

Een dubbelblinde, Placebo-gecontroleerde, cross-over fase II-studie ter evaluatie van de samenstelling van lever lipiden na een 6 weken durende behandeling met Elafibranor (120 mg) eenmaal daags toegediend aan deelnemers met niet-alcoholische leververvetting (NAFL).

Gepubliceerd: 11-07-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doel:Onderzoeken welk effect 6-weekse behandeling met elafibranor versus placebo heeft op de levervetsamenstelling in mensen met non-alcoholische leververvetting.
Secundaire doelen:Onderzoeken wat de behandelverschillen (elafibranor 120 mg/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47978

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van elafibranor op levervetsamenstelling bij NAFL

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Metabolestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

leververvetting, Niet-alcoholische vette lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GENFIT

Overige ondersteuning: GENFIT

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: insuline sensitiviteit, levervetsamenstelling, niet alcoholische leververvetting, PPAR agonist

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire eindpunt:

* Relatieve hoeveelheid gesatureerde vetzuren in de lever (%SFA) gemeten met 1H-MRS aan het einde van 6 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Lever insulinegevoeligheid gemeten als HGP (hepatische glucose productie) aan het einde van de 6 weken behandelperiodes.

* Veranderingen van baseline na 6 weken behandeling in:

- Glycemische markers (nuchter glycemie, HbA1C, nuchter insulinemie, c-peptide en HOMA-IR index, fructosamine waarden

- Lipide markers (nuchter TF, totaal cholesterol, HDL-C, LDL-C en non-HDL-C waarden, vrije vetzuren)

- Inflammatoire markers (hs-CRP, fibrinogeen, haptoglobine)

- Lever functie (ALT, AST, GGT, ALP, totaal en geconjugeerd bilirubine)
- Nierfunctie (kreatinine, eGFR, ureum (BUN), albumine, urinezuur, totale eiwitten)
- Lichaamsgewicht, BMI, Tailleomtrek gemeten aan het einde van de behandelingsperiode van 6 weken

Veiligheidseindpunten:

* De verdraagzaamheid en veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van de volgende eindpunten:

- o AEs en SAEs,
- o Vitale functies en andere observaties gerelateerd aan veiligheid
- o Hematologische parameters,
- o Lever markers,
- o Renale biomarkers,
- o Metabole parameters,
- o Andere biochemische veiligheidsmarkers

Exploratieve eindpunten:

* Correlatie tussen het verschil in SFA en het verschil in lever insulinegevoeligheid aan het einde van 6 weken behandelperiodes.

* Lichaamsinsulinegevoeligheid gemeten aan het eind van 6 weken behandelperiodes door:

- o Glucose infusiesnelheid (GIR)

- o Rate of disappearance

- o Metabole flexibiliteit als verschil in (Respiratory exchange ratio) RER

tussen de non-insuline gestimuleerde en insuline gestimuleerd staat.

- o Non-oxidative glucose disposal

- o Insuline-gestimuleerde glucose oxidatie

- o Insuline-onderdrukte vet oxidatie

- * Lichaamsenergiegebruik en substraatgebruik tijdens de nacht aan het eind van de 6 weken behandelperiodes:

- o Sleeping metabolic rate

- o Substraat oxidatie

- * Vetweefselverdeling en levervolume (middels MRI) aan het eind van de 6 weken behandelperiodes.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eerdere resultaten laten zien dat de dual agonist elafibranor (GFT505) specifiek gericht is op de lever en deze medicatie zowel de perifere als de lever insuline gevoeligheid verbetert. Daarom is deze medicatie een veelbelovende behandeling voor personen met niet-alcoholische leververvetting en type 2 diabetes. Het exacte mechanisme onderliggend aan de geobserveerde verbeteringen in insuline gevoeligheid is nog niet volledig bekend. De gunstige effecten van de medicatie lijken niet gerelateerd aan verminderde leververvetting per se. Om meer mechanistische informatie te krijgen over manier waarop elafibranor werkt op het (lipide) metabolisme in de humane vette lever kunnen state-of the art Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) technieken gebruikt worden. Met deze niet-invasieve technieken kan behalve de totale hoeveelheid levervet ook kwalitatieve informatie over het levervet verkregen

worden (dwz. de hoeveelheid verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde vetzuren, SFA, MUFA and PUFA respectievelijk).

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Onderzoeken welk effect 6-weekse behandeling met elafibranor versus placebo heeft op de levervetsamenstelling in mensen met non-alcoholische leververvetting.

Secundaire doelen:

Onderzoeken wat de behandelverschillen (elafibranor 120 mg/d vs. placebo) zijn in HGP (hepatische glucose productie) gemeten aan het eind van 6-weekse behandel periodes.

Het vergelijken van veranderingen vanaf baseline, na 6-weekse inname van elafibranor 120 mg/d vs. placebo in:

- glucose homeostase
- lipide metabolisme
- inflammatory markers
- leverfunctie
- renale functie
- antropometrie

Veiligheid:

Evalueren van de veiligheid en het verdraagbaarheidsprofiel van 6-weekse orale elafibranor inname (120 mg/d) in mensen met non-alcoholische leververvetting:

- ernstige ongewenste voorvallen (SAE), ongewenste voorvallen (AE), vitale functies
- hematologische parameters,
- lever markers,
- renale biomarkers,
- metabole parameters,
- andere biochemische veiligheidsmarkers.

Exploratieve doelen:

- onderzoeken of er een associatie is tussen het verschil in SFA en het verschil in lever insulinegevoeligheid na behandeling met elafibranor vs. placebo.
- onderzoeken of er een behandelverschil is in lichaamsinsulinegevoeligheid gemeten aan het einde van de 6-weekse behandelperiodes (elafibranor 120 mg/d vs. placebo).
- bestuderen van lichaamsenergiegebruik en substraatgebruik tijdens de nacht na behandeling met elafibranor vs. placebo.
- bestuderen van vetweefselverdeling en levervolume (middels MRI) na behandeling met elafibranor vs. placebo.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, Placebo-gecontroleerde, cross-over fase II-studie ter evaluatie van de samenstelling van lever lipiden en veiligheid na een 6 weken durende behandeling met Elafibranor (120 mg) eenmaal daags toegediend aan patiënten met niet-alcoholische leververvetting (NAFL). Tussen de 6 weken interventie periodes is er een washout periode van 4-6 weken. Dit onderzoek levert mechanistische informatie over de werking van elafibranor op het (lipide) metabolisme in de menselijke vette lever.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek zullen de effecten van zes weken elafibranor behandeling op de levervetsamenstelling onderzoeken in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde cross-over studie.

Inschatting van belasting en risico

Resultaten van deze studie zullen inzicht geven in het mechanisme van elafibranor als behandeling om metabole gezondheid van mensen met leververvetting te verbeteren. Eerdere studies hebben een goed veiligheidsprofiel van elafibranor aangetoond en geen grote veiligheidszorgen zijn naar voren gekomen. De risico's van de metingen zijn laag en er wordt weinig fysiek ongemak verwacht. De metingen zelf worden als veilig beschouwd vanwege het gebruik van geavanceerde meetinstrumenten en de onderzoeksgroep heeft ruime ervaring in de uitvoer van deze metingen. Er is een risico op hypoglykemie tijdens de hyperinsulinemic euglycemic clamp. Metingen die tijdens de duur van de studie uitgevoerd worden kunnen mogelijk leiden tot toevalsbevindingen. Deelnemers en hun huisarts zullen over zulke bevindingen geïnformeerd worden. Het is niet te verwachten dat deelnemers direct voordeel op zullen doen van deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

GENFIT

Avenue Eugène Avinée 885
Loos 59120
FR

Wetenschappelijk

GENFIT

Avenue Eugène Avinée 885
Loos 59120
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 40 tot en met 75 jaar ten tijde van het eerste screeningbezoek. (Post-menopauzaal gedefinieerd als: deelnemer moet tenminste 6 maanden voorafgaand aan screening chirurgisch gesteriliseerd zijn of ten minste 1 jaar voorafgaand aan screening geen spontane menstruatie gehad hebben).
2. Moeten een geschreven geïnformeerde toestemming (ICF) ondertekenen en instemmen met naleving van het studieprotocol.
3. Lever vet percentage IHL * 5% (gemeten middels 1H-MRS)
4. $25.0 < \text{BMI} < 38.0 \text{ kg/m}^2$
5. Stabiele voedingsgewoonten en bewegingspatroon (in 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek)
6. De patiënt stemt ermee in om de voedingsgewoonten en het bewegingspatroon niet te veranderen, de voedings- en levensstijlaanbevelingen te volgen en geen illegale drugs te gebruiken tijdens het onderzoek tot het einde van de behandeling., *

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische voorgeschiedenis:, 1. Gedocumenteerd gewichtsverlies van meer dan 5% gedurende de periode van zes maanden voorafgaand aan het bezoek aan Screening.

2. Contra-indicaties voor MRI/MRS

3. Patiënten met diabetes type 1 of 2.

4. Gekend hartfalen (graad I tot IV volgens de indeling van de New York Heart Association).

5. Patiënten met een voorgeschiedenis van klinisch significant, acuut hartvoorval binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, zoals: acute cardiovasculaire episode, beroerte, voorbijgaande ischemische aanval of coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct, revascularisatieprocedures).

6. Ongecontroleerde hypertensie ondanks optimale antihypertensieve behandeling.

7. Andere goed gedocumenteerde oorzaken van chronische leverziekte volgens diagnostische standaardprocedures.

8. Symptomen van klinische depressie.

9. Andere gelijktijdige medische (bijv. Immunologische, neoplastische, endocriene, hematologische, gastro-intestinale of neurologische) of psychiatrische aandoeningen, die, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon een verhoogd risico zouden geven, verzetten zich erover vrijwillige toestemming / toestemming te verkrijgen of te voldoen aan vereiste onderzoeksprocedures, of zouden de doelstellingen van studie verstoren.

10. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksproduct of enig formulebestanddeel. , Gelijktijdige medicatie en levensstijl:, 11. Fibraten zijn vanaf 8 weken voorafgaand aan screening niet toegestaan. Patiënten die statinen of ezetimibe gebruikten voorafgaand aan de screening bezoek 1 kunnen deelnemen als de dosis constant gehouden werd gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan screeningsbezoek 1, en er worden geen dosisaanpassingen verwacht.

12. Patiënten die op dit moment geneesmiddelen innemen die steatose/steatohepatitis kunnen induceren, inclusief maar niet beperkt tot: corticosteroïden (alleen parenterale en orale chronische toediening), amiodarone (Cordarone), tamoxifen (Nolvadex) en methotrexaat (Rheumatrex, Trexall), die 30 dagen voorafgaand aan screening niet toegestaan zijn.

13. Patiënten die thiazolidinedionen (pioglitazone, rosiglitazone) ontvangen.

14. Patiënten die op dit moment enige medicatie innemen die absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van studiemedicatie kan verstoren of kan leiden tot inductie of remming van microsomale enzymen, bv. indomethacine, die niet toegestaan is vanaf randomisatie.

15. Elk medicijngebruik waarvan bekend is dat het interfereert met glucosehomeostase/metabolisme

16. Roken

17. Huidige of recente voorgeschiedenis (<5 jaar) van significante alcoholconsumptie. Voor mannen wordt significante alcoholconsumptie normaal

gesproken gedefinieerd als meer dan 30 g pure alcohol per dag. Voor vrouwen wordt dit normaal gesproken gedefinieerd als meer dan 20 g pure alcohol per dag.

18. Patiënten die bloed of bloedcomponenten gedoneerd hebben binnen 1 maand voorafgaand aan screening of plannen om bloed of bloedcomponenten te doneren op enig moment tijdens deelname aan het onderzoek en 1 maand na einde van het onderzoek.

19. Patiënten die op dit moment deelnemen aan, plannen om deel te nemen aan of binnen 30 dagen voorafgaand aan screening deelgenomen hebben aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of medisch apparaat.

20. Patiënten die in geval van nood niet kunnen worden gecontacteerd. , In aanvulling op de bovenstaande criteria, mag het subject geen van de volgende biologische exclusiecriteria presenteren: , 21. Positief anti-humaan immunodeficiëntievirus (HIV) antilichaam.

22. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen

23. Positief HCV-ab (hepatitis C-virus)

24. Aspartaat-aminotransferase (AST) en/of Alanine-aminotransferase (ALT) >5 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit normal, ULN).

25. Geconjugeerd bilirubine > 1,50 mg / dL vanwege gewijzigde leverfunctie
Opmerking: Gilbert Ziekte-proefpersonen worden toegelaten tot het onderzoek.

26. Internationaal genormaliseerde verhouding >1,4 vanwege veranderde leverfunctie.

27. Aantal bloedplaatjes <100.000 / mm³ als gevolg van portale hypertensie.

28. Creatinineniveaus in het serum > 1,53 mg / dL bij mannen en > 1,24 mg / dL bij vrouwen.

29. Significante nierziekte, inclusief nefritisch syndroom, chronische nierziekte (gedefinieerd als patiënten met markers van nierletsel of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) lager dan 60 ml/min/1,73 m²).

30. Onverklaarde creatine fosfokinase (creatine phosphokinase, CPK) in het serum >2x ULN. In het geval van verklaarde verhoogde CFK >2x ULN kan de meting voorafgaand aan randomisatie worden herhaald. In dit geval dient de hertest binnen 1 tot 2 weken na de eerste test te worden uitgevoerd. Een CPK-hertest >2x ULN leidt tot uitsluiting.

31. Hemoglobine A1c (HbA1C) > 6,4% en / of nuchtere plasma glucose (FGP) > 126 mg / dl

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-08-2019
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	elafibranor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2019-000645-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03953456
CCMO	NL69148.068.19