

Een pragmatische adaptieve, gerandomiseerde, gecontroleerde fase II/III multicenter studie van IFX-1 in patiënten met ernstige COVID19 pneumonie

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

Primair onderzoeksdoel- Fase II: Het effect van IFX-1 op ernstige COVID19 pneumonie exploreren (hypothese genererend)- Fase III: Effectiviteit van IFX-1 laten zien op het verbeteren van symptomen en uitkomst van ernstige COVID19 pneumonie (hypothese...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55215

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PANAMO

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Corona virus infectie; COVID19 infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: InflaRx GmbH

Overige ondersteuning: InflaRx

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Complement 5a antilichaam, COVID19, IFX-1, Pneumonie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Criteria voor evaluatie

Primair eindpunt:

- * 28-dagen mortaliteit door alle oorzaken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Percentage patiënten dat geen niervervangende therapie heeft ondergaan binnen

28 dagen na randomisatie

- * Percentage patiënten dat acuut nierfalen ontwikkelt (geschatte glomerulaire

filtratiesnelheid [eGFR] <15 ml / min / $1,73$ m², beoordeeld door de Chronic

Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] -vergelijking waarvoor ras

informatie nodig is) tijdens IC-verblijf en op dag 28

- * Percentage patiënten met een verbetering op de 8-punts ordinale schaal (dag 15, dag 28)

- * Frequentie, ernst en verwantschap met het onderzoeksgeneesmiddel van ernstige en niet-ernstige TEAE's

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd zijn er dagelijks toenemende aantallen met Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) geïnfecteerde personen en de rapporten over impact / mortaliteit variëren constant. Op 23 juli 2020 werden wereldwijd meer dan 15 miljoen gedocumenteerde gevallen gemeld, waarvan meer dan 619.000 stierven (Wereldgezondheidsorganisatie [WHO] 2020). Klinische manifestaties van Coronavirus Disease-19 (COVID 19) variëren, waarbij ongeveer 5% van de patiënten kritieke manifestaties vertoont (zoals ademhalingsfalen, septische shock en / of meervoudige orgaandisfunctie) en 17-35% van de ziekenhuispatiënten wordt behandeld in een intensive care unit (ICU), van wie 29-91% invasieve mechanische beatmings nodig heeft (Wiersinga et al.2020).

De belangrijkste klinische kenmerken van COVID-19 zijn leeftijd ouder dan 50 jaar en de aanwezigheid van comorbiditeiten zoals hypertensie en diabetes, terwijl de belangrijkste laboratoriumresultaten wijzen op lever- en nierdisfunctie in aanwezigheid van leukopenie, lymfopenie, toename van D-dimeren en sterke inflammatoire cytokines activering (Guan et al.2020; Huang et al.2020; Liu et al.2020; Garg et al.2020; Wiersinga et al.2020). Van verhoogde D-dimeerwaarden is aangetoond dat ze sterk geassocieerd zijn met een slechtere prognose. Er wordt ook gemeld dat de complementcascade sterk geactiveerd is (Gao et al. 2020). Een kenmerk van progressieve ziekte bij patiënten die ernstig ziek worden, is de associatie van bloedneutrofielstijgingen met de ernst van de ziekte en neutrofielinfiltratie in het hart en de lever.

Monoklonale antilichamen gericht tegen belangrijke ontstekingsmediatoren, zoals interleukine 1 en 6 en complementfactor 5a (C5a), hebben tot doel de overweldigende ontstekingsreactie na SARS-CoV-2-infectie te moduleren en zo orgaanschade te voorkomen (Wiersinga et al.2020). Deze gerichte immunomodulerende middelen worden momenteel geëvalueerd voor de behandeling van COVID 19 en kunnen ziekteprogressie bij gehospitaliseerde patiënten voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primair onderzoeksdoel

- Fase II: Het effect van IFX-1 op ernstige COVID19 pneumonie exploreren (hypothese genererend)
- Fase III: Effectiviteit van IFX-1 laten zien op het verbeteren van symptomen en uitkomst van ernstige COVID19 pneumonie (hypothese toetsend)

Secondaire onderzoeksdoelen

- Fase II en fase III
- * Evalueren en definiëren andere parameters van effectiviteit

Onderzoeksopzet

Deze fase III studie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase waarin standaardzorg (SOC) + IFX-1 (arm A) wordt vergeleken met SOC + placebo-to-match (arm B). De SOC omvat ten minste profylaxe van veneuze trombo-embolie en kan andere internationale en landspecifieke aanbevolen behandelingen voor COVID-19 omvatten volgens de lokaal vastgestelde behandelaanbevelingen.

Fase III van het onderzoek volgt een groeps-sequentieel ontwerp (twee fasen) met één tussentijdse analyse voor het stoppen wegens nutteloosheid of het stoppen voor werkzaamheid. In totaal zullen 180 patiënten worden gerandomiseerd in arm A en arm B met behulp van een 1: 1 allocatieverhouding voor de eerste fase; Op basis van de resultaten van de tussentijdse analyse zullen tot 180 extra patiënten worden gerandomiseerd met dezelfde verdeelsleutel voor de tweede fase.

In fase III zullen patiënten worden behandeld met maximaal 6 IV doses IFX-1800 mg (arm A) of placebo (arm B) op dag 1, 2, 4, 8, 15 en 22, zolang de patiënt ligt nog steeds in het ziekenhuis (zelfs als hij van de IC is ontslagen).

Patiënten worden zo mogelijk beoordeeld op kwaliteit van leven met behulp van de EuroQol-5D (EQ 5D).

Patiënten zullen worden gevolgd om te overleven en hun klinische status wordt beoordeeld aan de hand van de Glasgow Outcome Scale.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit twee armen waarin standaardzorg (SOC) + IFX-1 (arm A) wordt vergeleken met SOC + placebo-to-match (arm B). De SOC omvat ten minste profylaxe van veneuze trombo-embolie en kan andere internationale en landspecifieke aanbevolen behandelingen voor COVID-19 omvatten volgens de lokaal vastgestelde behandel aanbevelingen.

Inschatting van belasting en risico

Samenvattend zijn er aanwijzingen dat bij COVID-19-patiënten die ernstig zijn getroffen, C5a-activering in grote mate plaatsvindt en dat verhoging van het aantal neutrofielen in het bloed geassocieerd is met een slechte uitkomst. Eerste behandelingspogingen met het anti-C5a-antilichaam bij ernstig getroffen COVID-19-patiënten vertoonden eerste bewijs van klinisch voordeel. Op basis van deze gegevens zal studie 2.9 IFX-1 onderzoeken in combinatie met de beste ondersteunende zorg versus de beste ondersteunende zorg, alleen bij patiënten die lijden aan COVID-19-gerelateerde ernstige pneumonie.

Gegevens uit de tussentijdse analyse van de voltooide fase II van de huidige studie toonden aan dat behandeling met IFX-1 geassocieerd was met een lagere mortaliteit door alle oorzaken gedurende 28 dagen in vergelijking met de BSC-arm, samen met trends in ziekteverbetering, zoals blijkt uit minder patiënten met nierinsufficiëntie, meer patiënten met omkering van bloedlymfocytopenie en een grotere verlaging van lactaatdehydrogenaseconcentraties. Bij met IFX-1 behandelde patiënten was PE gerapporteerd als SAE's lager in vergelijking met de BSC-arm. Ook werd een tijdelijke toename van D-dimeer-niveaus, als mogelijke expressie van inductie van bloedstolselysis, gedetecteerd in de eerste dagen na het starten van de IFX-1-behandeling.

Over het algemeen weegt het verwachte klinische voordeel voor patiënten die lijden aan COVID-19-gerelateerde ernstige pneumonie groter dan de risico's met betrekking tot de milde tot matige bijwerkingen die tot dusver aan IFX-1 zijn toegeschreven.

Vaak voorkomende bijwerkingen van IFX-1 (gemeld bij 1 op 100 tot minder dan 1 op 10 patiënten):

- o Nasofaryngitis (neus- en keelinfectie), faryngitis (keelinfectie), sinusitis (neusinfectie), urineweginfectie.
- o vermoeidheid (constant gevoel van lage energie en vermoeidheid)
- o Hoofdpijn, slaperigheid (sufheid), syncope (flauwvallen)
- o Diarree (dunne ontlasting), dyspepsie (zuurgraad), misselijkheid (gevoel van braken)
- o Pijn in handen en benen
- o Hypertensie (hoge bloeddruk)

* Soms voorkomende bijwerkingen van IFX-1 (gemeld bij 1 op de 1.000 patiënten tot minder dan 1 op de 100 patiënten):

- o Verschillende soorten infecties, waaronder: influenza, bronchitis, laryngitis, bacteriële faryngitis, rhinitis, infectie van de bovenste luchtwegen, abces, bacterieel abces, beta-hemolytische streptokokkeninfectie, cellulitis, schimmelinfectie van de huid, furunkel, sepsis en virale infectie
- o Pyrexie (koorts), pijn op de borst, koude rillingen, het warm hebben, verminderde genezing, pijn op de injectieplaats, dorst
- o Dysgeusie (verminderde smaaksensatie), duizeligheid, dysesthesie (onaangenaam, abnormaal tastgevoel), migraine (hoofdpijn)
- o Acne (puistjes), alopecia (haarverlies), droge huid, hyperhidrose (toegenomen zweten), nachtelijk zweten, urticaria (roodachtige en jeukende huid)
- o Pijn in de bovenbuik en gastro-intestinale pijn, obstipatie
- o Artralgie (gewrichtspijn), rugpijn
- o Blozen, hypertensie (hoge bloeddruk), vasculitis (ontsteking in bloedvaten)
- o verminderde eetlust, hyponatriëmie (lage natriumspiegels)
- o Depressief symptoom, prikkelbaarheid
- o Verhoogde urinaire frequentie of urinaire urgentie
- o Chromaturie (abnormale urinekleur)
- o Oogaandoening - visuele beperking

- o Allergie
- o Verhoogd bloedkalium, verhoogd C-reactief proteïne (een indicator van ontsteking), verlaagde bloeddruk, verlaagde hartslag
- o Metrorragie (abnormale bloeding uit de baarmoeder)
- o Orofaryngeale (keel en mond) pijn, longembolie (bloedstolsel in een slagader in de longen)
- o Leukocytose (afname van witte bloedcellen)
- o Boezemfibrilleren (abnormale hartslag)
- o Acuut leverfalen, hepatocellulair letsel: leverziekte

Contactpersonen

Publiek

InflaRx GmbH

Winzerlaer Strasse 2
Jena 07745
DE

Wetenschappelijk

InflaRx GmbH

Winzerlaer Strasse 2
Jena 07745
DE

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)

Patiënten moeten bij randomisatie aan alle volgende criteria voldoen om in fase III van het onderzoek te worden opgenomen:

1. Minstens 18 jaar of ouder
2. Patiënt met invasieve mechanische beademing (maar niet meer dan 48 uur na intubatie op het moment van eerste IMP toediening)
3. Patiënten met een PaO₂ / FiO₂-ratio van <200 en > 60 bij randomisatie (één representatieve meting binnen 6 uur voor randomisatie)
4. SARS-CoV-2-infectiebevestiging (positief getest in de afgelopen 14 dagen vóór randomisatie met lokaal beschikbaar testsysteem)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die bij randomisatie aan een van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor deelname aan fase III van het onderzoek:

1. Geïntubeerd > 48 uur op het tijdstip van eerste IMP toediening
2. Verwachte stopzetting van invasieve beademing of verwachte extubatie in de komende 24 uur zonder aanvullende tussenkomst volgens het oordeel van de onderzoeker
3. Bekende geschiedenis van chronische dialyse OF heeft niervervangende therapie gekregen in de afgelopen 14 dagen OF verwacht binnen 24 uur na randomisatie niervervangende therapie te krijgen
4. Bekende geschiedenis van progressieve COPD, zoals blijkt uit het gebruik van dagelijkse onderhoudsbehandeling met langwerkende bronchodilatoren of inhalatie / orale corticosteroiden gedurende > 2 maanden
5. Behandeling van COVID-19 met onderzoek met antilichaambehandeling (en) die niet zijn goedgekeurd of niet zijn opgenomen in lokaal goedgekeurde behandelrichtlijnen (bijv. Richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie [WHO], richtlijnen van de National Institutes of Health [NIH] COVID-19) voor deze indicatie in de afgelopen 7 dagen (Opmerking: Antilichaambehandelingen die in de afgelopen 7 dagen zijn gegeven voor reeds bestaande ziekten, anders dan COVID-19, zijn toegestaan.)
6. Op het moment van randomisatie, behandeling van COVID 19 met onderzoeksbehandelingen die niet zijn goedgekeurd of niet zijn opgenomen in lokaal goedgekeurde behandelrichtlijnen voor deze indicatie (bijv. WHO-richtlijnen, NIH COVID-19-behandelrichtlijnen), inclusief SARS CoV-2-vermenigvuldiging remmer (s) of immunomodulator (en). (Opmerking: als een lokaal goedgekeurde behandelingsrichtlijn geneesmiddelen zoals remdesivir, dexamethason of antistolling aanbeveelt, is dit toegestaan. Aangenomen richtlijnen en updates moeten worden gedocumenteerd bij het begin van het onderzoek en tijdens de uitvoering van het onderzoek.)

7. Cytokine-adsorptietherapie ontvangen in de afgelopen 3 dagen
8. Bekende overgevoeligheid voor IFX-1 of enig ander ingrediënt van de studiemedicatie
9. Zwangerschapstest in serum of urine positief vóór randomisatie (vereist voor vrouwen die zwanger kunnen worden)
10. In de afgelopen 3 maanden een orgaan- of beenmergtransplantatie ondergaan
11. Bekende cardiopulmonale mechanische reanimatie in de afgelopen 14 dagen
12. Patiënt stervend of naar verwachting overlijden binnen 24 uur volgens het oordeel van de onderzoeker
13. Bekend dat u in de afgelopen 4 weken antikankertherapie heeft gekregen voor hemato-oncologische ziekte OF waarvan bekend is dat u een actieve maligne ziekte heeft op het tijdstip van randomisatie
14. Bekend ernstig congestief hartfalen (overeenkomend met bijvoorbeeld New York Heart Association [NYHA] Klasse III IV, linkerventrieklejectiefractie <40%)
15. Bekende geschiedenis van chronische leverziekte (Child-Pugh B of C)
16. Deelname aan of heeft deelgenomen aan andere onderzoeksinterventiestudies (geneesmiddel of apparaat) in de afgelopen 7 dagen vóór randomisatie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-03-2020
Aantal proefpersonen:	125
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IFX-1
Generieke naam: IFX-1

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-001335-28-NL
CCMO	NL73526.018.20