

**EEN MULTICENTRISCH,
GERANDOMISEERD,
PLACEBOGECONTROLEERD,
DUBBELBLIND ONDERZOEK MET TWEE
PARALLELE GROEPEN TER BEOORDELING
VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID
VAN SILDENAFIL INTRAVENEUS
TOEGEDIEND VOOR BEHANDELING VAN
PASGEBORENEN MET PERSISTERENDE
PULMONALE HYPERTENSIE (PPHN) OF
HYPOXISCHE RESPIRATOIRE
INSUFFICIËNTIE EN RISICO OP PPHN, MET
EEN LANGLOPEND
OPVOLGINGSONDERZOEK VAN DE
ONTWIKKELINGSVOORTGANG 12 EN 24
MAANDEN NA VOLTOOIING VAN DE
ONDERZOEKSBEHANDELING**

Gepubliceerd: 28-02-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelen: Het primaire doel van dit onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van intraveneus toegediend sildenafil als toevoeging aan iNO voor de behandeling van pasgeborenen met PPHN of hypoxische respiratoire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37174

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A1481316 (207824)

Aandoening

- Overige aandoening
- Luchtwegaandoeningen bij neonaten

Synoniemen aandoening

PPHN

Aandoening

Aanhoudende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: newborn, PPHN, pulmonary hypertension, Sildenafil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DIT STUK KOMT UIT HET PROTOCOL EN WORDT NU VERTAALD DOOR EEN VERTAALBUREAU

Co-Primary Endpoints: Assessed at Day 14 or hospital discharge, whichever

occurs first:

- Time on iNO treatment after initiation of IV study drug for subjects without treatment failure;
- Treatment failure rate, defined as need for additional treatment targeting PPHN, need for ECMO, or death during the study.

Secundaire uitkomstmaten

DIT STUK KOMT UIT HET PROTOCOL EN WORDT NU VERTAALD DOOR EEN VERTAALBUREAU

Secondary Endpoints: Assessed at Day 14 or hospital discharge, whichever occurs first:

- Time to final weaning of mechanical ventilation for PPHN;
- Time from initiation of study drug to treatment failure; each component will also be evaluated separately;
- Proportion of subjects with individual components of treatment failure (needing additional treatment targeting PPHN, needing ECMO, or who die);
- Change in OI at 6, 12, and 24 hours from baseline;
- Change in differential saturation (pre- and post-ductal) at 6, 12, and 24 hours from baseline;
- Change in P/F ratio at 6, 12, and 24 hours from baseline;
- Sildenafil and UK-103,320 plasma concentrations and the corresponding PK parameters obtained from a population PK analysis; and
- Safety parameters: Incidence and severity of adverse events and abnormal laboratory parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DIT STUK KOMT UIT HET PROTOCOL EN WORDT NU VERTAALD DOOR EEN VERTAALBUREAU

Neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) or hypoxic respiratory failure (HRF) who do not respond to comprehensive supportive intensive care measures are typically treated with inhaled nitric oxide (iNO), which is considered standard therapy. Inhaled nitric oxide treatment increases the partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) by dilating pulmonary vessels in better ventilated areas of the lung, redistributing pulmonary blood flow away from regions with low ventilation. Inhaled nitric oxide appears to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in HRF, while mortality is not affected.¹ However, treatment with iNO is not effective for all patients and requires continued intubation and artificial ventilation.

Sildenafil citrate is a selective inhibitor of phosphodiesterase type 5 (PDE5), which is found in high concentrations in the lungs. Inhibition of PDE5 should enhance the vasodilatory effects of naturally occurring and inhaled nitric oxide, promoting relaxation of vascular smooth muscle, and increasing blood flow. Therefore, sildenafil may have utility in the treatment of neonates with PPHN and HRF at risk for PPHN. Case reports of off-label use of sildenafil in conjunction with iNO indicate that sildenafil could enhance the efficacy of iNO and reduce the time on iNO therapy. The effects of the addition of IV sildenafil to standard iNO therapy in the acute stage of this disease will be studied in this clinical study.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Het primaire doel van dit onderzoek is de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van intraveneus toegediend sildenafil als toevoeging aan iNO voor de behandeling van pasgeborenen met PPHN of hypoxische respiratoire insufficiëntie met risico op PPHN.

Secundaire doelen:

*Bewaking van de ontwikkeling van patiënten met PPHN die zijn behandeld met IV sildenafil of de placebo, 12 en 24 maanden na het einde van de onderzoeksbehandeling.

* Farmacokinetiek (FK): Om de FK van sildenafil en UK-103.320 bij pasgeborenen met PPHN of met HRF en met risico op ontwikkeling van PPHN verder te karakteriseren.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek wordt in twee delen uitgevoerd. Deel A is de dubbelblinde fase. In deze fase worden de werkzaamheid en veiligheid beoordeeld van IV sildenafil in vergelijking met placebo, bij toevoeging aan iNO gedurende ten hoogste 14 dagen, tijdens de acute fase van de ziekte. De opvolging van deze fase vindt plaats 7 en 28 dagen na het einde van de infusie met het onderzoeksgeneesmiddel. Deel B is de langlopende fase zonder interventie. In deze fase worden alle proefpersonen gestimuleerd om terug te komen 12 en 24 maanden na het einde van de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel, om deel te nemen aan beoordelingen van de ontwikkeling, oor- en oogonderzoeken.

De analyse van de dubbelblinde fase van het onderzoek (deel A) vindt plaats als alle proefpersonen de dubbelblinde fase hebben voltooid of stopgezet en een onderzoeksverslag wordt opgesteld. De analyse van de fase zonder interventie van het onderzoek (deel B) vindt plaats na het opvolgingsbezoek na 2 jaar van alle proefpersonen (of hun stopzetting van het onderzoek) en nadat het onderzoeksverslag werd opgesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze toediening van placebo of sildenafil, afname van bloedmonsters.

Inschatting van belasting en risico

DEZE TEKST WORDT VERTAALD DOOR EEN VERTAALBUREAU

- Blood samples will be taken for safety, oxygenation assessments, and PK analysis. Whenever possible, the actual times of blood sampling may coincide with the collection of clinical samples. Additional study blood samples may be taken provided the total volume taken for the study does not exceed 10 mL.
- The study doctor will be visited for screening, infusion (up to 14 days), and 4 follow-up visits in two years time.
- Assessments will be performed as mentioned in question E4 (physical examination, weight, head circumference, ECG, cranial ultrasound, ECG, blood samples, infusion study medication, hear test, ophthalmology examination, neurological examination, developmental examination). See also page 9 and 10 of the protocol dated 23 August 2012.
- The patient is being asked to complete a diary with adverse events and a questionnaire for the neurological assessment and developmental assessment.
- The most common adverse events occurring more often in children taking sildenafil than those taking inactive drug (placebo) were: headache, chest infections, fever, vomiting and Diarrhoea

SPACE FOR DR VAN HEIJST TO INDICATE WHY HE THINKS THAT THE RISKS AND BURDEN

5 - EEN MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD, DUBBELBLIND ONDERZOEK ...

26-05-2025

OUTWEIGH THE BENEFIT OF THE STUDY. OTHERWISE THE FOLLOWING TEXT WILL BE USED

Casusbeschrijvingen van off-label gebruik van sildenafil in combinatie met stikstof laten een verhoogde effectiviteit, en een kortere behandeling met stikstof zien. Als dit in een georganiseerd onderzoek bevestigd zou worden levert dit een voordeel op voor zowel de patienten in het onderzoek als toekomstige patienten.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Eastern Point Road MS 8260-2561
Groton CT 06340
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Eastern Point Road MS 8260-2561
Groton CT 06340
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

De geschiktheid van de proefpersonen moet worden beoordeeld en gedocumenteerd door een naar behoren gekwalificeerd lid van het onderzoeksteam van de onderzoeker, voordat zij worden geregistreerd in het onderzoek.

De proefpersonen moeten voldoen aan alle onderstaande inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor registratie in het onderzoek:

1. PPHN of hypoxische respiratoire insufficiëntie (HRF) met risico op PPHN gerelateerd aan:
 - * idiopathische PPHN,
 - * meconiumaspiratiesyndroom,
 - * sepsis, of
 - * longontsteking
2. * 72 uur geleden geboren na zwangerschap van * 34 weken bij screening
3. OI > 15 en < 60, berekend aan de hand van twee bloedgasmetingen met ten minste 30 minuten tussenpoze vóór de randomisatie en het begin van de infusie met het onderzoeksgeneesmiddel
4. Gelijktijdige behandeling met iNO met 10 à 20 ppm op * 50% zuurstof
5. Echocardiogram bij screening in de 24 uur vóór het begin van het onderzoek als bevestiging van de aanwezigheid van pulmonale hypertensie voor voortzetting van de deelname aan het onderzoek
6. Echo van de schedel bij screening, in de 24 uur vóór het begin van het onderzoek, om patiënten uit te sluiten die naar het oordeel van de onderzoeker een significante intracraniale bloeding hebben
7. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie - en toestemmingsformulier, dat aantoont dat de wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon informatie heeft ontvangen over alle pertinente aspecten van het onderzoek, en
8. Proefpersonen van wie de wettelijke vertegenwoordiger bereid en in staat is om te komen voor de geplande bezoeken, en om het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te volgen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die een van de onderstaande zaken hebben, worden uitgesloten van het onderzoek.

1. Onmiddellijke of zeer snelle noodzaak van ECMO of CPR
2. Verwachte duur van mechanische beatmung minder dan 48 uur
3. Levensbedreigende of dodelijke aangeboren afwijking
4. Ernstige hypoxemie: PaO₂ < 30 mm Hg op arterieel bloedgas gemeten in bloed afgenomen in de 30 minuten voordat de infusie met het onderzoeksgeneesmiddel wordt gestart
5. Ernstige hypotensie op de baseline (gemiddelde arteriële druk (MAP) < 30 mmHg) zonder reactie op een medische behandeling, of een shock wanneer ook tijdens de screening

6. Significante aangeboren hartziekte of -afwijking, behalve interatriale communicatie of doorgankelijke ductus arteriosus
 7. Grote intracardiale links-rechts-shunt of ductus met links-rechts-shunt (gediagnosticeerd op basis van het echocardiogram in de 24 uur vóór opname)
 8. Grote klinisch significante intracraniale bloeding (gediagnosticeerd op basis van de echo van de schedel in de 24 uur vóór opname)
 9. Syndromen van longhypoplasie gediagnosticeerd op basis van langdurig oligohydramnion of hydrops foetalis
 10. Aangeboren hernia diafragmatica
 11. Klinisch significante, actieve aanvallen, volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker
 12. Apgar-score < 3 vijf minuten na de geboorte
 13. Bloedende diathese, volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker
 14. Verboden gelijktijdige medicatie/therapie wanneer ook vóór de screening:
 - * Krachtige remmers van cytochroom P450 3A4 (bv. erythromycine, ketoconazol, itraconazol en proteaseremmers); erythromycine als oogzalf is toegestaan
 - * Ritonavir of nicorandil
 - * Endothelineantagonisten (bv. Tracleer®/bosentan, Letairis®/ambristan etc.)
 - * PDE5-remmers (bv. sildenafil, tadalafil, vardenafil), IV of via maagsonde
 - * Nitraten of stikstofmonoxidedonoren, behalve iNO (een proefpersoon komt uitsluitend in aanmerking voor deelname bij gebruik van nitroprusside, indien nitroprusside werd stopgezet ten minste 2 uur vóór de infusie met het onderzoeksgeneesmiddel; iNO kan worden gebruikt conform het protocol)
 - * Vaatverwijders (bv. alfablokkers, magnesiumsulfaat als infusie, calciumkanaalblokkers, andere fosfodiësteraseremmers, prostacyclinen etc.) bij registratie voor het onderzoek (behalve milrinon, dat toegestaan is tijdens het onderzoek als gelijktijdig gebruikte therapie) of
 - * Arginine als supplement toegediend om van NO afhankelijke vaatverwijding te verbeteren (onderhoudshoeveelheden in totaal parenterale voeding (TPV) zijn toegestaan)
 15. Bekende erfelijke degeneratieve ziekten van het netvlies, zoals retinitis pigmentosa
 16. Symptomen van afkicken van drugs- of alcoholverslaving
 17. Een proefpersoon die naar de mening van de onderzoeker ongeschikt is voor het onderzoek, ongeacht de reden
 18. Andere acute of ernstige medische aandoeningen of duidelijk abnormale laboratoriumwaarden, die het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksproduct kunnen verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen hinderen, en de proefpersoon volgens de onderzoeker ongeschikt maken voor deelname aan het onderzoek
 19. Deelname aan andere onderzoeksstudies met andere geneesmiddelen of therapieën zonder interventie vóór het begin van het onderhavige onderzoek en/of tijdens onderzoeksdeelname.
- Proefpersonen die familie zijn van leden van het team van het onderzoekscentrum, of werknemers van Pfizer die direct zijn betrokken bij de uitvoering van het onderzoek

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:	19-09-2013
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revatio
Generieke naam:	Sildenafilcitraat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
9 - EEN MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD, DUBBELBLIND ONDERZOEK ...	
26-05-2025	

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Amendement
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	EUCTR2012-002619-24-NL
CCMO	NL42637.091.12

Resultaten

Einddatum onderzoek: 21-01-2020

Totaal aantal deelnemers: 5

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries