

Een placebogecontroleerde, 'proof-of-concept' onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van lanifibranor op zich en in combinatie met de natrium-glucose transporteiwit 2 (sodium-glucose transport proteïn 2, SGLT2)-remmer empagliflozine bij proefpersonen met niet-alcoholische steatohepatitis (non alcoholic steatohepatitis, NASH) en type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Gepubliceerd: 15-09-2022 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling Het beoordelen van het effect van lanifibranor alleen in vergelijking met een placebo en het effect van lanifibranor in combinatie met empagliflozine in vergelijking met een placebo op HbA1c na een behandelingsduur van 24 weken....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53417

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEGEND studie

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes type 2; Niet-alcoholische Steatohepatitis, leverontsteking, Suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Inventiva S.A.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Conceptbewijsstudie, Empagliflozine, Lanifibranor, Niet-cirrotische niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt

- Absolute verandering in HbA1c ten opzichte van de baseline (week 0) tot week 24

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten

De volgende eindpunten worden geëvalueerd in week 24:

- Verandering van de baseline tot week 24 in leverfunctietesten

(alanine-aminotransferase [ALAT], ASAT, gamma-glutamyltransferase (GGT),

alkalische fosfatase [AF], totale en directe bilirubine)

- Verandering van de baseline tot week 24 in markers van glycemische controle

en insulineresistentie (bepaling van gevoeligheid voor hepatische insuline,

beoordeling van homeostatisch model voor insulineresistentie [HOMA*IR],

nuchtere insuline, nuchtere plasmaglucose [NPG], fructosamine, adiponectine)

- Binair eindpunt gedefinieerd als het bereiken van een HbA1c < 7,0% in week 24

en geen nieuwe anti-diabetische behandeling of verhoging van de dosering van anti-diabetische behandelingen

- Binair eindpunt gedefinieerd als het bereiken van een verlaging van een HbA1c

>= 0,5% in week 24 en geen nieuwe antidiabetische

behandeling of verhoging van de dosering van antidiabetische behandelingen

- Verandering van de baseline tot week 24 in ontstekingsmarkers

(hooggevoelige C-reactief proteïne [hsCRP], interleukine IL-6, interleukine

IL-1 β)

- Verandering van de baseline in week 24 in lipidenparameters (totaal

cholesterol, lage dichtheid lipoproteïne [LDL] cholesterol, hoge dichtheid

lipoproteïne [HDL] cholesterol, triglyceriden [TG])

- Verandering van de baseline tot week 24 in lichaamsgewicht

- Binair eindpunt gedefinieerd als het bereiken van een toename in

lichaamsgewicht >= 5% in week 24

- Verandering van de baseline in week 24 in lichaamssamenstelling zoals bepaald

door MRI (inclusief maar niet beperkt tot: vetweefsel [VW], subcutaan

vetweefsel [SVW] en SVW dijbeen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NASH is een leverziekte die gepaard gaat met ontsteking en schade aan de levercellen. NASH kan leiden tot vergevorderde littekenvorming in de lever en kan zelfs zoveel schade aan de lever veroorzaken dat deze niet goed meer werkt. Als u eenmaal vergevorderde littekenvorming in de lever heeft ontwikkeld, kunnen ernstige complicaties optreden, waaronder leverfalen. NASH kan ook leiden tot leverkanker.

Op dit moment zijn er geen geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van NASH. Suikerziekte is een aandoening waarbij het normale proces van het omzetten van voedsel in energie is verstoord. Patiënten met suikerziekte hebben een hoge bloedsuikerspiegel (glucose). Bij suikerziekte werkt het belangrijkste hormoon dat de bloedsuiker regelt (insuline) niet meer optimaal (*insulineresistentie*). Deze insulineresistentie veroorzaakt niet alleen suikerziekte, maar kan ook in verband worden gebracht met de ontwikkeling van NASH. De opdrachtgever voert een onderzoek uit om geneesmiddelen te onderzoeken die mogelijk kunnen helpen bij zowel NASH als suikerziekte. Lanifibranor is een nieuw geneesmiddel dat wordt onderzocht in klinische onderzoeken bij patiënten met NASH. Lanifibranor bindt zich aan eiwitten die helpen bij het verminderen van vetophoping en leverontsteking in levercellen. Dit kan de littekenvorming in uw lever stoppen of zelfs verminderen. Dit laatste zal de algemene gezondheid van uw lever verbeteren en kan uw stofwisseling verbeteren (proces voor het produceren van energie en basisstoffen die nodig zijn voor belangrijke levensprocessen). Empagliflozine is een geneesmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van suikerziekte in Europa onder de handelsnaam Jardiance®.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het beoordelen van het effect van lanifibranor alleen in vergelijking met een placebo en het effect van lanifibranor in combinatie met empagliflozine in vergelijking met een placebo op HbA1c na een behandelingsduur van 24 weken.

Secundaire doelstellingen

Het beoordelen van het effect van lanifibranor alleen in vergelijking met een placebo en lanifibranor in combinatie met empagliflozine in vergelijking met een placebo na een behandelingsduur van 24 weken op:

- levertesten
- markers van glycemische controle en insulineresistentie
- ontstekingsmarkers
- lipidenparameters
- lichaamsgewicht en -samenstelling

en

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van lanifibranor alleen en in combinatie met empagliflozine tijdens de behandelingsperiode van 24 weken en de opvolgingsperiode van 4 weken.

Verkennde doelstellingen

Het beoordelen van het effect van lanifibranor alleen in vergelijking met een placebo en lanifibranor in combinatie met empagliflozine in vergelijking met een placebo na een behandelingsduur van 24 weken op:

- hepatische vetinhoud gemeten door een voldoende bewezen techniek (magnetische kernresonantie-geschatte

protodichtheid van vetfractie [magnetic resonance imaging- estimated proton density fat fraction, MRI*PDFF]) die bekend

staat als IDEAL [Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetry and Least squares estimation (iteratieve

afbraak van water en vet met echo-asymmetrie en schatting van de kleinste kwadraten)]

- steatose, ontsteking en fibrose beoordeeld via een MultiScan® van de lever

- niet-invasieve biomarkers in verband met NASH en fibrose (inclusief maar niet beperkt tot: weefselremmer van

metalloproteïnase 1 [tissue inhibitor of metalloproteïnase 1, TIMP-1],

hyaluronzuur, procollageen type III N*terminaal peptide [procollagen type III N-terminal peptide, P3NP], cytokeratine CK18M30 en M65, proC3)

- leverelasticiteit en weefselattenuatie gekwantificeerd door het Velacur™ echografiesysteem (alleen van toepassing op centra waar Velacur™ beschikbaar is)

- meting van de leverstijfheid (Liver stiffness measurement, LSM) door middel van elastografie, gecontroleerde attenuatieparameter (controlled attenuation parameter, CAP) en FAST (fibroscan-aspartaataminotransferase, ASAT [Fibroscan-aspartate aminotransferase, AST])-score gekwantificeerd door FibroScan®

- de tijd vanaf de baseline tot het starten van noodmedicatie

Het uitvoeren van populatie farmacokinetische (popPK) modellen van lanifibranor.

Onderzoeksopzet

Deze *proof-of-concept* studie beoordeelt de veiligheid en doeltreffendheid van de pan-PPAR-agonist lanifibranor alleen en in

combinatie met de SGLT2-remmer empagliflozine bij patiënten gediagnosticeerd met NASH en T2DM. De studie is opgezet als een multinationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met drie groepen voor lanifibranor en een placebo, open-label voor de combinatie lanifibranor plus empagliflozine,

placebogecontroleerde, 24 weken durende behandelingsstudie, gevolgd door een opvolgingsbezoek 4 weken na de behandeling. Er zullen in totaal 63 patiënten in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd worden om lanifibranor alleen of lanifibranor plus

empagliflozine, of een placebo te krijgen. Er zal een tussentijdse analyse (IA)

worden uitgevoerd zodra ongeveer de helft van de geplande patiënten zal worden gerandomiseerd en ofwel de behandelingsperiode van 24 weken heeft voltooid of eerder voortijdig is gestopt met de behandeling, wat de Interim Analysis Set (IAS) zal vormen. Op dit moment zullen alle protocolgedefinieerde analyses

worden uitgevoerd. Er zal een data-integriteitsplan worden ontwikkeld waarin voor de patiënten die niet tot de IAS behoren, gedetailleerd wordt beschreven hoe de blinding wordt gehandhaafd, hoe de integriteit van het onderzoek zal worden beschermd en om de voortdurende therapietrouw en het behoud van het onderzoek te garanderen.

Het doel van deze tussentijdse analyse is:

- Om voorlopige informatie te verkrijgen over de waargenomen effectgroottes /variabiliteit die een vroeg inzicht van het behandel-effect mogelijk maakt op meerdere mechanistische eindpunten, die de toekomstige besluitvorming helpen ondersteunen, zowel voor de LEGEND-studie als in het algemeen lanifibrinor klinisch programma
 - Om de werving te stoppen moeten duidelijke trends in de onderzoeksresultaten zijn geobserveerd, waardoor de blootstelling van de patiënt wordt geminimaliseerd met extra patiënten
 - Om vroege tekenen van de impact op mechanistische eindpunten te evalueren, om te bepalen of er doorgegaan moet worden met het uitvoeren van complexere evaluaties van studiedeelnemers en om toekomstige beslissingen te ondersteunen
- De werving wordt onderbroken zodra de eerste helft van de geplande patiënten is gerandomiseerd. Omdat dit een multicenter onderzoek is, kunnen er mogelijk nog additionele patiënten zijn gerandomiseerd en zullen ze in het onderzoek verder worden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit 3 groepen proefpersonen die het volgende zullen ontvangen:
Dubbelblind: Groep 1: Lanifibrinor (800 mg/dag, 1x daags 2 tabletten) Groep 2: placebo (1x daags 2 tabletten) Open-label: Groep 3: Lanifibrinor (800 mg/dag, 1x daags 2 tabletten) plus Empagliflozine (10 mg/dag, 1x daags 1 tablet)

Inschatting van belasting en risico

Zie protocol sectie 2.3 voor de risk/benefit assessment.

Zie sectie 6.0 van het Main ICF voor mogelijke bijwerkingen en complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Inventiva S.A.

50 rue de Dijon NA
Daix 21121
FR

Wetenschappelijk

Inventiva S.A.

50 rue de Dijon NA
Daix 21121
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. In staat om de aard van de studie te begrijpen, bereid en in staat om de studieprocedures en -beperkingen na te leven, en bereid om geïnformeerde toestemming te geven die wordt verkregen vóór alle studiegerelateerde activiteiten
2. De patiënt is bereid om door te gaan met de studie in geval van verhuizing of vestiging in een andere regio/stad waar geen actief studiecentrum is
3. In staat om betekenisvol te communiceren met de onderzoeker en wettelijk bevoegd om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven
4. Man of vrouw, ≥ 18 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming
5. Diagnose van NASH
 - a. op basis van een historische (binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening) leverbiopsie met een niet-alcoholische vette leveractiviteitsscore (NAS) ≥ 4 met een score van één of meer in elk subonderdeel (steatose, zwelling van hepatocyten, lobulaire ontsteking) en geen gedocumenteerde cirrose in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening OF
 - b. NASH bij de screening:
 - i. NASH met een hoog risico gedefinieerd als $cT1 \geq 875$ ms beoordeeld via een MultiScan® van de lever OR.

- ii. NASH gedefinieerd als cT1 $\geq$ 825 ms beoordeeld door een MultiScan® van de lever en levervetgehalte $\geq$ 10% beoordeeld door MRI-PDFF
6. HbA1c bij screening $\geq$ 7,0 en $\leq$ 10,0%, enkel op dieet of met metformine ($\geq$ 1.000 mg/dag), en/of behandeling met een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP-IVi). Doses hebben geen kwalitatieve verandering gedurende 3 maanden voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming. Deze geneesmiddelen worden gedurende de hele studie met stabiele doses voortgezet.
7. Negatieve zwangerschapstest bij de screening voor vrouwen die zwanger kunnen worden of ten minste twee jaar postmenopauzaal zijn. Vrouwen die zwanger kunnen worden (d.w.z. vruchtbaar, na de menarche en tot ze postmenopauzaal worden tenzij permanent steriel) moeten een zeer doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens de hele studie en gedurende één maand na stopzetting van de behandeling. Zeer effectieve anticonceptiemethoden worden als volgt gedefinieerd: gecombineerde (oestrogeen- en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie in verband met remming van de ovulatie (oraal, intravaginaal, transdermaal), hormonale anticonceptie met alleen progesteron in verband met remming van de ovulatie (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar), spiraaltje, hormoonafgevend intra-uterien systeem, bilaterale afbinding van de eileiders; gevasectomeerde partner (op voorwaarde dat hij haar enige seksuele partner is en hij een medische beoordeling van het succes van de operatie heeft ontvangen) en volledige seksuele onthouding (wanneer dit in overeenstemming is met de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt). Periodieke onthouding (bijv. kalender, ovulatie, sympto-thermale, postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn echter geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In verband met de lever:

1. Gedocumenteerde oorzaken van chronische leverziekte anders dan NASH (zie protocol voor details, zie exclusiecriteria nr. 50 voor auto-immuunziekten)
 - a. Virale hepatitis, gedocumenteerd met
 - i. positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (hepatitis B surface antigen, HBsAg)
 - ii. positief hepatitis C-virus ribonucleïnezuur (ribonucleic acid, RNA) (getest in geval van bekende genezen hepatitis C-virus [HCV]-infectie of positieve HCV-serologie bij de screening). Patiënten met een voorgeschiedenis van HCV-infectie kunnen worden opgenomen als HCV PCR al meer dan 3 jaar negatief is.
 - b. Geneesmiddelgeïnduceerde leverziekte
 - c. Auto-immune hepatitis
 - d. Ziekte van Wilson
 - e. Hemochromatose
 - f. Primaire biliare cholangitis
 - g. Primaire scleroserende cholangitis
 - h. *1-antitrypsinedeficiëntie
2. Histologisch gedocumenteerde levercirrose (fibrose stadium F4), op basis van

een historische biopsie (binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening); of diagnose van cirrose bij de screening op basis van klinische biochemische en beeldvormingscriteria (FibroScan®-waarde bevestigd ≥ 14 kPa en FIB-4 $> 3,25$ verstrekt aan het centrum door het centraal laboratorium)

3. Voorgeschiedenis of huidige diagnose van hepatocellulair carcinoom (HCC)
4. Voorgeschiedenis van of geplande levertransplantatie
5. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
6. ALAT of ASAT $> 5 \times$ bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) bij de screening
7. Abnormale leverfunctie zoals gedefinieerd door een evaluatie door het centraal laboratorium van een van de volgende:
 - a. albumine $<$ ondergrens van normaal bereik (lower limit of normal, LLN)
 - b. internationaal genormaliseerde ratio (INR) $\geq 1,3$ (tenzij de patiënt anticoagulantia gebruikt)
 - c. totaal bilirubine $\geq 1,5$ mg/dl ($25,7 \mu\text{mol/l}$) (Patiënten met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert kunnen worden ingeschreven als directe bilirubine $\leq 0,45$ mg/dL ($7,7 \mu\text{mol/L}$) bedraagt.
8. Hemoglobine < 110 g/l (11 g/dl) voor vrouwen en < 120 g/l (12 g/dl) voor mannen
9. Aantal witte bloedcellen (white blood cell count, WBC) $<$ LLN. Een lager aantal is acceptabel bij patiënten met goedaardige etnische neutropenie, indien het als klinisch insignificant beschouwd wordt door de onderzoeker.
10. Aantal bloedplaatjes $< 140.000/\mu\text{l}$
11. Alkalische fosfatase (AF) $> 2 \times$ ULN
12. Patiënt krijgt momenteel een goedgekeurde behandeling voor NASH of zwaarlijvigheid
13. Huidige of recente voorgeschiedenis (< 5 jaar) van aanzienlijk alcoholgebruik, wat doorgaans wordt gedefinieerd als meer dan 30 g zuivere alcohol per dag voor mannen en meer dan 20 g zuivere alcohol per dag voor vrouwen (zie ook paragraaf 13.1). Geen bingedrinken in het afgelopen jaar. Het consumeren van 75 g zuivere alcohol (mannen) of 60 g zuivere alcohol (vrouwen) of meer in ongeveer 2 uur
14. Toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hepatische steatose veroorzaken in de 6 maanden voorafgaand aan de screening (zoals een hoge dosis oestrogenen, methotrexaat, tetracycline of amiodaron) (zie ook paragraaf 13.2)

In verband met diabetes:

15. Diabetes mellitus, anders dan type 2 (bijv. type 1, endocrinopathie en genetische syndromen)
16. Diabetische ketoacidose bij de screening
17. Huidige behandeling met glucagonachtige peptide-1-receptoragonisten (GLP-1RA), insuline of sulfonylureum of behandeling in de laatste 3 maanden voorafgaand aan de screening
18. Patiënten op pioglitazon in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening
19. Patiënten die één van de volgende geneesmiddelen gebruiken, tenzij de

patiënt in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan de screening geen kwalitatieve veranderingen in doses van dergelijke middelen heeft gehad: metformine, DPP-IVi, thiazide of furosemide diuretica, bètablokkers of andere chronische geneesmiddelen met bekende bijwerkingen op glucosetolerantieniveaus. Patiënten kunnen stabiele doses met geen kwalitatieve verandering van oestrogeen of andere hormonale vervangingstherapie nemen als de patiënt deze middelen gedurende de voorafgaande 3 maanden heeft gebruikt. Patiënten die systemische glucocorticoïden nemen, worden uitgesloten.

In verband met zwaarlijvigheid:

- 20. Body mass index (BMI) > 45 kg/m² bij de screening
- 21. Gewichtsverandering > 5% in de 3 maanden voorafgaand aan de screening
- 22. Introductie van een geneesmiddel tegen zwaarlijvigheid of restrictieve bariatrische chirurgie in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan de screening of geplande bariatrische chirurgie tot en met week 24
- 23. Deelname aan een georganiseerd gewichtsverliesprogramma (bijv. Weight Watchers®, Jenny Craig®) in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de screening of geplande deelname tot en met week 24

In verband met hart- en vaatziekten:

- 24. Voorgeschiedenis van (binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening) of huidige onstabiele hartritmestoornissen
- 25. NT-proBNP > 900 pg/ml
- 26. Instabiel hartfalen, waaronder:
 - a. nieuwe of verergerende symptomen van coronaire hartziekte in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan de screening
 - b. acuut coronair syndroom in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de screening
 - c. acuut myocardiinfarct in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan de screening
 - d. hartfalen met New York Heart Association-klasse (III-IV) of verergering van congestief hartfalen, of coronaire arteriële interventie, in de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de screening
- 27. Elk ander klinisch significant cardiovasculair voorval waarvoor ziekenhuisopname nodig was binnen 6 maanden vóór de screening
- 28. Ongecontroleerde hypertensie bij de screening (systolische bloeddruk [SBD] > 160 mmHg en/of diastolische bloeddruk [DBD] > 100 mmHg (onder voorwaarden beschreven in paragraaf 8.2.3.))
- 29. Beroerte of transiënte ischemische aanval binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening

Algemene veiligheid:

- 30. Aanzienlijke systemische of ernstige andere ziekten dan leverziekte (waaronder maar niet beperkt tot de hierboven vermelde ziekten) en longziekte, orgaantransplantatie, ernstige psychiatrische ziekte, die, naar het oordeel van de onderzoeker, behandeling met lanifibranor en/of empagliflozine en/of adequate follow-up zou uitsluiten
- 31. Elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van

een patiënt of naleving van het protocol in gevaar kan brengen, of die uitsluiting van de studie rechtvaardigt

32. Kanker: aanwezigheid of voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening en/of actieve neoplasie bij de screening.

Voorgeschiedenis van kanker is alleen toegestaan na 5 jaar gedocumenteerde remissie met uitzondering van genezen oppervlakkige niet-melanome huidkanker

33. Voorgeschiedenis van blaasziekte en/of aanhoudende hematurie binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening (voorbijgaande hematurie waarvan is gedocumenteerd dat deze binnen één week verdwenen is, is aanvaardbaar), of huidige hematurie tenzij het gevolg van een urineweginfectie

34. Nierinsufficiëntie gemeten als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) waarde < 60 ml/min zoals bepaald door wijziging van dieet bij nierziekte [Modification of Diet in Renal Disease, MDRD]

35. Totale creatinekinase $> 1,5 \times \text{ULN}$

36. Voorgeschiedenis van pancreatitis of bevestigde pancreaslipase $> 1,3 \times \text{ULN}$ of $> 2,0 \times \text{ULN}$ bij herhaalde test binnen 3 weken indien op een DPP-IVi

37. Gelijktijdige behandeling met PPAR*-agonisten (fibraten); als de behandeling met PPAR*-agonist vóór het baselinebezoek wordt stopgezet, moet worden verwacht dat triglyceriden < 500 mg/dl blijven tijdens de studie

38. Patiënten die vitamine E gebruiken in doses ≥ 400 IE/dag; doses van ≥ 400 IE/dag zijn toegestaan indien geen kwalitatieve verandering in dosis gedurende 6 maanden voorafgaand aan de screening

39. SARS*CoV*2-infecties waarvoor ziekenhuisopname nodig was in de afgelopen 3 maanden of huidige SARS*CoV*2-infectie bevestigd door een gevalideerde test.

(Een SARS*CoV*2-test is niet vereist voor alle patiënten bij het screeningbezoek, maar wordt uitgevoerd volgens de lokale standaardpraktijk). In geval van een eerdere asymptomatische of milde SARS*CoV*2-infectie, moet de onderzoeker verifiëren dat abnormale laboratoriumtests als gevolg van COVID*19 de status van vóór COVID*19 vóór de randomisatie van de patiënt bereikt hebben.

40. Grote operatie gepland tijdens de studie

41. Bekende of vermoede overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de experimentele geneesmiddelen (investigational medicinal products, IMP*s)

42. Zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie

43. Eerdere blootstelling aan lanifibranor of empagliflozine

44. Osteopenie of een andere gedocumenteerde botziekte. Patiënten zonder gedocumenteerde osteopenie behandeld met vitamine D en/of op calcium gebaseerde supplementen om preventieve redenen kunnen worden opgenomen.

45. Claustrofobie in een mate die verhindert dat de MRI-scanprocedure wordt verdragen. Sedatie is toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker.

46. Een metalen implantaat van welke aard dan ook dat MRI-onderzoek voorkomt, waaronder, maar niet beperkt tot: aneurysmaclips, vreemd metalen voorwerp, vasculaire prothesen of hartimplantaten, neurale stimulator, metalen anticonceptieapparaat, tatoeage, lichaamspiercing die niet kan worden verwijderd, cochleair implantaat; of een andere contra-indicatie voor MRI-onderzoek

47. Huidige zwangerschap/borstvoeding of onvermogen om zich te houden aan adequate anticonceptie bij vrouwen die zwanger kunnen worden
48. Behandeling met sterke inductoren of remmers van CYP2C8. Wanneer ze chronisch worden toegediend, moeten ze 3 maanden vóór het screeningbezoek worden vervangen. Indien niet chronisch toegediend, moeten ze ten minste 7 dagen vóór de start van de behandeling worden stopgezet (zie paragraaf 6.7 en paragraaf 13.2). Voorafgaande toediening van andere geneesmiddelen (d.w.z. gewichtsverliesbehandelingen, chronisch toegediende medicijnen) zoals gespecificeerd in paragraaf 13.2.
49. Deelname aan een klinische studie naar een goedgekeurd of niet-goedgekeurd experimenteel geneesmiddel/hulpmiddel binnen 3 maanden na de screening of vijf halfwaardetijden van het experimentele geneesmiddel vanaf de screening, afhankelijk van wat het langste is. Deelname aan niet-interventionele studies is toegestaan met goedkeuring van de opdrachtgever.

F. Auto-immuungerelateerd:

50. Neiging tot auto-immuunleverziekte, incl.

- a. Tekenen van eerdere leverbiopsie die wijzen op auto-immuunleverziekte (auto-immuun hepatitis, immuncholangitis of overlapsyndroom)
- b. Familiegeschiedenis van auto-immuunleverziekte bij een eerstegraads familielid
- c. Auto-immuun schildklieraandoening:
 - i. Bekende diagnose van auto-immuun schildklierziekte
 - ii. Schildkliervervangend hormoon, tenzij gedocumenteerd vanwege primaire schildklierinsufficiëntie (bijv. als gevolg van thyroïdectomie, bestralingstherapie, enz.)
 - iii. Positieve auto-immuunantilichamen geassocieerd met afwijkende schildklierfunctietests (TSH, T4 of vrij T3) (1) Anti-thyreoïd peroxidase antilichaam (TPO)
 - iv. Anti-TSH receptor antilichamen (TRAb)
- d. Voorgeschiedenis van of positieve tests bij de screening voor:
 - i. Antinucleaire antilichamen (ANA) bij een verdunning van 1:320 of meer
 - ii. Anti-mitochondriale antilichamen (AMA)
 - iii. Anti-gladde spierantilichamen (ASMA) bij een verdunning van 1:320 of meer
 - iv. Anti-lever nier microsomaal type 1 antilichamen (LKM1)
 - v. Anti-lever cytosol type 1 antilichaam (LC1)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-01-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	Empagliflozin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Lanifibranor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2024
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	EUCTR2021-005057-87-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05232071
CCMO	NL81473.018.22