

# Fase III bevestigende studie over de werkzaamheid en veiligheid van remimazolam (CNS7056) vs. propofol voor intraveneuze anesthesie tijdens electieve chirurgie

Gepubliceerd: 23-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

**Primaire doelstelling** Dit is een bevestigende onderzoeksstudie om de niet-inferieure werkzaamheid van remimazolam vast te stellen vergeleken met propofol voor de inductie en het onderhoud van de algemene anesthesie voor electieve chirurgie bij ASA...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON48984

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CNS7056-022

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

bewusteloosheid, verdoving

### Aandoening

General anesthesia

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** PAION UK Limited

**Overige ondersteuning:** PAION UK Limited;commercial Sponsor of the study

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** anesthesie, CNS7056, remimazolam

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primair werkzaamheidseindpunt (PWP) is het anesthetisch effect van remimazolam en propofol beoordeeld als het procentuele aandeel (%) van de tijd dat de Narcotrend (NCT) Index  $\geq 60$  bedraagt tijdens de onderhoudsfase van de AA, gedefinieerd als de tijdsspanne tussen de eerste huidincisie en voltooiing van de laatste huidhechting.

### Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundair eindpunt (BSE) is de hemodynamische instabiliteit gedefinieerd als een kritieke daling/kritieke dalingen van de gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) tussen de start van het IMP en 15 minuten na de eerste huidincisie.

Voor dit eindpunt worden alle gebeurtenissen van de volgende categorieën per patiënt in aanmerking genomen en opgesomd:

- \* voorval van daling van de MAP tot onder 65 mmHg gedurende minstens 1 minuut
- \* voorval van een MAP-daling van meer dan 20% onder de berekende (gemiddelde) baseline MAP-waarde gedurende minstens 1 minuut
- \* voorval van een MAP-daling van meer dan 30% onder de berekende (gemiddelde)

baseline MAP-waarde gedurende minstens 1 minuut

\* aantal noodzakelijke norepinefrinebolussen (0,01 mg) of, als een infuus wordt toegediend om de MAP gelijk of hoger dan 65 mmHg te houden, wordt elk tijdsinterval van 2 minuten continu norepinefrine-infuus geteld als één gebeurtenis.

De baseline MAP wordt berekend op basis van alle bloeddrukmetingen (BD) uitgevoerd na het ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en voor aankomst in de operatiekamer (OK).

Dit eindpunt is een veiligheidseindpunt.

Andere secundaire eindpunten voor de werkzaamheid omvatten

\* het percentage van de tijd dat de NCT-index (NCI)  $\geq 60$  en  $\geq 27$  bedraagt tijdens de onderhoudsfase

\* het percentage van de tijd dat de NCI  $< 27$  bedraagt tijdens de onderhoudsfase  
het percentage van patiënten met een NCI van  $\geq 60$  en  $\geq 27$  tijdens  $\geq 90\%$  van de onderhoudsfase

\* het percentage van patiënten dat een verdovend middel als reddingsmedicatie kregen toegediend

\* optreden van onbedoeld wakker worden (expliciet bewustzijn) tijdens de operatieve ingreep

\* tijdsinterval vanaf de start van het IMP tot de eerste NCI  $\geq 60$

\* tijdsinterval vanaf de start van het IMP tot verlies van de ooglidreflex

\* tijdsinterval vanaf de start van het IMP tot bewustzijnsverlies (LOC, d.w.z.

gemodificeerde evaluatie door de waarnemer van de alertheid/verdooving [MOAA/S]

= 0)

\* tijdsinterval vanaf de stop van het IMP tot de respons op een mondeling bevel

(MOAA/S \*4)

\* tijdsinterval vanaf de stop van het IMP tot het einde van de extubatie

\* tijdsinterval vanaf de stop van het IMP tot het terug bewust zijn van tijd,

plaats, persoon en situatie

\* tijdsinterval vanaf de stop van het IMP tot een gemodificeerde Aldretescore \*9

\* algehele tevredenheid van de onderzoeker met het IMP

Andere secundaire eindpunten voor de veiligheid zijn

\* behandeling-gerelateerde bijwerkingen (TEAEs)

\* gevallen van hypotensie vanaf de start van het IMP tot het einde van de

chirurgische ingreep (= voltooiing van de laatste huidhechting)

o daling van de MAP tot onder 65 mmHg gedurende minstens 1 minuut

o MAP daalt meer dan 20% onder de berekende (gemiddelde) baseline MAP-waarde gedurende minstens 1 minuut

o MAP daalt meer dan 30% onder de berekende (gemiddelde) baseline MAP-waarde gedurende minstens 1 minuut

o aantal noodzakelijke norepinefrinebolussen (0,01 mg) of, als een infuus wordt

toegediend om de MAP gelijk aan of hoger dan 65 mmHg te houden, dan wordt elk

tijdsinterval van 2 minuten continu norepinefrine-infuus geteld als één

gebeurtenis gedurende minstens 1 minuut

gevallen van bradycardie

o hartslag (HR) lager dan 45 slagen per minuut (bpm) gedurende minstens 1 minuut

o hartslagdaling met >20% onder de berekende (gemiddelde) baseline HR-waarde

gedurende minstens 1 minuut

o hartslagdaling met >30% onder de berekende (gemiddelde) baseline HR-waarde gedurende minstens 1 minuut

o aantal glycopyrrolaatinjecties (0,2 tot 0,4 mg indien nodig)

\* Lichamelijk onderzoek

\* laboratoriumparameters: hematologie, biochemie, coagulatie en urineonderzoek

\* vitale parameters, inclusief de door FloTrac gemeten parameters

\* 12-lead elektrocardiogram (ECG)

\* 3-lead ECG of 5-lead ECG

\* zuurstofsaturatie

\* pijn bij injectie van het IMP

\* Concomitante-medicatie

\* cognitieve functie van de patiënt beoordeeld op basis van de 3D-Confusion

Assessment Method-S-score

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Fase III bevestigende studie over de werkzaamheden veiligheid van remimazolam (CNS7056) vs. propofol voor intraveneuze anesthesie tijdens electieve chirurgie.

Europese centra met een groot jaarlijkse volume van algemene anesthesie (AA) komen in aanmerking voor deelname aan deze onderzoeksstudie. Initieel zullen er tot 22 Europese centra worden geselecteerd. Elk deelnemend centrum moet in staat zijn 50 patiënten of meer voor deelname aan de studie kunnen rekruteren.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Dit is een bevestigende onderzoeksstudie om de niet-inferieure werkzaamheid van remimazolam vast te stellen vergeleken met propofol voor de inductie en het onderhoud van de algemene anesthesie voor electieve chirurgie bij ASA patiënten

(American Society of Anesthesiologists Physical Status) van klassen III en IV.

Belangrijkste secundaire doelstelling

Dit is een bevestigende onderzoeksstudie om superieure hemodynamische stabiliteit verbonden aan het gebruik van remimazolam vast te stellen vergeleken met propofol voor de inductie en het onderhoud van de AA voor electieve chirurgie.

## **Onderzoeksopzet**

Een prospectieve enkelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, bevestigende onderzoeksstudie in meerdere centra met een parallelle groep die remimazolam vergelijkt met propofol voor de inductie en het onderhoud van de AA tijdens electieve chirurgie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De experimentele geneesmiddelen (Investigational Medicinal Products, IMPs) zijn remimazolam (CNS7056) en de comparator propofol. In totaal worden er bij benadering 452 patiënten gerandomiseerd met de volgende verdeling over 2 groepen: > 339 patiënten worden gerandomiseerd naar remimazolam. > 113 patiënten worden gerandomiseerd naar propofol. Er wordt een gestratificeerde randomisatieprocedure toegepast om in elke studiecentrum een randomisatie ratio van 3:1 te verzekeren in elk van de 2 subgroepen ASA III en ASA IV.

## **Inschatting van belasting en risico**

De maximale studieduur voor elke patiënt bedraagt tot 30 dagen. Patiënten worden binnen de 28 dagen voor de geplande operatiedatum (=dag 1) gescreend. De follow-upprocedures in het kader van de onderzoeksstudie worden uitgevoerd op dag 2.

Deze onderzoeksstudie bestudeert het gebruik van remimazolam als een intraveneus anestheticum voor het toedienen bij een AA voor electieve chirurgie bij patiënten van ASA-klassen III tot IV.

Voor het verkrijgen van voldoende sedatie en analgesie wordt het IMP samen met remifentanil 0,2 \*g/kg/min toegediend tijdens de inductie van de AA. Tijdens het onderhoud van de AA wordt het IMP samen met remifentanil toegediend aan een dosis van tussen 0,2 tot 0,5 \*g/kg/min en wordt de NCI tussen \*40 en \*60 gehouden. Om deze doelstelling te bereiken kan het IMP worden getitreerd binnen vooraf bepaalde grenzen. Naar het einde van de chirurgische ingreep toe moet het IMP worden afgebouwd zodat de NCI \*60 bedraagt tot aan de voltooiing van de laatste huidhechting. Onmiddellijk na de voltooiing van de laatste huidhechting moet de toediening van het IMP en remifentanil worden gestopt met het oog op een zo spoedig mogelijke extubatie van de patiënt.

## Contactpersonen

### Publiek

PAION UK Limited

Brookmount Court, Kirkwood Road NA  
Cambridge CB4 2QH  
GB

### Wetenschappelijk

PAION UK Limited

Brookmount Court, Kirkwood Road NA  
Cambridge CB4 2QH  
GB

## 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)

- mannelijke of vrouwelijke ASA III/IV patiënten van minstens 18 jaar oud, met een geplande electieve chirurgische ingreep met een minimumduur van bij benadering 90 minuten, onder AA en met de voorziening dat de extubatie onmiddellijk na de ingreep zal plaatsvinden
- volledig intraveneuze algemene anesthesie met de vereiste voor mechanische beademing via endotracheale intubatie en patiënten bij wie invasieve BD-monitoring noodzakelijk is wegens de ernst van de ziekte of de ernst van

gelijktijdige aandoeningen, het soort chirurgische ingreep of beslissingen genomen door de anesthesiemedewerkers.

- patiënten voor wie na de chirurgische ingreep een ziekenhuisopname is voorzien die voldoende lang duurt om alle follow-upprocedures in het kader van de onderzoeksstudie te kunnen uitvoeren (~1 dag)

- \* voor vruchtbare vrouwelijke patiënten: negatieve zwangerschapstests, waarbij de eerste test werd afgenomen aan het begin van de screening en de tweede test werd afgenomen net voor de start van de toediening van het IMP en akkoord gaan met het gebruik van zeer doeltreffende anticonceptiemethoden vanaf de laatste menstruatiecyclus voor de start met het IMP tot het einde van de follow-upprocedures in het kader van de onderzoeksstudie. Zeer doeltreffende anticonceptiemethoden zijn onder meer:

- o gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen (met oestrogeen en progestageen) geassocieerd met de remming van de ovulatie:

- \* oraal, intravaginaal, transdermaal

- o progestageen-alleen hormonale anticonceptiemiddelen geassocieerd met de remming van de ovulatie (eisprong) en met de volgende toedieningswijzen:

- \* oraal, injecteerbaar, implanteerbaar

- o spiraaltje (IUD)

- o hormoonspiraaltje (IUS)

- o bilaterale tubaocclusie

- o partner die een vasectomie onderging (gesteld dat de partner de enige seksuele partner is van de vruchtbare vrouw en dat het resultaat van de vasectomie van de partner medisch is beoordeeld)

- o seksuele onthouding (in Zwitserland wordt deze methode niet geaccepteerd)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- patiënten met een geplande spinale, epidurale (centraal neuraxiale blocks) of regionale anesthesie. Het plaatsen van een peridurale katheter met toediening van een testdosis of een plaatselijke verdoving (tot 5 ml) ter verificatie van een correcte positionering met het oog op postoperatieve analgesie en regionale toediening van lokale anesthetica voor postoperatieve analgesie na wondsluiting (na de laatste huidhechting), is toegestaan.

- patiënten die een transplantatie, hartchirurgie, intracraniale neurochirurgie, dringende chirurgische ingrepen of ingrepen met noodzakelijke geplande postoperatieve respiratoire ondersteuning ondergaan

- patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan waarvoor de BD hoog moet worden gehouden, bv. chirurgische ingrepen in een strandstoelpositie

- patiënten met ernstige hypertensie, d.w.z. één systolische BD-, baselinemeting van 200 mmHg of hoger en/of diastolische BD van 120 mmHg of hoger. Baseline is gedefinieerd als de tijd die start na de ondertekening van het ICF en eindigt voor de aankomst in de operatiekamer.

- patiënten met een totale bilirubinewaarde van  $\geq 3,0$  mg/dl of een



aspartaataminotransferase- of alanineaminotransferaseconcentratie die \*3 maal hoger is dan volgens de referentiewaarden bij laboratoriumonderzoeken, die binnen 7 dagen voor de start met het IMP moeten worden gecontroleerd, of andere laboratoriumresultaten waardoor de patiënt ongeschikt wordt voor de studie

- patiënten met het eindstadium van nierfalen waarvoor een geplande dialyse vereist is.

- patiënten met bekende anafylactische reacties op benzodiazepines, propofol, opioïde analgetica, niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs), dextraan, neuromusculaire blokkers, flumazenil, naloxone of andere anesthetica of met een medische aandoening waardoor deze middelen gecontra-indiceerd zijn (volgens de lokale etikettering). Patiënten met allergie/overgevoeligheid voor runderlactose, dextraan of een andere hulpstof in het remimazolamproduct.

- acute alcohol- of ongeoorloofde drugsintoxicatie, shock of coma

- gekende huidige afhankelijkheid of regelmatig gebruik van alcohol of van middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken

- patiënten met gastroparese of vertraagde maaglediging, maagreflux of alle andere verhoogde risico's op maagaspiratie

- patiënten met verwachte (kleine mondopening, beperkte nekbewegingen, goiter, hoofd- en nektumoren of om andere anatomische redenen) of bekende luchtwegproblemen, of met bekende problemen met de luchtwegen of maskerbeademing-

- patiënten bij wie NCT geen resultaten zou kunnen opleveren wegens organische defecten van de hersenen of het voorhoofd of neurologische aandoeningen die interfereren met de EEG-monitoring

- patiënten die worden behandeld met valproaat

- zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven

- patiënten die tijdens de 30 dagen voor de start of 5 maal de halfwaardetijd (de langste van deze) van het te onderzoeken middel aan een andere klinische onderzoeksstudie deelnamen. Uitzondering: proeven zonder interventie zoals gedefinieerd in de Europese richtlijn 2001/20/EG voor klinische proeven: een proef waarin het/de geneesmiddel(en) op de gebruikelijke wijze is/zijn voorgeschreven overeenkomstig de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen. De toewijzing van de patiënt aan een bepaalde therapeutische aanpak wordt niet vooraf vastgelegd in een studieprotocol, maar valt binnen de huidige praktijk en het voorschrijven van het geneesmiddel is duidelijk afgebakend ten opzichte van het besluit om de patiënt op te nemen in de studie. Er vinden geen aanvullende diagnostische of monitoringprocedures plaats voor de patiënt en voor de analyse van de verzamelde gegevens moeten epidemiologische methoden worden gebruikt

- elke patiënt die wordt beoordeeld als niet geschikt zijnde om geïnformeerde toestemming te geven of de studie-onderzoeken uit te voeren (bv. wegens dementie)

- elke patiënt die door de hoofdonderzoeker of onderzoeker wordt beoordeeld als niet geschikt voor studiedeelname wegens om het even welke reden

- Gepland gebruik van verboden concomitante medicatie

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Enkelblind             |
| Controle:        | Actieve controle groep |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 09-10-2018            |
| Aantal proefpersonen:   | 80                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Propofol                                               |
| Generieke naam: | Propofol                                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Remimazolam                                            |
| Generieke naam: | Remimazolam                                            |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 23-05-2018                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 09-10-2018                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 19-10-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 12-11-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 13-12-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 28-12-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-02-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-05-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 22-07-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 29-07-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-12-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

## 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  | EUCTR2018-000174-29-NL |
| CCMO     | NL65841.056.18         |