

Studientitel:

Offene, randomisierte Studie zur Evaluation einer aktiven Hepatitis B Impfung (HBVAXPRO™) in Kombination mit einer passiven Immunisierung mit Hepatitis B Immunglobulinen (Hepatect®) bei Probanden, die auf eine vorangegangene alleinige aktive Hepatitis B Impfung nicht oder nicht ausreichend angesprochen haben (prospektiv, zweiarmig, randomisiert, offen, monozentrisch)

Open randomized study for evaluation of an active Hepatitis B vaccination (HBVAXPRO™) in combination with a passive immunisation with Hepatitis B immunglobulins (Hepatect®) for subjects who did not show any or an adequate reaction to a previous sole Hepatitis B immunisation

Prüfsubstanz: HBVAXPRO™ /Hepatect®

Eudra-CT Nummer: 2007-001744-53

Kurzbezeichnung: PAI-Studie

Abschlussbericht (Zusammenfassung)

Final 1.0 / Datum: 21.06.2010

Sponsor der klinischen Prüfung:

Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig

Leiter der klinischen Prüfung / Hauptprüfer:

Dr. med. Johannes Wiegand

Autoren des Abschlussberichtes:

Dr. rer. nat. Oana Brosteanu
Dr. med. Johannes Wiegand
Dr. rer. nat. Anett Schmiedeknecht

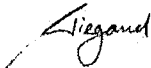
Studienbeginn – Studienabschluss

Einschluss des 1. Patienten: 18.08.2008
vorzeitiger Abbruch: 09.03.2010

Unterschriften


Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsorvertreter


Herr Dr. J. Wiegand


Leipzig,
21.06.2010

Hauptprüfer


Herr Dr. J. Wiegand

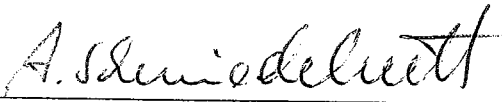
Leipzig,
21.06.2010

Biometrikerin


Frau Dr. O. Brosteanu

Leipzig,
21.06.2010

**weitere
Autoren des
Abschlussberichtes**


Frau Dr. A. Schmiedeknecht

Leipzig,
22.06.2010

Titel der Studie

Offene, randomisierte Studie zur Evaluation einer aktiven Hepatitis B Impfung (HBVAXPRO™) in Kombination mit einer passiven Immunisierung mit Hepatitis B Immunglobulinen (Hepatect®) bei Probanden, die auf eine vorangegangene alleinige aktive Hepatitis B Impfung nicht oder nicht ausreichend angesprochen haben

Art des Vorhabens

Klinische Prüfung nach dem AMG der Phase IIb

Sponsor / Vertreter

Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig

Vertreten durch:

Dr. med. Johannes Wiegand
Universität Leipzig KÖR
Department für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Interdisziplinäre Endoskopie
Liebigstrasse 20
04103 Leipzig
Tel.: 0341-97 12226
Fax. 0341-97 12228
Email: johannes.wiegand@medizin.uni-leipzig.de

Leiter der klinischen Prüfung/Hauptprüfer

Dr. med. Johannes Wiegand
Universität Leipzig KÖR
Department für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Interdisziplinäre Endoskopie
Liebigstrasse 20
04103 Leipzig
Tel.: 0341-97 12226
Fax. 0341-97 12228
Email: johannes.wiegand@medizin.uni-leipzig.de

Hauptprüfer in verschiedenen Zentren

entfällt

Studienzentrum

Universität Leipzig KÖR
Department für Innere Medizin, Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Interdisziplinäre Endoskopie
Liebigstrasse 20
04103 Leipzig

Veröffentlichung der Studie (Reference)

Current controlled trials: ISRCTN84821453

Studienzeitraum

Datum des Ersteinschlusses: 18.08.2008

Datum der letzten Visite eines Probanden: 16.11.2009

Studienziele

Indikation: Nicht-Ansprechen einer konventionellen Hepatitis B Impfung

Primäres Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob durch die Gabe von passiven Antikörpern die Ansprechrage auf eine aktive Hepatitis B Impfung verbessert werden kann.

Sekundär soll evaluiert werden:

- ob sich durch die Gabe passiver Antikörper schneller ein protektiver Impftiter aufbauen lässt,
- ob der Impftiter mit passiven Antikörpern höher ist als ohne, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Impfstrategien.

Primärer Zielparameter

Erfolg der Impfstrategie, definiert als Erreichen eines protektiven antiHBs Antikörpertiters (PAT) > 100 IE / ml während der Behandlungsperiode (d.h. bis einschließlich Woche 22).

Sekundäre Zielparameter

- Zeit von Therapiebeginn bis zum Erreichen eines protektiven anti-HBs Antikörpertiters (PAT)
- Höhe des anti-HBs Antikörpertiters (in IE/ml) an Woche 22
- Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- anti-HBs Titer im Verlauf während der Behandlungsperiode (Woche 0 - 22) sowie während der 6-monatigen Nachbeobachtungszeit

Studiendesign

Prospektive, zweiarmige, randomisierte, offene, monozentrische Phase IIb Studie

- Arm A: HBVAXPROTM
- Arm B: HBVAXPROTM + Hepatect®

Stratifizierte Randomisation:

- Stratum 1: Non-Responder (anti-HBs Titer < 10 IE/ml)
- Stratum 2: Low Responder (anti-HBs Titer 10 – 100 IE/ml)

Art der Kontrolle: aktive Substanz (HBVAXPROTM)

Abfolge und Dauer aller Studienabschnitte:

- Screeningphase (1-4 Wochen)
- 22 Wochen für die Durchführung der Impfungen inkl. Abschlussvisite, Visiten mit Titerkontrollen: Baseline, Wochen 2, 4, 6, 8, 12, 16, 18, 20, 22 (Abschluss)
- FAKULTATIV: 6 Monate Nachbeobachtung mit monatlichen Titerkontrollen solange anti-HBs bei den Probanden nachweisbar ist beziehungsweise bis maximal Woche 46

Keine Zwischenauswertungen geplant

Prüfmedikation

- Hepatect® CP enthält passive Antikörper gegen das Hepatitis B Virus Oberflächenprotein als Wirkstoff und wird in Einheiten von 2000 I.E. als intravenöse Infusion verabreicht.
- HBVAXPRO™ enthält rekombinantes HBV-Oberflächenantigen als Wirkstoff und wird als 1 ml Fertigspritze angewendet.

Behandlung/Intervention

- **Kombination von passiver (Hepatect® CP) + aktiver Impfung (HBVAXPRO™)**
- Die aktive Immunisierung wird mit 1 ml HBVAXPRO™ (10 µg rekombinantes HBsAg) durchgeführt. Die Applikation erfolgt intramuskulär in den M. deltoideus. Verabreichung einer Dosis zur Baseline Visite (= Therapiewoche 0) und den regulären Visiten (Wochen 2, 4, 16 und 18).
- Die Probanden erhalten zusätzlich mindestens 7 Stunden zuvor eine Gabe von 2000 I.E. Hepatitis B Immunglobuline (HBIG, Hepatect®) intravenös. Diese Gabe erfolgt in Therapiewoche 0 (Baseline) und 4.

Vergleichsbedingung/ medikation

- Im Vergleichsarm erfolgt **nur die aktive Immunisierung** mit HBVAXPRO™ in den Therapiewochen 0, 2, 4, 16 und 18.
- Die aktive Immunisierung wird mit 1 ml HBVAXPRO™ (10 µg rekombinantes HBsAg) durchgeführt. Die Applikation erfolgt intramuskulär in den M. deltoideus.

Gesamtzahl Patienten

Geplant: 20 Probanden pro Behandlungsarm, d.h. insgesamt: 40 Probanden;
Gescreent: 10 Probanden
Randomisiert: 8 Probanden
Analysiert: 7 Probanden
Drop-out: 1 Proband

siehe auch CONSORT-Diagramm

Studienpopulation

Es wurden 8 Probanden randomisiert

- 5 in Arm A - HBVAXPRO™
- 3 in Arm B - HBVAXPRO™ + Hepatect®

Bei einem Probanden aus Arm A stellte sich nach Randomisation, aber vor Behandlungsbeginn heraus, dass ein Ausschlusskriterium vorlag (unerlaubte Begleitmedikation). Dieser Proband hat keine Therapie erhalten.

Alle weiteren Probanden wurden wie randomisiert behandelt.

Es traten folgende Prüfplanabweichungen auf:

- Abbruch der Therapie nach Woche 6 (insgesamt 3 Impfdosen erhalten) – 1 Proband aus Arm A, Grund: Wunsch des Patienten

- Titerbestimmungen Woche 8 und Abschlussvisite fehlend – 1 Proband aus Arm B, Grund: Wunsch des Patienten

Die Studie aufgrund nicht erreichbarer Rekrutierung nach Einschluss von 8 Probanden beendet.

Daher erfolgte eine rein deskriptive Auswertung in der gesamten Studienpopulation.

Einschlusskriterien

- Kein ausreichendes Ansprechen einer vorangegangenen mindestens dreimaligen alleinigen aktiven Hepatitis B Impfung (anti-HBs Titer <100 IE/ml)
- Schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme
- Alter 18-65 Jahre

Ausschlusskriterien

- HBsAg positiv
- anti-HCV positiv
- anti-HIV positiv
- Jegliche schwerwiegende oder aktive körperliche oder psychische Erkrankung, die nach Einschätzung der Prüfer die Behandlungsmöglichkeit oder die Compliance der Probanden beeinflusst.
- Hinweis auf das Vorliegen einer Lebererkrankung (z.B. M. Wilson, Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, Hepatitis C)
- Einnahme hepatotoxischer Medikamente
- Einnahme nephrotoxischer Medikamente
- Behandlung mit Immunglobulinen, Interferon oder anderen immunologisch oder Cytokin-basierten Therapiekonzepten mit möglicher Beeinflussung einer Hepatitis B Infektion
- Behandlung mit Steroiden, Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika
- Probanden mit bekannten Gerinnungsstörungen und/oder zuvor aufgetretene thromboembolische Ereignisse
- Organ- oder knochenmarktransplantierte Personen
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder Einnahme einer anderen Prüfmedikation innerhalb von zwei Monaten vor Screening
- Geplante Impfung außer der in diesem Prüfplan vorgesehenen Impfungen während der gesamten Studiendauer (z.B. Influenzaimpfung)
- Aktuell anhaltender oder stattgehabter klinisch signifikanter Alkohol- oder Drogenabusus
- Allergische Reaktion gegenüber Impfungen oder Immunglobulinen in der Anamnese
- Frauen während Schwangerschaft und Laktation
- Fertile weibliche Probanden (< 2 Jahre nach der letzten Menstruation) ohne angemessene kontrazeptive Maßnahmen während der Teilnahme an der Studie

Darstellung der Demographie und Baseline-Charakteristika

Tabelle enthält eine Kurzbeschreibung der Studienpopulation.

			Randomisationsarm		
			HBVAXPRO	HBVAXPRO + Hepatect	Gesamt
Geschlecht	männlich	Anzahl	2	2	4
	weiblich	Anzahl	3	1	4
	Gesamt	Anzahl	5	3	8
Alter	Mittelwert		46	36	42
	Standardabweichung		18	13	16
	Minimum		27	26	26
	Maximum		75	50	75
	Median		41	31	41
	Anzahl		5	3	8
Response initial	Non-Responder	Anzahl	4	3	7
	Low-Responder	Anzahl	1	0	1
	Gesamt	Anzahl	5	3	8

Tabelle 1

Darstellung der Wirksamkeit

Ein Proband aus Arm A hat auf eigenen Wunsch die Therapie nach der dritten Impfung abgebrochen. Alle anderen Probanden haben die Therapie prüfplankonform erhalten.

Jeweils 2 Probanden erreichten in Wochen 22 (Abschlussvisite) einen protektiven antiHBs Antikörpertiters (PAT) > 100 IE / ml (Tabelle 2).

		Randomisationsarm		Gesamt
		HBVAXPRO	HBVAXPRO + Hepatect	
Response: Impftiter >= 100	nein	2	1	3
IE/ml	ja	2	2	4
Gesamt		4	3	7

Tabelle 2

Abbildung 1 beschreibt die Zeit bis zum Erreichen des protektiven Antikörpertiters, Tabelle 3 beschreibt die Höhe des erreichten Impftiters zu Woche 22.

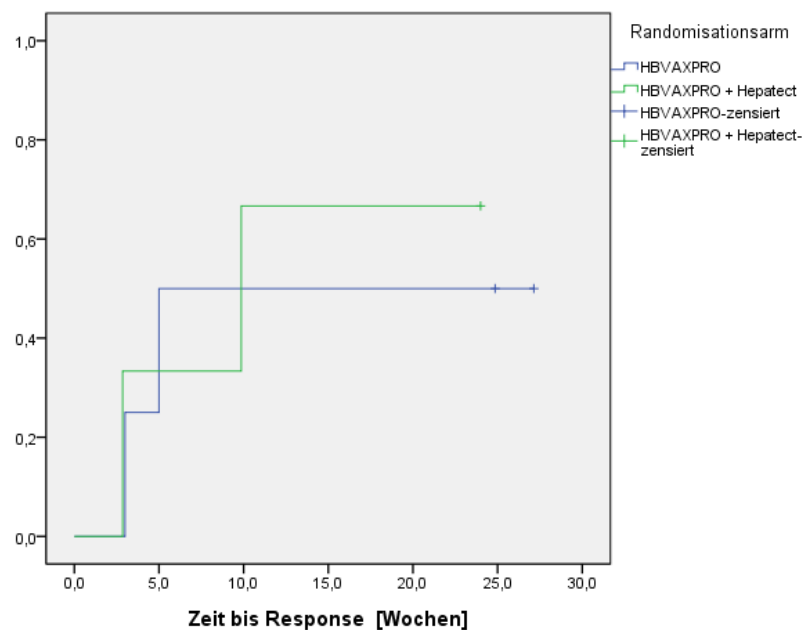


Abbildung 1

		Randomisationsarm		
		HBVAXPRO	HBVAXPRO + Hepatect	Gesamt
Anti HBs Titer [IE/ml] (Abschluss Woche 22)	Mittelwert	294,6	379,7	331,1
	Standardabweichung	475,8	539,4	460,7
	Minimum	1,0	21,3	1,0
	Maximum	1000,0	1000,0	1000,0

Tabelle 3

Bei einem Probanden fehlt der Wert des Antikörpertiters zu Woche 22. Für die Deskription wurde der letzte gemessene Wert (Therapiewoche 18) imputiert.

Darstellung der Sicherheit

Es wurden zwei unerwünschte Ereignisse beobachtet:

- 1 Proband aus Arm B, Ereignis: Erkältung, Therapiewoche 16
- 1 Proband aus Arm A, Ereignis: Erkältung, Abschlussvisite

Ein kausaler Zusammenhang mit einem der Prüfprodukte wurde in beiden Fällen ausgeschlossen.

Rötung oder Juckreiz an der Einstichstelle waren als erwartete unerwünschte Ereignisse definiert, wurden jedoch in keinem Fall beobachtet.

In der PAI-Studie traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf, und damit auch keine Todesfälle, keine SARs und keine SUSARs.

Als Sicherheitslaborparameter wurde während der Therapie regelmäßig der Serum-Kreatinin-Wert bestimmt. Es wurden keine Serumkreatinin-Werte außerhalb des Normbereichs beobachtet.

Statistische Methoden

Die Studie wird aufgrund nicht erreichbarer Rekrutierung nach Einschluss von 8 Probanden beendet.

Daher erfolgte eine rein deskriptive Auswertung in der gesamten Studienpopulation.

ZUSAMMENFASSUNG:

ERGEBNISSE WIRKSAMKEIT:

Die Studie wurde mangels ausreichender Rekrutierung von Probanden vorzeitig beendet. Aufgrund der geringen Probandenzahl können keine validen Aussagen getroffen werden, ob eine kombinierte Impfstrategie mit aktiver und passiver Immunisierung einer alleinigen aktiven Impfung überlegen ist.

Die geringen Rekrutierungszahlen sind ein interessantes Studienergebnis, weil es trotz ausführlicher Werbung für die Studie nicht gelungen ist, ein ausreichendes Kollektiv in die Behandlungsarme einzuschließen.

Die Werbemaßnahmen umfassten Informationen des hauseigenen Betriebsmedizinischen Dienstes und aller anderer Betriebsmedizinischen Dienste benachbarter Leipziger Krankenhäuser, eine Rund-Email an alle Mitarbeiter des Universitätsklinikums Leipzig sowie ein Screening aller Berufsfachschüler der universitären Berufsfachschule für Medizinische Berufe.

Obwohl vor Studienbeginn fast 10 Nonresponder in persönlichen Gesprächen identifiziert worden waren, so dass eine Studienkohorte von 40 Probanden realistisch erschien, nahm keiner der identifizierten Nonresponder an der Studie teil.

Das Interesse an prophylaktischen Maßnahmen im eigenen Fall scheint daher bei den kontaktierten Mitarbeitern von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Das Screeningprogramm in der Berufsfachschule ergab erfreulicherweise (wenn auch bedauerlich für unsere Studie), dass fast alle Berufsfachschüler an einer Hepatitis B Impfung teilgenommen haben und somit potentielle Lücken im Impfsystem in dieser Berufsgruppe selten sind.

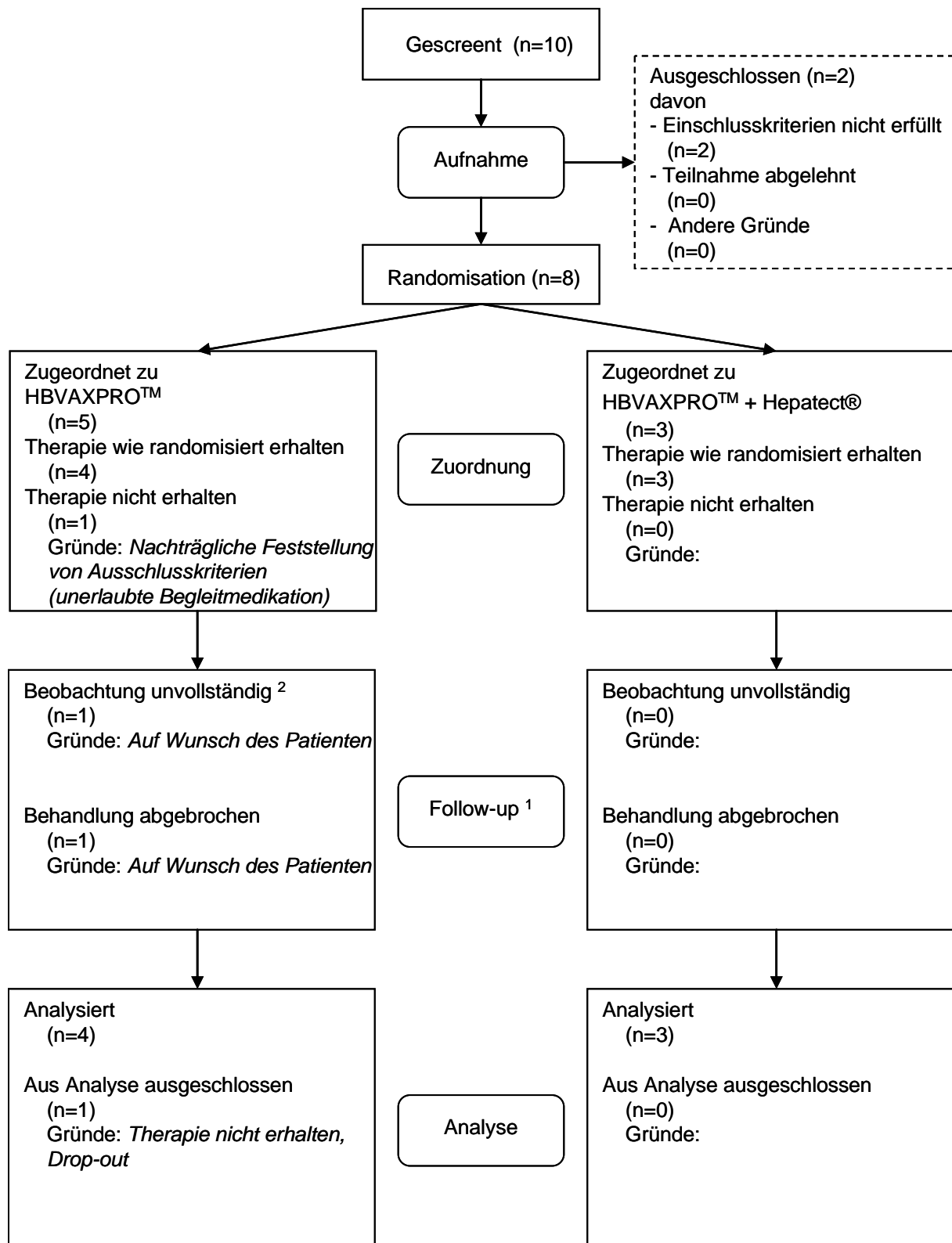
ERGEBNISSE SICHERHEIT:

Während der gesamten Studie wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen. Diese Ergebnisse decken sich mit der guten Verträglichkeit des Impfkonzpts, das von Bienze et al. (Hepatology 2003) beschrieben worden ist.

SCHLUSSFOLGERUNG:

- Valide Aussagen zur evtl. gesteigerten Effektivität einer kombinierten passiv/aktiven Impfstrategie im Vergleich zu einer alleinigen aktiven Immunisierung können aufgrund der geringen Probandenzahl nicht getroffen werden
- Sicherheit und Verträglichkeit der aktiv/passiven Immunisierung waren gut
- Die unerwartet niedrige Rekrutierung von Probanden deutet darauf hin, dass das Interesse von medizinischem Personal, an medizinischen Studien teilzunehmen, nicht ausgeprägt ist

CONSORT Flow Diagramm



¹ Beobachtung bis einschließlich Abschlussvisite in Woche 22 (weiteres Follow-up war fakultativ).

² Abschlussvisite nicht durchgeführt.

Auflistungen der Daten

Baseline Parameter

Patient	Geburtsjahr	Alter	Einwilligung (Datum)	Geschlecht	Randomisationsarm	Non- Responder	Low- Responder
01	1958	50	29.7.2008	männlich	HBVAXPRO + Hepatect	ja	.
02	1981	27	23.9.2008	männlich	HBVAXPRO	ja	.
03	1933	75	26.8.2008	männlich	HBVAXPRO	ja	.
04	1961	47	21.7.2008	weiblich	HBVAXPRO	.	ja
05	1982	26	10.11.2008	weiblich	HBVAXPRO + Hepatect	ja	.
06	1968	41	14.11.2008	weiblich	HBVAXPRO	ja	.
07	1978	31	06.3.2009	männlich	HBVAXPRO + Hepatect	ja	.
08	1969	40	27.3.2009	weiblich	HBVAXPRO	ja	.
8	8	8	8	8	8	7	1

Begleiterkrankungen

Patient	Randomisations arm	Begleiterkrankung	Beginn	fortbestehend
01	HBVAXPRO + Hepatect	Glaukom	.	ja
02	HBVAXPRO	allergisches Asthma	.	ja
03	HBVAXPRO	Hypertonie	.	ja
03	HBVAXPRO	BPH	.	ja
04	HBVAXPRO	Sinustachykardie	.	ja
06	HBVAXPRO	Allergie gegen Penicillin	01.6.1982	ja
06	HBVAXPRO	Hypothyreose	01.6.1992	ja
06	HBVAXPRO	Miktionsstörungen	01.6.1993	ja
8	8	8	3	8

Begleitmedikation

Patient	Randomisations arm	Begleitmedikation Nr.	Begleitmedikation	Beginn	Ende	weiterhin verabreicht	Indikation für Begleitmedikation
01	HBVAXPRO + Hepatect	1	Carbamazepin	.	.	ja	Innere Unruhe
01	HBVAXPRO + Hepatect	2	Opipramol	30.6.2006	.	ja	Innere Unruhe
03	HBVAXPRO	1	Enalaprilmaleat	.	.	ja	Hypertonie
03	HBVAXPRO	2	Tamsulosin-HCL	.	.	ja	BPH
03	HBVAXPRO	3	ASS	.	.	ja	Hypertonie
04	HBVAXPRO	1	Obsidan	.	.	ja	Sinustachykardie
06	HBVAXPRO	1	L-Thyroxin	01.6.1992	.	ja	Hypothyreose
06	HBVAXPRO	2	Yentreve	01.6.1993	.	ja	Miktionsstörungen
8	8	8	8	3		8	8

Zeitlicher Verlauf Einschluss

Patient	Einwilligung (Datum)	Screening (Datum)	Screeninglabor (Datum)	Randomisation (Datum)	Baseline (Datum)
01	29.7.2008	29.7.2008	29.7.2008	26.8.2008	10.9.2008
02	23.9.2008	23.9.2008	23.9.2008	02.10.2008	08.10.2008
03	26.8.2008	26.8.2008	26.8.2008	15.9.2008	06.11.2008
04	21.7.2008	21.7.2008	21.7.2008	18.8.2008	25.8.2008
05	10.11.2008	11.11.2008	11.11.2008	21.11.2008	15.1.2009
06	14.11.2008	14.11.2008	14.11.2008	05.1.2009	12.1.2009
07	06.3.2009	06.3.2009	06.3.2009	27.3.2009	02.4.2009
08	27.3.2009	27.3.2009	27.3.2009	09.4.2009	29.4.2009
8	8	8	8	8	8

Zeitlicher Verlauf Therapie

Patient	Baseline (Datum)	Woche 2 (Datum)	Woche 4 (Datum)	Woche 6 (Datum)	Woche 8 (Datum)	Woche 12 (Datum)	Woche 16 (Datum)	Woche 18 (Datum)	Abschluss (Datum)	Abschlusslabor (Datum)
01	10.9.2008	24.9.2008	06.10.2008	20.10.2008	10.11.2008	02.12.2008	29.12.2008	19.1.2009	10.2.2009	10.2.2009
02	08.10.2008	22.10.2008	06.11.2008	20.11.2008	03.12.2008	07.1.2009	28.1.2009	11.2.2009	11.3.2009	11.3.2009
03	06.11.2008
04	25.8.2008	08.9.2008	22.9.2008	06.10.2008	20.10.2008	17.11.2008	15.12.2008	29.12.2008	29.1.2009	29.1.2009
05	15.1.2009	29.1.2009	10.2.2009	27.2.2009	10.3.2009	09.4.2009	04.5.2009	18.5.2009	17.6.2009	17.6.2009
06	12.1.2009	28.1.2009	11.2.2009	03.3.2009	14.7.2009	14.7.2009
07	02.4.2009	16.4.2009	30.4.2009	11.5.2009	.	22.6.2009	21.7.2009	03.8.2009	.	.
08	29.4.2009	11.5.2009	27.5.2009	10.6.2009	24.6.2009	22.7.2009	19.8.2009	02.9.2009	30.9.2009	30.9.2009
8	8	7	7	7	5	6	6	6	6	6

Zeitlicher Verlauf Nachbeobachtung (fakultativ)

Patient	Baseline (Datum)	Woche 26 (Datum)	Woche 30 (Datum)	Woche 34 (Datum)	Woche 38 (Datum)	Woche 42 (Datum)	Woche 46 (Datum)
01	10.9.2008	09.3.2009	14.4.2009	.	02.6.2009	29.6.2009	27.7.2009
02	08.10.2008	16.4.2009	.	03.6.2009	01.7.2009	.	.
03	06.11.2008
04	25.8.2008	23.2.2009	25.3.2009	29.4.2009	27.5.2009	22.6.2009	20.7.2009
05	15.1.2009	14.7.2009	.	10.9.2009	.	16.11.2009	.
06	12.1.2009
07	02.4.2009
08	29.4.2009
8	8	4	2	3	3	3	2

Studienabbruch vor bzw. während Therapie

Patient	Studienabbruch bei Baseline	Studienabbruch bei Baseline (Datum)	Studienabbruch bei Baseline (Grund)	Studienabbruch während Therapie	Studienabbruch während Therapie (Datum)	Studienabbruch während Therapie (Grund)
01	nein	.		nein	.	
02	nein	.		nein	.	
03	ja	06.11.2008	Begleitmedikation ASS (erhöhtes Blutungsrisiko)	.	.	
04	nein	.		nein	.	
05	nein	.		nein	.	
06	nein	.		ja	14.7.2009	Impfung inkomplett aus pers. / familiären Gründen keine Visiten 16 u. 18
07	nein	.		.	.	
08	nein	.		nein	.	
8	8	1	8	6	1	8

Studienabbruch während des fakultativen Follow-up

Patient	Studienabbruch im Follow-up	Studienabbruch im Follow-up (Datum)	Studienabbruch im Follow-up (Grund)
01	nein	.	
02	ja	01.7.2009	Pat. nicht mehr zu weiteren Besuchen erschienen
03	.	.	
04	nein	.	
05	ja	16.11.2009	lost to follow-up
06	ja	15.7.2009	familiäre Gründe
07	.	.	
08	ja	29.10.2009	kompletter Non-Responder
8	6	4	8

Therapie Baseline -Therapiewoche 2

Patient	Aktive Immunisierung (Baseline)	Aktive Immunisierung Arm (Baseline)	Passive Immunisierung (Baseline)	Passive Immunisierung Arm (Baseline)	Aktive Immunisierung (T2)	Aktive Immunisierung Arm (T2)
01	ja	links	ja	links	ja	links
02	ja	rechts	nicht zutreffend	.	ja	links
03	nein	.	nicht zutreffend	.	.	.
04	ja	links	nicht zutreffend	.	ja	links
05	ja	links	ja	links	ja	links
06	ja	links	nicht zutreffend	.	ja	links
07	ja	links	ja	links	ja	links
08	ja	links	nicht zutreffend	.	ja	links
8	8	7	8	3	7	7

Therapie Therapiewoche 4 - 18

Patient	Aktive Immunisierung (T4)	Aktive Immunisierung Arm (T4)	Passive Immunisierung (T4)	Passive Immunisierung Arm (T4)	Aktive Immunisierung (T16)	Aktive Immunisierung Arm (T16)	Aktive Immunisierung (T18)	Aktive Immunisierung Arm (T18)
01	ja	rechts	ja	rechts	ja	links	ja	links
02	ja	links	nicht zutreffend	.	ja	links	ja	links
03
04	ja	links	nicht zutreffend	.	ja	links	ja	links
05	ja	links	ja	rechts	ja	links	ja	links
06	ja	links	nicht zutreffend
07	ja	links	ja	links	ja	links	ja	links
08	ja	links	nicht zutreffend	.	ja	links	ja	links
8	7	7	7	3	6	6	6	6

AntiHBs Titer während Therapie

Patient	Anti HBs Titer [IE/ml] (Screening)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Baseline)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 2)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 4)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 6)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 8)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 12)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 16)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 18)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Abschluss Woche 22)
01	2,880	1,000	177,050	126,770	259,110	94,990	50,370	21,810	22,690	21,300
02	1,000	1,000	17,170	104,180	177,930	174,000	154,280	151,540	123,570	161,560
03	1,000
04	18,570	15,460	1000,000	1000,000	1000,000	1000,000	1000,000	1000,000	1000,000	1000,000
05	1,000	1,000	282,990	229,600	485,210	355,750	218,970	156,420	130,600	117,790
06	1,000	1,000	14,230	9,520	17,370	16,030
07	1,000	.	355,930	1000,000	1000,000	.	1000,000	1000,000	1000,000	.
08	1,000	1,000	1,060	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
8	8	6	7	7	7	5	6	6	6	6

AntiHBs Titer im Follow-up (fakultativ)

Patient	Anti HBs Titer [IE/ml] (Abschluss Woche 22)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 26)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 30)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 34)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 38)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 42)	Anti HBs Titer [IE/ml] (Woche 46)
01	21,300	20,150	23,650	.	6,970	8,710	6,150
02	161,560	99,750	.	47,490	56,550	.	.
03
04	1000,000	1000,000	1000,000	558,630	736,030	523,150	676,620
05	117,790	99,400	.	35,500	.	22,240	.
06	16,030
07
08	1,000
8	6	4	2	3	3	3	2

Laborwerte bei Screening

Patient	HBsAg	anti-HBc	anti-HCV	anti-HIV	Hämoglobin [mmol/l] (S)	Hämatokrit [%] (S)	Erythrozyten[10 ¹² /l] (S)	Leukozyten [Gpt/l] (S)	Thrombozyten [Gpt/l] (S)	ALAT [μkat/l] (S)	Gamma-GT [μkat/l] (S)
01	negativ	negativ	negativ	negativ	8,5	40,600	4,380	4,700	249,000	,440	3,500
02	negativ	negativ	negativ	negativ	9,1	41,800	4,880	4,400	270,000	,240	,410
03	negativ	negativ	negativ	negativ	8,1	38,000	4,440	8,900	259,000	,340	,480
04	negativ	negativ	negativ	negativ	8,2	39,900	4,920	8,500	295,000	,220	,210
05	negativ	negativ	negativ	negativ	7,9	37,300	4,070	8,400	218,000	,220	,350
06	negativ	negativ	negativ	negativ	7,3	35,400	4,680	8,000	171,000	,410	,600
07	negativ	negativ	negativ	negativ	9,6	44,200	5,160	5,100	240,000	,440	,390
08	negativ	negativ	negativ	negativ	7,9	38,100	4,310	8,900	319,000	,310	,230
8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

Laborwerte bei Abschlussvisite

Patient	Hämoglobin [mmol/l] (AV)	Hämatokrit (AV)	Erythrozyten [10 ¹² /l] (AV)	Leukozyten [Gpt/l] (AV)	Thrombozyten [Gpt/l] (AV)	ALAT [μkat/l] (AV)	Gamma-GT [μkat/l] (AV)
01	8,9	42,700	4,590	5,800	250,000	,400	2,800
02	8,7	39,900	4,770	4,300	293,000	,310	,340
03
04	7,5	36,700	4,470	12,800	303,000	,290	,250
05	8,0	37,900	4,330	5,800	210,000	,310	,300
06	7,7	37,800	4,630	6,500	235,000	,340	,440
07
08	8,3	39,000	4,400	10,700	313,000	,360	,270
8	6	6	6	6	6	6	6

Serum-Kreatinin während Therapie

Patient	Kreatinin Screening [µmol/l]	Kreatinin Baseline [µmol/l]	Kreatinin T2 [µmol/l]	Kreatinin T4 [µmol/l]	Kreatinin T16 [µmol/l]	Kreatinin T18 [micromol/l]	Kreatinin Abschluss [µmol/l]
01	71,000	75,000	79,000	83,000	74,000	78,000	74,000
02	90,000	85,000	80,000	80,000	79,000	76,000	77,000
03	119,000						
04	81,000	85,000	70,000	75,000	65,000	70,000	63,000
05	64,000	68,000	75,000	73,000	71,000	76,000	76,000
06	59,000	61,000	59,000	63,000			53,000
07	91,000	92,000	88,000	89,000	91,000	90,000	
08	67,000	67,000	69,000	65,000	72,000	63,000	60,000
8	8	7	7	7	6	6	6

Größe und Gewicht

Patient	Groesse [cm]	Gewicht [kg] (Screening)	Gewicht [kg] (Baseline)	Gewicht [kg] (T2)	Gewicht [kg] (T4)	Gewicht [kg] (T16)	Gewicht [kg] (T18)	Gewicht [kg] (Abschluss)
01	182	70,0	70,0	67,0	68,5	69,0	69,0	70,0
02	180	72,0	72,0	72,0	72,0	72,0	72,0	72,0
03	184	83,0						
04	164	75,0	68,0	73,1	73,0	73,0	74,0	73,0
05	165	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0	61,0
06	168	90,0	84,0	84,0	84,0			84,0
07	186	92,0	92,0	92,0	92,0	92,0	92,0	
08	165	65,0	65,0	65,0	65,0	65,0	65,0	65,0
8	8	8	7	7	7	6	6	6

Herzfrequenz

Patient	Herzfrequenz /min (Screening)	Herzfrequenz /min (Baseline)	Herzfrequenz /min (T2)	Herzfrequenz /min (T4)	Herzfrequenz /min (T16)	Herzfrequenz /min (T18)	Herzfrequenz /min (Abschluss)
01	68		65	65		80	80
02	80	72	72	68	66	72	68
03	80						
04	60	72	72	60	60	68	68
05	84	80	84	80	80	80	76
06	96	84	80	80			72
07	79	79	68	80	68	68	
08		80	80	80	80	80	80
8	7	6	7	7	5	6	6

Systolischer Druck

Patient	Systolischer Druck [mmHg] (Screening)	Systolischer Druck [mmHg] (Baseline)	Systolischer Druck [mmHg] (T2)	Systolischer Druck [mmHg] (T4)	Systolischer Druck [mmHg] (T16)	Systolischer Druck [mmHg] (T18)	Systolischer Druck [mmHg] (Abschluss)
01	110		100	120	94	100	110
02	130	120	110	120	110	110	120
03	120						
04	100	120	110	110	120	114	120
05	110	110	100	110	100	110	100
06	130	140	140	120			130
07	160	165	120	160	110	120	
08		120	130	110	120	120	120
8	7	6	7	7	6	6	6

Diastolischer Druck

Patient	Diastolischer Druck [mmHg] (Screening)	Diastolischer Druck [mmHg] (Baseline)	Diastolischer Druck [mmHg] (T2)	Diastolischer Druck [mmHg] (T4)	Diastolischer Druck [mmHg] (T16)	Diastolischer Druck [mmHg] (T18)	Diastolischer Druck [mmHg] (Abschluss)
01	80	.	75	70	68	70	70
02	70	60	60	70	60	60	70
03	70
04	60	70	80	60	60	69	70
05	70	60	60	70	60	70	60
06	80	85	80	80	.	.	70
07	60	57	80	60	70	70	.
08	.	80	70	70	80	60	60
8	7	6	7	7	6	6	6

Unerwünschte Ereignisse aufgetreten

Patient	Unerwünschtes Ereignis (Therapiewoche 2)	Unerwünschtes Ereignis (Therapiewoche 4)	Unerwünschtes Ereignis (Therapiewoche 16)	Unerwünschtes Ereignis (Therapiewoche 18)	Unerwünschtes Ereignis (Abschlussvisite)
01	nein	nein	ja	nein	nein
02	nein	nein	nein	nein	nein
03
04	nein	nein	nein	nein	ja
05	nein	nein	nein	nein	nein
06	nein	nein	.	.	nein
07	nein	nein	nein	nein	.
08	nein	nein	nein	nein	nein
8	7	7	6	6	6

Unerwünschte Ereignisse – Beschreibung 1

Patient	Randomisations arm	UE - laufende Nr.	UE - Beschreibung	Beginn	Ende	fort bestehend	schwerwiegend	Schweregrad	UE - Therapie	Ausgang
01	HBVAXPRO + Hepatect	1	Erkältung	01.12.2008	01.12.2008	nein	nein	mild	nein	wieder hergestellt
04	HBVAXPRO	1	Erkältung	26.1.2009	.	ja	nein	mild	nein	noch nicht wieder hergestellt
2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	2

Unerwünschte Ereignisse – Beschreibung 1

Patient	Randomisations arm	UE - laufende Nr.	UE - Beschreibung	Kausaler Zusammenhang mit HBVAXPRO	Maßnahmen in Bezug auf HBVAXPRO	Kausaler Zusammenhang mit Hepatect	Maßnahmen in Bezug auf Hepatect
01	HBVAXPRO + Hepatect	1	Erkältung	nicht möglich	Dosis nicht geändert	nicht möglich	Dosis nicht geändert
04	HBVAXPRO	1	Erkältung	nicht möglich	Dosis nicht geändert	.	.
2	2	2	2	2	2	1	1



Amendment Nr. 01

Datum der Fassung: 20.05.2009

Status der Fassung: Final 1.0

Zum Prüfplan:

Endfassung vom 23.01.2008

EudraCT-Nr.: 2007-001744-53

ISRCTN84821453 / CCT-NAPN-18065

Offene, randomisierte Studie zur Evaluation einer aktiven Hepatitis B Impfung (HBVAXPRO™) in Kombination mit einer passiven Immunisierung mit Hepatitis B Immunglobulinen (Hepatect®) bei Probanden, die auf eine vorangegangene alleinige aktive Hepatitis B Impfung nicht oder nicht ausreichend angesprochen haben

PAI-Studie **(Passiv-Aktive Immunisierungsstudie)**

Studienleitung

Dr. med. Johannes Wiegand
Universität Leipzig KöR
Department für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Interdisziplinäre Endoskopie
Liebigstrasse 20
04103 Leipzig
(siehe Änderung 1 und 2)

Biometrie

Dr. rer. nat. Oana Brosteanu
Universität Leipzig
Koordinierungszentrum für Klinische Studien
Leipzig (KKSL)
Härtelstraße 16-18
04107 Leipzig

Sponsor

Universität Leipzig
Ritterstr. 26
04109 Leipzig

1. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

Allgemeine Informationen

Ursprünglicher Text:

*Universitätsklinikum Leipzig
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Philipp-Rosenthal-Str. 27
04103 Leipzig*

Geänderter Text:

*Universität Leipzig KöR
Department für Innere Medizin
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Interdisziplinäre Endoskopie
Liebigstrasse 20
04103 Leipzig*

Grund der Änderung:

Umzug der Einrichtung in ein neues Gebäude

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmer:

Es erfolgen keinerlei Veränderungen bezüglich der Vorgehensweise bei der Behandlung der bisherigen bzw. zukünftigen Studienteilnehmer.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:

Hierbei handelt es sich um eine vorlagepflichtige Änderung.

Durch die Änderungen betroffenen Dokumente:

Alle Dokumente (Prüfplan, CRFs, Patienteninformation- und einwilligung), in denen die Adresse des Prüfzentrums erwähnt ist, sind von der Änderung betroffen.

2. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

Allgemeine Informationen

Ursprünglicher Text:

Studienleitung / Hauptprüfer	Prof. Dr. med. Hans L. Tillmann Universitätsklinikum Leipzig Medizinische Klinik und Poliklinik II Philipp-Rosenthal-Str. 27 04103 Leipzig Tel.: 0341-97 12226 Fax. 0341-97 12228 Email: hans.tillmann@medizin.uni-leipzig.de
---	---

Geänderter Text:

Studienleitung / Hauptprüfer	Dr. med. Johannes Wiegand Universität Leipzig KöR Department für Innere Medizin Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie Interdisziplinäre Endoskopie Liebigstrasse 20 04103 Leipzig Tel.: 0341-97 12226 Fax. 0341-97 12228 Email: johannes.wiegand@medizin.uni-leipzig.de
---	---

Grund der Änderung:

Aufgrund des Weggangs des bisherigen Bevollmächtigten des Sponsors und Leiters der klinischen Prüfung Herrn Prof. Tillmann zum 31.03.2009 kam es zu einer Neubesetzung dieser Position durch Herrn Dr. Wiegand zum 01.04.2009.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmer:

Es erfolgen keinerlei Veränderungen bezüglich der Vorgehensweise bei der Behandlung der bisherigen bzw. zukünftigen Studienteilnehmer.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:
Hierbei handelt es sich um eine durch die BOB (in diesem Fall PEI) genehmigungspflichtige bzw. die zuständige EK (Universität Leipzig) bewertungspflichtige Änderung nach GCP-V §10. Allerdings bestanden bzw. bestehen zu keinem Zeitpunkt Risiken für die Studienteilnehmer.

Durch die Änderungen betroffenen Dokumente:

Alle Dokumente (Prüfplan, CRFs, Patienteninformation- und einwilligung), in denen der Leiter der klinischen Prüfung erwähnt ist, sind von der Änderung betroffen.

3. Änderung

Kapitel/Abschnitt:

3.4 Erwartete Studiendauer

Ursprünglicher Text:

Die Dauer der gesamten Studie (first subject in – last subject out) beträgt ca. 19 Monate. Dabei wird von 8 Monaten Rekrutierungszeit bei einer erwarteten Rekrutierungsrate von 5 Probanden pro Monat ausgegangen.

Geänderter Text:

Das Studienende verschiebt sich aufgrund der Verlängerung der Rekrutierungszeit. Die Rekrutierung von Probanden soll bis einschließlich 12/2010 erfolgen. Bei einer durchschnittlichen Studiendauer pro Proband von 12 Monaten wird die Studie damit nicht vor 12/2011 beendet sein.

Grund der Änderung:

Aufgrund der schlechten Rekrutierungslage wird eine Verlängerung der Rekrutierungszeit angestrebt. Es wurde von 8 Monaten Rekrutierungszeit bei einer erwarteten Rekrutierungsrate von 5 Probanden pro Monat ausgegangen. Von den anvisierten 40 Probanden konnten bis zum Stichtag des 1. ASR (25.02.2009; ca. 6 Monate nach first subject in) nur 6 Probanden eingeschlossen werden.

Auswirkungen und Risiken für Studienteilnehmer:

Die Änderung hat keine Auswirkungen auf die Studienteilnehmer und birgt keine Risiken.

Weiteres Vorgehen mit gemäß bisherigem Prüfplan behandelten Studienteilnehmer:

Es erfolgen keinerlei Veränderungen bezüglich der Vorgehensweise bei der Behandlung der bisherigen bzw. zukünftigen Studienteilnehmer.

Genehmigungspflichtige/bewertungspflichtige Änderung oder vorlagepflichtige Änderung:

Hierbei handelt es sich um eine vorlagepflichtige Änderung.

Durch die Änderungen betroffenen Dokumente:

Alle Dokumente, in denen die Dauer der Studie erwähnt ist, sind von der Änderung betroffen.

1. Unterschriften zum Amendment

Bestätigung des Prüfplans

Das Amendment wird hiermit in seiner endgültigen Fassung bestätigt:

Leiter der klinischen Prüfung

22.05.2009

Datum

Unterschrift

Biometriker

25.05.2009

Datum

Unterschrift