

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van lanifibranor gevolgd door een verlenging van de actieve behandeling bij volwassen patiënten met niet-cirrotische niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) en leverfibrose in fibrose 2(F2)/fibrose 3 (F3) stadium

Gepubliceerd: 30-09-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508248-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen Dit fase 3-onderzoek wordt uitgevoerd om lanifibranor te beoordelen bij volwassenen met NASH en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56041

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nativ3

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Inventiva S.A.

Overige ondersteuning: Inventiva S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbelblind, lanifibranor, niet-cirrotische niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIRE WERKZAAMHEIDSEINDPUNTEN

Het primaire eindpunt is een binair samengesteld eindpunt afgeleid van het leverbiopt in week 72, vergeleken met het baselinebiopt van patiënten gerandomiseerd in het hoofdcohort, d.w.z. ten minste de eerste 882 gerandomiseerde, histologisch geschikte patiënten* (responder/non-responder):

NASH-resolutie en verbetering van de fibrose in week 72, gedefinieerd door NASH CRN-scores voor opzetting van 0 en ontsteking van 0 tot 1, en afname in de fibrorescore van ≥ 1 stadium ten opzichte van de baseline, zoals bepaald door het centrale bioptleesproces.

*Histologisch geschikte patiënten worden gedefinieerd als patiënten die nog steeds voldoen aan de histologische geschiktheidscriteria aan het einde van de

DBPC-periode, op basis van de tweede lezing van het screeningsbiopt, d.w.z.

volgens de Steatose-Activiteit-Fibrose (SAF)-score: steatosescore: ≥ 1 ,

activiteitsscore: A3 of A4, fibrorescore: F2 of F3.

Secundaire uitkomstmaten

SECUNDAIRE WERKZAAMHEIDSEINDPUNTEN

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten

Twee binaire eindpunten afgeleid van het leverbiopt in week 72 voor de volgende histologische kenmerken van NASH, zoals bepaald door het centrale bioptleesproces:

- NASH-resolutie en geen verslechtering van de fibrose in week 72, gedefinieerd door NASH CRN-scores voor opzetting van 0, ontsteking van 0 tot 1 en geen verhoging van de fibrorescore ten opzichte van de baseline
- Verbetering van de fibrose en geen verslechtering van NASH in week 72, gedefinieerd door een daling in NASH CRN-fibrorescore van ≥ 1 stadium ten opzichte van de baseline en geen toename in scores voor opzetting, ontsteking of steatose

Andere secundaire eindpunten

- Verschillende binaire eindpunten voor de volgende histologische kenmerken van NASH:

- o Verbetering van het NASH CRN-fibrorestadium met ten minste 2 punten en geen verslechtering van NASH (geen verhoging in steatosescores, ballonvorming of lobulaire ontsteking) in week 72

- o Fibrose-resolutie, gedefinieerd als NASH CRN-fibrorestadium 0, in week 72

- o Verbetering van de NAFLD-activiteitsscore (NAS) met ten minste 2 punten

(afname van ten minste 1 punt in ofwel lobulaire ontsteking of opgezette lever)

en geen verslechtering van de fibrose in week 72

o Verbetering van elk histologisch kenmerk van NASH met ten minste 1 punt

(steatose, lobulaire ontsteking en opgezette lever) en geen verslechtering van

de fibrose in week 72

o NASH-resolutie en geen verslechtering van steatose en verbetering van fibrose

in week 72, gedefinieerd als NASH Clinical Research Network (CRN)-scores 0 voor

ballonvorming en 0-1 voor ontsteking, geen verhoging in steatosescore, en

daling in fibrosescore van ≥ 1 stadium in ten opzichte van de baseline

o NASH-resolutie en geen verslechtering van steatose en geen verslechtering van

fibrose in week 72, gedefinieerd als NASH CRN-scores 0 voor ballonvorming en

0-1 voor ontsteking, en geen verhoging in steatose- of fibrosescores ten

opzichte van de baseline

o Verbetering van de NAFLD-activiteitsscore (NAS) met ten minste 2 punten

(afname van ten minste 1 punt in ofwel lobulaire ontsteking of opgezette lever)

en geen verslechtering van steatose en geen verslechtering van fibrose in week

72

o NASH-resolutie en verbetering van de fibrose in week 72 in de subgroep van

diabetespatiënten.

- Veranderingen ten opzichte van de baseline in leverstijfheid gemeten met

elastografie en in steatose door gecontroleerde attenuatieparameter (CAP)

(alleen in centra met geschikte apparatuur) (bij alle relevante bezoeken

tijdens de DBPC- en de ATE-periode)

- Veranderingen ten opzichte van de baseline in lipiden (inclusief maar niet

beperkt tot: totaal cholesterol, lagedichtheid-lipoproteïne [LDL]-cholesterol, hogedichtheid-lipoproteïne [HDL]-cholesterol, triglyceriden [TG], Apo A1, Apo B, totaal Apo C3, Apo C3 in HDL, Apo C3 in LDL, Apo C3 in zeer lage dichtheid lipoproteïnen (VLDL), leptine) (bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC- en de ATE-periode)

- Verandering ten opzichte van de baseline in ontstekingsparameters (hsCRP) (bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC- en de ATE-periode)
- Verandering ten opzichte van de baseline in levertests (ASAT, ALAT, GGT, ALP, direct en totaal bilirubine) (bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC- en de ATE-periode)
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de NASH gevalideerde Chronic Liver Disease Questionnaire (NASH- CLDQ), de korte versie-36 van de gezondheidsvragenlijst (SF-36) en de Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) (bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC- en de ATE-periode)
- Populatie-PK-modellering van dalplasma'spiegels van lanifibranor en de metabolieten ervan met behulp van een schema voor beperkte monsternamen (PK-parameters inclusief C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2}, CL/F, V_d/F, bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC-periode)

Secundaire eindpunten van glykemische parameters

- Verandering ten opzichte van de baseline in glykemische parameters (HbA_{1c}, nuchtere plasmaglucose (FPG), nuchtere plasma-insuline, adiponectine, fructosamine, homeostatische modelbeoordeling voor insulineresistentie

(HOMA-IR) (bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC- en de ATE-periode)

- Bij patiënten met een vastgestelde diagnose van diabetes mellitus type 2

(T2DM) bij de baseline en bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC-periode:

o Indien geglyceerd hemoglobine (HbA1c) bij de baseline $\geq 6,5\%$:

- * Binair eindpunt waarbij een responder gedefinieerd is als HbA1c $< 6,5\%$ in week

12 en week 24, en geen nieuwe behandeling tegen diabetes of verhoging van de

dosering van de behandeling tegen diabetes tussen week 12 en week 24

- * Verandering ten opzichte van de baseline in HbA1c en FPG

- Bij patiënten zonder een vastgestelde diagnose van T2DM bij de baseline en

tijdens de DBPC-periode:

o Tijd tot nieuwe diagnose van T2DM, volgens de criteria van de American

Diabetes Association

o Optreden van nieuw gediagnosticeerde T2DM

- Bij alle patiënten tijdens de DBPC-periode:

o Tijd tot introductie van nieuwe behandeling tegen diabetes (inclusief

insuline)

VERKENNENDE EINDPUNTEN

- Verandering ten opzichte van de baseline in biomarkers met betrekking tot

NASH en fibrose, inclusief maar niet beperkt tot: TIMP-1, hyaluronzuur, P3NP,

ProC3, CK-18 M65, MMP2, MMP9 (bij alle relevante bezoeken tijdens de DBPC- en

de ATE-periode)

- Verandering ten opzichte van de baseline in samengestelde biomarkerscores,

inclusief maar niet beperkt tot: FIB-4, ELF-score (bij alle relevante bezoeken

tijdens de DBPC- en de ATE-periode)

- Tijdens de DBPC-periode:

- o Tijd tot levergerelateerd overlijden

- o Tijd tot HCC

- o Tijd tot ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (MACE) op 4 punten

- Tijd tot eerste klinisch uitkomstvoorval tijdens de DBPC-periode;

gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van een van de volgende:

- o Histologische progressie naar cirrose (gedefinieerd als histologische

- bevestiging van fibrosescore CRN F4)

- o Overlijden door alle oorzaken

- o Levertransplantatie

- o Hepatisch(e) decompensatievoorval(len) als gevolg van NASH-cirrose, waaronder:

- * Ascites die behandeling vereist

- * Hepatische encefalopathie/veranderde mentale status die interventie in de

- behandeling (nieuwe of gewijzigde dosis) of ziekenhuisopname vereist

- * Gastro-intestinale bloeding door portale hypertensie, bijv. oesofageale

- gastropathie, maagvarices, portaal-hypertensieve gastropathie, gastrische

- antrale vasculaire ectasie)

- o Model voor eindstadium leverziekte (Model for End-Stage Liver Disease,

- MELD)-score ≥ 15 met betrekking tot NASH-cirrose

- o Ontwikkeling van varices als gevolg van NASH-cirrose die primaire profylaxe

- voor bloedingen vereist

- In een subgroep van de centra: voor patiënten bij wie de LiverMultiScan® is

uitgevoerd vóór de screening en minder dan 7 maanden vóór de randomisatie

- o Verandering in levervetgehalte (MRI-PDFF) in week 72 ten opzichte van de voorbehandeling
- o Binair eindpunt waarbij een responder gedefinieerd wordt als het bereiken van een relatieve afname $\geq 30\%$ in MRI-PDFF in week 72
- o Binair eindpunt waarbij een responder gedefinieerd wordt als het bereiken van een absolute afname $\geq 5\%$ in MRI-PDFF in week 72
- o Binair eindpunt waarbij een responder gedefinieerd wordt als het bereiken van MRI-PDFF $\leq 5,0\%$ in week 72 (d.w.z. resolutie van niet-alcoholische leververvetting (NAFLD))
- o Verandering in gecorrigeerde T1-relaxatie (cT1) in week 72 ten opzichte van voorbehandeling
- o Binair eindpunt gedefinieerd als het bereiken van een afname > 80 ms in cT1 in week 72
- o Binair eindpunt gedefinieerd als het bereiken van cT1 ≤ 800 ms in week 72
- o Binair eindpunt gedefinieerd als het bereiken van cT1 ≤ 875 ms in week 72

VEILIGHEIDSEINDPUNTEN

- Bijwerkingen
- Bijwerkingen van speciaal belang

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aangezien er momenteel geen actieve behandelingen beschikbaar zijn voor NASH, wil de opdrachtgever onderzoeken hoe goed lanifbranor als behandeling werkt.

Lanifibranor bindt zich aan eiwitten die helpen bij het verminderen van vetophoping en leverontsteking in levercellen. Dit kan leiden tot een stabilisatie van de littekenvorming in uw lever of zelfs tot een afname ervan. Dit laatste zal de algemene gezondheid van uw lever verbeteren en kan gunstige metabolische veranderingen veroorzaken. Het is artsen niet toegestaan om dit geneesmiddel voor te schrijven of het te gebruiken buiten het onderzoek om. Tot op heden hebben meer dan 500 proefpersonen lanifibranor gekregen in wetenschappelijke onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508248-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen

Dit fase 3-onderzoek wordt uitgevoerd om lanifibranor te beoordelen bij volwassenen met NASH en leverfibrose en bestaat uit 2 opeenvolgende periodes - een eerste dubbelblinde placebogecontroleerde periode van minimaal 72 weken, gevolgd door een dubbelblinde verlengingsperiode met actieve behandeling van 48 weken.

Dit onderzoek omvat een hoofdcohort van patiënten met Steatose-Activiteit-Fibrose (Steatosis-Activity-Fibrosis, SAF)-activiteitsscore van A3-A4 en leverfibrotestadium F2-F3, en een verkennend cohort van patiënten die bij screening voor het hoofdonderzoek faalden vanwege histologie, met een SAF van A2 tot A4 en leverfibrose van elk stadium (F1 tot F4).

De primaire doelstellingen voor beide perioden in het hoofdcohort zijn:

- Dubbelblinde placebogecontroleerde (DBPC) periode (deel A)

Het beoordelen van het effect van lanifibranor vergeleken met placebo op NASH-resolutie en verbetering van de fibrose, zoals beoordeeld door leverhistologie.

- Dubbelblinde verlengingsperiode met actieve behandeling (ATE) (deel B)

Het beoordelen van de veiligheid van lanifibranor na de DBPC-periode.

De secundaire en verkennende doelstellingen van beide perioden in het hoofdcohort zijn:

Belangrijke secundaire doelstellingen van de DBPC-periode

- Het beoordelen van het effect van lanifibranor vergeleken met placebo op NASH-resolutie en geen verslechtering van de fibrose
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor vergeleken met placebo op de verbetering van de fibrose zonder verslechtering van NASH

Andere secundaire doelstellingen van beide perioden

Tijdens de DBPC-periode wordt het effect van de 2 doses lanifibranor vergeleken met placebo.

Tijdens de ATE-periode wordt het effect van de 2 doses lanifibranor beschrijvend beoordeeld.

- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op andere belangrijke

histologische kenmerken van NASH (alleen voor de DBPC-periode)

- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op NASH-resolutie en verbetering van de fibrose bij diabetische patiënten (alleen voor de DBPC-periode)
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op leverfunctietests
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op glykemische parameters
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op lipidenparameters
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op ontstekingsmarkers
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op stijfheid van de lever en steatose, beoordeeld met elastografie
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit
- Het beoordelen van de veiligheid van lanifibranor
- Het beoordelen van de populatie-PK-modellering door middel van plasmaspiegels van lanifibranor aan de hand van een schema voor beperkte monsternamen (alleen voor de DBPC-periode)

Verkennde doelstellingen voor beide perioden

- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op het risico van levergerelateerd overlijden (alleen voor de DBPC-periode)
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op het risico van hepatocellulair carcinoom (HCC) (alleen voor de DBPC-periode)
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (MACE) (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopname voor acuut coronair syndroom) (alleen voor de DBPC-periode)
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op het vertragen van NASH-ziekteprogressie, gemeten aan de hand van een samengesteld eindpunt dat progressie naar cirrose, levergerelateerde klinische uitkomstvoorvallen of overlijden door alle oorzaken omvat (alleen voor de DBPC-periode)
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op steatose, ontsteking en fibrose, beoordeeld met de LiverMultiScan®, in een subgroep van patiënten met beschikbare metingen voor en na de behandeling (alleen voor de DBPC-periode)
- Het beoordelen van het effect van lanifibranor op niet-invasieve biomarkers met betrekking tot NASH en fibrose.

Voor het verkennende cohort is de primaire doelstelling de beoordeling van de veiligheid van lanifibranor.

De secundaire doelstellingen van het hoofdcohort zijn van toepassing op het verkennende cohort (behalve histologische doelstellingen) en worden beschouwd als verkennende doelstellingen.

Alleen de verkennende doelstelling van het hoofdcohort met betrekking tot biomarkers geldt voor het verkennende cohort.

Andere specifieke doelstellingen

In het verkennende cohort en in de subgroep van patiënten met histologisch fibrotestadium F4 bij de screeningbiopsie kan een tussentijdse analyse (interim

analysis, IA) worden uitgevoerd. Meer informatie over deze IA (inhoud en timing) zullen worden verstrekt in het statistisch analyseplan (SAP). Het doel van deze tussentijdse analyse is om verkennende gegevens te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van lanifibranor in deze specifieke populatie, die waardevolle informatie zullen opleveren voor het ontwerp van een gepland uitkomstonderzoek bij patiënten met NASH en gecompenseerde cirrose.

Onderzoeksopzet

Dit multinationalaal fase 3-onderzoek wordt in meerdere centra uitgevoerd en bestaat uit 2 opeenvolgende perioden: een eerste DBPC-periode van minimaal 72 weken (gedefinieerd als deel A), gevolgd door een dubbelblinde verlengingsperiode met actieve behandeling van 48 weken (gedefinieerd als deel B). De DBPC-periode zal een individuele variabele duur hebben en zal duren tot de laatste gerandomiseerde patiënt in het hoofdcohort het bezoek in week 72 heeft voltooid, of tot maximaal 120 weken, afhankelijk van wat eerst optreedt, om verdere placebogecontroleerde veiligheidsgegevens te verzamelen op een dubbelblinde manier.

Na afloop van de DBPC-periode zullen alle patiënten lanifibranor krijgen in een dubbelblinde verlengingsperiode met actieve behandeling van 48 weken: alle patiënten worden opnieuw gerandomiseerd aan het einde van de DBPC-periode om de blinding te behouden. Patiënten die placebo kregen zullen worden toegewezen aan één van de 2 behandelingsgroepen met lanifibranor, en de patiënten die al lanifibranor kregen, zullen geblindeerd blijven en doorgaan in hun behandelingsgroep. Eenzelfde toestemmingsformulier zal worden verkregen voor de DBPC- en de ATE-periode van het onderzoek.

In totaal zullen ongeveer 1000 patiënten gerandomiseerd worden in het hoofdcohort en ongeveer 200 patiënten* in het verkennend cohort, met een randomisatieverhouding van 1:1:1 (lanifibranor 800 mg/dag of 1200 mg/dag of overeenstemmende placebo) in de DBPC-periode, of met een randomisatieverhouding van 1:1 (lanifibranor 800 mg/dag of 1200 mg/dag) in de ATE-periode.

Stratificatiefactoren voor het verkennende cohort zijn de T2DM-status (afwezigheid, aanwezigheid) en fibrosestadium (F1-F3, F4) bij de baseline.

* Randomisatie in het verkennend cohort gaat door totdat de inschrijving in het hoofdcohort is voltooid. Zodra een doel van 200 patiënten is bereikt (inclusief zowel fibrosestadium F1-F3 als F4), of de steekproefomvang van het hoofdcohort is bereikt, kunnen alleen degenen die momenteel de screening ondergaan worden ingeschreven. Van de patiënten met fibrosestadium F4 wordt verwacht dat ze informatieve gegevens leveren voor een gepland uitkomstonderzoek bij patiënten met NASH en gecompenseerde cirrose.

In het verkennend cohort en in deze specifieke subgroep van patiënten met fibrosestadium F4 bij de screeningbiopsie kan een tussentijdse analyse (IA) worden uitgevoerd. Meer informatie over deze IA (inhoud en timing) zullen worden verstrekt in het SAP. Een data-integriteitsplan zal worden ontwikkeld waarin in detail wordt beschreven hoe de blinding wordt gehandhaafd, hoe de integriteit van het onderzoek wordt beschermd en om ervoor te zorgen dat de behandeling en het onderzoek worden voortgezet in de subgroep van patiënten met

fibrosestadium F4.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A van het onderzoek zullen er 3 groepen patiënten zijn die ofwel lanifibranor (800 mg/dag of 1200 mg/dag) of overeenstemmende placebo krijgen. U kunt een placebo krijgen, die er net zo uit ziet als lanifibranor maar geen medicatie bevat, en daarom naar verwachting geef effect zal hebben, zodat de opdrachtgever kan zien of lanifibranor even goed werkt of zelfs beter werkt dan de placebo. In deel B zal geen enkele patiënt placebo krijgen en krijgen alle patiënten ofwel lanifibranor 800 mg/dag of 1200 mg/dag. De groep waarin u wordt ingedeeld, zal willekeurig worden geselecteerd. Dit betekent dat u willekeurig (zoals bij het opgooien van een muntstuk) wordt toegewezen aan placebo of een van de twee verschillende doses van het onderzoeksmiddel. Voor deel A heeft u één kans op drie om lanifibranor 800 mg of lanifibranor 1200 mg of placebo te krijgen, in de rest van dit informatieblad aangeduid als >onderzoeksmiddel>. Voor deel B heeft u één kans op twee om lanifibranor 800 mg of lanifibranor 1200 mg te krijgen. In dit onderzoek weten u noch uw onderzoeker welke behandeling u krijgt.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

We kennen niet alle mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel. Zoals bij alle geneesmiddelen kan het onderzoeksmiddel bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen hiermee te maken krijgt. De meeste bijwerkingen zijn licht tot matig. Sommige mensen ervaren echter ernstige bijwerkingen waarvoor mogelijk behandeling nodig is.

De volgende bijwerkingen werden ervaren door andere patiënten met NASH die het onderzoeksmiddel hebben ingenomen in een fase 2-onderzoek met de naam NATIVE:

- Zeer vaak voorkomend (meer dan 10%): diarree, vermoeidheid.
- Vaak voorkomend (tussen 1 en 10%): misselijkheid, gewichtstoename, perifeer oedeem (bilateraal enkeloedeem), hoofdpijn, buikpijn, duizeligheid, anemie, constipatie en toename van uw leverenzymen.

Het middel kan ook bijwerkingen hebben die we nu nog niet weten.

Andere risico's

Zoals bij het gebruik van elk geneesmiddel, bestaat er een risico op allergische reacties. Symptomen van allergische reacties zijn:

- Uitslag
- Piepende ademhaling en moeite met ademen
- Duizeligheid en flauwvallen
- Zwelling rond de mond, keel of ogen
- Een snelle polsslag
- Zweeten

Bij enkele patiënten is een toename in leverwaarden waargenomen, vooral bij patiënten die risico lopen om aan een auto-immuunziekte te lijden. Patiënten

met een voorgeschiedenis of nauwe familiegeschiedenis van auto-immuunziekte van de lever, of een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte van de schildklier, lopen mogelijk een groter risico om deze toename in leverwaarden te ervaren.

Tijdens deel A woont u maximaal 10 onderzoeksbezoeken in het centrum bij (screeningbezoek / week 0, 4, 12, 24, 36, 48, 72, 96 en 120) en 3 telefonisch bezoeken in week 60, 84 en 108. Tijdens het bezoek van week 72 wordt een leverbiopsie uitgevoerd. Een laatste opvolgingsbezoek vindt 4 weken later plaats (alleen als u niet doorgaat met deel B), waarmee uw deelname aan deel A van het onderzoek wordt afgesloten.

Tijdens deel B van het onderzoek komt u voor maximaal 5 bezoeken na het laatste bezoek in deel A (4, 12, 24 en 48 weken en opvolgingsbezoek) naar het onderzoekscentrum en het onderzoeksteam zal maximaal 1 telefonische bezoeken plannen 36 weken na het laatste bezoek in deel A. Patiënten moeten voor elk bezoek nuchter zijn en er wordt tussen de 25 en 40 ml bloed afgenomen per persoonlijk bezoek.

Over het algemeen spelen de drie PPAR-isovormen een belangrijke rol in verschillende componenten van NASH, van hepatische triglyceridenaccumulatie tot fibrose. Voorlopige bevindingen van een fase 2b-studie met lanifibranor bij patiënten met niet-cirrotische NASH met fibrose toonden een substantiële verbetering aan over meerdere klinisch significante eindpunten (histologische eindpunten, leverenzymen, lipiden en glucosemetabolisme), waardoor een dergelijk geneesmiddel potentieel gunstig is bij de behandeling van NASH.

Er zullen ook aanvullende leveronderzoeken plaatsvinden:

- Voor deel A in week 8, 18, 30 en daarna minstens elke 6 weken na week 36 (d.w.z. W42, W54, W60, W66, W78, W84, W90, W102, W108, W114)
- Voor deel B op 8 weken, 18 weken, 30 weken na het laatste bezoek in deel A en daarna minstens elke 6 weken tot het einde van het onderzoek (d.w.z. 36 weken, 42 weken na het laatste bezoek aan deel A)

Deze aanvullende leveronderzoeken omvatten het verzamelen van bloedmonsters in het ziekenhuis of via een bereikbaar laboratorium in de buurt (onder toezicht van de onderzoeker), geregeld door het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Inventiva S.A.

50 rue de Dijon /
Daix 21121
FR

Wetenschappelijk

Inventiva S.A.

50 rue de Dijon /
Daix 21121
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor de screening voor het onderzoek moeten potentiële patiënten voldoen aan één van de volgende criteria (zie paragraaf 13.5):

1. Gediagnosticeerd met NASH bij eerdere leverbiopsie door lokale pathologische aflezing, met uitzondering van bipten uitgelezen als F4-fibrose (kan elk moment in het verleden zijn voor dit criterium)
2. Diabetes type 2 met grote buikomtrek of obesitas, of hepatische steatose op echografie
3. Ten minste drie van de volgende elementen van metabool syndroom:
 - o Grote buikomtrek of obesitas, of hepatische steatose op echografie
 - o Diabetes type 2
 - o Laag LDL-cholesterol
 - o Hoge triglyceridespiegel
 - o Arteriële hypertensie

Inclusiecriteria:

Voor randomisatie van een patiënt die in aanmerking komt voor deelname, dan moeten alle inclusiecriteria met *ja* worden beantwoord bij de screening en opnieuw worden bevestigd bij de baseline (d.w.z. vóór de randomisatie), met uitzondering van laboratoriumtests, waarvoor de screeningresultaten worden gebruikt voor de randomisatie. Als de informatie niet kan worden bevestigd in het medisch dossier, worden de antwoorden verkregen in een gesprek met de

patiënt:

1. In staat zijn om de aard van het onderzoek te begrijpen, bereid en in staat zijn om de onderzoeksprocedures en -beperkingen na te leven en in staat zijn om ondertekende, gedateerde en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven verkregen vóór enige onderzoeksgelateerde activiteit, staalname of analyse.
2. De patiënt is bereid om door te gaan met het onderzoek in geval van overplaatsing of verplaatsing tijdens de eerste 72 weken van het onderzoek.
3. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van ≥ 18 op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
4. Indien een biopsie werd uitgevoerd vóór de screening, d.w.z. als er een historische biopsie beschikbaar is, moet de histologische NASH-diagnose met leverfibrose niet meer dan > 7 maanden vóór de randomisatie worden gesteld.
5. Hoofdcohort: Bij het centrale biopsieproces: NASH-diagnose volgens de steatose-activiteit-fibrose (SAF):

a Steatosescore ≥ 1

b Activiteitsscore: A3 of A4

c Fibrosescore: F2 of F3

Deze op SAF-gebaseerde diagnose vertaalt zich in de volgende op CRN

NAS-gebaseerde diagnose:

- CRN-steatosescore ≥ 1 , CRN-ontsteking (CRN-I)-score ≥ 1 en CRN-opgezette buik (CRN-B)-score ≥ 1
- NAS-score ≥ 5 of [NAS-score ≥ 4 met CRN-I ≥ 2 of CRN-B ≥ 2]
- CRN-fibrosescore: F2 of F3

Verkennd cohort: Patiënten die bij het centrale biopsieproces niet voldoen aan de hierboven beschreven geschiktheidscriteria, maar wel voldoen aan de volgende criteria: diagnose van NASH volgens de Steatose-Activiteit-Fibrose (SAF):

a) Steatosescore ≥ 1

b) Activiteitsscore ≥ 2 met SAF-ontsteking (SAF-I)-score ≥ 1 en SAF-opgezette buik (SAF-B)-score ≥ 1

c) Fibrosescore: elk stadium (F1 tot F4)

6. MELD-score ≤ 12 (tenzij een patiënt anticoagulantia neemt)

7. Voor patiënten die de hieronder vermelde gelijktijdige medicatie krijgen: kwalitatieve dosiswijzigingen zijn niet toegestaan (wijzigingen met minimale klinische impact zoals tijdelijke stopzetting/verandering tussen geneesmiddelklasse zijn toegestaan), gedurende de gespecificeerde periode voorafgaand aan de kwalificerende leverbiopsie en de dosis moet stabiel blijven vanaf het moment van de leverbiopsie tot het basisbezoek (bezoek 0):

a Behandeling tegen diabetes zoals glucagonachtige peptide-1-receptoragonisten (GLP1-receptoragonisten inclusief combinaties) of natrium-glucose

co-transporter-2-remmers (SGLT2-remmers): gedurende ten minste 3 maanden

b Vitamine E (indien een dosis ≥ 400 IE/dag): gedurende ten minste 6 maanden

c Statines: gedurende ten minste 3 maanden

d Behandelingen tegen obesitas gedurende ten minste 6 maanden

8. Voor patiënten die gelijktijdige medicatie krijgen die niet onder criterium

7 valt en die een impact kunnen hebben op de veiligheids- en

werkzaamheidsbeoordelingen (andere behandelingen tegen diabetes dan GLP1-receptoragonisten (of combinaties) en SGLT2-remmers, antihypertensiva, antidepressiva, cardiovasculaire middelen, antihyperlipidemische middelen) is een kwalitatieve dosiswijziging niet toegestaan gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan het basisbezoek (bezoek 0)

9. Voor patiënten met overgewicht/obesitas, voorgeschiedenis van ten minste 1 mislukte poging om het lichaamsgewicht te verlagen door dieet en/of lichaamsbeweging, in de afgelopen 6 jaar

10. Stabiel gewicht gedurende 6 maanden voorafgaand aan de screening en tussen de kwalificerende leverbiopsie en baseline (niet meer dan 5% verandering voor beide perioden)

11. Criterium verwijderd vanaf versie 3.0

12. De patiënt stemt ermee in om de aanbevelingen met betrekking tot de veranderingen in leefstijl op te volgen, die gedurende de hele onderzoeksperiode worden gecontroleerd.

13. Negatieve serumzwangerschapstest bij de onderzoeksscreening voor vruchtbare vrouwen, een consequent en correct gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen tijdens de studie en gedurende 1 maand na stopzetting van de behandeling. Zeer effectieve anticonceptiemethoden worden als volgt gedefinieerd: gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie die samenhangt met remming van de eisprong (oraal, intravaginaal, transdermaal), hormonale anticonceptie met uitsluitend progestageen die samenhangt met remming van de eisprong (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar), spiraaltje (IUD), hormoonspiraaltje (IUS), bilateraal afbinden van de eileiders, partner met een vasectomie (op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner is van de vrouwelijke patiënt en dat de partner met een vasectomie een medische evaluatie van het chirurgisch succes heeft gekregen), of seksuele onthouding (gedefinieerd als ware onthouding indien dit in overeenstemming is met de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt; periodieke onthouding, bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale- en post-ovulatiemethoden, en coïtus interruptus zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden). Vrouwelijke patiënten die alleen relaties hebben met hetzelfde geslacht, zijn niet verplicht anticonceptie te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

Voor randomisatie van een patiënt die in aanmerking komt voor deelname, moeten alle exclusiecriteria met *nee* worden beantwoord bij de screening en opnieuw worden bevestigd bij de baseline (d.w.z. vóór de randomisatie), met uitzondering van laboratoriumtests, waarvoor de screeningresultaten worden gebruikt voor de randomisatie:

Gerelateerd aan de lever:

1. Gedocumenteerde oorzaken van chronische leverziekte anders dan NASH, waaronder, maar niet beperkt tot:
 - a. Virale hepatitis gedocumenteerd met
 - i. Positief hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg)
 - ii. Positief hepatitis C-virus RNA (ribonucleïnezuur) (getest in geval van een bekende behandelde hepatitis C-virus [HCV]-infectie of positieve HCV-serologie bij screening). Patiënten met een voorgeschiedenis van HCV-infectie kunnen worden opgenomen indien HCV PCR sinds meer dan 3 jaar negatief is.
 - b. Leverziekte veroorzaakt door geneesmiddelen
 - c. Alcoholische leverziekte: patiënten met een voorgeschiedenis van alcoholgebruik die een ASAT:ALAT-verhouding van ≥ 2 en gamma-glutamyltransferase (GGT) $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN) hebben en macrocytose met gemiddeld corpusculair volume (MCV) > 95 fl zonder bekende etiologie van vitamine B12-insufficiëntie
 - d. Auto-immune hepatitis (zie exclusiecriteria 44 voor meer informatie)
 - e. Ziekte van Wilson
 - f. Hemochromatose
 - g. Primaire biliaire cholangitis
 - h. Primaire scleroserende cholangitis
 - i. Alpha-1-antitrypsindeficiëntie
 - j. Chronische poortadertrombose of miltadertrombose
2. Histologisch gedocumenteerde levercirrose van het meest recente historisch biopt (fibroestadium F4) of vermoeden bij de screening van cirrose op basis van klinische biochemische en beeldvormingscriteria na beoordeling door de onderzoeker (zie paragraaf 9.1.1)
3. Voorgeschiedenis of huidige diagnose van hepatocellulair carcinoom (HCC)
4. Voorgeschiedenis van of geplande levertransplantatie
5. Onvermogen of onwil om een leverbiopsie te ondergaan bij de screening (indien een geschikt historisch biopt niet beschikbaar is voor centrale beoordeling) en in week 72
6. Positieve serologie voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
7. ALAT of ASAT $> 5 \times$ ULN
 - 7.1 ASAT $< 0,60 \times$ ULN als de leverbiopsie bij screening moet worden uitgevoerd in het kader van het onderzoek.
 - 7.2 Meting van leverstijfheid (Liver Stiffness Measurement, LSM) < 6 kPa door transiënte elastografie (of gelijkwaardig) tijdens de screening als de leverbiopsie bij screening moet worden uitgevoerd in het kader van het onderzoek.
8. Afwijkende synthetische leverfunctie van een van de volgende:
 - a. Albumine onder de ondergrens van het normale bereik
 - b. Internationaal genormaliseerde verhouding (INR) $\geq 1,3$ (tenzij de patiënt antistollingsmiddelen gebruikt)
 - c. Totaal bilirubinespiegel $\geq 1,5$ mg/dl ($25,6 \mu\text{mol/l}$). Patiënten met een voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert kunnen worden ingeschreven als direct bilirubine $\leq 0,45$ mg/dl ($7,7 \mu\text{mol/l}$) is
9. Hemoglobine < 110 g/l (11 g/dl) voor vrouwen en < 120 g/l (12 g/dl) voor

mannen

10. Aantal leucocyten < LLN. Een lager aantal is aanvaardbaar bij patiënten met benigne etnische neutropenie, indien deze door de onderzoeker als klinisch insignificant wordt beschouwd.

11. Aantal bloedplaatjes <140.000/ μ l

12. Alkalische fosfatase (ALP) >2 x ULN

13. Patiënt krijgt momenteel een goedgekeurde behandeling voor NASH

14. Huidige of recente voorgeschiedenis (<5 jaar) van belangrijk 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 binge drinken in het afgelopen jaar. (Consumptie van 75 g zuivere alcohol (mannen) of 60 g zuivere alcohol (vrouwen), of meer in ongeveer 2 uur

15. Behandeling met geneesmiddelen die niet-alcoholische leververvetting kunnen veroorzaken (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD), toegediend gedurende ten minste 2 weken in de 12 maanden voorafgaand aan een kwalificerende leverbiopsie (bijv. valproïnezuur, tamoxifen, methotrexaat, amiodaron, orale corticosteroïden >5 mg/dag prednisonequivalent of oestrogeen [dosis hoger dan die gebruikt voor anticonceptie of hormoonvervanging])

Aan glycemie gerelateerd:

16. HbA1c >9% bij screening

17. Diabetes mellitus anders dan type 2 (bijv. type 1, endocrinopathie en genetische syndromen)

18. Huidige behandeling met insuline

19. Behandeling met PPAR-gamma-agonisten (bijv. thiazolidinedionen [TZD*s]) 12 maanden vóór de randomisatie, of een geschiedenis van het stopzetten van TZD om veiligheidsredenen, bijv. gewichtstoename of anemie

Aan obesitas gerelateerd:

20. Bariatrische chirurgie: restrictieve procedures (bijv. maagband, intragastrische ballon, sleeve gastrectomie) zijn toegestaan, indien uitgevoerd >6 maanden voorafgaand aan de kwalificerende leverbiopsie; malabsorptieve procedures (bijv. biliopancreatische afleiding) en procedures die zowel restrictieve als malabsorptieve methoden combineren (bijv.

Roux-en-Y-maagverkleining, duodenal switch operatie) zijn niet toegestaan in de 5 jaar voorafgaand aan de kwalificerende leverbiopsie. Liposuctie en/of buikwandcorrectie zijn toegestaan indien uitgevoerd

>6 maanden voorafgaand aan de kwalificerende leverbiopsie. Geplande bariatrische chirurgie is niet toegestaan.

21. Nieuwe deelname aan een georganiseerd afvalprogramma (bijv. Weight Watchers®, Jenny Craig®) binnen 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek, of geplande deelname tot en met week 72 of huidige behandeling met orlistat.

Cardiovasculair gerelateerd:

22. Voorgeschiedenis van hartfalen met verminderde linkerventrikel ejectiefractie (LVEF), gedefinieerd als een eerdere meting van LVEF $\leq$ 40%.

23. N-terminaal-prohormoon B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) >900 pg/ml.

24. Atriumfibrilleren waarvoor anti-stollingstherapie nodig is
- 25-43. Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst
- Auto-immuungerelateerd:
44. Elke patiënt met een aanleg voor auto-immuunziekte, inclusief:
- Tekenen op een leverbiopsie die wijzen op een auto-immuunziekte
 - Familiegeschiedenis van auto-immuunziekte bij een familielid in de eerste graad
 - Auto-immuunziekte van de schildklier
 - Diagnose van auto-immuunziekte van de schildklier
 - Schildkliervervangingshormoon, tenzij gedocumenteerd als gevolg van primaire schildklierinsufficiëntie
 - Positieve auto-immuun antilichamen geassocieerd met een abnormale schildklier functietest (TSH, T4 of vrij T3)
 - Anti-schildklierperoxidase-antilichaam (TPO) of
 - Anti-TSH-receptorantilichamen (TRAb)
 - Voorgeschiedenis van of positieve tests bij screening op:
 - Antinucleaire antilichamen (ANA) bij een verdunning van 1:320 of meer
 - Anti-mitochondriale antilichamen (AMA)
 - Anti-gladde spier antilichamen (ASMA) in een verdunning van 1:320 of groter
 - Anti-lever nier microsomale type 1-antilichamen (LKM1)
 - Anti-lever cytosol type 1 antilichaam (LC1)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-12-2021
Aantal proefpersonen:	25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Lanifibranor
Generieke naam: na

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-12-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	08-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
CTIS	CTIS2023-508248-23-00
EudraCT	EUCTR2020-004986-38-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT04849728

NL78613.028.21