

Een dosis bepalende studie ter evaluatie van de veiligheid, efficaciteit en pharmacokinetiek van gepegyleerde interferon lambda (BMS-914143) monotherapie bij interferon naïeve patiënten met chronische hepatitis B virus infectie die HbeAg-positief zijn.

Gepubliceerd: 03-05-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstellingen: • Het evalueren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van BMS-914143, zoals bepaald door de frequentie van ernstige bijwerkingen (SAE*s) en stopzettingen als gevolg van bijwerkingen (AE*s); • Het beoordelen van de HBeAg...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39072

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AI452-005

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis B virus infectie of HBV

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMS-914143, Chronische Hepatitis B, HBeAg-positive patiënten, Interferon-Naïeve patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het deel van de proefpersonen dat HBeAg seroconversie bereikt in Week 24 na dosering (d.w.z. Week 72);
- Het aantal en percentage van de proefpersonen met ernstige bijwerkingen (SAE*s) en stopzettingen als gevolg van bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

- Het deel van de onderzoebspersonen dat HBV DNA < 50 IE/ml (circa 300 kopieën/ml) bereikt in Week 24, 48 en 72 gemeten met met PCR-techniek (Roche COBAS* TaqMan HPS-test);
- Gemiddelde verandering vergeleken met baseline in log10 HBV DNA-niveaus over tijd;
- Het deel van de onderzoebspersonen met ALT-normalisatie (minder of gelijk aan 1 x ULN) in Week 24, 48 en 72;
- HBeAg-verlies in Week 24, 48 en 72, HBeAg-seroconversie in Week 24, 48;
- Gemiddelde verandering vergeleken met baseline in log10 van kwantitatieve HBeAg-niveaus over tijd;

- Het aantal en het percentage onderzoekspersonen met bijwerkingen (AE*s) of abnormale laboratoriumwaarden;
- Farmacokinetische parameters van BMS-914143 zullen worden afgeleid van serumconcentraties versus tijdsgegevens.

* en de volgende PK-parameter zal worden beoordeeld:

- C₀: concentratie serum, voorafgaand aan de dosering;

REVISED PROTOCOL 5 (Amendment 6):

* Het deel van de onderzoekspersonen dat HBV DNA < 50 IE/ml (circa 300 kopieën/ml) bereikt in Week 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 and 192 gemeten met met PCR-techniek (Roche COBAS* TaqMan HPS-test);

* Het deel van de onderzoekspersonen met ALT-normalisatie (minder of gelijk aan 1 x ULN) in Week 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 and 192

* HBeAg-verlies in Week 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168 and 192

* HBeAg-seroconversie in Week 24, 48, 96, 120, 144, 168 and 192

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AI452005 is het eerste onderzoek naar gepegyleerd interferon lambda (BMS-914143) in proefpersonen met chronische hepatitis B virusinfectie (CHB). De BMS-914143-doseringen die voor dit onderzoek zijn gekozen, zijn gebaseerd op de voorlopige resultaten (Week 4) van een lopend Fase 2a/2b-onderzoek met BMS-914143 plus ribavirine (RBV) in proefpersonen met chronische hepatitis C virusinfectie (HCV). De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn het vaststellen van de doeltreffendheid en veiligheid van BMS-914143 monotherapie in proefpersonen met chronische hepatitis B virusinfectie. In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat BMS-914143 de replicatie van het hepatitis B virus (HBV) direct remt met kinetica en een efficiëntie

vergelijkbaar met interferon-alfa/bèta. Er zijn echter geen in vivo-gegevens beschikbaar over HBV-geïnfecteerde dieren of mensen die als leidraad kunnen dienen voor de dosering tijdens dit onderzoek. In plaats daarvan was de keuze van de dosering gebaseerd op de eerste gegevens van Fase 2a van het lopende Fase 2a/2b EMERGE-onderzoek, gesponsord door ZymoGenetics en Bristol-Myers Squibb. De reden voor deze beslissing is gebaseerd op een aantal factoren. Ten eerste is keuze van de dosering voor een onderzoek dat uitgevoerd wordt onder één groep onderzoeksdeelnemers en dat gebaseerd is op farmacokinetische (PK) en veiligheidsgegevens van een onderzoek dat gericht was op een andere groep onderzoeksdeelnemers, geen nieuw concept. Het kan als belangrijk worden aangemerkt dat het CHB-ontwikkelingsprogramma voor de momenteel beschikbare gepegyleerde interferon alfa -preparaten die ofwel goedgekeurd zijn (gepegyleerd interferon alfa 2a of PEGASYS) of actief bestudeerd worden (gepegyleerd interferon bèta 2b of PEG-INTRON) voor CHB, in alle gevallen het HCV-ontwikkelingsprogramma hebben gevolgd en de pegIFN alfa-2a en -2b doseringen die gebruikt worden voor de CHB en CHC hetzelfde zijn. Deze bevinding is niet verwonderlijk, aangezien het biologische geneesmiddelen betreft, en aangezien het beoogde effect, bezetting van de interferonreceptoren op hepatocyten en andere geïnfecteerde cellen, identiek is voor CHB en HCV. Gezien de mechanistische overeenkomsten tussen pegIFN alfa en BMS-914143 wordt verwacht dat de uiteindelijk gekozen BMS-914143-dosering voor HBC en HCV dezelfde zal zijn.

Een aantal factoren, waaronder veiligheid, verdraagbaarheid, doeltreffendheid en PK-gegevens uit het gedeelte van Fase 2a van het lopende EMERGE-onderzoek zijn in overweging genomen bij het kiezen van de BMS-914143-dosering voor Protocol AI452005. Veiligheid was de primaire overweging. De resultaten van de analyse van Week 4 van het EMERGE-onderzoek zijn samengevat in Sectie 1.4.2.2 van het protocol (p24 - 27); deze resultaten tonen een vergelijkbaar gunstige doeltreffendheid en aanvaardbare veiligheid voor de 2 hoogste BMS-914143 doseringen die in dit onderzoek zijn gebruikt (240 en 180 microgram); daarom zijn deze 2 doseringen aanbevolen voor het huidige HBV-onderzoek.

Revised protocol 2 (incl. Amendment 3): Uit recente week 12 interim analyse van de EMERGE studie is gebleken dat de 180 microgram/week een betere effectiviteit vertoont, als ook een betere verdraagzaamheid. Daarom werd besloten de 240 microgram/week dosis te elimineren van dit onderzoek, met onmiddellijke ingang op 26 Apr 2011. De patiënten die huidig op de dosis 240 microgram staan, zullen overgaan op de 180 microgram dosis omwille van potentiële hepatobiliaire bijwerkingen (zie revised protocol sectie 1.5). Voor dit centrum is de studie nog niet gestart, en zijn er nog geen patiënten die deelnemen in Nederland.

REVISED PROTOCOL 5 (Amendment 6):

De reden voor de toevoeging van een 2,5 jaar durende vervolgperiode (tweejaarlijkse bezoeken aan het ziekenhuis) aan de huidige vervolgperiode van 24 weken na einde behandeling, is dat uit voorlopige gegevens (registratieonderzoek van Alfa door Lau et al) gebleken is dat de meeste onderzoekspersonen met een initiële pegIFN-respons hun respons over tijd lijken te behouden; maar echter een klein aantal onderzoekspersonen hun respons over

tijd verliezen (of seroconverteren). Belangrijk is dat een significant deel van de onderzoekspersonen die in de eerste 6 maanden van de vervolgperiode na behandeling geen respons op de behandeling vertonen, wel een vertraagde respons kunnen vertonen, wat dus leidt tot een verhoogd aantal personen met een totale respons over tijd. Dus om de populatie van onderzoekspersonen met vertraagde respons over tijd te kunnen evalueren, is een toevoeging van een lange-termijn vervolgperiode aan dit protocol nodig, die langer duurt dan 24 weken na einde behandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van BMS-914143, zoals bepaald door de frequentie van ernstige bijwerkingen (SAE*s) en stopzettingen als gevolg van bijwerkingen (AE*s);
- Het beoordelen van de HBeAg seroconversiesnelheid, 24 weken na afloop van de behandeling (Week 72).

Secundaire doelstelling:

- Het beoordelen van de antivirale activiteit, zoals vastgesteld aan de hand van het deel van de proefpersonen dat een HBV DNA < 50 IU/ml (ongeveer 300 kopieën/ml) behaalt, zoals bepaald met behulp van de Roche COBAS* TaqMan HBV Test voor gebruik met de High Pure System (HPS) test;
- Het beoordelen van de gemiddelde verandering in HBV DNA over tijd vergeleken met baseline;
- Het beoordelen van de biochemische reactiesnelheid;
- Het beoordelen van de relatie tussen veranderingen in serum HBV DNA en BMS-914143 PK-parameters;
- Het beoordelen van HBeAg-verlies en seroconversie;
- Het beoordelen van de kwantitatieve HbeAg-niveaus over tijd;
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek van BMS-914143, toegediend als een vaste dosis van 2 doseringen.

Revised protocol 2 (incl. Amendment 3):

Idem als hierboven, behalve laatste puntje wordt:

- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek van BMS-914143, toegediend als een vaste dosis.

REVISED PROTOCOL 5 (Amendment 6):

Twee secundaire doelstellingen toegevoegd:

- * het evalueren over tijd van aanwezigheid ,of de verandering in titer van antistoffen tegen het geneesmiddel bij de behandelde onderzoekspersonen
- * het evalueren van klinische resultaten gedurende de lange-termijn-opvolging.

Onderzoekopzet

Dit is een dosisbepalend onderzoek, dat de doeltreffendheid, veiligheid en farmacokinetiek van BMS-914143 beoordeelt in IFN-naïeve patiënten met CHB die HBeAg-positief zijn. Ongeveer 180 proefpersonen zullen tijdens een 48 weken durende behandeling willekeurig in een verhouding van 1:1:1 worden behandeld met het geblindeerde onderzoeksmedicijn (180 microgram BMS-914143, 240 microgram BMS-914143 of 180 microgram pegIFN alfa-2a) (= behandel periode). Alle proefpersonen die 48 weken behandeling hebben ontvangen, worden na de behandeling gedurende 24 weken gevolgd om de duurzaamheid van de respons te beoordelen (= vervolg periode). Het optimale veiligheidsprofiel zal worden beoordeeld op basis van het spectrum en de frequentie van alle bijwerkingen, evenals bijwerkingen die leiden tot verlagingen van de dosering en/of stopzetting, in de twee BMS-914143-groepen, vergeleken met de pegIFN alfa-2a arm.

Dit is een onderzoek met geblindeerd onderzoekspersoneel en proefpersonen. BMS zal geblindeerd zijn tot de interimanalyse in Week 24. Hierna zal het BMS-personeel de ongeblindeerde gegevens analyseren om te helpen bij de keuze van de dosering en het plannen van een mogelijk Fase 3 BMS-914143-programma in CHB.

Revised protocol 2 (Amendment 3): De 240 microgram/week dosis werd van dit onderzoek geelimineerd, wat een gewijzigd study design tot gevolg heeft. Dit is niet langer een dosisbepalend onderzoek, maar een onderzoek waarbij BMS-914143 (180 microgram/week) wordt vergeleken met PEG-IFN alpha-2a in een verhouding van 1:1. Het aantal proefpersonen werd gewijzigd van 180 naar 170. De resultaten van de interim analyses van dit onderzoek AI452-005 zullen gebruikt worden voor het plannen van fase III onderzoek met BMS-914143 in CHB.

REVISED PROTOCOL 5 (Amendment 6):

Het doel van dit amendement is de toevoeging van 2,5 jaar lange-termijn-opvolging voor onderzoekspersonen die de vervolgperiode van 24 weken na einde behandeling hebben voltooid, en die niet met een andere HBV-behandeling zijn gestart sinds de stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.. Deze lange-termijn-opvolgingsperiode is bestemd om de serologische en virologische respons te evalueren en om het evalueren van klinische resultaten gedurende de lange-termijn opvolging. Patiënten mogen een andere behandeling voor HBV starten tijdens deze lange-termijn-opvolgingsperiode. Daarover wordt beslist door de behandelende onderzoeker. Voor onderzoekspersonen die een andere behandeling voor HBV starten tijdens de lange-termijn-opvolgingsperiode wordt de deelname aan het onderzoek stopgezet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoekspersonen zullen gedurende maximaal 48 weken wekelijkse subcutane (SC) injecties krijgen met 180 microgram BMS-914143 of met 240 microgram BMS-914143 of met pegIFN alfa-2a. Het onderzoekspersoneel zal de onderzoekspersonen leren om het onderzoeksmedicijn via een SC-injectie zelf toe te dienen. Revised protocol 2 (incl.

Amendment 3): Onderzoekspersonen zullen gedurende maximaal 48 weken wekelijkse subcutane (SC) injecties krijgen met 180 microgram BMS-914143 met pegIFN alfa-2a.

Inschatting van belasting en risico

Het is mogelijk dat BMS-914143 een effectieve behandeling is voor chronische hepatitis B virus infectie (CHB). Het is echter niet bekend of patiënten die aan deze studie meewerken, hier direct voordeel van zullen hebben. De middels dit onderzoek verkregen informatie kan toekomstige patiënten met CHB helpen. Patiënten ondervinden het ongemak van meer frequente interventies/procedures en langere visites in het ziekenhuis dan gebruikelijk voor routinematig klinische zorg. Tevens dienen ze aanvullende procedures te ondergaan. Mogelijke bijwerkingen in een klein aantal proefpersonen zijn bekend uit onderzoeken. Er zouden zich nog andere onvoorziene bijwerkingen kunnen voordoen, waarvan sommige levensbedreigend of dodelijk kunnen zijn. Monitoring van veiligheid is een doorlopend onderdeel van het protocol. De patiënt kan op elk gewenst moment tijdens het onderzoek zijn medewerking stoppen zonder dat dit van invloed is op de verdere behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447 GX
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447 GX
NL

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)

Inclusie criteria

1) getekend toestemmings formulier en patiënteninformatie.

a) Vrijwillig gegeven en geïnformeerde toestemming moet van de proefpersonen worden verkregen voorafgaand aan deelname aan het klinische onderzoek, inclusief geïnformeerde toestemming voor alle screeningprocedures die uitgevoerd worden om vast te stellen of de patiënt in aanmerking komt voor het onderzoek. ;2) Doelgroep

a) Voorgeschiedenis van CHB-infectie bepaald als HBsAG-positief tijdens de screening en tijdens ten minste één andere gelegenheid minstens 24 weken voorafgaand aan de screening;

b) Detecteerbare HBeAg en niet-detecteerbare HBeAb tijdens de screening en tijdens ten minste één andere gelegenheid minstens 4 weken voorafgaand aan de screening;

c) Serum ALT 1,3 tot $< 10 \times$ ULN tijdens de screening en tijdens tenminste één andere gelegenheid binnen 24 weken voorafgaand aan de screening, gebaseerd op ULN waar laboratoriumonderzoek is uitgevoerd waarbij gedurende de tussenliggende periode geen enkele waarde buiten het vereiste bereik lag;

d) HBV DNA met PCR-techniek minstens 1 000 000 kopieën/ml (17.200 IU/ml) tijdens de screening en de aanwezigheid van detecteerbaar HBV DNA ten minste één keer minstens 4 weken voorafgaand aan de screening;

e) Geen voorafgaande IFN-behandeling;

f) Voorafgaande HBV nucleos(t)ide-behandeling is toegestaan, maar niet binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening;

g) Thyroïdestimulerend hormoon (TSH) en/of T4, binnen 0,8 tot 1,2 keer de normale grenzen, of een afdoende gereguleerde schildklierfunctie, zoals vastgesteld door de onderzoeker;

h) Gedocumenteerd retinaal baselineonderzoek maximum 1 jaar voorafgaand aan de onderzoeksrandomisatie; proefpersonen met diabetes, hoge bloeddruk of andere risicofactoren voor retinale ziekte, zoals vastgesteld door de onderzoeker, kunnen in het onderzoek worden opgenomen met een gedocumenteerd normaal oogonderzoek door een bevoegde oogarts;

i) Leverbiopsie voorafgaande aan de behandeling, uitgevoerd maximum 2 jaar voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie om de leverstatus van destijds te beschrijven. Patiënten met gecompenseerde cirrose mogen deelnemen maar tot een maximum van 10%; patiënten met

cirrose mogen geen gedecompenseerde leverziekte hebben.;3) leeftijd en vruchtbaarheid

a) Mannen en vrouwen, 18 tot 70 jaar;

b) Vereiste anticonceptie: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie Sectie 3.3.3 van het protocol voor de definitie) en seksueel actieve mannen met vrouwelijke partners die vruchtbaar zijn, moeten 2 afzonderlijke vormen van contraceptie gebruiken vanaf de screening tot het einde van het onderzoek. Eén (1) vorm van anticonceptie moet een effectieve barrièremethode zijn (bijv. condoom, spiraaltje of pessarium). Uitzonderingen op deze criteria zijn:

i) Vrouwen van vruchtbare leeftijd die mannelijke partners hebben die een vasectomie hebben ondergaan, tenminste 6 maanden voor deelname.

ii) Seksueel actieve mannen die tenminste 6 maanden voor deelname een vasectomie hebben ondergaan.

c) Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten een negatief serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid 25 IU/l of equivalente eenheden van HCG) binnen 72 uur vóór aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel;

d) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven;

e) Vereisten voor mannelijke proefpersonen:

i) Mannelijke proefpersonen (tenzij ze een vasectomie hebben ondergaan) met vrouwelijke partners die in de vruchtbare leeftijd zijn, moeten ermee instemmen dat ze hun vrouwelijke partners inlichten over de protocolspecifieke vereisten voor anticonceptie en over de aanbevelingen voor zwangerschapstesten tijdens en na de behandeling (d.w.z. 2 vormen van anticonceptie en een wekelijkse zwangerschapstest voor zolang de proefpersonen deelnemen aan het onderzoek), en ermee akkoord gaan om zich aan deze aanbevelingen te houden. ;REVISED PROTOCOL 3 (Amendment 4 dd. 23 May 2011):

2) Doelgroep

a) Voorgeschiedenis van CHB-infectie bepaald als HBsAg-positief tijdens de screening en met andere merker van HBV infectie (bv. HBV DNA, HBeAg, HBV genotype) tijdens ten minste één andere gelegenheid minstens 24 weken voorafgaand aan de screening;

c) Serum ALT >47 U/L tot < 10 x ULN tijdens de screening en tijdens tenminste één andere gelegenheid binnen 24 weken voorafgaand aan de screening, deze laatste gebaseerd op ULN waar laboratoriumonderzoek is uitgevoerd

g)Thyroïdestimulerend hormoon (TSH) en/of vrije T4, binnen 0,8 tot 1,2 keer de normale grenzen, of een afdoende gereguleerde schildklierfunctie, zoals vastgesteld door de onderzoeker;

h) Gedocumenteerd retinaal baselineonderzoek (een gedilateerd retina onderzoek), maximum 1 jaar voorafgaand aan de onderzoeksrandomisatie, uitgevoerd door een gelicenseerde oog specialist; voor proefpersonen met diabetes, hoge bloeddruk of andere risicofactoren voor retinale ziekte; voor alle andere proefpersonen, een gedilateerd retina onderzoek uitgevoerd maximum 1 jaar voor de randomisatie met een gedocumenteerd normaal oog onderzoek uitgevoerd door de onderzoeker of een gelicenseerde oog specialist;;3) leeftijd en vruchtbaarheid

b) Vereiste anticonceptie: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie Sectie 3.3.3 van het protocol voor de definitie) en seksueel actieve mannen met vrouwelijke partners die vruchtbaar zijn, moeten 2 afzonderlijke vormen van contraceptie gebruiken vanaf de screening tot het einde van het onderzoek en tot 24 weken na laatste toediening van onderzoeksmedicatie, op een manier dat de kans op zwangerschap wordt geminimaliseerd. Eén (1) vorm van anticonceptie moet een effectieve barrièremethode zijn (bijv. condoom, spiraaltje of pessarium). Uitzonderingen op deze criteria zijn:

i) Vrouwen van vruchtbare leeftijd die mannelijke partners hebben die een vasectomie hebben ondergaan, tenminste 6 maanden voor deelname.

ii) Seksueel actieve mannen die tenminste 6 maanden voor deelname een vasectomie hebben ondergaan.;e) Vereisten voor mannelijke proefpersonen:

i) Mannelijke proefpersonen (tenzij ze een vasectomie hebben ondergaan) met vrouwelijke partners die in de vruchtbare leeftijd zijn, moeten ermee instemmen dat ze hun vrouwelijke partners inlichten over de protocolspecifieke vereisten voor anticonceptie en over de aanbevelingen voor zwangerschapstesten tijdens en na de behandeling (d.w.z. 2 vormen van anticonceptie en minstens een maandelijkse zwangerschapstest voor zolang de proefpersonen deelnemen aan het onderzoek), en ermee akkoord gaan om zich aan deze aanbevelingen te houden.;REVISED PROTOCOL 4 (Amendment 5):

Incl criterium over lever biopsie is als volgt gewijzigd:

Patiënten met gecompenseerde cirrose of geen cirrose zijn toegelaten om deel te nemen, maar het aantal patiënten met cirrose mag maximum 10% zijn. Methodes om de aan- of afwezigheid van cirrose te evalueren zijn de volgende: een gedocumenteerde lever biopsie < 2 jaar oud voor de randomizatie of een fibrotst(bio predictief) uitgevoerd bij screening. Patiënten met een fibortest resultaat gelijk aan een METAVIR score van F0-F3 (<0,74) zijn geschikt voor deelname. Patiënten met een METAVIR score van F4 (>0,75) zijn geschikt voor deelname als de grens van 10% nog niet is bereikt. Wanneer de Fibrotest resultaten niet conclusief zijn, zal de patiënt een lever biopsie moeten ondergaan om aan te tonen of hij/zij geschikt is voor deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria

4) Ziekte uitzonderingen

- a) Co-infectie met HIV, HCV of het hepatitis D-virus (HDV);
- b) Bewijs van een medische aandoening die bijdraagt tot chronische leverziekte anders dan HBV (zoals, maar niet beperkt tot: hematochromatose, auto-immuun hepatitis, metabole leverziekten, alcoholische leverziekte, biliaire cirrose, leversteatose en blootstelling aan toxines).;5) Medische voorgeschiedenis en huidige ziekten
 - a) Huidig bewijs of een voorgeschiedenis van variceale bloeding, hepatische encefalopathie of ascites waarvoor diuretica of paracentese nodig zijn of bewijs van enige van deze bevindingen tijdens een lichamelijk onderzoek uitgevoerd tijdens de screening;
 - b) Huidig bewijs of een voorgeschiedenis van pancreatitis;
 - c) Voorgeschiedenis van beenmerg- of orgaantransplantatie of behandeling met een immuunmodulerende stof, een cytotoxische stof of systemische corticosteroïden in de 2 maanden voorafgaande aan de screening;
 - d) Kanker of een voorgeschiedenis van kanker (met uitzondering van een afdoende behandelde carcinoom in situ van de baarmoederhals, of basale- of plaveiselcelcarcinoom van de huid) in de 5 jaar voorafgaande aan de screening;
 - e) Een voorgeschiedenis van hepatocellulair carcinoom (HCC) of, voor patiënten zonder een bekende voorgeschiedenis, bewijs van HCC, gedocumenteerd door abdominale beelden (bijv. echografie), in de 18 maanden voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie;

- f) Patiënten met een QTcF tijdens de screening van > 450 ms (mannen) of > 470 ms (vrouwen), gebaseerd op het gemiddelde van 3 of meer ECG's (ECG's opgenomen met tussenpozen van 5 minuten, terwijl de patiënt in een liggende positie rust);
- g) Patiënten met andere klinisch significante ECG-afwijkingen (indicatief voor dysrhythmia, myocardischemie of andere ernstige cardiovasculaire aandoeningen) tijdens de screening naar het oordeel van de onderzoeker;
- h) Actief middelenmisbruik, zoals alcohol, of geïnhaleerde of geïnjecteerde drugs, zoals gedefinieerd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV), Diagnostic Criteria for Drug en Alcohol Abuse (Appendix 1) in de 6 maanden voorafgaande aan de screening. Proefpersonen die methadon of een ander vervangend product onder medisch toezicht gebruiken, komen wel in aanmerking. Het gebruik van marihuana voor medische doeleinden is toegestaan;
- i) Eerdere of huidige voorgeschiedenis van cardiomyopathie of significante ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoeningen, waaronder een voorgeschiedenis van angina pectoris, myocardinfarct, chirurgische procedure voor coronaire vaatziekte (met inbegrip van angioplastiek, stentprocedure of bypass-operatie);
- j) Eerdere of huidige voorgeschiedenis van klinisch significante hemoglobinopathie of hemolytische anemie;
- k) Eerdere of huidige voorgeschiedenis van interstitiële longziekte of sarcoïdose;
- l) Een voorgeschiedenis van immunologisch gemedieerde ziekte (waaronder, maar niet beperkt tot reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekte, matige tot ernstige psoriasis [milde psoriasis is toegestaan] en systemische lupus erythematosus);
- m) Een voorgeschiedenis van matige, ernstige of niet behandelbare psychiatrische ziekte; een milde depressie die ten tijde van de screening onder controle is, is toegestaan;
- n) Actieve epilepsie, gedefinieerd als onbehandelde epilepsie of continu epileptische activiteit, in het afgelopen jaar voorafgaande aan de screening, ondanks behandeling met anti-epileptische medicatie;
- o) Heeft, naar het oordeel van de onderzoeker, bevindingen in het lichamelijk onderzoek, laboratoriumafwijkingen, of andere medische, sociale of psychosociale factoren die een negatief effect kunnen hebben op de therapietrouw of de veiligheid van de patiënt door deelname aan dit onderzoek; dit moet ook aandoeningen omvatten die van invloed kunnen zijn op hematologische parameters zoals een eerdere of huidige voorgeschiedenis van porfyria cutanea tarda en/of hemofilie.;
- 6) fysische en laboratorium test waarden
 - a) Hemoglobine < 12,0 g/dl (mannen) of < 11,0 g/dl (vrouwen);
 - b) Bloedplaatjes < 90.000/mm³;
 - c) Bevestigde creatinineklaring (CK) (zoals geschat door Cockcroft en Gault) minder of gelijk aan 50 ml/min;
 - d) Totaal serum-bilirubine > 2,5 mg/dl (> 42,75 micromol/l) (tenzij dit een gevolg is van de ziekte van Gilbert);
 - e) INR > 1,2;
 - f) Serum-albumine < LLN;
 - g) Alfa-foetoproteïne groter of gelijk aan 100 ng/ml;
 - h) PTT > 1,5 x ULN; fibrinogeen < LLN.;
- 7) Allergien and bijwerkingen op medicijnen
 - a) Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geneesmiddelen met een soortgelijke biochemische structuur als BMS-914143 of pegIFN alfa (bijv. andere interferons);
 - b) Andere bekende contra-indicaties voor pegIFN alfa.;
- 8) Verboden behandelingen
 - a) Ontvangen van andere onderzoeksgeneesmiddelen in de 60 dagen voorafgaande aan de

- onderzoeksrandomisatie;
- b) Huidig gebruik van heparine of coumadine;
- c) Ontvangen van bloedproducten in de 30 dagen voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie;
- d) Gebruik van hematologische groeifactoren in de 90 dagen voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie;
- e) Systemische antibiotica, antimycotica of antivirale middelen voor de behandeling van een actieve infectie in de 14 dagen voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie.;
- 9) Andere exclusie criteria
 - a) Gevangenen of proefpersonen die onvrijwillig zijn opgesloten;
 - b) Proefpersonen die verplicht opgenomen zijn voor behandeling van een psychiatrische of fysieke (bijv. infectieziekte) aandoening.;
- REVISED PROTOCOL 3 (Amendment 4 dd. 23 May 2011):
- 2) Medische voorgeschiedenis en huidige ziekten
 - m) Een voorgeschiedenis van ernstige of niet behandelde psychiatrische ziekte; een milde of matige depressie die ten tijde van de screening onder controle is, is toegestaan.;
- 3) fysische en laboratorium test waarden
- f) PTT > 1,5 x ULN; ;
- 5) Verboden behandelingen
 - a) Ontvangen van andere onderzoeksgeneesmiddelen in de 30 dagen voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie;
 - d) Gebruik van hematologische groeifactoren in de 30 dagen voorafgaande aan de onderzoeksrandomisatie;

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	31-08-2011

Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BARACLUDE
Generieke naam: Entecavir
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BMS-914143
Generieke naam: BMS-914143

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PEGASYS
Generieke naam: pegIFN alpha-2a
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2011

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2013
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	EUCTR2010-02038738-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01204762
CCMO	NL36175.078.11