

Een dubbelblind, gerandomiseerd, actief met vergelijkende middelen-gecontroleerd, klinisch fase 4-onderzoek ter bestudering van de werkzaamheid, veiligheid, en farmacokinetiek van Sugammadex (MK-8616) voor opheffing van neuromusculaire blokkade bij pediatrische deelnemers van pasgeboren tot < 2 jaar

Gepubliceerd: 02-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het huidige onderzoek heeft als doel aan te tonen dat sugammadex over het algemeen veilig en effectief is voor het opheffen van zowel gematigde als diepe blokkades na rocuronium of vecuronium geïnduceerde NMB bij voldragen pasgeborenen en jonge...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49696

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK8616-169

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Opheffing van gematigde of diepe neuromusculaire blokkade bij bij pasgeborenen en kinderen jonger dan 2 jaar

Aandoening

Opheffing van neuromusculaire blokkade (NMB)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neuromusculaire blokkade, Sugammadex, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Farmacokinetische parameters: Gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (area under the plasma concentration-time curve, AUC), klaring (clearance, CL), schijnbaar distributievolume (V_z en V_{ss}), maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en halfwaardetijd ($t_{1/2}$)
2. Tijd tot neuromusculair herstel
3. Aantal deelnemers die bijwerkingen ondervinden.

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijd tot extubatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuromusculaire blokkade is een belangrijk onderdeel van veel chirurgische en medische verrichtingen, omdat het spierontspanning veroorzaakt en beweging van de patiënt beperkt. In de huidige anesthesiepraktijk, worden de opheffende stoffen van NMB-middelen vaak toegediend aan het einde van de procedure om de spierfunctie te helpen herstellen en residuale NMB na de procedure te vermijden. Voorafgaand aan de beschikbaarheid van sugammadex waren alle klinisch gebruikte ophefmiddelen (bijv. neostigmine, edrophonium) acetylcholinesterase-remmers. Deze stoffen konden NMB wel opheffen, maar ten koste van meerdere bijwerkingen als gevolg van hun niet-selectieve versterking van cholinerge neurotransmissie. Bovendien kunnen deze stoffen alleen gematigde NMB opheffen, een mate van blokkade waarvoor gedeeltelijk spontaan herstel van neuromusculaire transmissie nodig is die hun nut beperkt. Opheffing van diepe NMB is een uniek voordeel van sugammadex in vergelijking met andere huidige behandelingen die alleen gematigde blokkades kunnen opheffen. Vanuit risicoperspectief is het belangrijk te weten dat sugammadex over het algemeen veilig is en goed verdragen wordt. Het gebruik van sugammadex in de aanbevolen doses is geassocieerd met een laag risico op residuale NMB of terugkeer van NMB in vergelijking met huidige behandeling. Gegevens uit klinische onderzoeken bij kinderen zijn echter beperkt. De sponsor is van mening dat de momenteel goedgekeurde doses voor volwassenen geschikt zijn voor beoordeling om een optimale baten-risicoverhouding in dit onderzoek te bieden, op basis van de fase 3-onderzoeken bij volwassenen, daaropvolgende gegevens nadat het middel in de handel werd gebracht, en de pediatrische gegevens die tot nu toe verzameld zijn in eerdere sugammadex-onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het huidige onderzoek heeft als doel aan te tonen dat sugammadex over het algemeen veilig en effectief is voor het opheffen van zowel gematigde als diepe blokkades na rocuronium of vecuronium geïnduceerde NMB bij volwassen pasgeborenen en jonge kinderen.

Onderzoekopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, actief met vergelijkende middelen-gecontroleerd onderzoek in meerdere landen met parallelgroepen ter beoordeling van de PK, veiligheid en werkzaamheid van sugammadex bij pediatrische deelnemers pasgeboren tot < 2 jaar voor de opheffing van gematigde of diepe NMB.

Het ontwerp van dit onderzoek bestaat uit een 2-delige structuur (Deel A en Deel B). Deel A zal open-label zijn, terwijl B dubbelblind zal zijn. In Deel A zal de veiligheid worden beoordeeld en de doses sugammadex worden vastgesteld die soortgelijke blootstelling bij kinderen vanaf de geboorte tot < 2 jaar in vergelijking met systemische blootstelling waargenomen bij volwassenen na toediening van de doses van 2 mg/kg en 4 mg/kg. In deel B van dit onderzoek,

zullen de parameters voor veiligheid en werkzaamheid van sugammadex 2 mg/kg en 4 mg/kg worden beoordeeld. Mogelijke deelnemers aan het onderzoek zullen een geplande niet-spoedeisende chirurgische procedure of klinische aangelegenheid ondergaan die kan worden uitgevoerd onder zowel gematigde en/of diepe NMB.

Deelname aan het onderzoek begint met Deel A, dat verder is onderverdeeld in Panel 1 en Panel 2. Eerst zal Panel 1 de PK en veiligheid van sugammadex 2 mg/kg beoordelen bij een gematigde blokkade; vervolgens zal Panel 2 de PK en veiligheid van sugammadex 4 mg/kg beoordelen bij een diepe blokkade. Panels 1 en 2 zullen opeenvolgend worden uitgevoerd binnen elk leeftijdscohort.

Deelnemers zullen worden ingeschreven in 1 van de volgende 4 leeftijdscohorten in een sequentiële benadering (binnen elk deel), te beginnen met het oudste leeftijdscohort. De inschrijving binnen elk cohort zal worden gebaseerd op de leeftijd van de deelnemer ten tijde van de toewijzing van de behandeling (leeftijd zal worden gedefinieerd als de geboortedatum van de deelnemer):

- 6 maanden tot < 2 jaar
- 3 maanden tot < 6 maanden
- 28 dagen tot < 3 maanden
- Geboorte tot 27 dagen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 5 interventie groepen: Toewijzing / randomisatie van de behandeling gebeurt centraal met behulp van interactieve respons technologie (IRT). Deelnemers worden toegewezen aan 1 behandelingsgroep. Deelnemers aan deel A krijgen het volgende behandelingsregime toegewezen: Paneel 1: Matige blokkering en omkering met sugammadex 2 mg / kg Paneel 2: Diepe blokkering en omkering met sugammadex 4 mg / kg Deelnemers aan deel B van het onderzoek worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1: 1: 1 ten opzichte van 1 van de volgende behandelingsgroepen: Matige blokkering en omkering met sugammadex 2 mg / kg; of Matige blokkering en omkering met neostigmine 50 mcg / kg; of Diepe blokkering en omkering met sugammadex 4 mg / kg

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het afnemen van bloed, aanleggen van een infuuslijn, lichamelijk onderzoek, ECG monitoring, studiemedicatie toediening, ouders of voogden zal gevraagd worden om vragen te beantwoorden omtrent medicatie en de gezondheidstoestand van hun kind en op geregelde tijden het ziekenhuis te bezoeken met hun kind voor controle bezoeken en/of een afsluitend telefonisch contact.

Het kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat ondervinden van de behandeling tijdens de deelname, omdat klinische onderzoeken zijn bedoeld om informatie te verkrijgen over de

veiligheid en werkzaamheid van een experimenteel geneesmiddel. Gegevens uit klinische onderzoeken bij kinderen zijn echter beperkt. Het huidige onderzoek heeft als doel aan te tonen dat sugammadex over het algemeen veilig en effectief is voor het opheffen van zowel gematigde als diepe blokkades na rocuronium of vecuronium geïnduceerde NMB bij voldragen pasgeborenen en jonge kinderen die een operatie of klinische ingreep ondergaan.

De sponsor is van mening dat de momenteel goedgekeurde doses voor volwassenen geschikt zijn voor beoordeling om een optimale baten-risicoverhouding in dit onderzoek te bieden, op basis van de fase 3-onderzoeken bij volwassenen, daaropvolgende gegevens nadat het middel in de handel werd gebracht, en de pediatrische gegevens die tot nu toe verzameld zijn in eerdere sugammadex-onderzoeken.

Sugammadex heeft een positief baten-risicoprofiel en wordt goed verdragen in de goedgekeurde indicaties zoals beschreven in de onderzoeksbrochure. Het is specifiek aangetoond dat het superieur is (sneller herstel en effectief in een groter aantal behandelde deelnemers) aan zowel placebo als neostigmine voor opheffing van gematigde of diepe NMB. Opheffing van diepe NMB is een uniek voordeel van sugammadex in vergelijking met andere huidige behandelingen die alleen gematigde blokkades kunnen opheffen. Vanuit risicoperspectief is het belangrijk te weten dat sugammadex over het algemeen veilig is en goed verdragen wordt. Het gebruik van sugammadex in de aanbevolen doses is geassocieerd met een laag risico op residuale NMB of terugkeer van NMB in vergelijking met huidige behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031BN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Is gecategoriseerd als ASA fysieke toestand klasse 1, 2, of 3 zoals bepaald door de onderzoeker.
2. Ondergaat een geplande niet-spoedeisende chirurgische procedure of klinische aangelegenheid (bijv, intubatie) waarbij gematigde of diepe NMB met rocuronium of vecuronium nodig is.
3. Ondergaat een chirurgische procedure of klinische aangelegenheid waarbij mogelijk neuromusculaire monitoringstechnieken kunnen worden toegepast voor neuromusculaire transmissiecontrole.
4. Is man of vrouw, pasgeboren tot < 2 jaar bij bezoek 2.
5. De wettelijke vertegenwoordiger van de onderzoeksdeelnemer verstrekt schriftelijke toestemming/instemming voor het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Is een premature baby of neonat < 36 weken zwangerschapsduur bij de geboorte.
2. Heeft een klinisch significante aandoening of omstandigheid (bv. een anatomische misvorming die intubatie bemoeilijkt), anders dan de aandoening die het gebruik van NMBA vereist en die, naar de mening van de onderzoeker, de onderzoeksbeoordelingen of optimale deelname aan het onderzoek zou verstoren.
3. Heeft een neuromusculaire aandoening die van invloed kan zijn op NMB en/of onderzoeksbeoordelingen.
4. Is dialyse-afhankelijk of heeft ernstige nierinsufficiëntie (of dit wordt vermoed) (gedefinieerd als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min; waarbij herziene Schwartz-schatting als berekeningsmethode wordt gebruikt).

5. Heeft een familiale of persoonlijke geschiedenis van maligne hyperthermie of dit wordt vermoed.
6. Heeft een allergie voor onderzoeksbehandelingen of hun hulpstoffen, aan opioïden/opiaten, spierverslappers of hun hulpstoffen, of andere medicatie gebruikt tijdens algehele anesthesie of dit wordt vermoed.
7. Heeft naar verwachting mechanische ventilatie nodig na de procedure.
8. Heeft toremifene en/of fusidinezuur via intraveneuze toediening binnen 24 uur vóór of binnen 24 uur na toediening van de onderzoeksbehandeling ontvangen of dit is gepland.
9. Gebruik van medicatie waarvan verwacht wordt dat het de onderzoeksbehandelingen zal beïnvloeden, zoals blijkt uit de voorschrijfinformatie. Rocuronium of vecuronium zijn gelijktijdige medicatie die moeten worden gebruikt volgens het etiket als aanvulling op de algehele anesthesie. Buiten rocuronium of vecuronium mag er geen ander NMBA worden toegediend aan de deelnemer tijdens het onderzoek, waaronder:
 - *Andere steroïdale NMBA*s, zoals pancuronium
 - *Niet-steroïde NMBA*s zoals succinylcholine of benzyloisoquinolinium-verbinding (bv. cisatracurium). (Behalve in het geval dat nieuwe spierontspanning nodig is na toediening van de onderzoeksbehandeling, in welk geval een niet-steroïde NMBA moet worden toegediend)
10. Werd eerder behandeld met sugammadex of heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek naar sugammadex, maximaal 30 dagen voor het tekenen van het toestemmingsformulier van dit onderzoek.
11. Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een interventioneel klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of apparaat binnen 30 dagen na ondertekening van de geïnformeerde toestemming/instemming voor dit huidige onderzoek
12. Is zelf personeelslid van het onderzoekscentrum of van de sponsor en is direct betrokken bij dit onderzoek, of heeft een naast familielid (bv. ouder/wettelijk voogd, of broer/zus) dat personeelslid is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-01-2021

Aantal proefpersonen: 11

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Atropine sulfaat injectie

Generieke naam: Atropine Sulfaat

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Bridion

Generieke naam: Sugammadex

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Prostigmine

Generieke naam: Neostigmine Methylsulfaat

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Robinul

Generieke naam: Glucopyrrolate

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	28-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2017-000693-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03909165
CCMO	NL71143.078.19