 \leq 93\%$ of $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende ernstige allergische reacties op TCZ of andere monoklonale antilichamen
- Actieve TB-infectie
- Vermoedelijke actieve bacteriële, schimmel-, virale of andere infectie (naast

COVID-19)

- Naar de mening van de onderzoeker is progressie naar de dood op handen en onvermijdelijk binnen de komende 24 uur, ongeacht het aanbieden van behandelingen
- De afgelopen 3 maanden orale anti-afstoting of immunomodulerende geneesmiddelen (inclusief tocilizumab) hebben gekregen
- Zwangere of zogende vrouwen
- Deelnemen aan andere klinische onderzoeken met geneesmiddelen (met mogelijke uitzondering van antivirale onderzoeken)
- ANC <1000 / mm³

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-04-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RoActemra
Generieke naam:	Tocilizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2020

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2020-001154-22-NL

NCT04320615

NL73503.056.20