

Een Fase 3 Multi-Center, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie naar de effecten van eenmaal daagse orale dosis van 75 mg Azimilide Dihydrochloride op de incidentie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames / bezoeken aan de Spoedeisende Hulp of cardiovasculair overlijden bij patiënten met een implanteerbare cardioverter defibrillator.

Gepubliceerd: 12-01-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek bestaat uit het evalueren van het effect van 75 mg azimilide versus placebo op de incidentie van ongeplande (niet-electieve) cardiovasculaire ziekenhuisopnames, ongeplande cardiovasculaire bezoeken aan de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39164

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SHIELD-2 (Forest Research Institute)

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

abnormaal hartritme, ventriculaire aritmie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Forest Research Institute

Overige ondersteuning: Forest Research Institute;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Azimilide, cardiovasculair, ICD, ventriculaire aritmieën

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire effectiviteitseindpunt is de tijd tot het eerste event van ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopnames, ongeplande cardiovasculaire bezoeken aan een spoedafdeling of cardiovasculair overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteitseindpunten zijn:

- Tijd tot de eerste shock; en
- Tijd tot het eerste ongeplande artsbezoek dat resulteerde in een therapiewijziging (herprogrammering van de ICD of medicatiewijziging ten gevolge van ICD-bevindingen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ICD's detecteren en beëindigen ventriculaire aritmieën door het hart een snelle reeks impulsen te geven (antitachycardie pacing, ATP) of door een elektrische schok te geven.

Verschillende klinische studies hebben aangetoond dat een ICD de voorkeursbehandeling is om een hartstilstand te voorkomen bij patiënten die een hoog risico hebben op ventriculaire aritmieën (primaire preventie) of bij patiënten waarbij een voortdurende ventriculaire tachycardie (VT) of ventrikel fibrilleren (VF) is vastgesteld (secundaire preventie).

Symptomatische aritmieën en ICD shocks zijn vaak de oorzaak van cardiovasculaire ziekenhuisopnames / bezoeken aan de spoedafdeling.

Antiaritmica worden vaak gebruikt in combinatie met ICD therapie om de terugkeer van (niet-) aanhoudende ventriculaire aritmieën te verminderen.

Het nut van antiaritmica voor patiënten met een ICD blijkt uit het feit dat na verloop van tijd 30% tot 50 % van de patiënten antiaritmica krijgen om een symptomatische tachycardie te voorkomen en om het aantal ICD therapieën voor die reden te verminderen.

De mogelijke voordelen van antiaritmica als bijkomende therapie bij patiënten met een ICD zijn vermindering van de terugkeer van aritmieën, met als gevolg minder symptomen, minder ICD therapieën en daardoor minder bezoeken aan de Spoedeisende hulp afdeling en minder ziekenhuis opnames.

Er is een behoefte aan antiaritmicum zonder beta-blokkerende eigenschappen, die het aantal symptomatische aritmieën en de bijbehorende ICD therapieën vermindert (door het aantal VT/VF en VT stormen te verminderen) en daarbij een bijwerkingenprofiel heeft die aansluit bij lange termijn gebruik bij patiënten met een ICD.

De resultaten van een eerder klinisch onderzoek (SHIELD-1) toonde aan dat een dagelijkse dosis van 75 mg azimilide een klinisch significante positieve bijdrage levert aan de reductie van klinisch relevante eindpunten bij patiënten met een ICD. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de effectiviteit te bevestigen van een 75 mg dosis azimilide eenmaal daags oraal toegediend op de reductie van ongeplande ziekenhuisopnames / bezoeken zoals gezien in het SHIELD-1 onderzoek. Daarnaast is het de bedoeling om aanvullend bewijs van effectiviteit te verzamelen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek bestaat uit het evalueren van het effect van 75 mg azimilide versus placebo op de incidentie van ongeplande (niet-electieve) cardiovasculaire ziekenhuisopnames, ongeplande cardiovasculaire bezoeken aan de spoedafdeling of cardiovasculair overlijden bij patiënten met een ICD.

Het primaire effectiviteits eindpunt is de tijd tot het eerste event van ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopnames, ongeplande cardiovasculaire bezoeken aan een spoedafdeling of cardiovasculair overlijden.

Onderzoeksopzet

Dit is een event gedreven, gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelgroepen naar de veiligheid en werkzaamheid van een eenmaal daags oraal toegediende dosis van 75 mg azimilide op de incidentie van cardiovasculaire ziekenhuisopnames, cardiovasculaire bezoeken aan de spoedafdeling of cardiovasculair overlijden bij patiënten met een transveneuze ICD die een levensbedreigende ventriculaire aritmie (VA) hebben gehad.

Patiënten worden willekeurig toegewezen in een 1:1 verhouding om een dagelijkse orale dosis

placebo of 75 mg azimilide te ontvangen.

De verwachting is dat ongeveer 890 patiënten (445 patiënten per groep) zullen worden gerandomiseerd en behandeld voor maximaal 365 dagen (1 jaar). Omdat dit een event gedreven onderzoek is kan het werkelijk aantal patiënten kleiner of groter zijn dan 890. De onderzoekers zullen worden gestimuleerd om de patiënten op de onderzoeksmedicatie te houden gedurende de resterende onderzoeksbezoeken tot een behandelingsperiode van één jaar, zelfs nadat de patiënt een primair eindpunt event heeft ervaren dat door de geblindeerde Clinical Events Committee (CEC) werd bevestigd. Geen enkele patiënt dient de onderzoeksmedicatie voort te zetten wanneer de onderzoeker vaststelt dat de klinische toestand van de patiënt vereist dat het onderzoeksmedicatie moet worden stopgezet. De inclusie in het onderzoek zal worden stopgezet wanneer minstens 330 patiënten een bevestigd event hebben ervaren; deze trigger voor het stopzetten van de inclusies is bedoeld om te resulteren in 388 patiënten met een bevestigd primair eindpunt event aan het einde van het onderzoek. De CEC zal alle protocolgedefinieerde primaire effectiviteit eindpunten beoordelen / bevestigen. De behandelingsperiode van het onderzoek zal voor elke patiënt een maximum van 365 dagen (1 jaar) bedragen of een minimum van 6 maanden na beëindiging van de inclusieperiode (dat wil zeggen dat de laatste patiënt die in het onderzoek wordt opgenomen, gedurende 6 maanden zal worden opgevolgd voor de protocol gedefinieerde effectiviteit eindpunten).

Patiënten worden geëvalueerd bij de baseline, in week 2, 4, 6, 8 en 10 en in maand 3, 6, 9 en 12 of bij het terugtrekkingsbezoek. Daarnaast worden de patiënten gedurende 30 dagen na de terugtrekking of beëindiging van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel, gevolgd voor de veiligheid en bijwerkingen, maar niet voor effectiviteit eindpunten. Wanneer patiënten een door het protocol gedefinieerd primair eindpunt ervaren (ongeplande cardiovasculaire ziekenhuisopname, ongepland cardiovasculair bezoek aan spoedafdeling of cardiovasculair overlijden), zal de onderzoeker ervoor zorgen dat alle gegevens over het event onmiddellijk en volledig in de CEC-pagina('s) van het elektronische Case Report Form (eCRF) worden ingevoerd. Zelfs wanneer het event wordt bevestigd door de CEC, zal de patiënt in het onderzoek blijven voor observatie van door het protocol gedefinieerde secundaire eindpunten. Als er tussen de onderzoeker en de CEC een discrepantie bestaat over het effectiviteit eindpunt, zal de beoordeling van de CEC worden gebruikt voor de effectiviteitsanalyse.

Bij alle geplande bezoeken na de baseline, wordt er aan de patiënten gevraagd of ze opgenomen zijn geweest of dat ze een bezoek aan een spoedafdeling moesten

brenghen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen het onderzoeksgeneesmiddel (de tabletten placebo of azimilide 75 mg) eenmaal daags oraal innemen op elk moment van de dag, maar steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip van de dag. De medicatie kan worden ingenomen zonder rekening te houden met maaltijden.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van azimilide zijn:

- verstopte neus
- diarree
- zwakte
- flauwte of flauwvallen
- trage hartslag
- uitslag
- allergische reactie
- verhoogde eosinofielen in het bloed
- geringe veranderingen in uitslagen van leverfunctietesten, die van voorbijgaande aard zijn.
- veranderingen in uitslagen van nierfunctietesten (deze werden voornamelijk gezien bij een hogere dosering dan gebruikt wordt in dit onderzoek).

Daarnaast zijn de volgende meer ernstige bijwerkingen gemeld bij het **gebruik van azimilide en andere geneesmiddelen uit deze klasse:

- Azimilide is geassocieerd met een lage incidentie van neutropenie
- het ontstaan van nieuwe en vaak serieuze hartritme stoornissen, door het gebruik van azimilide en andere geneesmiddelen uit deze klasse.

Contactpersonen

Publiek

Forest Research Institute

Harborside Financial Center, Plaza V -
Jersey City, New Jersey 070311
US

Wetenschappelijk

Forest Research Institute

Harborside Financial Center, Plaza V -
Jersey City, New Jersey 070311
US

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)

1. Mannen of vrouwen van minstens 18 jaar oud met een linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) $\leq 40\%$ zoals bepaald door echocardiografie (ECHO), nucleaire scan, links ventriculografie of cardiale magnetische resonantie (CMR) beeldvorming binnen 120 dagen voorafgaand aan de randomisatie
2. Een ICD geïmplantiseerd hebben die voldoet aan de volgende criteria:
 - a. Genereert een bifasische golfvormige ontlading
 - b. heeft de mogelijkheid tot registratie van intracardiale electrocardiogrammen
 - c. heeft de mogelijkheid tot zowel anti-tachycardie pacing als anti-bradycardie pacing
 - d. heeft ten minste 2 anti-tachycardie detectie zones en een ventriculaire fibrillatie zone
 - e. Heeft aritmie-discriminerende algoritmen (bijvoorbeeld: hoog ritme, plotseling ontstaan of ritme stabiliteit);
3. A) Patiënten die hun kwalificerende event hadden vóór hun eerste ICD-implantatie ("Nieuwe ICD Patiënt"): moeten een gedocumenteerde episode van spontane aanhoudende VT (ventriculaire aritmie ≥ 150 slagen per minuut gedurende ten minste 30 seconden of een interventie tijdens de aanhoudende VT) , of hartstilstand, of VF tijdens de 42 dagen voorafgaand aan hun eerste ICD-implantatie hebben gehad en moeten worden gerandomiseerd in de 60 dagen onmiddellijk na het event. OF
B) Patiënten die hun kwalificerend event na hun eerste ICD implantatie of een latere re-implantatie ("Bestaande ICD Patiënt"): moeten een ICD schok hebben gehad, veroorzaakt door een spontane VT of VF na implantatie en moeten worden gerandomiseerd in de 180

dagen na deze schok

4. Het ICD dient als volgt geprogrammeerd te worden:

- a) Anti-tachycardie pacing moet op het moment van randomisatie voor alle patiënten op *aan* zijn geprogrammeerd (zie uitzondering in 4[b]).
- b) Het apparaat moet ingesteld zijn op een minimum van twee ATP-pogingen in de laagste detectiezone. Alles moet in het werk worden gesteld om de ATP tijdens het onderzoek op *aan* geprogrammeerd te houden, tenzij het naar oordeel van de onderzoeker medisch noodzakelijk is om de ATP *uit* te schakelen, de reden hiervoor moet worden opgenomen in de eCRF.
- c) De eerste shock zal worden gegeven met een energie die niet lager is dan de laagste succesvolle defibrillatie-energie bij implantatie of onmiddellijk vóór randomisatie.
- d. De ventriculaire tachycardia detectie frequentie (de detectiezone waarbij ATP zal worden gegeven) dient volgens de volgende parameters geprogrammeerd te worden, waarbij aanpassingen mogen worden gedaan aan de hand van de klinische toestand van de patiënt en de mening van de hoofdonderzoeker (VT= ventriculaire tachycardie):
 - i. Indien de traagste VT frequentie ≤ 150 spm is, dan moet de ondergrens 10 spm trager zijn dan de VT-frequentie en de bovengrens 200 spm
 - ii. Indien de traagste VT frequentie ligt tussen 151 en 194 spm, dan moet de ondergrens 20 spm lager zijn dan de VT frequentie en de bovengrens 200 spm
 - iii. Indien de traagste VT frequentie ≥ 195 spm is of er sprake was van een hartstilstand zonder gedocumenteerde VT frequentie, dan moet de ondergrens 175 spm zijn en de bovengrens 200 spm
- e. Voor biventrivulaire ICD*s dient ten minste 1 VT discriminator ingesteld te worden (bijvoorbeeld AV dissociatie detectie)

5. Vrouwen die aan één van volgende criteria voldoen:

- a) Vrouwen die zwanger kunnen worden en een negatieve serum zwangerschapstest hebben bij screening, die geen borstvoeding geven, die niet van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek en die akkoord gaan om één of meer goedgekeurde anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het onderzoek, geschikt bevonden door de onderzoeker. Goedgekeurde anticonceptiemethoden zijn: hormonale anticonceptie, oraal, via pleisters, injecteerbaar of implanteerbaar; spiraaltje; diafragma plus zaaddodend middel; of vrouwencondoom plus zaaddodend middel. Onthouding, een partner die condooms gebruikt en een partner die een vasectomie heeft ondergaan, zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
- b) Vrouwen die al minstens 1 jaar in de menopauze zijn (met amenorroe gedurende minstens 1 jaar) of een hysterectomie, bilaterale salpingo-ovariëctomie, of afbinding van de eileiders hebben ondergaan, ten minste 6 maanden voor het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten bij wie een van de volgende criteria van toepassing is, zijn uitgesloten van deelname:

1. Een New York Heart Association (NYHA) klasse IV congestief hartfalen (CHF) of gedecompenseerde CHF hebben op het moment van randomisatie;

2. Een instabiele angina pectoris hebben of een myocardinfarct hebben in de 30 dagen voor randomisatie;
3. Een voorgeschiedenis hebben van torsade de pointes of een harttransplantatie;
4. Bij de screening chronisch atrium fibrilleren of atrium fibrilleren/flutter hebben, waarvan het ritme naar het oordeel van de onderzoeker niet voldoende onder controle is;
5. Een elektrocardiogram (ECG) hebben met een QTc-waarde >460 msec (met een QRS >120 msec), of JTc-waarde >340 msec (met een QRS >120 msec) (QT- en JT-intervallen gecorrigeerd door de formule van Bazett voor de hartslag), opgenomen tijdens de screening;
6. Afwijkingen hebben (bij screening) in de volgende klinische laboratoriumparameters: kreatinine $>2,5$ mg/dl ($221 \mu\text{mol/l}$); serum alanine aminotransferase, aspartaat aminotransferase, of gamma-glutamyltransferase $\times 3$ $\times$ bovengrens van de normaalwaarde (ULN), of bilirubine $\times 2$ $\times$ ULN; kalium $<4,0$ mEq of $>5,5$ mEq, of magnesium onder de ondergrens van de normaalwaarde (kalium- en magnesiumgehalten kunnen naar het normale bereik worden herleid als de onderzoeker, in samenspraak met de medische monitor van het onderzoek, van oordeel is dat deze gestabiliseerd zijn vóór randomisatie);
7. Een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $<1000/\mu\text{l}$ hebben voorafgaand aan de randomisatie;
8. Momenteel systemische klasse I of andere klasse III anti-aritmische medicatie innemen (moeten $\times 5$ dosisintervallen gestopt zijn vóór randomisatie), inclusief maar niet beperkt tot quinidine, procainamide, disopyramide, systemische lidocaïne, fenytoïne, mexiletine, dofetilide, ibutilide, dronedarone, propafenon, moricizine, ranolazine en sotalol; zie exclusie criterium 11 wat betreft amiodarone;
9. Momenteel systemische geneesmiddelen innemen die het QT-interval verlengen (moet 5 halfwaardetijden gestopt zijn vóór de dosering), inclusief maar niet beperkt tot claritromycine, azitromycine, erytromycine, hydroxyzine, fenothiazines en probucol;
10. Momenteel immuunmodulerende geneesmiddelen innemen of hebben ingenomen (bv. azathioprine, methotrexaat, TNF- α modifiërende geneesmiddelen, of soortgelijke geneesmiddelen die het immuunsysteem of witte bloedcellen kunnen beïnvloeden) binnen 90 dagen voor randomisatie;
11. Oraal amiodarone hebben ingenomen binnen de 60 dagen voor randomisatie of intraveneuze amiodarone binnen de 14 dagen voor randomisatie, of als de amiodaron behandeling (orale of IV) ≤ 24 uur was, deze hebben ontvangen binnen de 5 dagen vóór de randomisatie;
12. Ticlopidine 30 dagen vóór de randomisatie hebben gebruikt;
13. Ongecontroleerde of onbehandelde hypertensie hebben (systolische >170 mmHg, diastolische >100 mmHg). Als een patiënt een medische behandeling ontvangt voor hypertensie moet zijn of haar bloeddruk stabiel zijn gedurende minstens 1 week vóór de randomisatie;
14. Voor vrouwelijke patiënten, die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden in de loop van het onderzoek;
15. Neoplasie, immuunziekten, infectieziekten, of degeneratieve aandoeningen hebben die waarschijnlijk tot de dood leiden of een aanzienlijke morbiditeit veroorzaken tijdens het klinisch onderzoek;
16. Een systemische aandoening hebben die, naar het oordeel van de onderzoeker, van invloed kan zijn op de therapietrouw of de onderzoeksresultaten;
17. Een kwalificerende VF (episode die een ICD-implantatie rechtvaardigt) hebben tijdens de acute fase (binnen 48 uur) van een myocardinfarct;

18. Momenteel een nieuw experimenteel geneesmiddel nemen, of aan een ander klinisch onderzoek (met een goedgekeurd of niet-goedgekeurd geneesmiddel) hebben deelgenomen binnen 30 dagen voor randomisatie;
19. Een niet-erkend ICD-systeem hebben (lead of generator);
 - a. Een ICD-systeem (lead of generator) hebben dat momenteel door de fabrikant wordt teruggeroepen; als een onderdeel van het ICD-systeem zich onder *intensieve monitoring* van de fabrikant bevindt, moet het geval vóór randomisatie met de medische monitor van het onderzoek worden besproken.
 - b. Een ICD-pulsgenerator hebben met een batterijniveau die een ERI (electieve vervangingsindicator), EOL (end-of-life), of een andere indicatie heeft die aangeeft dat de vervanging waarschijnlijk binnen de 12 maanden na randomisatie moet gebeuren.
20. Momenteel een diagnose van psychose hebben;
21. Een door een geneesmiddel veroorzaakte orgaantoxiciteit hebben;
22. Bewijs van een actieve leveraandoening, of één van de volgende aandoeningen: positieve test voor HIV antistoffen, hepatitis-C-antistoffen of hepatitis-B-oppervlakte-antigeen;
23. Gebruik van illegale drugs of alcoholmisbruik (naar oordeel van de onderzoeker); of
24. Niet bereid of niet in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven of begrijpen.

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:	05-03-2013
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Azimilide Dihydrochloride
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2013
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	EUCTR2011-004376-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01464476
CCMO	NL39046.078.12