

BACH vizsgálat, antifibrotikus terápia COVID19 tüdőgyulladásban

Dr Bogos Krisztina Ph.D.



2020.05.28.



BACH vizsgálat Kód: BCG-COVID_HU_001

BACH – BCG Against COVID-19 in Hungary

- AZ EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK COVID-19 INFEKCIÓ MIATTI MUNKÁBÓL VALÓ KIESÉSÉNEK CSÖKKENTÉSE BCG (BACILLUS CALMETTE-GUÉRIN) OLTÁSSAL

EMMI által támogatott projekt, OGYÉI engedély: BCG-COVID_HU_001; OGYÉI/28947-2/2020; EudraCT azonosító: 2020-001783-28

Multicentrikus, randomizált, placebo kontrollós vizsgálat.

Protokoll akronim	BACH
Rövid cím	BCG Against COVID-19 in Hungary (magyarul: BCG-vel A COVID-19 ellen Hazánkban)
EudraCT azonosító	2020-001783-28
Verzió	1.0
Dátum	2020.04.22.
Kutatásvezető	Dr. Moldvay Judit, Osztályvezető főorvos, Egyetemi magántanár (patológus, tüdőgyógyász, klinikai onkológus, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet)
Projekt koordinátor	Dr. Bogos Krisztina, Orvosigazgató (tüdőgyógyász, belgyógyász, klinikai onkológus, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet)
Vizsgálati Centrumok	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest ▪ Dél-Pesti Centrumkórház, Budapest ▪ Szent Imre Oktatókórház, Budapest ▪ Szent János Kórház, Budapest ▪ Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest ▪ Mátrai Gyógyintézet, Mátraháza ▪ Pest megyei Tüdőgyógyintézet, Törökbálint ▪ Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Deszk ▪ Jósa András Oktatókórház, Nyíregyháza ▪ Jász-Nagykun-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház, Szolnok

Független szakértők

Dr. Szlávik János (belgyógyász, infektológus, Dél-pesti Centrumkórház), **Prof. Nagy György** (belgyógyász, immunológus, reumatológus, Budai Irgalmasrendi Kórház és Semmelweis Egyetem), **Prof. Kovács József** (bioetikus, Semmelweis Egyetem), **Dr. Dósa Ágnes** (orvos, jogász, Semmelweis Egyetem), **Dr. Szabó Miklós** (gyermekgyógyász, Semmelweis Egyetem), **Dr. Kiss Zoltán** (orvos, Pécsi Tudományegyetem), **Dr. Medgyaszai Melinda** (mikrobiológus, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet), **Dr. Bartha Kálmán** (biológus, az Országos Epidemiológiai Központban működő Védőoltási Tanácsadó Testület volt tagja), **Dr. Szállási Zoltán** (kutatóorvos, Harvard Medical University, Boston, USA és Semmelweis Egyetem)

Adatfeldolgozás

Prof. Csabai István (fizikus, adatbázisok komplex elemzője, Eötvös Lóránd Tudományegyetem)

BCG

- A **Bacillus Calmette-Guérin (BCG)** eredetileg a tuberculosis ellen kifejlesztett vakcina, azonban vizsgálatok azt mutatták, hogy más fertőző betegségekkel szemben is képes hatékony védelmet biztosítani – nem-specifikus hatás révén.¹ Vizsgálatok során kedvező *in vitro* és *in vivo* hatást figyeltek meg különféle vírusok esetében, mint pl. respiratorikus syncytialis vírus, sárgaláz, herpes simplex vírus és humán papillomavírus.²
- A közelmúltban publikált megfigyelések alapján a BCG vakcináció nem-specifikus hatása a veleszületett immunrendszer sejtjeinek (pl. myeloid sejtek, NK sejtek) epigenetikai és metabolikus újraprogramozásának következménye, mely fokozott antimikrobiális aktivitást eredményez – e jelenség neve „edzett immunitás” („**trained immunity**”).³
- A patogén általi stimuláció előkészíti a veleszületett immunitást a másodlagos (és az elsőhöz nem kapcsolódó) ingerre adott gyorsabb és hatékonyabb válaszra. (Baktérium, gomba, vírus okozta fertőzésekkel szemben nyújt védettséget)

1. Benn, C. S., Netea, M. G., Selin, L. K. & Aaby, P. A Small Jab – A Big Effect: Nonspecific Immunomodulation By Vaccines. Trends in Immunology (2013) doi: 10.1016/j.it.2013.04.004. 6. S.J.C.F.M. Moorlag, R.J.W. Arts, R. van Crevel, M. G. N. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. Clin. Microbiol. Infect. 25, 1473-1478 (2019). 2. Netea, M. G. et al. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. Science (2016) doi:10.1126/science.aaf1098. 3. Spencer, J. C., Ganguly, R. & Waldman, R. H. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with bacille Calmette-Guérin. J. Infect. Dis. (1977) doi:10.1093/infdis/136.2.171

BACH vizsgálat

- **Hipotézis:** Feltételezzük, hogy BCG vakcinációval csökkenthető az egészségügyi dolgozók megbetegedése és munkából való kiesése a COVID-19 járvány alatt.
- **Célkitűzés:**

Elsődleges cél: Csökkenteni a betegekkel közvetlen kapcsolatban lévő egészségügyi dolgozók COVID-19 fertőzéssel összefüggésbe hozható munkából való kiesését a COVID-19 járvány során.

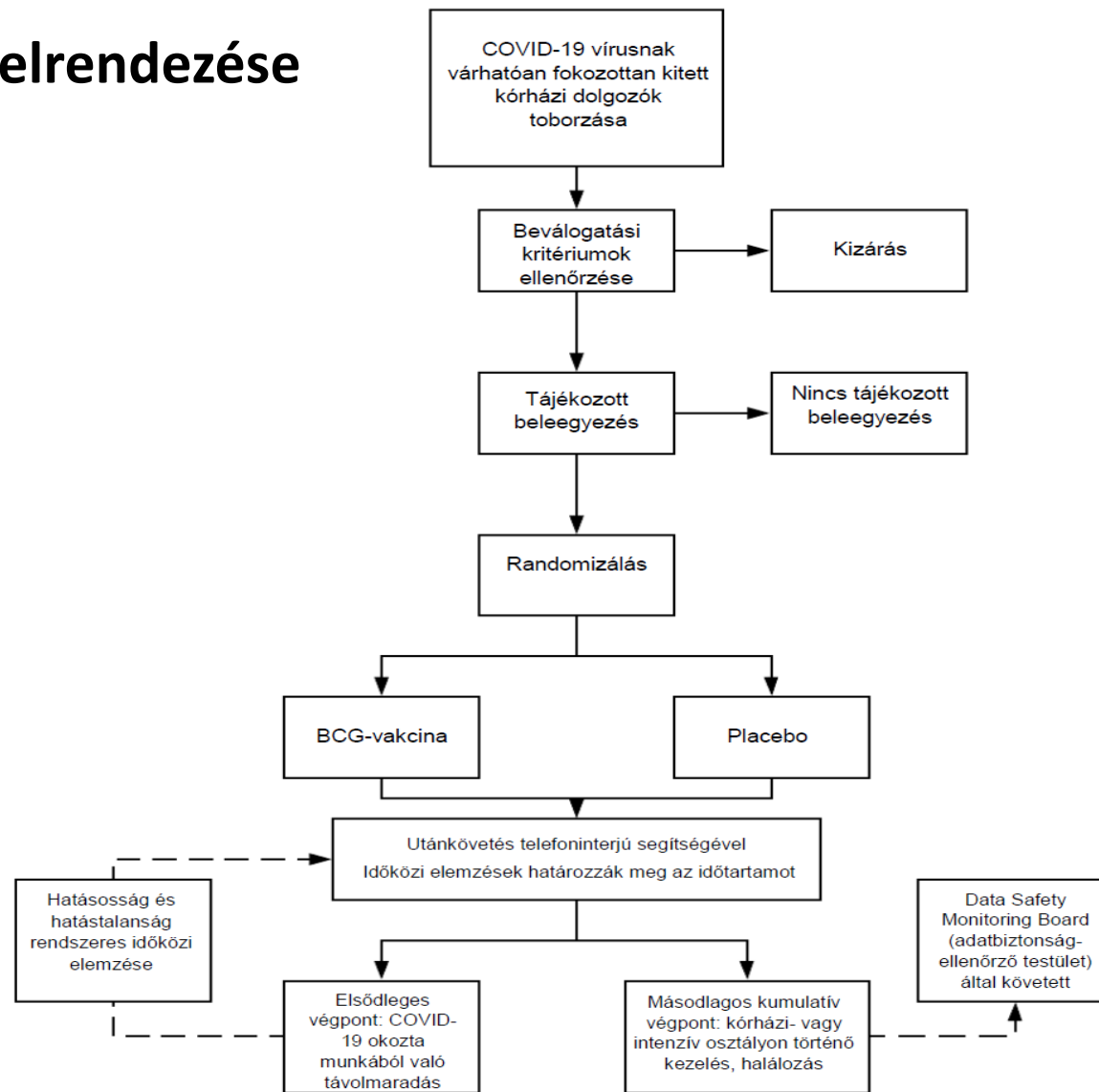
Másodlagos cél: Csökkenteni a betegekkel közvetlen kapcsolatban lévő egészségügyi dolgozók között a fertőzöttek, a kórházi kezelésre szorulókat, az intenzív osztályon történő kezelésre szorulókat, illetve a haláleseteket számát a COVID-19 járvány során.

- **A vizsgálat elrendezése:** Multicentrikus, randomizált, placebo kontrollos vizsgálat.
- **Vizsgálati populáció:** Betegekkel közvetlen kapcsolatban lévő egészségügyi dolgozók: olyan ápolók és orvosok, akik olyan osztályokon dolgoznak, ahol COVID-fertőzött betegek kerülnek ellátásra.
- **Beavatkozás:** A résztvevők az intracutan BCG vakcinát kapó és a placebo csoport között kerülnek randomizálásra 1:1 arányban.
- **Fő vizsgálati paraméterek/végpontok:**

Elsődleges végpont: COVID-19 fertőzéssel összefüggésbe hozható (nem tervezett), munkából való távolmaradás napjainak száma.

Másodlagos végpontok: dokumentált COVID-19-fertőzés miatti (nem tervezett) munkából való távolmaradás napjainak száma, valamint a kórházi, az intenzív osztályon történő kezelésre szoruló kumulatív esetek, illetve a halálesetek előfordulása

BACH vizsgálat elrendezése



Klinikai vizsgálat: Protocol No. CDFV890D12201

Protocol number	CDFV890D12201
Full Title	A Phase 2, randomized, controlled, open label multi-center study to assess the safety and efficacy of DFV890 in patients with COVID-19 pneumonia and impaired respiratory function.
Brief title	Study of safety and efficacy of DFV890 in patients with COVID-19
Sponsor and Clinical Phase	Novartis Phase 2
Investigation type	Drug
Study type	Interventional

Protocol No. CDFV890D12201

- A fázis 2 randomizált, nyílt klinikai vizsgálat (Protocol No. CDFV890D12201) során a COVID 19 vírussal fertőzött ARDS tüneteit mutató pneumóniával szövődött betegeknek a **DFV890** hatásosságát és biztonságosságát vizsgálja.
- A NLRP3 receptor blokkoló a kezdeti immunválasz beindulásáért felelős, ami csökkenti a kezdeti immunválasz intenzitását de nem gátolja a későbbi adaptív immunválasz felépülését.
- A szertől várt hatás, hogy gátolja a veleszületett immunrendszer COVID-19 fertőzésre adott hiperreaktív válaszát, csökkentve ezzel a tüdőgyulladás során, a tüdőszövet roncsolódását ami légzési elégtelenséghez vezet.

Beválasztási kritériumok

Populationv	120 adult COVID-infected patients with pneumonia and impaired respiratory function.
Key Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none">1. Male and female patients aged ≥ 18 years at screening2. Hospitalized (or will be hospitalized prior to randomization) and diagnosed with COVID-19-associated pneumonia confirmed per WHO criteria (including a positive SARS-CoV-2 PCR of any specimen; e.g., respiratory, blood, urine, stool, other bodily fluid) and evidenced by chest X-ray or CT scan3. Impaired respiratory function, defined as $SpO_2 \leq 93\%$ or $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg and requiring supplementary oxygen4. Serum CRP ≥ 20 mg/L5. Signed Informed Consent Form by patient capable of giving consent, or, when the patient is not capable of giving consent, by his or her legal/authorized representative6. Ability to comply with the study protocol, in the investigator's judgment7. Effective contraception (male and female)

Kizárási kritériumok

Key Exclusion criteria

1. History of hypersensitivity to any of the study treatments or their excipients or to drugs of similar chemical classes
2. Suspected active or chronic bacterial (including MTb), fungal, viral, or other infection (besides SARS-CoV-2)
3. In the opinion of the investigator, progression to death is imminent and inevitable within the next 24 hours, irrespective of the provision of treatment
4. Intubated and heavily sedated patients unable to give informed consent
5. Patients who have explicitly expressed the wish not to receive intensive care support when this would be indicated based on their condition
6. Have received oral anti-rejection or immunomodulatory drugs (including DFV890) within the past 2 weeks
7. Serum ALT or AST >5x upper limit of normal detected within 24 hours at screening or at baseline (according to local laboratory reference ranges) or other evidence of severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C)
8. Absolute peripheral blood neutrophil count of $\leq 1000/\text{mm}^3$
9. $\text{eGFR} \leq 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (based on CKD-EPI formula)
10. Pregnant or breastfeeding, or positive urine pregnancy test in a pre-dose examination
11. Treatment with an investigational drug within 5 half-lives or 30 days (whichever is longer) of randomization (investigational COVID-19 antivirals may be permitted if approved by the sponsor)
12. Patients currently being treated with drugs known to be strong inducers and inhibitors of isoenzyme CYP2C9 and strong inducers of CYP3A (see list of prohibited drugs) and the treatment cannot be discontinued or switched to a different medication prior to starting study treatment.
13. Any serious medical condition or abnormality of clinical laboratory tests that, in the investigator's judgment, precludes the patient's safe participation in and completion of the study

Köszönöm a figyelmet!