

Potentieel van FX06 om ziekteprogressie te voorkomen bij gehospitaliseerde niet-geïntubeerde COVID-19-patiënten (Ixion)

Gepubliceerd: 23-07-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het primaire doel is om een verschil aan te tonen in het percentage patiënten met een vergevorderde/verergerde ziekte-toestand bij patiënten die FX06 kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen tot dag 28. Beoordeling en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IXION

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

SARS-CoV-2 (Coronavirus)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: F4Pharma GmbH i.G.

Overige ondersteuning: F4Pharma GmbH i.G.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COVID-19, SARS-CoV-2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om een verschil aan te tonen in het percentage patiënten met een vergevorderde/verergerde ziekte-toestand bij patiënten die FX06 krijgen vergeleken met patiënten die placebo kregen tot dag 28.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen en eindpunten: Beoordeling en vergelijking van de behandeling van de volgende doelstellingen bij alle beschikbare bezoeken en tijdstippen tussen de FX06- en placebo-groep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De opkomst van een nieuw coronavirus, officieel bekend als Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), vormt een ongekennde uitdaging voor de gezondheidszorg over de hele wereld. Hoge besmetting, het vermogen om zelfs tijdens de asymptomatische fase over te dragen en een relatief lage virulentie hebben geleid tot een snelle overdracht van SARS-CoV-2 buiten geografische regio's, wat tot een pandemie heeft geleid. Het eerste geval van deze ziekte, bekend als coronavirusziekte 2019 (COVID-19), vond plaats op 8 december 2019 in de provincie Hubei in China. Sindsdien heeft de infectie zich wereldwijd verspreid, met bijna 194 miljoen bevestigde gevallen en meer dan 4 miljoen doden (situatierapport van de Wereldgezondheidsorganisatie van 27 juli 2021). Betrokkenheid van de luchtwegen, die zich presenteert met een milde griepachtige ziekte tot mogelijk plotselinge levensbedreigende ontstekingsreactie in de longen of zware longontsteking zijn de dominante klinische bijwerkingen van COVID-19. Net als andere coronavirussen wordt SARS-CoV-2 gekenmerkt door een bolvormige morfologie met uitsteeksels op het oppervlak. Er werd aangetoond dat SARS-CoV-2 een hoge sequentie-identiteit deelde met die van SARS-CoV en SARS-achtig coronavirus (SL-CoV). SARS-CoV-2 heeft met name een lagere pathogeniteit maar een hogere overdraagbaarheid van

mens op mens in vergelijking met SARS-CoV. Celinvoer is de eerste stap van overdracht tussen soorten. Het is waarschijnlijker dat SARS-CoV-2 longtype II-alveolaire cellen infecteert, wat de ernstige alveolaire schade na infectie kan verklaren.

FX06 is een natuurlijk voorkomend peptide, B β 15-42, afgeleid van het E1-fragment van fibrine. Het werkingsmechanisme van FX06 is een belangrijke nieuwe ontdekking in het begrijpen van acute ontsteking en oedeemvorming. FX06 concurreert met E1-fragmenten van fibrine voor binding aan een endotheelspecifiek molecuul, VE-cadherine, waardoor het werkt als een ontstekingsremmer, en het signaleert via VE-cadherine, waardoor het plasma lekkage in weefsels wordt verlaagd. Gebaseerd op diermodellen van vasculaire lekkage en systemische ontsteking, heeft FX06 een aanzienlijk therapeutisch potentieel voor alle ziekten en pathologische aandoeningen die verband houden met verhoogde vasculaire permeabiliteit. FX06 bindt aan vasculair endotheliaal (VE)-cadherine, waardoor VE-cadheronafhankelijke transmigratie van leukocyten wordt voorkomen. Naast veel verschillende diermodellen van shock (septisch, hemorragisch, hypovolemisch), werd FX06 ook getest in acute en chronische modellen van myocardiischemie en reperfusie bij ratten, muizen en varkens. FX06 verminderde de relatieve infarctgrootte met meer dan 40%; deze effectgrootte is vergelijkbaar met ischemische preconditionering. Het peptide wordt synthetisch geproduceerd voor exogene toediening bij de mens.

FX06 bleek een goedaardig veiligheidsprofiel te hebben in veiligheidsfarmacologische en toxicologische onderzoeken. De enige bevindingen die potentiële risico's voor de mens vertegenwoordigen, waren milde activering van bloedplaatjes als reactie op schuifspanning in een in vitro onderzoek en milde voorbijgaande hypotensie waargenomen bij getelemeterde honden. Voorlopige gegevens suggereren dat de initiële klaring van FX06 voornamelijk via de nieren plaatsvindt. FX06 wordt ook gedeeltelijk afgebroken door plasmacarboxypeptidasen.

Oplopende doses FX06 werden geëvalueerd in een enkele Fase I-studie bij 30 gezonde vrijwilligers met behulp van een pioniersdosisontwerp. PK-analyse toonde een algemeen lineair verband aan tussen dosis en AUC. De klaring was onafhankelijk van de dosis. De berekende plasma-eliminatiehalfwaardetijd was tussen 11 en 17 minuten. FX06 werd goed verdragen in de fase I-studie.

FX06 is geëvalueerd in een klinische fase IIa-studie bij patiënten met acute STEMI (ST-segmentelevatie myocardinfarct) die voor het eerst een primaire percutane coronaire interventie ondergaan. In deze proof-of-concept-studie verminderde FX06 de necrotische kernzone als een maat voor de infarctgrootte op magnetische resonantiebeeldvorming en leek het veilig en werd het goed verdragen.

Voorlopige gegevens van een door een onderzoeker geïnitieerde studie (IIT) bij ernstig zieke COVID-19-patiënten onthulden een trend naar verbeterde overleving

bij met FX06 behandelde patiënten. Er kon echter geen statistisch significant verschil worden waargenomen in dit gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoek met 50 patiënten. Belangrijk is dat er geen bezorgdheid over de veiligheid werd geuit. Verder is FX06 toegepast in een ernstig geval van een met ebolavirus geïnfecteerde patiënt onder compassie gebruiken. De patiënt herstelde na kritieke ziekte en er waren geen veiligheidsproblemen met betrekking tot het geneesmiddel

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om een verschil aan te tonen in het percentage patiënten met een vergevorderde/verergerde ziekte-toestand bij patiënten die FX06 kregen in vergelijking met patiënten die placebo kregen tot dag 28.

Beoordeling en behandelingsvergelijking van de doelstellingen bij alle beschikbare bezoeken en tijdstippen tussen de FX06- en placebo-groep.

Onderzoeksopzet

Een multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde, parallelle, gerandomiseerde (2:1), fase II klinische studie om het potentieel van FX06 te onderzoeken om ziekteprogressie te voorkomen bij gehospitaliseerde niet-geïntubeerde COVID-19-patiënten.

Patiënten die aan de inclusiecriteria voldoen, worden gestratificeerd volgens hun WHO-ernstgroep (matig: score 4-5 of ernstig: score 6) en per land en 2:1 gerandomiseerd naar een van de twee behandelingsgroepen (FX06 of placebo).

Patiënten zullen gedurende 5 opeenvolgende dagen worden behandeld en worden geobserveerd tot dag 28 en worden opgevolgd op dag 60. Ze krijgen FX06 of placebo i.v. als een tweevoudige (2x 200 mg) bolusinjectie per dag. Het interval tussen de twee injecties moet 10 ± 5 min zijn. De IMP-administratie begint bij BL.

Patiënten worden behandeld volgens tabel 1 tot dag 28 (en gevolgd tot dag 60). Na BL worden dag 1-6, 10 en 28 gepland als persoonlijke bezoeken (bezoek aan het studiecentrum of huisbezoek; dit laatste alleen als patiënten uit het ziekenhuis zijn ontslagen). Als dit niet haalbaar is (bijvoorbeeld omdat patiënten zijn ontslagen en niet naar het onderzoekscentrum kunnen komen en het onderzoekscentrum niet in staat is om thuis visitaties af te leggen) kunnen bezoeken op afstand worden uitgevoerd (ten minste de WHO-score, gelijktijdige medicatie en bijwerkingen moeten worden beoordeeld).

Zodra patiënten het ziekenhuis verlaten, kan de benodigde informatie voor de dagen 7-9 en 11-27 op afstand worden opgehaald om de veiligheid en de belangrijkste eindpunten voor de werkzaamheid te beoordelen (patiënten kunnen

om de 2-3 dagen worden gecontacteerd om de informatie achteraf op te halen om patiënten niet te demotiveren om deel te nemen). Op dag 60 vindt een vervolfbezoek plaats via telefoon/videogesprek.

Als patiënten het ziekenhuis vóór dag 6 verlaten, zullen ze het onderzoek voortzetten zoals gepland (ze zullen niet als drop-outs worden beschouwd voor zover ten minste de IMP-dosis werd toegediend). Dag 6 moet nog steeds worden uitgevoerd als een persoonlijk bezoek (indien mogelijk, zie hierboven); de dagen vooraf zouden voor deze patiënten op afstand kunnen worden uitgevoerd als persoonlijke bezoeken niet haalbaar zijn. Alle andere bezoeken na dag 6 moeten worden uitgevoerd zoals gepland. Als patiënten het ziekenhuis verlaten met een betere WHO-score dan bij BL vóór dag 5, wordt IMP/placebo-toediening niet voortgezet. IMP/placebo wordt alleen toegediend tijdens hun verblijf in het ziekenhuis. Het aantal IMP/placebo-toedieningen zal worden gedocumenteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 2 studiebehandelingen zijn: 1 actieve FX06) en 1 placebo. FX06/placebo zal worden toegediend over een periode van 5 dagen in een toediening van twee bolussen per dag. De patiënten worden dan verder geobserveerd tot dag 28. De studieduur voor individuele patiënten is maximaal 28 dagen (plus maximaal 5 dagen screeningsperiode) voor de hoofdonderzoekperiode plus een FU-telefoongesprek op dag 60).

Inschatting van belasting en risico

De last en het risico bestaat voornamelijk uit extra tijdsbesteding ten opzichte van de standaardbehandeling.

Contactpersonen

Publiek

F4Pharma GmbH i.G.

Gersthofer Straße 103/23
Vienna 1180
CH

Wetenschappelijk

F4Pharma GmbH i.G.

Gersthofer Straße 103/23
Vienna 1180

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. SARS-CoV-2-infectie bevestigd door PCR-test
2. In het ziekenhuis opgenomen patiënten
3. WHO-score 4-6
4. Zuurstofverzadiging $\leq 92\%$ onder kamerlucht
5. Ademfrequentie per minuut ≥ 20
6. Patiënten ≥ 18 jaar
7. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van de patient voorafgaand aan de start van de protocol-vereiste procedures
8. Bereidheid om te voldoen aan studieprocedures en studieprotocol
9. Patiënten die in staat zijn de vereisten van studie te begrijpen en zelf in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Significante onderliggende bekende co-morbiditeiten of aandoeningen, gedefinieerd als:
 - o Andere ernstige gevorderde of chronische longziekten (bijv. COPD Gold $\geq$ III, ernstige silicose)
 - o Eindstadium chronische nierziekte (stadium 5)
 - o Eindstadium chronisch hartfalen (NYHA $\geq$ III)
 - o Dementie
 - o Neurologische ziekte bij baseline die revalidatie potentieel zou uitsluiten

- o Verspreide en/of uitgezaaide maligniteit/gezwel
- o Ernstige deconditionering met een levensverwachting van minder dan 6 maanden volgens de behandelend arts
- o Immuun gecompromitteerde patiënten
 - ontvanger van een solide orgaantransplantatie
 - regelmatige inname van ontstekingsremmende therapie vanwege gelijktijdige auto-immuunziekten (bijv. biologische geneesmiddelen)
 - primaire immuun deficiëntie
- 2. Bewijs van andere significante ongecontroleerde bijkomende ziekten of ernstige en/of ongecontroleerde ziekten met een slechte prognose die de beoordeling van de veiligheid van de patiënt en het onderzoeksresultaat, zoals beoordeeld door de behandelend arts waarschijnlijk zullen verstoren
- 3. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- 4. Reproductieve mannen of vrouwen die niet bereid zijn effectieve anticonceptie te gebruiken voor de duur van de onderzoeksperiode (gedefinieerd als PEARL-index <1 - bijv. anticonceptiepil, spiraaltje of echte seksuele onthouding, bilaterale occlusie van de eileiders of mannelijke partner met vasectomie; zie ook hoofdstuk 19.2 voor begeleiding)
- 5. Huidige deelname aan een andere interventionele klinische studie met IMP of deelname in de afgelopen 30 dagen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2022
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FX06
Generieke naam:	FX06

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	2021-005059-35
EudraCT	EUCTR2021-005059-35-NL
CCMO	NL80448.068.22