

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van bemnifosbuvir bij poliklinische patiënten met COVID-19 die een hoog risico lopen

Gepubliceerd: 21-12-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het evalueren van de werkzaamheid van BEM in vergelijking met placebo in het verminderen van het aantal gevallen van ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak bij poliklinische COVID-19-patiënten die alleen ondersteunende zorg ontvangen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53424

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AT-03A-017

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Atea Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bemnifosbuvir, COVID-19, SARS-CoV-2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het deel van de onderzoeksdeelnemers in de populatie die alleen ondersteunende zorg krijgen en in het ziekenhuis worden opgenomen of zijn overleden om welke oorzaak dan ook tot en met dag 29.

Secundaire uitkomstmaten

- Het deel van de deelnemers in de populatie die alleen ondersteunende zorg krijgt en in het ziekenhuis zijn opgenomen met COVID-19 of die zijn overleden om welke oorzaak dan ook tot en met dag 29
- Het deel van de onderzoeksdeelnemers in de totale onderzoekspopulatie, de populatie die alleen ondersteunende zorg krijgt en de populatie met een combinatie van antivirale middelen, die is overleden als gevolg van welke oorzaak dan ook tot en met dag 29 en dag 60
- Het deel van de onderzoeksdeelnemers in de populatie die alleen ondersteunende zorg krijgt met COVID-19-gerelateerde complicaties (bijv. overlijden, ziekenhuisopname, radiologisch bevestigd longontsteking, acute respiratoire insufficiëntie, sepsis, coagulopathie, pericarditis/myocarditis, cardiaal falen)
- Het deel van de onderzoeksdeelnemers in de populatie die alleen

ondersteunende zorg krijgt met COVID-19-gerelateerde medisch ondersteunde bezoeken (ziekenhuisopname, bezoek aan de noodopname (ER), bezoek aan spoedeisende hulp, bezoek aan de praktijk van de arts of telezorgbezoek) of die overleden zijn om welke oorzaak dan ook tussen dag 29 en dag 60

- Het deel van de onderzoeksdeelnemers met een recidief van COVID-19-symptomen in elke populatie tot en met dag 29
- Het deel van de onderzoeksdeelnemers in elke populatie met een rebound van virale belasting tot en met dag 29

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atea Pharmaceuticals, Inc. is bezig met de ontwikkeling van BEM, een uniek, oraal toegediende prodrug met N6-gemodificeerd purine-nucleotide voor de behandeling van patiënten met COVID-19.

Vóór COVID-19 werd de klinische ontwikkeling voor BEM het eerst begonnen voor de behandeling van chronische infectie met hepatitis C-virus (HCV). Veiligheids- en farmacokinetische (PK) gegevens (bij doses tot 550 mg eenmaal daags gedurende maximaal 12 weken) uit twee voltooide onderzoeken in het HCV-programma (AT-01B-001 en AT-01B-002) boden ondersteuning voor de klinische beoordeling van BEM voor COVID-19 bij aanvang van de pandemie.

Als onderdeel van een versneld, wereldwijd klinisch ontwikkelingsplan voor COVID-19, zijn einde 2020/begin 2021 het fase 2-virologieonderzoek (WV43042 [MOONSONG]) en het fase 3-onderzoek (CV43043 [MORNINGSKY]) parallel begonnen. Het CV43043-onderzoek is gestart met een dosis van 550 mg tweemaal daags (BID) van BEM, waarvan werd voorspeld dat dit de effectieve dosis zou zijn op basis van beschikbare gegevens van in vitro antivirale activiteit, gegevens over weefselverdelingen bij dieren, menselijke PK-gegevens van gezonde deelnemers en het HCV-klinische programma. Het fase 2-virologieonderzoek WV43042 dat parallel werd uitgevoerd, was bedoeld om de geselecteerde dosis te ondersteunen bij CV43043. De initiële doelstelling van het fase 3-programma was om verlichting/verbetering van COVID-19-symptomen aan te tonen bij brede populaties van poliklinische patiënten die zowel patiënten met hoog risico als standaardrisico's (zonder risicofactoren) bevatten. Ziekenhuisopname en

overlijden waren secundaire eindpunten bij CV43043. Opmerkelijk is dat het CV43043-onderzoek werd beëindigd als gevolg van programmatische en operationele beslissingen, en dat er geen zorgen waren over de veiligheid op het moment van beëindiging.

Er zijn in totaal meer dan 600 menselijke proefpersonen blootgesteld aan BEM in klinische onderzoeken die tot op heden zijn uitgevoerd binnen zowel het COVID-19-ontwikkelingsprogramma als een afzonderlijk ontwikkelingsprogramma voor het chronische hepatitis C-virus. Op basis van de veelbelovende werkzaamheidsgegevens van het voortijdig beëindigde fase 3-onderzoek CV43043 gaat Atea verder met het klinische ontwikkelingsprogramma voor BEM bij de behandeling van patiënten met COVID-19.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de werkzaamheid van BEM in vergelijking met placebo in het verminderen van het aantal gevallen van ziekenhuisopname of overlijden ongeacht de oorzaak bij polyklinische COVID-19-patiënten die alleen ondersteunende zorg ontvangen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek wordt uitgevoerd bij niet in het ziekenhuis opgenomen, volwassen onderzoeksdeelnemers met milde of matige COVID-19 en risicofactoren voor ernstige COVID-19. Leeftijd en comorbiditeiten bepalen het risico en de geschiktheid van een patiënt. Geschikte onderzoeksdeelnemers omvatten oudere patiënten (≥ 80 jaar of ≥ 65 jaar met een risicofactor) of patiënten ≥ 18 jaar met andere comorbiditeiten of voorwaarden (immunogecompromitteerd, Downsyndroom, sikkelcelziekte, dementie of bewoners van een verzorgtehuis), ongeacht de vaccinatiestatus. Dit vertegenwoordigt een populatie van patiënten met een hoog risico die het meeste behoefte hebben aan werkzame COVID-19-behandelingsopties en die ook een verhoogd risico op ziekenhuisopname/overlijden lopen. Verdere rationale voor de voorgestelde onderzoekspopulatie is te vinden in paragraaf 1.4 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen, worden 1:1 (actief:placebo) gerandomiseerd naar een van de volgende behandelgroepen: • 550 mg BEM (2 tabletten van 275 mg) BID • placebo (2 tabletten) BID 550 mg BEM of een overeenkomstig placebo wordt tweemaal daags toegediend gedurende 5 dagen (10 doses, met elke dosis inclusief 2 tabletten). Motivering voor het gebruik van placebo in dit onderzoek wordt in een afzonderlijke verklaring in dit aanvraagdossier verstrekt. Lokaal beschikbare standaardzorg (SOC - standard of care) dient gelijk met het onderzoeksmiddel te worden gestart (add-on ontwerp).

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de onderzoeksdeelnemer aan dit onderzoek duurt 60 dagen en bestaat uit een keuringsperiode, behandelingsperiode, vervolgperiode en een verlengde vervolgperiode. Tijdens de behandelingsperiode moeten deelnemers 3 keer per 5 dagen naar het onderzoekscentrum komen of thuis meewerken aan een gezondheidsbezoek. Tijdens de vervolgperiode moeten de deelnemers het onderzoekscentrum bezoeken of 3 keer in 3 weken thuis meewerken aan een gezondheidsbezoek. De gegevens van het verlengde vervolg worden verzameld tot en met dag 60 voor de beoordeling van de mortaliteit en het medisch ondersteund bezoek. Naast de hierboven beschreven interventie omvat deelname aan dit onderzoek bloedafnames en neusuitstrijkjes tijdens meerdere bezoeken.

Het niet-klinische veiligheidsprofiel van BEM was gunstig, zoals beoordeeld in een uitgebreid niet-klinisch veiligheidsprogramma. Er waren geen doelorganen vastgesteld in toxiciteitsonderzoeken van 2 en 13 weken. BEM is niet-mutagenisch, heeft geen enkel effect op het voortplantingsvermogen en is niet-teratogeen.

De klinische werkzaamheidsgegevens bij 550 mg BID uit de afgebroken studie CV43043 wijzen op een voordeel, door minder ziekenhuisopnames (71%), COVID-19-complicaties en medisch ondersteunde bezoeken. Dit klinisch voordeel werd consistent waargenomen in subonderzoeken in verschillende populaties binnen het onderzoek.

Op basis van de totaliteit van de gegevens heeft BEM bij 550 mg BID een gunstig baten-risicoprofiel aangetoond voor evaluatie bij patiënten met COVID-19.

Contactpersonen

Publiek

Atea Pharmaceuticals, Inc.

225 Franklin Street Suite 2100
Boston 02110
US

Wetenschappelijk

Atea Pharmaceuticals, Inc.

225 Franklin Street Suite 2100
Boston 02110
US

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. Bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven.
2. Positieve diagnostische test op SARS-CoV-2 (RT-PCR of gevalideerde snelle antigeentest) uitgevoerd ≤ 5 dagen voorafgaand aan randomisatie. Opmerking: De test kan lokaal worden uitgevoerd. Een gedocumenteerde historische record van het positieve resultaat (RT-PCR of gevalideerde snelle antigeentest) uit een test die ≤ 5 dagen voorafgaand aan randomisatie is uitgevoerd, is acceptabel.
3. Milde of matige COVID-19 met beginnende symptomen ≤ 5 dagen vóór randomisatie en ten minste één COVID-19-gerelateerd symptoom aanwezig ten tijde van de keuring:
 - Milde COVID-19:
 - Symptomen van milde COVID-19-ziekte, waaronder koorts, hoesten, keelpijn, malaise, hoofdpijn, spierpijn, misselijkheid, braken, diarree en verlies van smaak of reuk, zonder kortademigheid of dyspneu
 - Er zijn geen klinische verschijnselen die wijzen op een matig ernstige, ernstige of levensbedreigende ziekte
 - Matige COVID-19:
 - Symptomen van matig ernstige COVID-19-ziekte, waaronder elk symptoom van milde ziekte of kortademigheid bij inspanning kan vallen.
 - Klinische tekenen die duiden op matig ernstige COVID-19-ziekte, zoals ademhalingsfrequentie ≥ 20 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 90 slagen per minuut, met een zuurstofsaturatie (SpO2) $> 93\%$ in kamerlucht op zeeniveau
 - Er zijn geen klinische verschijnselen die wijzen op ernstige of levensbedreigende ziekte
4. Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen: instemmen met onthouding (onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of een geschikt anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

5. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve uitslag voor een zwangerschapstest hebben vóór zij met het onderzoeksmiddel beginnen.
6. De deelnemer moet in staat zijn om geneesmiddelen in tabletvorm oraal in te nemen.
7. De deelnemer is naar de mening van de onderzoeker bereid en in staat om te voldoen aan het behandelingschema voor het onderzoeksmiddel en alle andere onderzoeksvereisten.
8. De deelnemer moet een hoog risico lopen, zoals hieronder wordt gedefinieerd.
 - Leeftijd ≥ 80 jaar OF
 - Leeftijd ≥ 65 jaar met een van de volgende aandoeningen:
 - Obesitas (Body Mass Index [BMI] ≥ 30 kg/m²)
 - Diabetes mellitus
 - Cardiovasculaire ziekte (waaronder aangeboren hartaandoeningen) of hypertensie (met ten minste één geneesmiddel aanbevolen of voorgeschreven)
 - Chronische longziekte waarvoor routinetherapie nodig is (bijv. chronische obstructieve longziekte [COPD], matige tot ernstige astma, interstitiële longziekte, cystic fibrosis, pulmonaire hypertensie)OF
 - Leeftijd ≥ 18 jaar met een van de volgende aandoeningen of voorwaarden:
 - Downsyndroom, sikkelcelziekte, dementie, ziekte van Parkinson of bewoners van een verzorgtehuis
 - Een van de volgende immunocompromitterende aandoeningen of immunosuppressieve behandelingen:
 - o Krijgt chemotherapie of andere behandelingen voor kanker
 - o Hematologische maligniteit (actief of in remissie)
 - o 2 jaar geleden of minder een hematopoëtische stamceltransplantatie gehad, of ongeacht hoeveel tijd geleden na een solide orgaantransplantatie
 - o Een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) die onbehandeld is of met een CD4+-T-lymfocyttelling < 350 cellen per kubieke millimeter (mm³) in de afgelopen 6 maanden
 - o Een gecombineerde primaire immunodeficiëntiestoornis
 - o Neemt immuunonderdrukkende geneesmiddelen (bijv. geneesmiddelen om de afstoting van getransplanteerde organen te onderdrukken of voor de behandeling van reumatologische en gastro-intestinale aandoeningen zoals anti-tumornecrosefactor (TNF)-middelen, mycofenolaat of rituximab).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke deelnemer is zwanger of geeft borstvoeding.
2. Klinische verschijnselen of symptomen die indicatief zijn voor ernstige of levensbedreigende COVID-19-ziekte, waaronder een of meer van de volgende: kortademigheid in rust, ademhalingsfrequentie ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, SpO₂ $\leq 93\%$ in kamerlucht op zeeniveau, partiële druk van zuurstof/fractie ingegeven zuurstof (PaO₂/FiO₂) < 300 , shock

(gedefinieerd door systolische bloeddruk < 90 mm Hg of diastolische bloeddruk < 60 mm Hg of waarvoor vasopressoren nodig zijn), dysfunctie/falen van meerdere organen, ademhalingsinsufficiëntie, respiratoir falen, noodzaak van endotracheale intubatie, mechanische beademing, zuurstof toegediend via een high-flow neuscanule, niet-invasieve ventilatie met positieve druk, extracorporale membraanoxygenatie (ECMO).

3. In een ziekenhuis opgenomen binnen 90 dagen voorafgaand aan randomisatie vanwege COVID-19 of in het ziekenhuis opgenomen (poliklinisch) bij randomisatie vanwege COVID-19. Opmerking: Indien in het ziekenhuis of een gelijkaardige instelling op basis van lokaal beleid isolatie of afsluiting vanwege COVID-19 nodig is, maar deelnemers voldoen aan de criteria voor deelname, dan kan het zijn dat uitsluiting niet van toepassing is.

4. Het is naar het oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk dat er een verslechtering van de toestand dreigt en dat er binnen 24 uur ziekenhuisopname nodig zal zijn.

5. Gebruik van andere experimentele geneesmiddelen binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande dosering of plannen om deel te nemen aan een ander klinisch onderzoek naar een experimenteel middel tijdens deelname aan het huidige onderzoek, met uitzondering van ongeblindeerde protocollen waarin geen direct werkzame antivirale middelen voor COVID-19 zijn opgenomen (bijv. open-label oncologische behandelvariëaties of biologische onderzoeken). Opmerking: Het is de verantwoordelijkheid van het onderzoekscentrum om voorafgaand aan het insluiten van deelnemers die deelnemen aan andere open-label onderzoeken te controleren of de onderzoekscriteria voor dat onderzoek insluiting in dit onderzoek mogelijk maken.

6. Start of geplande start van remdesivir voor de behandeling van de huidige SARS-CoV-2-infectie.

7. Noodzaak van niet-toegestane geneesmiddelen, zoals beschreven in sectie 5.7 van het protocol, met inbegrip van hydroxychloroquine of amiodaron binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring. Opmerking: Deelnemers die al zijn begonnen met een COVID-19-geneesmiddel met antivirale werking dat is bedoeld voor de behandeling van symptomatische SARS-CoV-2-infectie (≥ 24 uur voorafgaand aan randomisatie) worden uitgesloten. Tijdens de keuring (of binnen 24 uur voorafgaand aan of na de randomisatie), zullen lokaal beschikbare COVID-19-geneesmiddelen met antivirale werking (waaronder maar niet beperkt tot paxlovid, molnupiravir, fvipiravir, mAbs) worden toegestaan, zolang er geen zorgen zijn voor DDI's (bijv. remdesivir zou niet toegestaan zijn).

8. Een andere bekende actieve virale of bacteriële infectie op het moment van de keuring, zoals griep (d.w.z. geconstateerd via een lokaal beschikbare snelle griep-test bij de keuring, en respiratoir syncytieel virus (RSV). Opmerking: Deze uitsluiting is niet van toepassing op deelnemers met stabiele chronische virale infecties, zoals chronische HCV of hiv, mits zij voldoen aan de overige geschiktheidscriteria.

9. Deelnemer krijgt dialyse of heeft bekende matige tot ernstige nierfunctiestoornissen [d.w.z. geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 45 ml/min/1,73 m² binnen 6 maanden na het keuringsbezoek, met behulp van

CKD-EPI-formule op basis van serumcreatinine]. Opmerking: Als de onderzoeker vermoedt dat de deelnemer een eGFR van $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ heeft, moet er bij de keuring een bevestigende test worden uitgevoerd om geschiktheid na te gaan vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

10. Voorgeschiedenis van ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C)

11. Bekende allergie of overgevoeligheid voor bestanddelen van het onderzoeksmiddel.

12. Malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die een negatieve invloed zou hebben op enterale absorptie.

13. Elke klinisch significante medische aandoening of bekende laboratoriumafwijking die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de deelnemer in gevaar kan brengen of van invloed kan zijn op de waarnemingen bij deelnemers ten aanzien van de therapietrouw of de veiligheid/werkzaamheid in het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bemnifosbuvir Hemisulfate

Generieke naam:

Bemnifosbuvir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EUCTR2022-003268-25-NL

NCT05629962

NL83271.100.22