

Onderzoek naar het antivirale effect van Voclosporine op COVID-19 bij niertransplantatiepatiënten

Gepubliceerd: 28-04-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het onderzoeken van de antivirale effecten van voclosporine in vergelijking met de standaardbehandeling middels tacrolimus in met SARS-CoV-2 geïnfecteerde niertransplantatie patiënten gedurende 56 dagen waarbij tevens de veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55051

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De VOCOVID Studie

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Aurinia Pharmaceuticals Inc., Unrestricted grant van Aurinia Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Calcineurineremmers, COVID-19, Transplantatie, Voclosporine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de tijd tot virale klaring van SARS-CoV-2, zoals gemeten door de eerste negatieve (RT-qPCR) met een CT-waarde van >37 gedurende 56 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

De studie zal ook vooraf gedefinieerde eindpunten beoordelen als surrogaatmarkers van (verbeterde) virale klaring:

- Tijd tot 2 opeenvolgende negatieve RT-qPCR-tests gedefinieerd als een CT-waarde hoger dan 37
- Tijd om de viral load te verminderen tot minder dan 3 log
- Tijd tot 2 opeenvolgende negatieve RT-qPCR-tests gedefinieerd als een CT-waarde hoger dan 24
- Tijd tot klinisch herstel, gedefinieerd als symptoomvrij gedurende vijf dagen of langer
- Tijd tot klinische symptoomverlichting, gedefinieerd als symptoomvrij gedurende één dag of langer
- Tijd tot ontslag uit het ziekenhuis voor patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen
- Het optreden van mislukte behandelingen binnen de eerste 56 dagen, zoals gedefinieerd door:

o Verergering van COVID-infectie waarvoor ziekenhuisopname vereist is voor

niet-gehospitaliseerde proefpersonen

o Verergering van COVID-infectie bij patiënten in het ziekenhuis die opname op de intensive care (ICU) nodig hebben of overlijden

- Veiligheid en verdraagbaarheid zoals beoordeeld door bijwerkingen (AE's), langetermijneffect op de transplantaatfunctie, incidentie van afstoting, vorming van donorspecifieke antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Calcineurineremmers (CNI's) zijn algemene immunosuppressiva die vaak worden gebruikt bij transplantaties om afstoting van vaste organen te voorkomen. CNI's vormen de hoeksteen van immunosuppressieve behandeling bij ontvangers van niertransplantaten (KTR's), waaronder de 1e generatie CNI Cyclosporine-A (CsA) en de meest gebruikte 2e generatie CNI tacrolimus (TAC) (Hamawy, 2003). Het is van belang dat CNI's, met name CsA, naast immunosuppressieve effecten ook antivirale effecten uitoefenen (Ma-Lauer et al, 2017 2016; Ishii et al, 2006; Qing et al, 2009; Braaten et al, 1996; Dang et al, 2017; de Wilde et al, 2011). Vaak voorkomende bijwerkingen van CNI's zijn hypertensie, nieuw begonnen diabetes, nierinsufficiëntie en neurotoxiciteit. Daarom zijn er in het afgelopen decennium inspanningen geleverd om een **nieuwe CNI, voclosporine (VCS), te ontwikkelen die verbeterde farmacodynamische (PD) en farmacokinetische (PK) eigenschappen heeft met betrekking tot calcineurineremming, evenals een verbeterd veiligheidsprofiel aan de gemeenschappelijke kant. effecten (Papp et al, 2008; Mayo et al, 2014; Kuglstat et al, 2011). VCS is uitgebreid bestudeerd in KTR's die een gelijkwaardige werkzaamheid aantonen als TAC met betrekking tot het voorkomen van afstoting, terwijl tegelijkertijd een vermindering van CNI-gerelateerde toxiciteit wordt aangetoond (Busque et al, 2011). Meest recent vertoonde VCS als onderdeel van multitarget-therapie een superieure werkzaamheid in vergelijking met de standaardzorg bij patiënten met lupus nefritis (LN) (Rovin et al, 2018; Teng et al, 2020).

In 2011 toonde een cruciale studie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) het in vitro antivirale effect aan van CsA op het Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1 (SARS-CoV-1) (de Wilde et al, 2011). Vervolgens is aangetoond dat VCS een krachtiger antiviraal effect heeft op norovirus in vergelijking met CsA (Dang et al, 2017). De antivirale effecten

van CNI's hebben een ander remmingsmechanisme in elk virus, maar voornamelijk door remming van cyclofilines, een essentieel eiwit voor virale replicatie. De SARS-CoV-1 interageert met menselijke cyclofilines, maar de rol van deze eiwitten bij infectie blijft ongrijpbaar (Wilde et al., 2018). Verschillende rapporten stelden interacties vast tussen nsp1 (Pfefferle et al., 2011) of nucleocapsid (Luo et al., 2004; Chen et al., 2005) eiwitten met Cyps en veronderstellen de invloed ervan op virale replicatie en virale intrede. In tegenstelling tot VCS en CsA, bindt TAC aan FK-bindende eiwitten in plaats van aan cyclofiline A (CypA). Gezien de huidige COVID-19-pandemie heeft het LUMC zeer recent antivirale effecten van CNI's op met SARS-CoV-2 geïnfecteerde cellen in vitro aangetoond: een 2-log reductie van SARS-CoV-2 virale titers in Calu-3 2B4 bronchiale celculturen (Tseng et al., 2005; Yoshikawa et al., 2010) werden waargenomen bij incubatie met $\sim 3 \mu\text{M}$ VCS vergeleken met $25 \mu\text{M}$ CsA en $25 \mu\text{M}$ TAC. In elk experiment werd Remdesivir als positieve controle gebruikt, aangezien het de virale replicatie met $> 4\log$ remt bij een concentratie van $10 \mu\text{M}$ (Pruijssers et al., 2020). Als zodanig wordt VCS een aantrekkelijke en potentieel haalbare CNI om te gebruiken of om naar over te schakelen in met COVID-19 geïnfecteerde KTR's die al CNI's gebruiken als onderdeel van hun chronische immunosuppressieve therapie.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de antivirale effecten van voclosporine in vergelijking met de standaardbehandeling middels tacrolimus in met SARS-CoV-2 geïnfecteerde niertransplantatie patiënten gedurende 56 dagen waarbij tevens de veiligheid en verdraagbaarheid van voclosporine beoordeeld wordt.

Onderzoeksopzet

Open-label, 56 dagen, single-center, proof-of-concept studie met een verlengde veiligheids-follow-up tot 1 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij aanvang van de studie krijgen proefpersonen de standaardtherapie van een dubbele immunosuppressieve behandeling van prednison en TAC, volgens de huidige lokale richtlijnen (LUMC Transplant Center-behandelrichtlijnen voor COVID-positieve transplantatiepatiënten). Na randomisatie zullen 10 van de 20 proefpersonen deze therapie blijven volgen voor de duur van het onderzoek, terwijl de andere 10 proefpersonen zullen overschakelen naar VCS (in plaats van TAC).

Inschatting van belasting en risico

Omdat proefpersonen gerandomiseerd zullen worden naar VCS of TAC als immunosuppressivum tijdens COVID-19-infectie, is de last van het onderzoek tweeledig: ten eerste zullen proefpersonen moeten overschakelen naar een nieuwe

CNI die intrinsiek een onzekerheid zal bevatten. Echter, vanuit een klinisch oogpunt is bewezen dat VCS gelijkwaardig is aan TAC met betrekking tot orgaan afstoting en veiligheidsbewaking van adequate medicijn doseringen is in het onderzoek opgenomen. Ten tweede moeten proefpersonen instemmen met zelf-evaluaties, waaronder monitoring van vitale functies en het verzamelen van speekselmonsters en een keeluitstrijkje in de eerste 56 dagen. Wij zijn van mening dat het eigenlijk in het belang is van proefpersonen om deze intensieve monitoring te ondergaan, omdat het volgens de huidige standaardpraktijk is dat KTR's met milde symptomen niet in het ziekenhuis worden opgenomen en tot herstel thuis blijven zonder verdere monitoring. Daarnaast vinden bloedafname (10 x 38,5 ml), urinemonsters en aanvullende ziekenhuisbezoeken plaats die buiten de normale klinische praktijk vallen.

Het potentiële voordeel van de studie voor KTR's is dat VCS kan leiden tot een snellere vermindering van de SARS-CoV-2 virale belasting en een snellere verlichting van symptomen. Al met al zijn we van mening dat de belasting van het onderzoek minimaal is en niet opweegt tegen het potentiële voordeel van de behandeling bij COVID-19-infectie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

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)

Personen met een stabiele niertransplantatie die Tacrolimus gebruiken en een bevestigde diagnose van SARS-CoV-2 hebben met milde tot matige symptomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ernstige symptomen als gevolg van een SARS-CoV-2-infectie waar bij aanvang van de ziekte al positieve beademing noodzakelijk is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-11-2020
Aantal proefpersonen:	20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Orelvo

Generieke naam: Voclosporine

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Prograft

Generieke naam: Tacrolimus

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2021

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	EUCTR2020-001467-82-NL
CCMO	NL73762.058.20