

پروتکل کارآزمایی بالینی مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران

۱۴۰۵/۰۳/۰۹

بررسی ایمنی و اثربخشی داروی توسیلیزومب در درمان بیماران مبتلا به بیماری COVID-19 شدید

چکیده پروتکل

هدف از مطالعه

ارزیابی اثربخشی و ایمنی داروی توسیلیزومب (تولید شرکت آریژن فارمد) در درمان بیماران مبتلا به کووید-19 شدید

طراحی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی فاز 3، Open-label و تک بازو با حجم نمونه 85 بیمار می‌باشد.

نحوه و محل انجام مطالعه

این کارآزمایی بالینی فاز 3، تک بازو، بدون کورسازی، مولتی سنتر (هشت شهر مختلف ایران)، در بیماران مبتلا به COVID-19 طی 14 روز انجام می‌شود. بیماران واجد شرایط، توسیلیزومب را در روز 1 دریافت می‌کنند و پیامدهای مطالعه طی 14 روز پایش بیمار ارزیابی می‌شوند.

شرکت کنندگان/شرایط ورود و عدم ورود

معیارهای ورود: بیمارانی که توانایی فهم و تمایل به امضای فرم رضایتنامه آگاهانه شرکت در مطالعه را داشته باشند یا قیم ایشان رضایتنامه آگاهانه مطالعه را امضا نمایند؛ بیماران با سن بیشتر از 18 سال؛ بیماران با هر یک از علائم تب بالاتر از 37,8 درجه سانتیگراد، سرفه یا تنگی نفس یا تعداد تنفس بیش از 30 بار در دقیقه به همراه $SpO_2 \geq 93\%$ و تشخیص قطعی ابتلا به ویروس SARS-CoV-2 بر اساس PCR و/یا نتیجه رادیوگرافیک؛ سطح اینترلوکین-6 سه برابر حد بالای محدوده طبیعی یا بیشتر. معیارهای عدم ورود: سابقه حساسیت به توسیلیزومب یا هر یک از اجزای فرمولاسیون دارو، مشکلات کبدی و کلیوی، بیماران با سایر عفونتها، بیماران با ریسک بالای پرفوراسیون گوارشی، سابقه ابتلا به توبرکلوزیس، هپاتیت B یا C و HIV، بارداری و شیردهی و وجود هر نوع عفونت فعال دیگر هستند.

گروه‌های مداخله

گروه مداخله: داروی توسیلیزومب به صورت زیرجلدی (دو تزریق PFS با دوز 162 میلیگرم در بیماران با وزن کمتر از 100 کیلوگرم و سه تزریق با دوز 162 میلیگرم در بیماران با وزن بیشتر از 100 کیلوگرم) به همراه درمان استاندارد. در صورت عدم پاسخدهی به دارو، امکان تجویز مجدد با فاصله 12 ساعت وجود دارد.

متغیرهای پیامد اصلی

نرخ مرگ و میر بیماران حین مطالعه (تاریخ و دلیل مرگ در صورت وقوع)

اطلاعات عمومی

علت بروز رسانی

تغییر در طراحی مطالعه (مداخلات، پیامدهای مطالعه، معیارهای ورود و

حجم نمونه): پیامد اصلی مطالعه به نرخ مرگ و میر بیماران طی مطالعه تغییر داده شده است. این تغییر، بر اساس مطالعات به روز در زمینه کووید-19 و اهمیت این شاخص به عنوان هدف نهایی درمان اعمال شده است. پیامدهای ثانویه نیز به دنبال آن به روزرسانی شده‌اند. به علت در دسترس نبودن فرم ورودی، مطالعه تنها با استفاده از فرم زیرجلدی انجام شده است. به همین دلیل، بخش مداخلات به روزرسانی شده است. در معیار ورود شماره سه، تعداد تنفس بیش از 30 بار در دقیقه مطابق تعریف WHO برای نوع شدید بیماری افزوده شد. در معیار ورود شماره چهار، به علت افزایش قابل توجه سطح اینترلوکین-6 در بیماران با سطح شدید بیماری و مکانیسم اثر دارو، سطح اینترلوکین-6 مجاز برای ورود به مطالعه به سه برابر حد بالای محدوده طبیعی یا بیشتر تغییر کرد. حجم نمونه مطالعه در ابتدا با هدف افزایش دسترسی بیماران به دارو 500 بیمار در نظر گرفته شده بود. به علت افزایش حساسیت در خصوص ایمنی دارو در بیماران مبتلا به COVID-19 و تغییر پیامد اولیه مطالعه، با استفاده از روش Fleming (مطالعه تک بازویی)، با در نظر گرفتن توان آماری 90 درصد، مقدار آلفای 5 درصد و با هدف کاهش 15 درصدی مرگ و میر (با فرض اینکه پیش از افزودن توسیلیزومب به درمان استاندارد، احتمال زنده ماندن بیماران 60 درصد است و پس از افزودن داروی توسیلیزومب به درمان استاندارد این احتمال به 75 درصد برسد)، حجم نمونه معادل 85 بیمار تعیین شد. همچنین، با توجه به اینکه تنها بیماران مبتلا به COVID-19 شدید به مطالعه وارد می‌شوند، کلمه "شدید" به عنوان مطالعه افزوده شد. با افزودن شدن شهر سمنان و حذف شهرهای شیراز و رشت، تعداد شهرهای مطالعه در بخش خلاصه به 8 شهر تغییر کرد.

نام اختصاری

اطلاعات ثبت در مرکز

شماره ثبت کارآزمایی در مرکز: IRCT20150303021315N17

تاریخ تأیید ثبت در مرکز: 12-04-2020، 1399/01/24

زمان بندی ثبت: registered_while_recruiting

آخرین بروز رسانی: 04-05-2020، 1399/02/15

تعداد بروز رسانی‌ها: 1

تاریخ تأیید ثبت در مرکز

1399/01/24، 2020-04-12

اطلاعات تماس ثبت کننده

نام

نسیم انجیدنی

نام سازمان / نهاد

شرکت ارکیدفارمد

کشور
جمهوری اسلامی ایران
تلفن
3000 4347 21 98+
آدرس ایمیل
amini@orchidpharmed.com

وضعیت بیمار گیری
بیمار گیری تمام شده
منبع مالی

تاریخ شروع بیمار گیری مورد انتظار
1398/12/25, 2020-03-15
تاریخ پایان بیمار گیری مورد انتظار
1399/04/31, 2020-07-21
تاریخ شروع بیمارگیری تحقق یافته
خالی
تاریخ پایان بیمارگیری تحقق یافته
خالی
تاریخ خاتمه کارآزمایی
خالی

عنوان علمی کارآزمایی

بررسی ایمنی و اثربخشی داروی توسیلیزومب در درمان بیماران مبتلا به بیماری COVID-19 شدید

عنوان عمومی کارآزمایی

توسیلیزومب در COVID-19 شدید

هدف اصلی مطالعه

درمانی

شرایط عمده ورود و عدم ورود به مطالعه

شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:
بیمارانی که توانایی فهم و تمایل به امضای فرم رضایت نامه آگاهانه شرکت در مطالعه را داشته باشند یا قیم ایشان رضایت نامه آگاهانه مطالعه را امضا نمایند. بیمارانی که در زمان ورود به مطالعه، سن بیشتر از 18 سال داشته باشند. بیماران با هر یک از علائم تب بالاتر از 37.8 درجه سانتی گراد، سرفه یا تنگی نفس یا تعداد تنفس بیش از 30 بار در دقیقه به همراه SpO2 کمتر یا برابر با 93% که تشخیص قطعی ابتلا به ویروس SARS-CoV-2 را بر اساس PCR و/یا نتیجه رادیوگرافیک داشته باشند. بیمارانی که در زمان ورود به مطالعه، سطح اینترلوکین-6 سه برابر حد بالای محدوده طبیعی یا بیشتر داشته باشند.

شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

سابقه حساسیت به توسیلیزومب یا هر یک از اجزای فرمولاسیون دارو بیماران با مشکلات کبدی (به خصوص بیماری های کبدی فعال و نارسایی کبدی) بیماران با سایر مغز استخوان (ANC کمتر از 2000/mm³ یا شمارش پلاکت کمتر از 100,000/mm³) بیماران با ریسک بالای پروراسیون گوارشی یا دارای سابقه مشخص اختلالات گوارشی از قبیل active peptic ulcer یا diverticulitis بیماران با سابقه ابتلا به توپرکلوزیس فعال یا نهفته بیماران با سابقه ابتلا به هپاتیت B یا C فعال، بیماری HIV و هرگونه نقص ایمنی شناخته شده خانم های باردار یا شیرده وجود هر نوع عفونت فعال دیگر علاوه بر COVID-19 هر بیماری یا اختلال دیگری که طبق نظر محقق، بیمار را در صورت ورود به مطالعه در معرض خطر قرار دهد بیماران با مشکلات کلیوی (GFR کمتر از 30ml/min/1.73m²)

سن

از سن 18 ساله

جنسیت

هر دو

فاز مطالعه

3

گروه های کور شده در مطالعه

اطلاعات موجود نیست

حجم نمونه کل

حجم نمونه پیش بینی شده: 85

تصادفی سازی (نظر محقق)

اختصاص غیر تصادفی به گروه های مداخله و کنترل

توصیف نحوه تصادفی سازی

کور سازی (به نظر محقق)

کور نشده است

توصیف نحوه کور سازی

دارو نما

ندارد

اختصاص به گروه های مطالعه

تنها

سایر مشخصات طراحی مطالعه

کد ثبت در سایر مراکز ثبت بین المللی

خالی

تاییدیه کمیته های اخلاق

1

کمیته اخلاق

نام کمیته اخلاق

موسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی

آدرس خیابان

خیابان فاطمی غربی، ابتدای خیابان بعثت، پلاک 21

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1419693111

تاریخ تایید

1398/12/23, 2020-03-13

کد کمیته اخلاق

IR.NIMAD.REC.1398.414

بیماری های (موضوعات) مورد مطالعه

1

شرح

بیماری حاد تنفسی ناشی از ویروس SARS-CoV-2

کد ICD-10

U07.1

توصیف کد ICD-10

COVID-19

متغیر پیامد اولیه

1

شرح متغیر پیامد

نرخ مرگ و میر بیماران حین مطالعه (تاریخ و دلیل مرگ در صورت وقوع)

مقاطع زمانی اندازه گیری

روز اول تا روز چهاردهم

نحوه اندازه گیری متغیر

معاینات بالینی

متغیر پیامد ثانویه

روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
تست آزمایشگاهی

1

شرح متغیر پیامد

درصد بیماران با بهبود در اکسیژن رسانی

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز 1 تا 14

نحوه اندازه‌گیری متغیر

درصد بیماران با حداقل یک مرحله بهبود در نوع اکسیژن‌رسانی؛
مراحل: 1- بدون نیاز به عرضه اکسیژن؛ 2- کاتتر بینی؛ 3- ماسک
اکسیژن؛ 4- ونتیلاتور غیرتهاجمی؛ 5- ونتیلاتور تهاجمی

8

شرح متغیر پیامد

تغییرات در شمارش گلبول‌های سفید

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز اول تا چهاردهم

نحوه اندازه‌گیری متغیر

تست آزمایشگاهی

9

شرح متغیر پیامد

تغییرات سطح کلسترول

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز اول تا چهاردهم

نحوه اندازه‌گیری متغیر

تست آزمایشگاهی

2

شرح متغیر پیامد

مدت زمان (روز) بستری در بیمارستان

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز 1 تا روز 14

نحوه اندازه‌گیری متغیر

ارزیابی بالینی

3

شرح متغیر پیامد

تغییرات دمای بدن

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز 1 تا 14

نحوه اندازه‌گیری متغیر

معاینه فیزیکی

10
شرح متغیر پیامد
تغییرات سطح آنزیم Aspartate transaminase
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
تست آزمایشگاهی

4

شرح متغیر پیامد

تعداد ضایعات ربوی مشخص در سی تی اسکن

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز 1 و 14

نحوه اندازه‌گیری متغیر

سی تی اسکن

11
شرح متغیر پیامد
تغییرات سطح آنزیم Alanine transaminase
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
تست آزمایشگاهی

5

شرح متغیر پیامد

مدت زمان (روز) تهویه مکانیکی

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز 1 و 14

نحوه اندازه‌گیری متغیر

ارزیابی بالینی

12
شرح متغیر پیامد
واکنش محل تزریق
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
ارزیابی بالینی

6

شرح متغیر پیامد

تغییرات سطح خونی C-reactive protein

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

روز اول تا چهاردهم

نحوه اندازه‌گیری متغیر

تست آزمایشگاهی

13
شرح متغیر پیامد
پرفوراسیون دستگاه گوارشی
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
ارزیابی بالینی؛ تصویربرداری رادیوگرافی در صورت وجود علائم بالینی

7

شرح متغیر پیامد

تغییرات سطح خونی اینترلوکین-6

مقاطع زمانی اندازه‌گیری

14
شرح متغیر پیامد
عفونت
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم

نحوه اندازه‌گیری متغیر
ارزیابی بالینی، تست آزمایشگاهی، تصویربرداری

15

شرح متغیر پیامد
تغییرات سطح پلاکت
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
تست آزمایشگاهی

16

شرح متغیر پیامد
تغییرات سطح بیلروبین
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
تست آزمایشگاهی

17

شرح متغیر پیامد
فشار خون
مقاطع زمانی اندازه‌گیری
روز اول تا چهاردهم
نحوه اندازه‌گیری متغیر
دستگاه سنجش فشار خون

گروه‌های مداخله

1

شرح مداخله
گروه مداخله: داروی توسیلینومب به صورت زیرجلدی (دو تزریق PFS با دوز 162 میلی‌گرم در بیماران با وزن کمتر از 100 کیلوگرم و سه تزریق با دوز 162 میلی‌گرم در بیماران با وزن بیشتر از 100 کیلوگرم) به همراه درمان استاندارد. در صورت عدم پاسخدهی به دارو، امکان تجویز مجدد با فاصله 12 ساعت وجود دارد.

طبقه بندی
درمانی - داروها

مراکز بیمار گیری

1

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان مسیح دانشوری
نام کامل فرد مسوول
پیام طبرسی
آدرس خیابان
تهران ، خیابان شهید باهنر (نیاوران) ، دارآباد
شهر
تهران
استان
تهران
کد پستی
1956944413
تلفن
5050 2610 21 98+

ایمیل

payamtabrasi@yahoo.com

آدرس صفحه وب

<https://nritld.sbmu.ac.ir/index.jsp?fkeyid=&siteid=200&pageid=1419>

2

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان امام رضا (ع)
نام کامل فرد مسوول
رزیتا خدا شاهی
آدرس خیابان
میدان بیمارستان امام رضا(ع)
شهر
مشهد
استان
خراسان رضوی
کد پستی
9137913316
تلفن
3031 3854 51 98+

ایمیل

Rkhodashahi@yahoo.com

آدرس صفحه وب

[/https://emamreza.mums.ac.ir](https://emamreza.mums.ac.ir)

3

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان میلاد
نام کامل فرد مسوول
فرزین خورش
آدرس خیابان
اصفهان- سه راه سیمین- خیابان جانبازان - خیابان شهید بخشی
شهر
اصفهان
استان
اصفهان
کد پستی
8174675731
تلفن
4001 3777 31 98+

ایمیل

khorvash@med.mui.ac.ir

آدرس صفحه وب

4

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان امام خمینی
نام کامل فرد مسوول
رویا قاسمیان
آدرس خیابان
سه راه جویبار، ابتدای بزرگراه ولی عصر(عج)
شهر
ساری
استان
مازندران
کد پستی

ایمیل
bmc@muq.ac.ir
آدرس صفحه وب
[https://bmc.muq.ac.ir/index.aspx?siteid=114&fkeyid=
&siteid=114&pageid=3554](https://bmc.muq.ac.ir/index.aspx?siteid=114&fkeyid=&siteid=114&pageid=3554)

4815733971
تلفن
4001 3304 11 98+
ایمیل
ict@mazums.ac.ir

8

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان صیاد شیرازی
نام کامل فرد مسوول
دکتر نفیسه عبدالهی
آدرس خیابان
بلوار شهید صیاد شیرازی
شهر
گرگان
استان
گلستان
کد پستی
4917865086
تلفن
2291 3220 17 98+
ایمیل
infosayyad@goums.ac.ir

5

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان بعثت
نام کامل فرد مسوول
دکتر بهزاد محسن پور
آدرس خیابان
خیابان کشاورز ، بیمارستان بعثت
شهر
سنندج
استان
کردستان
کد پستی
131651332
تلفن
5912 3328 87 98+
ایمیل
Beesat@muk.ac.ir

9

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان رسول اکرم (ص)
نام کامل فرد مسوول
دکتر سید علی جواد موسوی
آدرس خیابان
ستارخان - خ. نیایش - نبش خیابان منصوری - بیمارستان حضرت
رسول اکرم (ص)
شهر
تهران
استان
تهران
کد پستی
1445613131
تلفن
1000 6435 21 98+
ایمیل
info@hrmc.iuums.ac.ir

6

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان امام خمینی
نام کامل فرد مسوول
دکتر محمدرضا صالحی
آدرس خیابان
بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب
شهر
تهران
استان
تهران
کد پستی
1419733141
تلفن
0000 6119 21 98+
ایمیل
Imamhospital@tums.ac.ir

7

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان شهید بهشتی
نام کامل فرد مسوول
دکتر احسان شریفی پور
آدرس خیابان
بلوار شهید بهشتی
شهر
قم
استان
قم
کد پستی
3719964797
تلفن
2000 3612 25 98+

10

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان عیسی ابن مریم
نام کامل فرد مسوول
عباس رضایی
آدرس خیابان
خیابان شمس آبادی
شهر
اصفهان
استان
اصفهان
کد پستی
۷۳۴۶۱۸۱۷۴۶
تلفن

خالی
کشور مبدا
طبقه بندی موسسه تامین کننده اعتبار
صنعتی

فرد مسوول پاسخگویی عمومی کارآزمایی

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد
شرکت ارکید فارمد
نام کامل فرد مسوول
نسیم انجیدنی
موقعیت شغلی
مدیر واحد مدیکال
آخرین مدرک تحصیلی
دکترای پزشکی
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها
داروسازی
آدرس خیابان
میدان ونک، خیابان عطار، پلاک 42
شهر
تهران
استان
تهران
کد پستی
1651655
تلفن
009843473000
ایمیل
anjidani.n@orchipharmed.com

فرد مسوول پاسخگویی علمی مطالعه

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
نام کامل فرد مسوول
دکتر پیام طبرسی
موقعیت شغلی
استاد دانشگاه
آخرین مدرک تحصیلی
Ph.D
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها
عفونی
آدرس خیابان
خیابان باهنر (نیاوران)، خیابان دارآباد، بیمارستان مسیح دانشوری
شهر
تهران
استان
تهران
کد پستی
1956944413
تلفن
5050 2610 21 98+
ایمیل
payamtabarsi@yahoo.com

فرد مسوول به روز رسانی اطلاعات

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد
شرکت ارکیدفارمد

2065 3233 31 98+

ایمیل
st-maryam@mui.ac.ir
آدرس صفحه وب
/https://isa.mui.ac.ir

11

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان کوثر
نام کامل فرد مسوول
محبوبه دربان
آدرس خیابان
خیابان بسیج
شهر
سمنان
استان
سمنان
کد پستی
3519899951
تلفن
1022 3344 23 98+
ایمیل
kosarhos@semums.ac.ir
آدرس صفحه وب
/https://kosarhos.semums.ac.ir

حمایت کنندگان / منابع مالی

1

حمایت کننده مالی
نام سازمان / نهاد
آریوژن فارمد
نام کامل فرد مسوول
نسیم انجیدنی
آدرس خیابان
کیلومتر 24 جاده مخصوص، جنب خیابان تاجبخش
شهر
گرمدره
استان
البرز
کد پستی
56145226
تلفن
6480 3610 26 98+
ایمیل
contact@aryogen.com
ردیف بودجه
کد بودجه
آیا منبع مالی همان سازمان یا نهاد حمایت کننده مالی است؟
بلی
عنوان منبع مالی
آریوژن فارمد
درصد تامین مالی مطالعه توسط این منبع
100

بخش عمومی یا خصوصی
خصوصی

مبدا اعتبار از داخل یا خارج کشور
داخلی
طبقه بندی منابع اعتبار خارجی

ایمیل
anjidani.n@orchidpharmed.com

برنامه انتشار

فایل داده شرکت کنندگان (IPD)
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست
پروتکل مطالعه
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست
نقشه آنالیز آماری
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست
فرم رضایتنامه آگاهانه
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست
گزارش مطالعه بالینی
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست
کدهای استفاده شده در آنالیز
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست
نظام دسته‌بندی داده (دیکشنری داده)
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست

نام کامل فرد مسوول
نسیم انجیدنی
موقعیت شغلی
مدیر واحد مدیکال
آخرین مدرک تحصیلی
دکترای پزشکی
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها
داروسازی
آدرس خیابان
تهران، ونک، خیابان عطار نیشابوری، پلاک 42
شهر
تهران
استان
تهران
کد پستی
5131331565
تلفن
3000 4347 21 98+
فکس
2862 8856 21 98+