

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, internationaal multicenteronderzoek met twee parallele groepen om de effectiviteit te beoordelen van Plerixafor bij acuut ademhalingsfalen door COVID-19 (LEONARDO)

Gepubliceerd: 19-01-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Aantonen dat plerixafor de noodzaak voor invasieve mechanische beademing of sterfte bij patiënten met ernstige COVID-19 die zijn opgenomen op de Intensive Care Unit (ICU) kan verkleinen

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51400

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEONARDO

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

acuut ademhalingsfalen

Aandoening

acute respiratory failure related to COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: 4Living Biotech SAS

Overige ondersteuning: Pharma/Biotech industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acuut ademhalingsfalen, COVID-19, internationaal, Plerixafor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel van de patiënten dat invasieve mechanische beademing nodig heeft of overlijdt tussen randomisatie en D28

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage overlijdens (sterfte door alle oorzaken)
- Aantal beademingsvrije dagen
- Duur invasieve mechanische beademing bij overlevers
- Aantal dagen verblijf ICU
- Respiratoire functie na 3 maanden (FEV-1, FVC, PaO₂, TLCO, 6-minuten-wandeltest)
- Ordinale schaal voor klinische verbetering (7-punts WHO-schaal)
- Mate van bewustzijn (schaal voor alertheid, reactie op spraak, reactie op pijn, geen reactie)
- SpO₂ gemeten met pulsoxymetrie en arterieel bloedgas: partiële

zuurstofspanning (PaO₂), partiële kooldioxidespanning (PaCO₂), bicarbonaat (HCO₃), zuurstofsaturatie (O₂ Sat), pH, basenoverschot (indien uitgevoerd vóór intubatie)

- Concentratie CRP, fibrinogeen, D-dimeren in bloed
- Incidentie van TEAE's (*treatment-emergent AE's*, bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden), SAE's (*serious AE's*, ernstige bijwerkingen) en AESI's (*AE's of special interest*, bijzondere bijwerkingen)
- Incidentie van tijdelijk of permanent staken van gebruik plerixafor vanwege TEAE's
- Telling en differentiatie witte bloedcellen, telling rode bloedcellen, hemoglobineconcentratie, MCV (*Mean Corpuscular Volume*, gemiddelde volume rode bloedcellen), telling reticulocyten en bloedplaatjes
- Bloedchemie (creatinine, ASAT, ALAT, totaal bilirubine, K, totaal Ca)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Plerixafor is een chemische stof die sinds 2009 is goedgekeurd in Europa en wordt verkocht onder de handelsnaam Mozobil® door Sanofi-Genzyme. Het wordt gebruikt bij lymfoom en multipel myeloom (beide een vorm van bloedkanker) om te helpen stamcellen af te nemen bij de patiënt om deze te bewaren en opnieuw toe te dienen (transplantatie). Plerixafor wordt in dit onderzoek gezien als experimenteel middel, omdat het niet door gezondheidsautoriteiten is goedgekeurd voor de markt voor de aandoening die hier wordt onderzocht (ernstige COVID 19-infectie).

Plerixafor vermindert migratie van onrijpe en inefficiënte witte bloedcellen en daarmee de schade die deze cellen kunnen aanrichten. Bij muizen is waargenomen dat plerixafor ook de toestand van de longen verbetert na een virale luchtweginfectie.

Omdat de ernst van COVID-19 samenhangt met een verhoogd aantal van dit type witte bloedcellen in het bloed en de longen, wordt plerixafor gezien als een

veelbelovende kandidaat voor het behandelen van een ernstige COVID 19-infectie.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat plerixafor de noodzaak voor invasieve mechanische beademing of sterfte bij patiënten met ernstige COVID-19 die zijn opgenomen op de Intensive Care Unit (ICU) kan verkleinen

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, twee parallelle groepen, internationale multicenter studie om het effect van Plerixafor bij acute respiratoire insufficiëntie gerelateerd aan COVID-19.

Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel Plerixafor (n=100) of placebo (n=50) te krijgen als een continue IV-infusie gedurende 7 dagen (van D1 tot D8), naast de standaardbehandeling (bijv. *). Interventie randomisatie zal worden gestratificeerd per onderzoekslocatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Plerixafor (Mozobil®) 30 microgrammes/kg/uur continue intraveneuze infusie gedurende 7 dagen of Placebo vergelijkbare modaliteiten voor infusie.

Inschatting van belasting en risico

Eerder beschreven preklinische gegevens suggereren dat plerixafor de ernst van COVID-19-longbeschadiging zou kunnen verminderen bij patiënten met acuut respiratoir falen.

Zie protocol 2.3 Baten/Risicobeoordeling

Contactpersonen

Publiek

4Living Biotech SAS

Campus de l'Institut Pasteur de Lille 1 rue du Professeur Calmette
Lille 59 000
FR

Wetenschappelijk

4Living Biotech SAS

Campus de l'Institut Pasteur de Lille 1 rue du Professeur Calmette
Lille 59 000
FR

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)

- I1 Man of vrouw ≥ 18 jaar,
- I2 Het gebruik van anticonceptie in overeenstemming met de lokale regelgeving met betrekking tot anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken,
- I3 Bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (of verstrekt door wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger als hij/zij aanwezig is en in overeenstemming met lokale regelgeving),
- I4 Opgenomen op de ICU binnen 48 uur vóór randomisatie voor COVID-19-gerelateerd respiratoir falen.
 - * ICU of gelijkwaardige medische structuur volgens landspecifieke kenmerken, bijv. Acute Respiratory Care Unit, High Dependency Care Unit als ze kunnen voorzien in:
 - * continue IV-infusie,
 - * continue ECG, ademhalingsfrequentie, percutane zuurstofverzadiging schermmonitoring
 - * hoge stroom neuszuurstof
- I5 Geen onmiddellijke (binnen 24-36 uur) invasieve mechanische beademing vereist volgens het oordeel van de onderzoeker,
- I6 Bevestigde pneumonie als gevolg van SARS-CoV-2 met laboratoriumbevestigde

SARS-CoV-2-infectie zoals bepaald door RT-PCR (in nasopharynx- of keelmonsters) of andere commerciële of volksgezondheidstest in een monster, uitgevoerd binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie,

- I7 Acuut respiratoir falen waarbij zuurstofondersteuning ($\geq 5\text{L/min}$) nodig is om een transcutane zuurstofsaturatie $> 94\%$ te bereiken,
- I8 Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) $> 50\text{ ml/min/1,73 m}^2$ volgens de CKD-EPI-vergelijking (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration).

Patiënten die zijn gevaccineerd tegen SARS-CoV-2 kunnen in het onderzoek worden opgenomen.

Voor of tijdens het hele onderzoek kunnen patiënten standaardzorg krijgen of krijgen, d.w.z.

routinematig toegediend bij dergelijke patiënten op de onderzoekslocatie van het land volgens de huidige gezondheidstoestand aanbevelingen van de autoriteiten (bijv. glucocorticoiden, tocilizumab, remdesivir *).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- E1 Zwangerschap of borstvoeding,
- E2 Verwachte overplaatsing naar een ander ziekenhuis, dat geen onderzoekslocatie is, binnen 72 uur na randomisatie,
- E3 Noodzaak van invasieve mechanische ventilatie op het moment van opname,
- E4 Bewijs van ongecontroleerde bacteriële pneumopathie of actieve infectie anders dan SARS-Cov-2 (laboratoriumbevestiging),
- E5 Primitieve pulmonale arteriële hypertensie,
- E6 Cardiovasculaire comorbiditeit:
 - o Geschiedenis van vasculaire ischemische voorvallen (myocardinfarct of beroerte) of congestief hartfalen of perifeer arteriele vaatziekten,
 - o Geschiedenis of huidige significante hartritmestoornissen (bijv. ventriculaire tachycardie),
 - o Bekende medische voorgeschiedenis van bewezen symptomatische orthostatische hypotensie,
- E7 Bekende kanker (vast of bloed) in de laatste 5 voorgaande jaren of eerdere hematologische aandoeningen (maligniteiten en andere chronische aandoeningen) of een beenmergtransplantatie hebben ondergaan,
- E8 Inadequate hematologische functie gedefinieerd door:
 - o Aantal neutrofielen $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$,
 - o Hemoglobine $< 9,0\text{ g/dL}$ (90 g/L),
 - o Bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/\text{L}$,
- E9 Kaliemie $< 3,5\text{ mmol/L}$ en/of totale calcemie $< 2,2\text{ mmol/L}$,
- E10 Inadequate leverfunctie gedefinieerd door aspartaataminotransferase

(ASAT) en/of alanine-aminotransferase (ALAT) > 3 x bovengrens van normaal (ULN)
en/of totaal bilirubine > 2 x ULN,

- E11 Patiënten met een bekende allergie voor Plerixafor of hulpstoffen.
- E12 Eerdere (binnen 4 weken) of huidige deelname aan een ander klinisch onderzoek anders dan een observationeel onderzoek.
- E13 Patiënten met auto-immuunziekte die al dan niet worden behandeld,

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mozobil
Generieke naam:	Plerixafor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2021-001245-13-NL
CCMO	NL79887.091.22