

Een 12 weekse gerandomiseerde, patiënten en onderzoeker geblindeerde, placebo-gecontroleerde parallelle groep studie om de effectiviteit van LIK066 in obese patiënten met niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) te onderzoeken

Gepubliceerd: 16-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair doel: Het vaststellen van het effect van LIK066 op leverfunctie test na 12 weken behandeling
Secundaire doelen: - Het vaststellen van het effect van LIK066 op het percentage levervet na 12 weken behandeling - Het vaststellen van het effect van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44568

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effectiviteit LIK066 voor behandeling van niet-alcoholische steatohepatitis

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

leververvetting, niet-alcoholische steatohepatitis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LIK066, niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), SGLT1 remmer, SGLT2 remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in circulerend alanine aminotransferase (ALAT) levels

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage (%) levervet gemeten met Magnetic Resonance Imaging (MRI-PDFF)
- Percentage verandering in totaal lichaamsgewicht
- Uitgebreid leverfibrose panel (ELF: PIIINP, TIMP-1, en Hyaluronic zuur)
- Bijwerkingen, veiligheids labtesten zoals basaal chemieprofiel en lever biochemie testen
- Cmax, Tmax, AUClast
- Circulerend aspartaat aminotransferase (ASAT) levels

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Obesitas is een belangrijk wereldwijd gezondheidsprobleem dat bijdraagt aan het ontstaan en de verergering van vele ernstige comorbiditeiten.

Aanwezigheid van obesitas en insuline resistentie, vaak met klinische kenmerken van het metabool syndroom, leiden tot een verhoogd risico voor het ontwikkelen van niet-alcoholische vervetting van de lever (NAFLD). NAFLD is een overkoepelende naam voor uitgebreid ziekte spectrum, waaronder geïsoleerde steatose tot de meer ernstige vorm met verschillende gradaties van ontsteking van de hepatocyten, necrose en leverfibrose, bekend als niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), wat kan overgaan in cirrose en leverfalen.

LIK066 is een potente remmer van de natrium-glucose co-transporters 1 and 2 (SGLTs), waardoor de absorptie van glucose in de darm en de reabsorptie van glucose in de nier geremd worden. LIK066 is al onderzocht voor de behandeling van obesitas en diabetes mellitus type 2.

Het doel van dit onderzoek is om de effecten van LIK066 op leverfunctietesten en diverse metabole en inflammatoire biomarkers in patienten met het fenotype NASH na 12 weken behandeling te onderzoeken. Data van deze studie zal worden gebruikt om LIK066 verder te ontwikkelen voor de behandeling van patienten met NASH.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Het vaststellen van het effect van LIK066 op leverfunctie test na 12 weken behandeling

Secundaire doelen:

- Het vaststellen van het effect van LIK066 op het percentage levervet na 12 weken behandeling
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op totaal lichaamsgewicht na 12 weken behandeling
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op niet-invasieve markers van leverfibrose na 12 weken behandeling
- Het vaststellen van de veiligheid en tolereerbaarheid van LIK066
- Het evalueren van farmacokinetiek (PK) van LIK066 in NASH patienten
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op circulerend aspartaat aminotransferase (ASAT) na 12 weken behandeling

Exploratieve doelen:

- Het vaststellen van het effect van LIK066 op insuline gevoeligheid en glycemische controle
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op inflammatie markers
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op veranderingen in lipide metabolieten
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op levercirrose biomarkers
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op farmacogenetica in NASH patienten (optioneel)
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op andere relevante biomarkers
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op lichaamsvet compartimenten
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op nuchter vetprofiel
- Het vaststellen van het effect van LIK066 op leverontsteking en/of fibrosis

Onderzoeksopzet

Het betreft een niet-bevestigende multicenter, patient en onderzoeker

geblindeerde, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde studie met parallelle groepen in patiënten met NASH. De studie bestaat uit een keuringsperiode van maximaal 28 dagen, een baseline periode van maximaal 14 dagen, een behandelperiode van 12 weken, gevolgd door een nakeuring ongeveer 28 dagen na inname van de laatste studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie behandelingen zijn als volgt gedefinieerd: - 50 mg LIK066 tabletten - 10 mg LIK066 tabletten - Placebo tabletten Initieel worden patiënten gerandomiseerd in een van de volgende behandelingen met een 2:1 ratio: A: LIK066 150 mg B: Placebo Op basis van interim analyse na inclusie van 33 patiënten of op verzoek van de sponsor kan er een extra behandelarm toegevoegd worden (30 mg). Als een behandelarm wordt toegevoegd worden patiënten gerandomiseerd in een van de volgende 3 behandelarmen (C, D, E) met een 2:4:1 ratio volgens een nieuw randomisatie schema: C: LIK066 150 mg D: LIK066 30 mg E: Placebo

Inschatting van belasting en risico

Belasting

- tijdsinvestering
- eenmaal daags inname van 3 tabletten LIK066 of placebo gedurende 12 weken
- metingen waaronder bloedafnames en MRI
- volgen van strikte leefregels
- het meten van glucose met een glucosemeter thuis (mogelijk meer dan gebruikelijk, zo nodig voor en na start LIK066)

Mogelijke risico's:

- mogelijke bijwerkingen van LIK066
- mogelijke klachten van het nuchter zijn (vooral in patiënten met diabetes mellitus type 2), bloedafnames en MRI

Mogelijke voordelen:

- bijdrage aan de kennis van (de behandeling) van NASH
- mogelijk positief effect op lever functie (nu nog onbekend)
- afname in lichaamsgewicht

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35

Basel CH-4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel CH-4056
CH

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)

Aanwezigheid van NASH als volgt aangetoond:
Of

Histologisch bewezen NASH gebaseerd op een leverbiopt verkregen in de 2 jaar voor randomisatie met een fibrose level van F1, F2 of F3, in de afwezigheid van een histologische gediagnosticeerde alternatieve chronische leverziekten EN ALAT * 50 IU/L (mannen) of * 35 IU/L (vrouwen) tijdens keuring; Of

Fenotypische diagnose van NASH gebaseerd op de aanwezigheid van alle drie de onderstaande kenmerken bij screening:

- ALAT * 50 IU/L (mannen) or * 35 IU/L (vrouwen) EN
- BMI * 27 kg/m² (in patiënten met zelf gerapporteerd niet-Aziatisch ras) of * 23 kg/m² (in patiënten met zelf gerapporteerd Aziatisch ras) EN
- Diagnose van diabetes mellitus type 2 met een HbA1C: * 6.5% en * 10%

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van GLP-1 agonisten zoals liraglutide, exenatide, lixisenatide, albiglutide of dulaglutide; SGLT-2 inhibitoren zoals anagliflozin, empagliflozin or dapagliflozin; Thiazolidinedionen (TZDs) zoals pioglitazon; FXR agonisten zoals obeticholine zuur of andere medicatie met als doel gewicht te verliezen zoals lorcaserine in de 6 weken voorafgaand aan de keuring en tot einde van studiebezoek
- eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m² berekend met de MDRD formule
- Patienten die behandeld worden met de volgende medicamenten - tenzij er ≥ 3 maanden voor randomisatie sprake is van stabiele dosering: medicatie voor diabetes mellitus, insuline (als de dosering $\geq 25\%$ veranderd is), beta-blokkers, thiazide diuretica, fibraten, statines, niacine, ezetimibe, vitamine E (bij doseringen > 400 IU/dag; doseringen > 800 IU/dag zijn niet toegestaan), schildklierhormoon, psychotrope middelen, oestrogeen or oestrogeen bevattende anticonceptie
- Huidig of voorgeschiedenis van significant alcohol gebruik gedurende een periode van meer dan 3 opeenvolgende maanden in het jaar voorafgaand aan de keuring (significant alcoholgebruik is gedefinieerd als meer 20 g/dag voor vrouwen en meer dan 30 g/dag in mannen, gemiddeld)
- Aanwezigheid van cirrose op leverbipt of klinische diagnose van cirrose
- Type I diabetes mellitus of ongecontroleerde diabetes mellitus gedefinieerd als een HbA1c $> 10\%$ in 60 dagen voorafgaand aan deelname
- Patienten met contra-indicaties voor MRI beeldvorming
- Voor de patienten die een leverbipt hebben gehad: belangrijke gewichtsverlies ($> 15\%$) of een verandering in klinische conditie (in de opinie van de onderzoeker) in de periode tussen de diagnostische leverbipt en keuring
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van andere leverziektes
- Klinische aanwijzingen voor hepatische decompensatie of ernstig leverfalen
- Voorgeschiedenis van drugs of alcohol misbruik in de 12 maanden voorafgaand aan doseren, of aanwijzingen hiervoor in labtesten bij keuring of baseline
- Voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte
- Voorgeschiedenis of huidige diagnose van ECG afwijkingen die duiden op een significant risico voor de veiligheid van de patienten bij deelname aan de studie
- Voorgeschiedenis van ketoacidose, lactic acidose of hyperosmolaire coma OF als dit tussen screeningbezoek en randomisatie plaatsvindt
- Voorgeschiedenis van amputatie van de onderste ledematen (inclusief teenamputatie) OF als dit tussen screeningbezoek en randomisatie plaatsvindt.

Onderzoeksoopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-12-2017
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LIK066
Generieke naam:	not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-002046-71-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03205150
CCMO	NL63244.056.17