

Een fase 3-, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie en langetermijn studie naar de veiligheid van obeticholzuur in patiënten met primaire biliaire cirrose

Gepubliceerd: 15-02-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Hoofddoelstelling: Het beoordelen van de effecten van OCA bij patiënten met PBC op: -Serum alkalische fosfatase (ALP) en totaal bilirubine, samen als een samengesteld eindpunt - Veiligheid
Secundaire doelstellingen: Het beoordelen van de effecten van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46899

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie met OCA bij patiënten met Primaire Biliaire Cirrose (747-301)

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

autoimmuun ziekte van de lever, Primaire Biliare Cirrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intercept Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor of the study; Intercept Pharmaceuticals; Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbel blind, Obetichol zuur, placebo gecontroleerd, Primaire Biliare Cirrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt (beoordeeld als een analyse van responders):

ALP $< 1.67 \times$ ULN en totaal bilirubine binnen de normaalwaarden (WNL), en

ALP daling van $\geq 15\%$ (om een klinisch niet-significante ALP verandering uit te sluiten)

Secundaire uitkomstmaten

Analyses met betrekking tot secundaire eindpunten zullen worden gespecificeerd in de SAP en worden uitgevoerd voor de volgende parameters. De verwachting is dat er extra algoritmes met betrekking tot ziekte prognose zullen worden gepubliceerd in de loop van het onderzoek. Indien van toepassing, zullen secundaire analyses worden uitgevoerd met behulp van zulke algoritmen. Na het bekijken van de geblindeerde gegevens zal bepaald worden welke algoritmes statistisch geëvalueerd worden, omdat het waarschijnlijk is dat er enkel kleine aantallen patiënten voor sommige algoritmen zijn en dat formele statistische analyse daarom niet toereikend is.

- ALP-respons waarden met een wijziging van 10%, 20% en 40%
- Ziekterisicoprognose (criteria in patiënten waarbij van toepassing):

- ALP $\leq$ 3x bovenste normaalwaarde en ASAT $\leq$ 2x bovenste normaalwaarde en normaal bilirubine
- ALP $\leq$ 1,5x bovenste normaalwaarde en ASAT $\leq$ 1,5x bovenste normaalwaarde en bilirubine binnen normaalwaarden
- ALP $\leq$ 1,67x bovenste normaalwaarde en normaal bilirubine
- Normaal bilirubine en normaal albumine
- Klinische laboratoriumwaarden:
 - o GGT, ALT, ASAT, totaal en geconjugeerd bilirubine
 - o Albumine-, protrombinetijd en INR
- Leverbiopsie/histologie: inflammatoire, structurele (portale, parenchymale) en fibrotische bepalingen
- Ziektespecifieke symptomen
- PBC-40
- 5-D vragenlijst
- Jeuk VAS
- Biologische markers en niet invasieve beoordelingen van leverfibrose
- Biologische markers van fibrose (ELF)
- Transiënte elastografie (enkel op geselecteerde sites)
- Andere analyten: TNF- α , TGF- β , IL-6, CK-18 en lysofosfatidezuur
- Galzuren
- Plasma-OCZ, andere galzuren- en conjugaten-concentraties
- Galzuurconcentraties in gal en feces (geselecteerde sites)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Relevantie / medische noodzaak:

De enige goedgekeurde behandeling met geneesmiddelen voor PBC is het galzuur UDCA wat op de markt is onder vele namen waaronder, Ursodiol, URSO ®, Actigall ®, URSO 250 ® en URSO Forte *). Er is een aanzienlijk deel van de patiënten die een onvolledige reageert op behandeling met UDCA bij progressie van PBC. Er is momenteel geen alternatieve medicamenteuze behandeling beschikbaar voor patiënten die niet reageren en met progressie van de ziekte. Daar er geen andere beschikbare behandelingsopties zijn, is er een behoefte aan andere effectieve en veilige therapieën voor de behandeling van PBC. Deze studie is opgezet om de veiligheid en de werkzaamheid van de OCA als een potentiële behandeling voor PBC vast te stellen. OCA heeft de status van weesgeneesmiddel voor de behandeling van PBC.

Motivering van de keuze van de dosis:

De veiligheid en verdraagbaarheid van OCA is vastgesteld bij gezonde personen, en in 2 verschillende patiëntenpopulaties, inclusief PBC patiënten, bij doseringen tot 50 mg eenmaal daags. Bij patiënten met PBC is aangetoond dat de OCA aanzienlijk de alkalische fosfatase (ALP) waarden kan verlagen bij doseringen van 10, 25 en 50 mg, maar met een toename in de incidentie en ernst van jeuk bij de hogere doseringen. Deze fase 3 studie is ontworpen om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van lagere doseringen (5 mg en 10 mg) van OCA bij patiënten met PBC te beoordelen om ondersteunende gegevens te verzamelen voor een vergunningsaanvraag voor de OCA in deze indicatie.

Onder protocol versie 3 en daarvoor, begonnen alle patiënten de LTSE starten met de 5 mg dosis die kon worden verhoogd (getitreerd) tot 25 mg per dag (doses hoger dan 25 mg per dag kan worden toegestaan tot 50 mg, maar vereist goedkeuring van de sponsor). De 5 mg startdosis werd gekozen om de blindering van de DB-fase te kunnen behouden en om de voortdurende respons en de verdraagbaarheid van de patiënten die 10 mg tijdens de DB-fase te kunnen beoordelen. Gegevens voor de 25 mg dosis van de 747-202 fase 2 studie heeft een voordeel aangetoond bij patiënten die in staat waren om deze dosis te verdragen.

De DB fase van deze fase 3 PBC studie (747-301) onderzocht de veiligheid en werkzaamheid van OCA bij lagere dosis van 5 mg (getitreerd tot 10 mg na 6 maanden basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid) en 10 mg. Beide behandelingsgroepen vertoonden klinisch betekenisvolle verbeteringen in de biochemie van de lever en de beide doses werden veilig bevonden en werden over het algemeen goed verdragen. Beginnen om patiënten op 5 mg OCA te starten en dan te titreren tot 10 mg op basis van de klinische respons blijkt een geschikte dosering strategie te zijn bij patiënten met PBC en dit is het geplande dosis regime voor OCA in de behandeling van PBC wanneer er

marketinggoedkeuring verkregen wordt. Vandaar effectief vanaf protocol versie 4, worden patiënten die 5 mg OCA per dag goed tolereren en waarvan bilirubine en / of ALP zijn > ULN opgehoogd tot een maximum van 10 mg per dag. Patiënten die meer dan 10 mg nemen voorafgaand aan protocol versie 4 kunnen hun huidige dosis blijven of de dosis kan worden verlaagd indien dit klinisch geïndiceerd is.

Echter, zodra protocol versie 5 in effect treedt, worden patiënten opgetitreerd/opgehoogd tot een maximum van 10 mg per dag. Patiënten die een dosis ontvangen die hoger is dan 10 mg OCA dagelijks, dienen naar beneden te worden getitreerd tot een maximale dosis van 10 mg OCA per dag. De exacte dosis en/of doseringsfrequentie hangt af van verschillende factoren, waaronder de Child-Pugh score van de patiënt, verdraagbaarheid en klinische respons (zie sectie 5.3.2) Alle patiënten dienen gedurende de gehele duur van hun studiedeelname verder te gaan met de dosis ursodeoxycholzuur (UDCA) die zij vóór de studie innamen.

Rechtvaardiging voor Placebo:

De placebo-arm is opgenomen om de studie blinding en de wetenschappelijke validiteit van het onderzoek te behouden. Echter, zullen patiënten ook hun pre-studie, standaard-of-care dosis UDCA voor PBC kunnen blijven gedurende het onderzoek, met uitzondering van patiënten die UDCA niet verdragen (hun standaard behandeling omvat geen UDCA).

Rechtvaardiging voor de duur van de behandeling:

Patiënten zullen worden in de DB-fase van deze studie 12 maanden medicatie toegediend krijgen. In de voorgaande fase-2 studies werden de belangrijkste effecten (vermindering van de ALP en leverenzymen) gezien na 1 maand van behandeling. Een langere trial periode van 12 maanden, zal inzicht geven van zowel de doeltreffendheid (effectiviteit) en veiligheid over een aanzienlijk langere periode van tijd. Patiënten die de DB fase afronden (met inbegrip van diegenen die placebo kregen) zullen overgaan naar een zeer lange (5 jaar) open-label, lange termijn studie na het afsluiten van de DB fase, die zal bijdragen aan een verdere, grondige evaluatie van de veiligheid op lange termijn en de werkzaamheid van de onderzoeksmedicatie bij doseringen tot 25 mg per dag.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met de Good Clinical Practice (GCP) richtlijnen. Daarnaast worden het protocol en de onderzoeken aangepast voor de PBC patiëntenpopulatie en zal het worden goedgekeurd door de verantwoordelijke ethische commissie(s) in overeenstemming met de huidige International Conference of Harmonisation (ICH) richtlijnen.

*Obeticholzuur is ook bekend als OCA en werd voorheen INT-747 genoemd. OCA is ook bekend als, 6 α -ethylchenodeoxycholzuur; 6-ECDCA.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling:

Het beoordelen van de effecten van OCA bij patiënten met PBC op:

- Serum alkalische fosfatase (ALP) en totaal bilirubine, samen als een samengesteld eindpunt
- Veiligheid

Secundaire doelstellingen:

Het beoordelen van de effecten van OCA bij patiënten met PBC op:

- Hepatocellulair letsel en leverfunctie, met inbegrip van histologie (ontsteking, structurele [portal, parenchymale] en fibrotische bepalingen)
- Symptomen specifiek voor de ziekte
- Biomarkers-en niet-invasieve evaluatie van leverfibrose
- Galzuren
- Andere exploratie eindpunten

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, dubbelblinde (DB), placebo gecontroleerde, parallelle groepen onderzoek gevolgd door een lange termijn studie naar de veiligheid (LTSE) van OCA bij patiënten met PBC. In de DB fase zullen ongeveer 180 patiënten (60 patiënten per arm) worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1:1 naar een van drie behandelingsgroepen: (a) placebo, (b) 10 mg OCA, of (c) 5 mg met verhoging naar 10 mg OCA. Studie medicatie wordt eenmaal daags, oraal ingenomen gedurende 12 maanden.

Onder protocol versie 3 en daarvoor konden patiënten tot maximaal 25 mg OCA krijgen gedurende 5 jaar. Vanaf goedkeuring van protocol versie 4 konden patiënten maximaal 10 mg krijgen. Patiënten die voor protocol amendement 4 al meer dan 10 mg gebruikten, konden hun huidige dosering blijven gebruiken of hun dosering kon verlaagd worden indien klinisch noodzakelijk.

Echter, zodra protocol versie 5 in effect treedt, worden patiënten opgetitreerd/opgehoogd tot een maximum van 10 mg per dag. Patiënten die een dosis ontvangen die hoger is dan 10 mg OCA dagelijks, dienen naar beneden te worden getitreerd tot een maximale dosis van 10 mg OCA per dag. De exacte dosis en/of doseringsfrequentie hangt af van verschillende factoren, waaronder de Child-Pugh score van de patiënt, verdraagbaarheid en klinische respons (zie sectie 5.3.2) Alle patiënten dienen gedurende de gehele duur van hun studiedeelname verder te gaan met de dosis ursodeoxycholzuur (UDCA) die zij vóór de studie innamen.

De patiënten blijven hun standaard behandeling met ursodeoxycholzuur (UDCA)

gebruiken gedurende de gehele studie. Die patiënten die UDCA niet tolereren krijgen alleen de studiemedicatie voor de duur van de studie (initiële DB fase en 5 jaar tijdens de LTSE fase).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de DB-fase, zal de eerste van de drie groepen patiënten gedurende 12 maanden eenmaal daags oraal placebo ontvangen, patiënten in de tweede groep zullen gedurende 12 maanden eenmaal daags oraal 10 mg OCA ontvangen, en de derde groep zal gedurende 12 maanden eenmaal daags oraal 5 mg OCA ontvangen, verhoogd tot 10 mg. Onder protocol versie 3 en daarvoor konden patiënten tot maximaal 25 mg OCA krijgen gedurende 5 jaar. Vanaf goedkeuring van protocol versie 4 konden patiënten maximaal 10 mg krijgen. Patiënten die voor protocol amendement 4 al meer dan 10 mg gebruikten, konden hun huidige dosering blijven gebruiken of hun dosering kon verlaagd worden indien klinisch noodzakelijk. Echter, zodra protocol versie 5 in effect treedt, worden patiënten opgetitreerd/opgehoogd tot een maximum van 10 mg per dag. Patiënten die een dosis ontvangen die hoger is dan 10 mg OCA dagelijks, dienen naar beneden te worden getitreerd tot een maximale dosis van 10 mg OCA per dag. De exacte dosis en/of doseringsfrequentie hangt af van verschillende factoren, waaronder de Child-Pugh score van de patiënt, verdraagbaarheid en klinische respons (zie sectie 5.3.2) Alle patiënten dienen gedurende de gehele duur van hun studiedeelname verder te gaan met de dosis ursodeoxycholzuur (UDCA) die zij vóór de studie innamen. Nieuwe veiligheidsinformatie • Patiënten mogen niet gedoseerd worden boven 10 mg 1 maal dagelijks • Alle patiënten moeten tijdens de behandeling gemonitord worden op tekenen en symptomen gerelateerd aan progressie van hun ziekte PBC. Bij patiënten bij wie de ziekte verergerd naar matige of ernstige leverziekte (bijv. Child-Pugh A naar Child-Pugh B of C) moet de dosering worden aangepast naar de goedgekeurde dosering. Alle proefpersonen met matige of ernstige leverziekte moeten gedoseerd worden op of lager dan de maximale dosering van 10 mg twee maal per week.

Inschatting van belasting en risico

Zeer vaak voorkomende en vaak voorkomende bijwerkingen zijn afhankelijk van het type leveraandoening die de patiënt heeft; dit zijn onder meer jeuk, geïrriteerde of geschuurde huid of huidwonden (d.w.z. als gevolg van jeuk), een opgeblazen gevoel en buikpijn, constipatie, diarree, gevoel van vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, uitslag, gewrichtspijn, blauwe plekken, slaapproblemen, duizeligheid, droge ogen, keelpijn, opgezwollen enkels, snelle of onregelmatige hartslag, koorts en abnormale werking van de schildklier.

In september 2017 hebben meer dan 3000 patiënten het onderzoeksgeneesmiddel [Ocaliva® (OCA)] in het 'postmarketing'-kader (nadat het middel op de markt is gebracht) gekregen. 'Postmarketing' betekent dat er in de Verenigde Staten, Canada en Europa, waar OCA voor de behandeling van PBC is goedgekeurd, nu informatie wordt verzameld over bijwerkingen bij patiënten die niet aan een klinisch onderzoek deelnemen, maar die OCA slikken onder behandeling van hun arts. Hoewel de informatie die voor deze patiënten wordt gemeld vaak niet zo

uitgebreid is vergeleken met de informatie die in een klinisch onderzoek wordt verzameld, zijn er onlangs bevindingen op het gebied van de veiligheid gemeld voor patiënten die met OCA worden behandeld waarvan u op de hoogte dient te zijn. Bij patiënten met PBC die in de handel verkrijgbare OCA ontvingen, zijn meldingen gedaan van levervoorvallen, die soms een dodelijke afloop hadden. De opdrachtgever heeft de gegevens geëvalueerd en heeft geconstateerd dat deze patiënten een matige tot ernstige leveraandoening hadden en dat OCA voorgeschreven was met een dosering die tot 7 maal hoger was dan zij hadden moeten gebruiken. Het is niet bekend of deze bijwerkingen mogelijk verband hielden met OCA of met hun leveraandoening. Als uw ziekte verergert, moet de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel mogelijk worden verminderd of moet het onderzoeksgeneesmiddel voor korte tijd worden gestopt of voorgoed door uw onderzoeksarts worden stopgezet.

In klinische onderzoeken zijn de OCA-spiegels in het bloed hoger bevonden bij bepaalde patiënten die een ernstiger leverfunctiestoornis hadden. Leverfunctiestoornis wordt vaak veroorzaakt door factoren van buitenaf, zoals ziekte, of leverletsel als gevolg van andere medische behandelingen. Patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis hebben levercellen die niet goed werken, wat inhoudt dat de lever mogelijk niet in staat is om de normale activiteiten uit te voeren die het lichaam helpen te functioneren. Dit is belangrijk omdat bij klinische onderzoeken naar PBC is aangetoond dat bijwerkingen in verband met de lever plaatsvinden bij hogere OCA-spiegels in het bloed. Voorts zijn er bij lopende klinische onderzoeken naar NASH (niet-alcoholische leververvetting) meldingen gedaan van ernstige leverziekte, waaronder één sterfgeval van een patiënt met ernstige leveraandoening. De patiënten in de klinische onderzoeken naar NASH bij wie deze voorvallen zich hebben voorgedaan, gebruikten andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij levergerelateerde bijwerkingen veroorzaken. Deze patiënten hadden ook andere, aanhoudende medische aandoeningen en gezondheidsproblemen, die mogelijk tot deze ernstige voorvallen hebben bijgedragen. De volgende bijwerkingen kunnen optreden:

- zwelling van het maaggebied als gevolg van een vochtophoping
- geel worden van de huid of het wit van de ogen
- zwarte, plakkerige of bloederige ontlasting
- ophoesten of braken van bloed, of braaksel dat eruit ziet als 'koffiedik'
- geestelijke veranderingen zoals verwarring, slaperiger zijn dan normaal of grotere moeite om wakker te worden, haperende spraak, stemmingswisselingen of persoonlijkheidsveranderingen

Er kan ook een verergering plaatsvinden in de resultaten van onderzoeken die het vermogen van het lichaam om bloedingen te voorkomen controleren. Veranderingen in het vetgehalte in het bloed (zoals een toename in cholesterol) worden in het algemeen in verband gebracht met ongewenste effecten op het hart en de bloedvaten, zoals bloedvatvernauwing. Het gebruik van OCA kan ook leiden tot dergelijke veranderingen in het vetgehalte in het bloed. Het is echter niet duidelijk of de door OCA veroorzaakte veranderingen ook leiden tot ongewenste effecten op het hart en de bloedvaten, zoals hartaanvallen of

beroertes.

Het ziekteverloop bij chronische progressieve leverziekten is moeilijk te voorspellen en het kan moeilijk zijn om levergerelateerde ongewenste voorvallen als gevolg van de verergering van de leveraandoening te onderscheiden van mogelijk leverletsel als gevolg van andere oorzaken, waaronder lopende medische behandelingen. Voor alle patiënten die deelnemen aan klinische onderzoeken naar OCA is het belangrijk dat zij de tekenen en symptomen van mogelijke verergering (progressie) van hun leverziekte begrijpen. Deze tekenen of symptomen kunnen onder meer de volgende zijn:

- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- uitslag
- diarree
- uitdroging
- gewichtsverlies koorts en koude rillingen
- zwakte
- verwarring
- zwelling van de benen of de onderbuik beduidend minder plassen
- geelwording van de huid of het wit van de ogen
- verandering van kleur van de urine van licht- tot donkergeel
- verergering van vermoeidheid of nieuwe vermoeidheid
- verlies van eetlust
- lichtgekleurde ontlasting

Zwangerschap:

De effecten van OCZ op een zwangerschap en ongeboren kind (foetus) bij mensen zijn niet bekend. In experimentele dierstudies met OCZ gedurende 2 jaar zijn geen effecten op de zwangerschap of dierlijke foetale ontwikkeling gezien

Tekenen en symptomen van leverziekte

Allergische reacties

Naast de bovenstaande beschreven bijwerkingen, zijn er mogelijk onbekende, niet regelmatig

voorkomende en onvoorziene risico's geassocieerd met het gebruik van de studiemedicatie, waaronder ernstige of levensbedreigende allergische reacties of onverwachte interacties met andere medicijnen. Symptomen van een allergische reacties kunnen zijn:

uitslag, het opeens warm krijgen, jeuk, niezen of een loopneus; buikpijn, diarree, opzwellen van het gezicht, tong of keel; duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen; moeite met ademen; onregelmatige of versnelde hartslag en epileptische aanvallen

Contactpersonen

Publiek

Intercept Pharmaceuticals Inc.

Intercept Pharmaceuticals Inc. , Eastgate Mall 4760
San Diego CA 92121
US

Wetenschappelijk

Intercept Pharmaceuticals Inc.

Intercept Pharmaceuticals Inc. , Eastgate Mall 4760
San Diego CA 92121
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. Daadwerkelijke of waarschijnlijke PBC-diagnose (consistent met de praktijkrichtlijnen van de AASLD en van de EASL), zoals aangetoond door de aanwezigheid van ≥ 2 van de volgende diagnostische factoren:

- Voorgeschiedenis van verhoogde ALP-niveaus gedurende ten minste 6 maanden
- Positieve titer van antimitochondriale antilichamen of PBC-specifieke antilichamen
- Leverbiopsie consistent met PBC

2. Ten minste 1 van de volgende kwalificerende biochemische waarden:

- ALP $\geq 1,67 \times$ bovenste normwaarde
 - Totale bilirubine $>$ bovenste normwaarde doch $< 2 \times$ bovenste normwaarde
3. Leeftijd ≥ 18 jaar
 4. Inname van UDCA gedurende ten minste 12 maanden (stabiele dosis voor ≥ 3 maanden) voorafgaand aan dag 0, of onmogelijkheid om UDCA te verdragen (geen UDCA voor ≥ 3 maanden) voorafgaand aan dag 0
 5. Anticonceptie: vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten ≥ 1 effectieve ($\leq 1\%$ failure rate) methode van anticonceptie toepassen gedurende de studie en tot 30 dagen na de eindvisite (EOT).
 6. Moet schriftelijke toestemming geven en akkoord gaan naleving van het studieprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van andere simultane leveraandoeningen, waaronder:
 - Hepatitis C virus (HCV) infectie; patiënten met een actieve hepatitis B (HBV) infectie worden geëxcludeerd, echter, patiënten na seroconversie (HbsAg en Hbe Ag negatief) kunnen geïnccludeerd worden na overleg met de medical monitor.
 - Cholangitis obliterans (CO)
 - Alcoholische leverziekte
 - Definitieve auto-immuun leverziekte of overlappende hepatitis
 - Niet alcoholische steatohepatitis (NASH)
 - Syndroom van Gilbert (uitsluiting ten gevolge van de interpreteerbaarheid van de bilirubineniveaus)
2. Aanwezigheid van klinische complicaties van PBC of klinisch significante hepatische decompensatie, waaronder:
 - Voorgeschiedenis van levertransplantatie, huidige aanwezigheid op een wachtlijst voor levertransplantatie of huidige MELD-score ≥ 15
 - Poorthypertensie met complicaties, waaronder: bekende maag- of grote slokdarmvarices, slecht beheerste of diuretisch resistente ascites, voorgeschiedenis van spataderbloedingen of gerelateerde therapeutische of profylactische interventies (bv. beta-blockers, insertie van spataderbanden of transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt [TIPS]), of hepatische encefalopathie
 - Cirrose met complicaties, waaronder voorgeschiedenis of aanwezigheid van: spontane bacteriële peritonitis, hepatocellulair carcinoom, bilirubine $> 2 \times$ bovenste normwaarde
 - Hepatorenale syndroom (type I of II) of screening serum kreatinine > 2 mg/dl ($178 \mu\text{mol/l}$)
3. Patiënten met ernstige pruritus of patiënten die een systemische behandeling vereisen voor pruritus in de 2 maanden voorafgaand aan Dag 0 (bv. met galzuurbinders [GZB] of rifampicine) zullen worden geëxcludeerd.
4. Toediening van de volgende medicaties is verboden, zoals hieronder beschreven:
 - 6 maanden voorafgaand aan dag 0 en gedurende de studie verboden (d.w.z. tot de laatste dosis en/of EVB): azthioprine, colchicine, cyclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, pentoxifylline; fenofibraat of andere fibraten; budesonide en andere systemische corticosteroïden; potentiële hepatotoxische medicijnen (waaronder α -methyldopa, natriumvalproïnezuur, isoniazide of nitrofurantoïne)

- 12 maanden voorafgaand aan dag 0 en gedurende de studie verboden (d.w.z. tot de laatste dosis en/of EVB): antilichamen of immunotherapie gericht tegen interleukines of andere cytokines of chemokines
5. Patiënten die voorheen aan een klinische studie van OCZ deelgenomen hebben, zullen niet mogen deelnemen.
 6. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch verontrustende cardiale aritmieën die waarschijnlijk de overleving gedurende het onderzoek zullen beïnvloeden, of verlenging met > 500 milliseconden (msec) van het interval tussen QT of QTC tijdens de screening (vóór behandeling).
 7. Indien vrouwelijk: zwanger of een positieve zwangerschapstest (bevestigd door een positieve serumzwangerschapstest), of borstvoeding

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:	18-07-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ocaliva (obeticholzuur)
Generieke naam:	6 α -ethyl chenodeoxycholzuur (6-ECDCA)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2011-004728-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01473524
CCMO	NL39066.018.12