

Een fase 2a open-label, niet-vergelijkende, eenmalige dosisescalatiestudie om de dynamiek van de virale klaring, de farmacokinetiek en de verdraagbaarheid van ensovibep te evalueren bij patiënten met symptomatische COVID-19-ziekte

Gepubliceerd: 02-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primair* Het karakteriseren van de dynamiek van virale klaring (inclusief virale culturen, qPCR) na toediening van ensovibep* De farmacokinetiek van serum van twee enkelvoudige i.v. doseringen van ensovibep bij patiënten met symptomatische COVID-19...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50810

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Virale klaring, PK en verdraagbaarheid van ensovibep bij COVID-19 patiënten

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Molecular Partners AG

Overige ondersteuning: Molecular Partners AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, Farmacokinetiek, SARS-CoV-2, Verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Veranderingen van baseline tot elk meetpunt in virale belasting
(kwantitatieve PCR) en virale culturen, volgens beoordelingsschema
- * Duur in dagen tot PCR-negativiteit
- * Meting van ensovibep in serum en beoordeling PK-parameters (inclusief C_{max}, T_{1/2}, T_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last}, CL, V_{ss})

Secundaire uitkomstmaten

- * Veranderingen in de beoordeling van 14 algemene COVID-19-gerelateerde symptomen score volgens het beoordelingsschema
- * Tijdens de studie bij elk studiebezoek optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S) AE's) tijdens de behandeling
- * Bijwerkingen van speciaal belang (AESI's)
- * Infusiegerelateerde reacties (IRR's)
- * Gelijktijdige medicatie tijdens het onderzoek bij elk studiebezoek
- * Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg), ademhalingsnelheid, temperatuur (°C) en zuurstofsaturatie (%)) volgens het beoordelingsschema

- * Klinische laboratoriumtesten (hematologie en bloedchemie) volgens het beoordelingsschema
- * Lichamelijke onderzoeken (symptoomgericht) bij elk studiebezoek
- * Beoordeling van de lokale verdraagbaarheid op de injectieplaats (Visual Infusion Phlebitis-score)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ensovibep (MP0420) is een multi-DARPin®-molecuul dat is ontworpen om specifiek te binden aan de receptorbindende domeinen van SARS-CoV-2 coronavirus-spike-eiwit en zo de binding van het virus aan de receptoren te blokkeren die door het virus worden gebruikt om binnen te komen en menselijke cellen infecteren. Op basis van preklinisch bewijs wordt verwacht dat ensovibep een potente anti-SARS-CoV-2-werkzaamheid en een aantrekkelijk veiligheidsprofiel heeft. De eerste beoordeling van de veiligheid en farmacokinetiek van ensovibep (toegediend als infusie van 60 minuten) wordt uitgevoerd in studie MP0420-CP101, een dosisverhogingsstudie bij gezonde vrijwilligers, waarin doses van 3, 9 en 20 mg/kg worden onderzocht.

De huidige studie zal de dynamiek van virale klaring, PK en het verdraagbaarheidsprofiel van twee vlakke doses (225 en 600 mg, ongeveer overeenkomend met 3 mg/kg en 8 mg/kg bij een patiënt van 75 kg) van ensovibep beoordelen bij patiënten met symptomatische milde COVID-19-ziekte in een goed gecontroleerde omgeving. Virale culturen en kwantitatieve PCR (qPCR) zullen worden beoordeeld om de aanwezigheid van besmettelijk virus te bepalen versus het tijdsverloop van de afname van de virale belasting zoals gemeten met qPCR. Dit zal helpen om de interpretatie van qPCR in volgende studies bij patiënten te begeleiden. Bovendien zal deze fase 2a-studie dezelfde virologische en klinische uitkomstparameters beoordelen als voorzien voor grote studies in een vergelijkbare ambulante populatie. Door een open-label ontwerp zal het een snel bewustzijn mogelijk maken van eventuele behoeften voor het aanpassen van deze beoordelingen (viraal en klinisch, inclusief vragenlijsten over symptomen), indien van toepassing voor toekomstige patiëntenstudies.

Doel van het onderzoek

Primair

- * Het karakteriseren van de dynamiek van virale klaring (inclusief virale

culturen, qPCR) na toediening van ensovibep

* De farmacokinetiek van serum van twee enkelvoudige i.v. doseringen van ensovibep bij patiënten met symptomatische COVID-19-ziekte evalueren

Secundair

* De ontwikkeling van klinische symptomen van COVID-19 na toediening van ensovibep observeren

* De tolerantie van twee enkele i.v. vlakke dosisniveaus van ensovibep bij patiënten met symptomatische COVID-19-ziekte evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, niet-vergelijkende fase 2a-studie, die 2 cohorten met een enkele dosis zal omvatten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1: Ensovibep 225 mg Cohort 2: Ensovibep 600 mg

Inschatting van belasting en risico

Ensovibep is een eiwit dat is ontworpen om met hoge affiniteit te binden aan de RBD van SARS-CoV-2 coronavirus-spike-eiwit. Het bindt ook menselijk serumalbumine om de halfwaardetijd van de verbinding in vivo te verlengen. Ensovibep zal naar verwachting voordelen bieden aan patiënten met aanhoudende actieve virusreproductie, aan patiënten die (nog) niet hun eigen specifieke immunologische respons hebben geactiveerd en bij wie naar verwachting de duur en/of ernst van de ziekte zal worden verminderd door een antiviraal middel. Bovendien heeft ensovibep de potentie om profylaxe te bieden voor personen met een risico op infectie. Ensovibep heeft geen bekende toxiciteit en er wordt geen kruisreactieve binding aan enig menselijk eiwit verwacht. Tot 9 mg/kg werd het goed verdragen in een FIH-studie bij gezonde vrijwilligers, en een hoger dosisniveau (20 mg/kg) zal in februari 2021 worden geëvalueerd.

Toediening van ensovibep kan tot infusiegerelateerde reacties (IRR's) leiden, maar deze zijn beheersbaar in de klinische setting. Bovendien, aangezien het verwante doelwit van ensovibep geen gelijkwaardige menselijke expressie heeft en gericht is op het virale spike-eiwit, worden IRR's als onwaarschijnlijk beschouwd. Alle toedieningen van studiegeneesmiddelen zullen in de kliniek plaatsvinden onder medisch toezicht. De patiënten die een onderzoeksgeneesmiddel krijgen, blijven ten minste 2 uur na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel in de kliniek. De patiënten zullen dus nauwlettend worden gevolgd op eventuele bijwerkingen. Zorgvuldige observatie en medisch toezicht zullen enig risico in deze studie minimaliseren.

Theoretische bezorgdheid is ook geuit over het potentieel voor antilichaamafhankelijke versterking (ADE) door DARPin®-moleculen. ADE treedt op wanneer virusspecifieke antilichamen het binnendringen van virussen in de immuuncellen van de gastheer (monocyten, macrofagen, granulocyten) vergemakkelijken die Fc-receptoren tot expressie brengen. De hypothese is dat een verbeterde virusreproductie binnen deze doelwitcellen de ziekte zou kunnen verergeren. Er is geen bewijs voor dit effect van ensovibep bij SARS-CoV-2-infectie. Sub-neutraliserende (of niet-neutraliserende antilichamen) zijn betrokken bij ADE. ADE wordt over het algemeen gezien in combinatie met vaccins, maar door het blokkeren van de belangrijkste antigene domeinen zouden DARPin®-moleculen theoretisch subneutraliserende domeinen kunnen blootleggen en tot ADE leiden. Dit risico is theoretisch, en het versterken van de ziekte door antilichamen is niet waargenomen bij andere DARPin®-moleculen. Het risico op ADE wordt verminderd door de meervoudige binding van het DARPin®-molecuul aan verschillende epitopen op het spike-eiwit, waardoor de herkenning van het molecuul door het immuunsysteem wordt belemmerd. Het is hoogst onwaarschijnlijk dat deze studie bewijs zal opleveren om dit theoretische probleem aan te pakken, vanwege de omvang en de waarschijnlijk lage incidentie van ADE. Patiënten zullen zorgvuldig worden gevolgd op de ontwikkeling van bijwerkingen die kunnen worden veroorzaakt door ADE, en het vooruitzicht van ADE zal in het klinische ontwikkelprogramma worden onderzocht.

Contactpersonen

Publiek

Molecular Partners AG

Wagistrasse 14
Schlieren 8952
CH

Wetenschappelijk

Molecular Partners AG

Wagistrasse 14
Schlieren 8952
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)

1. Mannen of niet-zwangere vrouwen, tussen 18 en 70 jaar op de dag van toediening.
2. Aanwezigheid van een of meer milde of matige COVID-19-symptomen: koorts, hoesten, keelpijn, malaise, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gastro-intestinale symptomen of kortademigheid bij inspanning.
3. Positieve test op SARS-CoV-2 in de bovenste luchtwegen op de dag van toediening (snelle antigeentest).
4. Vrouwelijke proefpersonen moeten akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie, zoals beschreven in sectie 4.5.1 van het protocol, of mogen niet zwanger kunnen worden. Een vrouw wordt geacht niet zwanger te kunnen worden als ze aan een van de volgende criteria voldoet:
 - a. postmenopauzaal zijn (spontane amenorroe gedurende ten minste 12 maanden); of
 - b. heeft geen baarmoeder, eierstokken of eileiders.
5. Gaat ermee akkoord om de anticonceptie-eisen van het onderzoek te volgen, zoals beschreven in sectie 4.5.1 van het protocol.
6. Begrijpt en gaat ermee akkoord de geplande onderzoeksprocedures na te leven, inclusief nasofaryngeale uitstrijkjes en veneuze bloedmonsters.
7. Kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en heeft ondertekende geïnformeerde toestemming geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ziekenhuisopname benodigd op het moment van screening of tijdens toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
2. Zuurstofverzadiging (SpO2) * 93 procent (%) van kamerlucht op zeeniveau, ademhalingsfrequentie * 30 per minuut of hartslag * 125 per minuut.
3. Bekende allergieën voor een van de componenten die worden gebruikt in de i.v. formulering van ensovibep.

4. Elke ernstige bijkomende systemische ziekte, aandoening of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan dit onderzoek zou moeten uitsluiten.
5. Elke comorbiditeit die ziekenhuisopname of operatie vereist binnen <7 dagen, of die binnen 29 dagen als levensbedreigend wordt beschouwd.
6. Een door de patiënt vermelde voorgeschiedenis (voorafgaand aan de huidige episode) van een positieve SARS-CoV-2-serologietest of een voorgeschiedenis van door PCR bevestigde SARS-CoV-2-infectie.
7. Voorafgaand of gelijktijdig gebruik van antivirale medicatie tegen SARS-CoV-2, inclusief herstellend serum of antivirale antilichamen.
8. Gelijktijdige inschrijving in enig ander type medisch onderzoek ter verbetering van de COVID-19-uitkomsten of dat door de onderzoeker als wetenschappelijk of medisch niet verenigbaar wordt geacht met dit onderzoek.
9. Vrouwen die momenteel borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden tijdens de duur van het onderzoek.
10. Ernstige immuungecompromitteerde status (primaire immuundeficiëntie, suprafysiologische dosis systemische corticosteroïden, transplantatiepatiënten, bekende onbehandelde hiv- en CD4-T-cellen <200 / microliter) of gebruik van immunosuppressiva die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan de studie zouden moeten uitsluiten.
11. Personen met een hoog risico op COVID-19-gerelateerde complicaties of mortaliteit, gedefinieerd als:
 - a. Leeftijd 50 tot 70 jaar en ten minste een van de volgende andere risicofactoren:
 - i. BMI > 35 kg/m²
 - ii. Chronische hart- of longziekte (bijv. atriumfibrilleren, CAD, hartfalen, COPD, astma), die volgens de beslissing van de onderzoeker extra risico's kunnen opleveren bij deelname aan het onderzoek
 - iii. Voortdurende klinisch significante neurologische aandoening (bijv. Beroerte of andere chronische invaliderende neurologische aandoening)
 - iv. Chronische nierziekte met GFR <60 ml/min, volgens medische geschiedenis
 - v. Rheumatische ziekte (bijv. reumatoïde artritis, systemische lupus erythematosus, artritis psoriatica)
 - vi. Kanker korter dan 1 jaar niet in volledige remissie is (met uitzondering van baso- of spinocellulaire huidkanker)
 - vii. Chronische leverziekte (levercirrose Child Pugh A/B/C of andere ziekte die leidt tot leverdisfunctie) volgens medische geschiedenis
 - b. Leeftijd <50 jaar met 3 of meer van de bovengenoemde risicofactoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2021
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MP0420
Generieke naam:	Ensovibep

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-06-2021
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	EUCTR2021-000365-33-NL
CCMO	NL76642.058.21

Resultaten