CATCOVID _ Verwendungsnachweis _ Berichte

Kurzbericht, Teil I

Vorhaben: Klinische Studie Phase II (AMG): COVID-19: CCR1 Antagonist Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten
Förderkennzeichen (FKZ):**16LW0008**,
AKRONYM: CATCOVID

Abgabefrist 31.03.2024
max. 2 Seiten

Aufgabenstellung:
Dieses Projekt zur Behandlung von COVID-19 Patienten wurde ins Leben gerufen, um die Wirkungsweise des CCR-1 Antagonisten BAY 86-5277 in einer klinischen Studie basierend auf folgendem wissenschaftlichen Hintergrund zu untersuchen: In Laborstudien hat sich gezeigt, dass eine Hyperinflammation aufgrund einer SARS-CoV-2-Infektion eine entscheidende pathogene Rolle bei schwerem COVID-19 spielt und hauptsächlich zum akuten Atemnotsyndrom (ARDS) führt[1]. Für COVID-19-Patienten wurden immunsuppressive Therapien mit allgemeinen immunmodulatorischen Medikamenten wie Dexamethason oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren vorgeschlagen.
Eigene Beobachtungsstudien[2] lieferten starke mechanistische Beweise dafür, dass die Aktivierung der Chemokine CCL3 und CCL4 und ihres Chemokinrezeptors 1 (CCR-1) in Immunzellen innerhalb der Atemwege mit schwerem COVID-19 korreliert. Die vom BIH der Charité initiierte Phase-II-Interventionsstudie an hospitalisierten COVID-19-Patienten mit BAY 86-5277 (Synonyme: ZK 811752, BAY 3496025, Benzursulfat) wurde an Patienten, die mit zusätzlichem Sauerstoff versorgt werden mussten,durchgeführt. BAY 86-5277 gehört pharmazeutisch gesehen zur Gruppe der „Small Molecules“. BAYER hatte in früheren klinischen Studien festgestellt, dass es CCR1 wirksam hemmt und gut vertragen wurde. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von BAY 86-5277 zur Verhinderung schwerer und kritischer Krankheitsverläufe bei hospitalisierten COVID-19-Patienten nachzuweisen und so die Entwicklung eines Wirkstoffes gegen COVID-19 voranzutreiben.

Neben der Sammlung von klinischen Daten verfolgte das Projekt darüber hinaus noch ein weiteres Ziel: Die Blockade von CCR-1 und die Behinderung von hyperinflammatorischen Reaktionen durch BAY 86-5277 sollte exemplarisch für Patienten mit COVID-19 untersucht werden. Der Mechanismus der hyperinflammatorischen Reaktionen kann jedoch auch bei anderen viralen Infektionskrankheiten beobachtet werden. Insofern sollten die gesammelten Erkenntnisse auch auf andere Infektionskrankheiten mit einer ähnlichen Pathophysiologie übertragbar sein.

Durchführung:
Ein Konsortium wurde gemäß der dafür erlassenen „Richtlinie zur Förderung von Forschung und Entwicklung dringend benötigter Therapeutika gegen SARS-CoV-2“ gegründet, in der der Industriepartner BAYER AG die Rolle des Koordinators übernahm. Weitere Mitglieder des Konsortiums waren neben dem BIH in der Charité drei Kliniken, die die Rolle der Prüfzentren übernahmen. Dazu gehörten die Universitätsmedizin Leipzig (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, PD Dr. med. S. Laudi), das Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH (Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Prof. Dr. med. Marc Schmittner) und das Universitätsklinikum Würzburg (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Prof. Dr. P. Kranke). Als weitere Prüfzentren fungierten die Klinik für Infektiologie und Pneumologie der Charité (Prof. M. Witzenrath) und die Universitätsmedizin Rostock (Institut für Tropenmedizin, Prof. Dr. M. Löbermann), wobei letzteres jedoch nicht dem Konsortium beitrat. Die Hauptaufgabe der BAYER AG lag in der Koordination des Projektes und der Bereitstellung der Prüfmedikation. Die Charité übernahm die Rolle des Sponsors der klinischen Studie. Ihr oblag u.a. die Organisation der klinischen Studie (Projektmanagement, klinisches Monitoring) zusammen mit dem Leiter der klinischen Prüfung (LKP, Universitätsmedizin Leipzig).

Nach Bewilligung der Förderung wurden bei der BAYER AG und in der Charité sofort alle Vorbereitungen für die klinische Studie gestartet, um laut eingereichtem Zeitplan den/die ersten Patienten einschließen zu können sowie die ersten 3 Meilensteine zu erreichen. Mit der Genehmigung der klinischen Prüfung durch das Bundesinstitut für Arzneimittelforschung (BfArM) und den Erhalt eines Ethikvotums durch die federführende Ethikkommission konnte der MS 1 am 25.11.2021 erreicht werden. Parallel dazu wurde an der Bereitstellung der Prüfmedikation gearbeitet. Charité und Leipzig haben zusätzlich die Anmeldung eines Patents aufbauend auf eigenen Vorarbeiten[1] vorbereitet.

Die BAYER AG stellte BAY 86-5277 als potentiellen Wirkstoff zur Verfügung. Zusätzlich war für das Vorhaben die Herstellung der Prüfmedikation als Flüssigformulierung notwendig, welche nur mit zusätzlichem Aufwand von der Apotheke im Universitätsklinikum Leipzig zur Verfügung gestellt werden konnte. Der MS2 wurde am 08.12.2021 mit der Schließung des Liefervertrages für die Prüfmedikation erreicht. Die Freigabe der Mittel für die klinische Studie für alle Prüfzentren war an den MS3, den Einschluss des ersten Patienten gebunden, welcher am 22.12.2021 erreicht werden und wodurch im Januar 2022 die Mittel für die klinische Studie für alle Prüfzentren (Konsortialpartner) entsperrt werden konnten.
Insgesamt konnten in den darauffolgenden 3 Monaten 5 Patienten ausschließlich durch das Prüfzentrum UK Leipzig eingeschlossen werden. Ursprünglich angestrebt war eine finale Anzahl von 208 Patienten. Die Rekrutierung gestaltete sich aufgrund des Abflauens der Delta-Variante von Sars-CoV-2 ab November 2021 schwierig, da nur noch wenige Patienten die Einschlusskriterien erfüllten. Insbesondere die für diese Studie notwendigen strikten Einschlussbedingung, d.h. dass keine immunsupprimierten Patienten eingeschlossen werden durften, hat die Anzahl möglicher Probandenkandidatenstark eingeschränkt. Mit Erstarken der Omikron Variante hat sich dieser Trend verstärkt, so dass nach März 2022 keine weiteren Patienten mehr eingeschlossen werden konnten.
Im weiteren Zeitverlauf wurde zunächst abgewartet, ob sich weitere Sars-CoV-2 Varianten mit ähnlicher Symptomatik wie denen der Delta-Variante entwickeln würden. Im Herbst 2022 wurde deshalb beschlossen, die Phase der Rekrutierung noch um 6 Monate zu verlängern. Als sich dann allerdings im März 2023 zeigte, dass die Pandemie endemischen Charakter aufwies, wurde die Studie am 23.3.2023 abgebrochen und bei den Behörden abgemeldet.

Ergebnisse:

Früh im Verlauf der Durchführung des Projektes wurde das Patent **PCT/EP2022/068544 „**CCR1 antagonist BAY 86-5277 (BX471)" angemeldet. Die Anmeldung erfolgte initial am 5.7.2021.
Inzwischen wurde es auf europäischer Ebene nachgemeldet. Leider konnte diese Patenteinreichung nicht weiterverfolgt werden, weil das Patent aufgrund der Datenlage nicht ausreichend unterstützt werden konnte.

In der klinischen Studie konnten 5 von 208 geplanten Patienten eingeschlossen werden. Die Daten dieser Patienten konnten aufgrund der geringen Datenmenge nur deskriptiv ausgewertet werden. Es wurde beobachtet, dass Nebenwirkungen, welche sich auch schon laut der Investigator‘s Brochure für dieses Medikament in früheren klinischen Studien manifestiert hatten, in dieser Studie zum Teil ebenfalls festgestellt werden konnten. Dazu gehörte aufgrund des schlechten Geschmacks verursachte Übelkeit, Durchfall sowie auftretender Schwindel.
Hinsichtlich der primären sowie sekundären Endpunkte konnte aufgrund der Datenlage keinerlei Aussage getroffen werden.

[1]Rodrigues et al., Innate immunology in COVID-19-a living review.Part II: dysregulated inflammation drives immunopathology, Oxf Open Immunol. 2020; 1(1)

[2]Chua, R.L. et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. Nat Biotechnol 38, 970- 979 (2020)

CATCOVID _ Verwendungsnachweis _ Berichte

Eingehende Darstellung, Teil II

Vorhaben: Klinische Studie Phase II (AMG): COVID-19: CCR1 Antagonist Therapie in hospitalisierten COVID-19 Patienten
Förderkennzeichen (FKZ): 16LW0008,
AKRONYM: CATCOVID

Abgabefrist 31.03.2024

1. Zusammenfassung des Ablaufs der klinischen Studie und daraus abgeleitete Ergebnisse

Das CATCOVID-Konsortium wurde unter der für diese pandemische Notlage erlassenen „Richtlinie zur Förderung von Forschung und Entwicklung dringend benötigter Therapeutika gegen SARS-CoV-2“ gegründet. In diesem Konsortium fungierte die BAYER AG entsprechend den Vorgaben der Richtlinie als Koordinator. Weitere Mitglieder des Konsortiums waren neben dem Berlin Institute of Health (BIH) in der Charité drei Kliniken, die die Rolle der Prüfzentren übernahmen. Dazu gehörten die Universitätsmedizin Leipzig (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, PD Dr. med. S. Laudi), das Unfallkrankenhaus Berlin gGmbH (Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Prof. Dr. med. Marc Schmittner) und das Universitätsklinikum Würzburg (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Prof. Dr. P. Kranke). Als weitere Prüfzentren fungierten die Charité (Medizinische Klinik mit Schwerpunkt für Infektiologie und Pneumologie, Prof. M. Witzenrath) und die Universitätsmedizin Rostock (Institut für Tropenmedizin, Prof. Dr. M. Löbermann), wobei letztere jedoch nicht dem Konsortium beitrat. Die Hauptaufgabe der BAYER AG lag in der Koordination des Projektes und der Bereitstellung der Prüfmedikation. Die Charité übernahm die Rolle des Sponsors der klinischen Studie. Ihr oblag die Organisation der klinischen Studie (Projektmanagement, klinisches Monitoring, Pharmakovigilanz, Datenmanagement, Biometrische Auswertung der Daten) zusammen mit dem Leiter der klinischen Prüfung (LKP, Universitätsmedizin Leipzig). Aus dem BIH der Charite heraus wurde ebenfalls die Planung und Durchführung der wissenschaftlichen Substudien (AG Prof. Lehmann) sowie die geplante Verwertung der Daten in Form eines Patentes (Charite BIH Innovation) vorangetrieben.

Neben den Vorbereitungen zur behördlichen Genehmigung und Durchführung der klinischen Studie wurde das folgende Patent angemeldet: “A PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING BAY 86-5277 AND SALTS THEREOF FOR USE IN THE TREATMENT OF VIRAL INFECTIONS AND HYPERINFLAMMATION”. Die Einreichung erfolgte am 5.Juli 2021 unter der Nr. PCT/EP2022/068544 „CCR1-antagonist BAY 86-5277 (BX471)”. Eine Nachanmeldung am europäischen Patentamt erfolgte am 5.7.2022.

Zur Einholung der regulatorischen Genehmigung der klinischen Studie wurde zunächst das Ethikvotum angestrebt. Da diese Studie unter dem Schirm der Gesetzeslage „Epidemische Notlage von nationaler Tragweite“ durchgeführt wurde, bedurfte es nur der Einholung des Ethikvotums bei einer Ethikkommission, namentlich der federführenden Ethikkommission in Leipzig. Das Ethikvotum wurde am 29.10.2021 erteilt.
Für die Erlangung des positiven Ethikvotums sowie der Zulassung für die klinische Studie mussten eine Reihe von Dokumenten vorbereitet werden wie zum Beispiel das Prüfprotokoll, die Patienteninformation und -einwilligung und die Investigator‘s Brochure.
Im Prüfprotokoll wurden im Detail die Primär- und Sekundärziele der Studie sowie die Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in die Studie beschrieben. Außerdem wurden die praktische Vorgehensweise sowie die Vorgehensweise bei der Auswertung der Daten geschildert und die der Studie zugrundeliegende wissenschaftliche Rationale präsentiert

Die Patienteninformation und -einwilligung unterlag gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich der Patientenrechte und dem Schutz von Patientendaten. Sie wurde deshalb ebenfalls von der Ethikkommission bewertet. Um der Kommission fachlichen Hintergrund in Bezug auf die Erfahrungen und Erkenntnisse hinsichtlich der Prüfmedikation zur Verfügung zu stellen, wurde die Investigator‘s Brochure übermittelt, in der alle wesentlichen Erkenntnisse zur Prüfmedikation zusammengefasst waren. Sie gab Aufschluss über eventuelle Risiken beim Einsatz der Prüfmedikation. Weiterhin benötigte die Ethikkommission die Patientenfragebögen, die der Patientenbegleitung außerhalb der Klinik dienten, um diese zu bewerten.
Weitere Dokumente wie die Qualifikation der Prüfstelle, der Prüfärzteteams und die Einholung der Sponsorvollmacht wurden ebenfalls zur Einholung des Ethikvotums vorgelegt.

Da es sich bei dieser klinischen Studie um eine Arzneimittelstudie an einem nicht zugelassenen Wirkstoff handelte, musste ebenfalls die Genehmigung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingeholt werden. Diese Genehmigung wurde am 25.11.2021 erteilt. Hiermit war der Meilenstein 1 erreicht.

Die benötigte Bereitstellung der Prüfmedikation in einer Flüssigformulierung musste bei einer externen Apotheke beauftragt werden., Da zum Zeitpunkt der Abgabe des Projektantrags nicht klar war, dass die BAYER AG die Medikation nicht in der gewünschten Formulierung in der gegebenen Zeitschiene zur Verfügung stellen können würde, musste eine öffentliche Ausschreibung mit anschließender Beauftragung der Apotheke des Uniklinikums Leipzig durchgeführt werden. Insofern wurden sowohl ein Vertrag mit der Apotheke des Uniklinikums Leipzig als auch ein Vertrag mit dem auf klinische Transporte spezialisierten Logistikunternehmen BioShip GmbH aufgesetzt. Somit konnte die Lieferung der finalen Prüfmedikation aus der Apotheke an die Prüfzentren etabliert werden.
Durch Unterzeichnung des Liefervertrages ISCS mit der BAYER AG am 08.12.2021 konnte der Wirkstoff seitens der BAYER AG zur Verfügung gestellt und somit der Meilenstein 2 erreicht werden.

Das Abschließen des Konsortialvertrages sowie der Prüfzentrumsverträge und von Verträgen mit verschiedenen Dienstleistern wurde vorangetrieben.
Der Konsortialvertrag wurde am 16.12.2021 unterschrieben. Einen genauen chronologischen Ablauf der Vertragsabschlüsse und der Initiierung der Prüfzentren entnehmen Sie bitte der Tabelle 1.

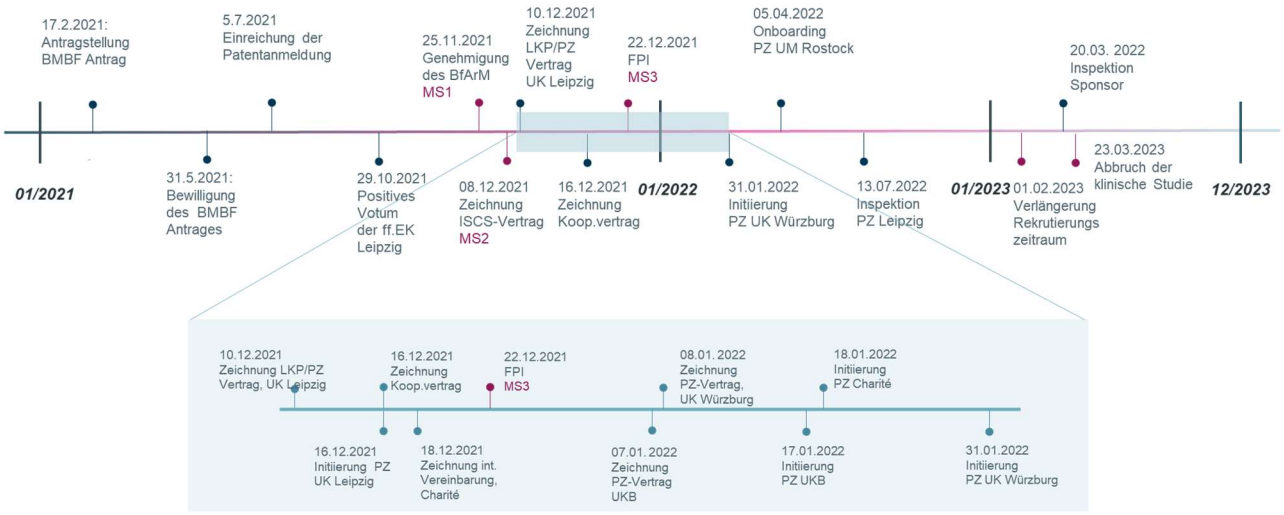

Tabelle 1: Chronologischer Verlauf der Studie CATCOVID

Die praktische Durchführung der Studie begann am 16.12.2021 mit der Initiierung des ersten Prüfzentrums, der Universitätsklinik Leipzig. Am 22.12.2024 konnte durch Einschluss des ersten Patienten der Meilenstein Nr. 3 erreicht werden.

In der Vorbereitung zur praktischen Durchführung der klinischen Studie wurden auf operativer Ebene eine Reihe von Dokumenten angefertigt, die nach den Regeln der „Good Clinical Practice“ (GCP) die operative Arbeit in den Kliniken regeln und dadurch sicherstellen sollte, dass die Patientensicherheit sowie die Integrität der gesammelten Daten gewährleistet war.
Es wurde für die Prüfzentren zur Initiierung ein sogenanntes Investigator Site File (ISF) zusammengestellt, in dem alle wichtigen Dokumente zur Erfassung der Daten sowie zur Weiterleitung an den Sponsor gesammelt wurden. Der ISF umfasste eine Reihe von Formblättern zur Erfassung von Daten sowie wichtige Informationen für die Kliniken zum Beispiel hinsichtlich der Versicherung der eingeschlossenen Patienten; er enthielt den unterschriebenen Prüfzentrumsvertrag; und Informationen zum Einschluss des Patienten in die Studie. Alle Dokumente die die Qualität der Studie sowie die Erhaltung der Patientensicherheit am Prüfzentrum gewährleisten, waren ebenfalls enthalten. Dieser Ordner wurde den Prüfzentren zur Initiierung zur Verfügung gestellt.
Der Sponsor legte den Trial Master File (TMF) an, in welchem entsprechend den GCP-Verpflichtungen des Sponsors alle Informationen hinsichtlich der Studie abgelegt sowie alle im Studienverlauf entstandenen Dokumente gesammelt wurden.
Zusätzlich wurde entsprechend den GCP-Regularien ein Qualitätsmanagementsystem etabliert. Über Standard Operation Procedures (SOP) wurden alle die Studie betreffenden Prozesse beschrieben. Dies umfasste sowohl die an den Prüfzentren ablaufenden Prozesse, welche mit der klinischen Studie in Zusammenhang standen als auch die Herstellung und Bereitstellung der Prüfmedikation sowie alle Prozesse auf Seiten des Sponsors.

Die angestrebte Anzahl der zu rekrutierenden Patienten betrug in der Planung 208.
Im Verlauf der Studie konnten in der Zeit zwischen dem 22.12. 2021 bis Ende Februar 2022 fünf Patienten eingeschlossen werden. Der Einschluss von Patienten gestaltete sich schwierig, weil aufgrund des Abflauens der Delta Variante ab November 2021 nur noch wenige Patienten den Anforderungen der Einschluss- und Ausschlusskriterien entsprachen und in die Studie eingeschlossen werden konnten. Mit der Dominanz der Omikron Variante hatte sich dieser Trend weiter verstärkt, so dass ab März 2022 keine weiteren Patienten eingeschlossen werden konnten. Es wurden Maßnahmen ergriffen, um weitere Patienten rekrutieren zu können, zum Beispiel durch das zusätzliche Onboarding des Prüfzentrums Universitätsmedizin Rostock, welches erst nachträglich angeworben wurde. Im Herbst 2022 wurde beschlossen, die Phase der Rekrutierung um weitere 6 Monate zu verlängern um den potentiellen Anstieg einer neuen unbekannten Variante, aus deren Verlauf potentiell Patienten hätten rekrutiert werden können, zu ermöglichen. Als sich dann allerdings im März 2023 abzeichnete, dass die Pandemie in die endemische Phase überging, wurde die Studie beendet und bei den Behörden abgemeldet.

Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises:

Personalmittel:
Personalmittel für das Prüfzentrum Universitätsklinikum Würzburg mussten in Gänze bis zum Abbruch der Studie eingesetzt werden, um den Status als Prüfzentrum zu erhalten.
Mittel für Projektmanagement wurden über die gesamte Länge des Projektes in Anspruch genommen, insbesondere auch noch nach Abbruch der Studie zur GCP-konformen Beendigung der Studie.
Da die Studie aufgrund ihrer Verortung in der Good Clinical Practice (GCP) auch nach Abbruch in voller Gänze ausgewertet und dann abgewickelt werden musste, wurden auch nach Abbruch der Studie alle geplanten Ressourcen für den Bereich Datenverarbeitung und -auswertung in Anspruch genommen.

Sachmittel:
Die wesentlichen Ausgaben bezüglich der Sachmittel wurden vor Beginn der Studie getätigt.

2. Klinische Studien - Welches weitere Vorgehen erfolgt nach Projektende?

Da am Prüfzentrum Universitätsklinikum Würzburg keine Patienten eingeschlossen werden konnten, können keine Ergebnisse bezüglich primärer und sekundärer Endpunkte berichtet werden.
richtet

3. Prüfsubstanz/Prüfmedikament – Welche Verwendung erfolgt im Nachgang zum Projekt?

Die eingelagerten Mengen wurden den gesetzlichen Good Clinical Practice (GCP) Vorgaben entsprechend vernichtet.

4. Im Falle von Verzögerungen – Wie wird die Finanzierung/Fortführung der Arbeiten/klinischen Studie sichergestellt?

Die klinische Studie ist aufgrund mangelnder Rekrutierung beendet worden; durch die ständige Anpassung der Virus-Varianten können weitere Pläne zur Fortsetzung der Studie nicht vorhergesehen werden und sind deshalb auch nicht geplant.

5. Zeitplan für eine mögliche wirtschaftliche Verwertung
    a. Bitte schlüsseln Sie die Verwertung innerhalb und außerhalb des EWR auf und erläutern Sie den Stand der Verwertung und Versorgung in Deutschland.
    b. Welche Erfindungen oder Schutzrechte wurden angemeldet, erteilt oder in Anspruch-genommen? Welche standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbaren weiteren Verwertungsmöglichkeiten liegen vor oder sind geplant?

Aufgrund des Studienabbruchs und Mangel an Daten aus der Studie kann keine weiterführende wirtschaftliche Verwertung vorgenommen werden. Im Hinblick auf das Fehlen relevanter klinischer Daten aus dieser Studie fand noch einmal eine Evaluierung des eingereichten Patentes (s.o.) statt. Im Zuge dieser Evaluierung ist von Seiten der Charité entschieden worden, dieses Patent nicht weiterzuverfolgen, da die Weiterführung aufgrund der gegebenen Datenlage nicht sinnvoll erschien.

6. Hinweise Variants-of-Concern (wenn zutreffend):
    a. Bitte beachten Sie, dass Sie durch geeignete Maßnahmen sicherstellen müssen, dass die Wirksamkeit des Wirkstoffs regelmäßig gegen die zur gegebenen Zeit relevanten Variants-of-Concern des SARS-CoV-2 abgeglichen wird. Dies ist im Abschlussbericht darzustellen. Falls hierzu aus Ihrer Sicht keine Hinweise notwendig sind, geben Sie eine Begründung an.

Diese Frage betrifft das vorliegende Projekt nicht, weil es sich hier nicht um die Entwicklung eines Impfstoffes handelt. Anpassungen an Virusvarianten so wie dieses bei z.B. Grippeimpfungen im jährlichen Turnus vorgenommen werden, können bei einem statischen Wirkstoff nicht vorgenommen werden.

Wenn zur Wahrung berechtigter Interessen Einzelheiten aus dem Bericht vertraulich zu behandeln sind, so ist ausdrücklich darauf hinzuweisen.