

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Eine klinische Studie zur Gewinnung von Erkenntnissen über die Wirkungen von LJN452, LIK066 und deren Kombination bei Erwachsenen mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis und Leberfibrose im Vergleich zu Placebo

Vielen Dank!

Wir möchten allen Studienteilnehmenden herzlich dafür danken, dass sie an der klinischen Studie zu nicht-alkoholischer Steatohepatitis und Leberfibrose teilgenommen haben. Alle Studienteilnehmenden haben dazu beigetragen, dass neue Erkenntnisse über die Studienmedikamente **LJN452**, auch Tropifexor genannt, und **LIK066**, auch Licogliflozin genannt, gewonnen werden konnten.

Diese Studie wurde von Novartis in Auftrag gegeben und finanziert. Es ist wichtig, allen Studienteilnehmenden und anderen Interessierten Zugang zu den Ergebnissen dieser Studie zu ermöglichen. Wir möchten den Teilnehmenden damit zeigen, welchen wichtigen Beitrag sie für die medizinische Forschung leisten.

Informationen zur Studie

Studiencode: CLJN452D12201C

Studienmedikament: LJN452
(Tropifexor), LIK066 (Licogliflozin)

Auftraggeber: Novartis

Wenn Sie an der Studie teilgenommen und Fragen zu den Ergebnissen dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte an den*die Studienarzt*in oder die Mitarbeitenden am Studienzentrum.

Die vorliegende Zusammenfassung bezieht sich auf die Ergebnisse einer einzelnen klinischen Studie. Andere klinische Studien können zu abweichenden Ergebnissen kommen.

Was war der vorrangige Zweck dieser Studie?

Im Rahmen dieser Studie sollten neue Erkenntnisse über die Wirkungen von **LJN452**, **LIK066** und der Kombination dieser beiden Medikamente bei Menschen mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis und Leberfibrose gewonnen werden. Zu diesem Zweck sollten die Wirkungen von **LJN452**, **LIK066** und deren Kombination mit einem Placebo verglichen werden.



Die **nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)** wird auch „**Fettlebererkrankung**“ genannt. Bei der Fettlebererkrankung lagert sich vermehrt Fett in der Leber an, was zu einem Anschwellen der Leber und zu Leberschäden führt. Im Laufe der Zeit kann dies zu einer Leberfibrose und einer dauerhaften Schädigung der Leber führen.



Bei einer **Leberfibrose** vernarbt das Lebergewebe, was die Leber daran hindern kann, so zu arbeiten, wie sie sollte.



LJN452, auch Tropifexor genannt, wirkt, indem es die Aktivität von bestimmten Eiweißstoffen (Proteinen) in Leber, Darm und Nieren erhöht. Diese Proteine tragen dazu bei, dass die Leber normal funktioniert.



LIK066, auch Licogliflozin genannt, wirkt, indem es die Fähigkeit des Körpers zur Aufnahme von Glukose verringert und die Nieren daran hindert, Glukose wieder aufzunehmen.

LJN452 und **LIK066** werden als mögliche Behandlungen für Menschen mit NASH und Leberfibrose entwickelt.



Diese Studie sollte folgende Hauptfragen beantworten:

- Führt **LJN452** oder **LIK066** allein oder in Kombination nach 48 Behandlungswochen zu einer Verbesserung der Leberfibrose der Studienteilnehmenden um mindestens **ein Stadium*** ohne eine Verschlechterung ihrer NASH?
- Führt **LJN452** oder **LIK066** allein oder in Kombination nach 48 Behandlungswochen zu einem Rückgang der NASH der Studienteilnehmenden ohne eine Verschlechterung ihrer Leberfibrose?
- Welche unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden während dieser Studie auf?
 - ↳ Ein **unerwünschtes Ereignis** ist jedes Anzeichen oder Symptom, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt.

*Leberfibrose hat 5 Stadien. Die Stadien der Leberfibrose reichen von F0 (keine Fibrose) bis F4 (nicht umkehrbarer Verlust der Leberfunktion).

In dieser Studie hatten die Studienteilnehmenden bei Studienbeginn eine Leberfibrose im Stadium F2 (leicht bis mittelschwer) oder F3 (schwer).

Wie lange dauerte diese Studie?



Die Studie begann im Dezember 2019 und endete im Oktober 2022.

Es sollten 380 Teilnehmende für etwa ein Jahr nach Beginn der Studienbehandlung an der Studie teilnehmen. Im Juli 2022 entschieden die Wissenschaftler*innen, diese Studie nach der Aufnahme von 233 Teilnehmenden vorzeitig zu beenden.

Der Auftraggeber traf die unternehmerische Entscheidung, die Entwicklung der Studienmedikamente abubrechen. Die Entscheidung zur vorzeitigen Beendigung der Studie wurde nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken getroffen.

Wer nahm an dieser Studie teil?



In dieser Studie erhielten 233 Teilnehmende mit NASH und Leberfibrose eine Behandlung. Die Teilnehmenden waren zwischen 22 und 79 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren.

Die Anzahl der Teilnehmenden, aufgeteilt nach Geschlecht und ethnischer Herkunft, ist nachstehend aufgeführt.

Geschlecht

104 Männer

129 Frauen

Ethnische Zugehörigkeit

174 Weiße

41 Asiat*innen

8 Indigene Nordamerikas
oder Indigene Alaskas

7 Schwarze oder
Afroamerikaner*innen

2 Keine Angabe

1 Indigene Hawaiis oder
andere pazifische Insulaner

Die Teilnehmenden konnten unter folgenden Voraussetzungen in die Studie aufgenommen werden:

- Sie hatten NASH und eine Leberfibrose
- Sie hatten keinen Diabetes, keine niedrige Blutplättchenzahl und keine anderen Lebererkrankungen

233 Teilnehmende aus 23 Ländern erhielten eine Behandlung. Die folgende Landkarte zeigt, wie viele Personen in jedem Land teilnahmen.



Welche Behandlungen erhielten die Teilnehmenden?

In dieser Studie wurden folgende Behandlungen angewendet:



LJN452, 140 Mikrogramm (μg) als Kapseln zum Einnehmen.



LIK066, 30 Milligramm (mg) als Tabletten zum Einnehmen.



Ein **Placebo** sieht genauso aus wie das Studienmedikament, enthält jedoch keinen Wirkstoff. Dieses Placebo konnte wie **LJN452**-Kapseln oder wie **LIK066**-Tabletten aussehen. Durch die Verwendung eines Placebos wurde sichergestellt, dass das Studienpersonal und die Teilnehmenden nicht wussten, ob die Teilnehmenden **LJN452** oder **LIK066** einnahmen.

Weder die Teilnehmenden noch die Studienärzt*innen oder das Studienpersonal wussten, welche Behandlung die Teilnehmenden erhielten. Einige Studien werden auf diese Weise durchgeführt, da das Wissen darüber, welche*r Teilnehmende welches Medikament erhält, die Studienergebnisse beeinflussen kann. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine möglichst neutrale Auswertung der Ergebnisse.

Was geschah während der Studie?

Vor der Behandlung

Bis zu 10 Wochen



Die Gesundheit und der Allgemeinzustand der Teilnehmenden wurden untersucht, um sicherzustellen, dass sie an der klinischen Studie teilnehmen konnten.

Während der Behandlung

Bis zu 48 Wochen

Die Teilnehmenden wurden mithilfe eines Computerprogramms nach dem Zufallsprinzip in 4 verschiedene Behandlungsgruppen eingeteilt. Das bedeutet, dass jede Person jeder der Behandlungsgruppen zugewiesen werden konnte. Die Behandlung wurde einmal täglich in den folgenden Kombinationen verabreicht:

Die nachstehend aufgeführte Anzahl von Teilnehmenden hat 48 Behandlungswochen abgeschlossen.

Gruppe 1 (53 Teilnehmende): Die Teilnehmenden nahmen eine 140 µg-Kapsel **LJN452** und ein **Placebo**, das genauso aussah wie die **LIK066**-Tablette, ein.

Gruppe 2 (55 Teilnehmende): Die Teilnehmenden nahmen eine 30 mg-Tablette **LIK066** und ein **Placebo**, das genauso aussah wie die **LJN452**-Kapsel, ein.

Gruppe 3 (84 Teilnehmende): Die Teilnehmenden nahmen eine 140 µg-Kapsel **LJN452** und eine 30 mg-Tablette **LIK066** ein.

Gruppe 4 (41 Teilnehmende): Die Teilnehmenden nahmen eine **Placebo**-Kapsel, die genauso aussah wie die **LJN452**-Kapsel, und eine **Placebo**-Tablette, die genauso aussah wie die **LIK066**-Tablette, ein.

Nach der Behandlung

4 Wochen



Die Teilnehmenden kamen mehrmals nach der Behandlung in das Studienzentrum. Bei diesen Besuchsterminen wurde der Gesundheitszustand der Teilnehmenden überprüft.

Was waren die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie?

Führten LJN452 und LIK066 allein oder in Kombination nach 48 Behandlungswochen zu einer Verbesserung der Leberfibrose der Studienteilnehmenden um mindestens ein Stadium ohne eine Verschlechterung ihrer NASH?



Nach 48 Behandlungswochen wurde festgestellt, dass es zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen keinen bedeutsamen Unterschied bei der Anzahl der Teilnehmenden mit einer Verbesserung ihrer Leberfibrose ohne eine Verschlechterung ihrer NASH gab.

Da diese Studie vorzeitig beendet wurde, konnte keine Schlussfolgerung bestätigt werden.

Um diese Frage zu beantworten, wurden den Teilnehmenden vor und nach der Behandlung Lebergewebeproben entnommen, welche Aufschluss über die Menge des vernarbten Lebergewebes gaben. Dann wurde die Anzahl der Teilnehmenden, bei denen die Menge des vernarbten Lebergewebes nach 48 Behandlungswochen abgenommen hatte, gezählt.

Die Ergebnisse wurden für die Teilnehmenden, die 48 Behandlungswochen abgeschlossen haben, ausgewertet.

Anzahl (Prozentsatz) der Teilnehmenden mit einer Verbesserung der Leberfibrose



Führten LJN452 und LIK066 allein oder in Kombination nach 48 Behandlungswochen zu einem Rückgang der NASH der Studienteilnehmenden ohne eine Verschlechterung ihrer Leberfibrose?



Nach 48 Behandlungswochen gab es in der **LJN452**-Gruppe und der **LJN452- und LIK066-Kombinationsgruppe** eine geringfügig höhere Anzahl von Teilnehmenden mit einem Rückgang der NASH ohne eine Verschlechterung ihrer Leberfibrose im Vergleich zur **LIK066**-Gruppe und zur **Placebo**-Gruppe.

Da diese Studie vorzeitig beendet wurde, konnte keine Schlussfolgerung bestätigt werden.

Um diese Frage zu beantworten, wurden dieselben Lebergewebeproben verwendet, die bei den Teilnehmenden vor und nach der Behandlung entnommen wurden, welche Aufschluss über die Menge des vernarbten Lebergewebes gaben. Dann wurde die Anzahl der Teilnehmenden mit einem Rückgang der NASH ohne eine Verschlechterung ihrer Leberfibrose nach 48 Behandlungswochen gezählt.

Die Ergebnisse wurden für die Teilnehmenden, die die 48 Behandlungswochen abgeschlossen haben, ausgewertet.

Anzahl (Prozentsatz) der Teilnehmenden mit einem Rückgang des Schweregrads ihrer NASH



Welche unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

Während einer Studie werden alle **unerwünschten Ereignisse** dokumentiert und nachverfolgt, unabhängig davon, ob diese möglicherweise durch das untersuchte Medikament hervorgerufen wurden oder nicht.

Es bedarf vieler Studien, um herauszufinden, ob ein Medikament oder eine Behandlung ein unerwünschtes Ereignis verursacht.

In diesem Abschnitt sind die unerwünschten Ereignisse zusammengefasst, die vom Behandlungsbeginn bis zu 4 Wochen nach Ende der Studienbehandlung auftraten.

Ein **unerwünschtes Ereignis** :

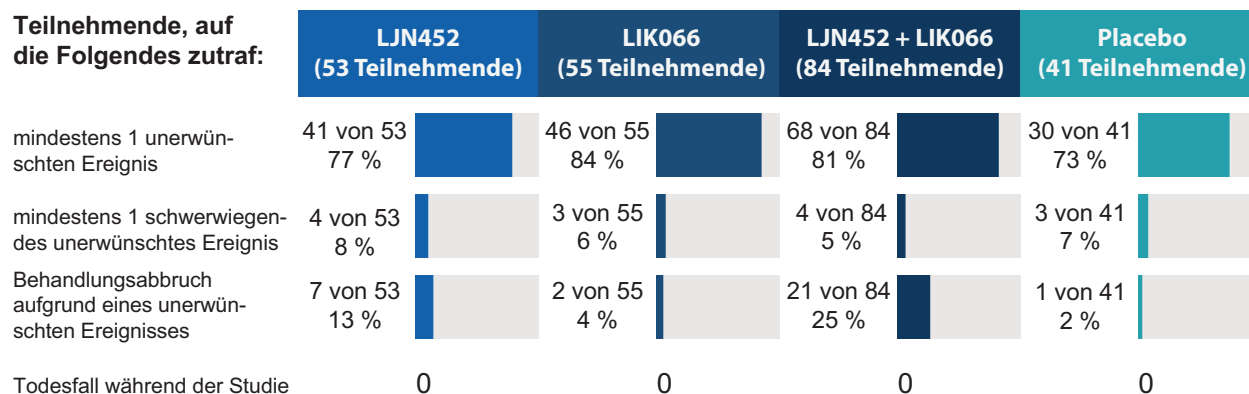
- ist jedes **Anzeichen oder Symptom**, das bei Teilnehmenden während einer Studie auftritt.
- gilt als **schwerwiegend**, wenn es lebensbedrohlich ist, anhaltende Probleme verursacht, eine Versorgung der Teilnehmenden im Krankenhaus erforderlich macht oder zum Tod führt.

Unerwünschte Ereignisse **können** durch das Studienmedikament verursacht sein **oder auch nicht**.



Bei 185 von 233 Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf. Bei 14 Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf, die schwerwiegend waren. 31 Teilnehmende brachen die Studienbehandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Während dieser Studie verstarben keine Teilnehmenden. Im Rahmen dieser Studie wurden keine neuen Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Kombination aus **LJN452** und **LIK066** festgestellt.

Bei wie vielen Teilnehmenden traten unerwünschte Ereignisse auf?



Welche schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

Bei 14 Teilnehmenden traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse traten bei jeweils einer teilnehmenden Person pro Behandlungsgruppe auf:

Liste der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in der jeweiligen Behandlungsgruppe auftraten

LJN452	LIK066	LJN452 + LIK066	Placebo
- Einblutung in den Bauchraum (Hämoperitoneum) - Herzversagen (chronische Herzinsuffizienz) - Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis) - Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) - Lungeninfektion infolge von COVID-19 (COVID-19-Pneumonie) - Prostatakrebs	- Eierstockkrebs (Eierstockkarzinom) - Fieber nach einem medizinischen Eingriff (postprozedurales Fieber) - Entzündung des Verdauungstraktes (Gastroenteritis) - Infektion der Leber (Hepatitis E)	- Blutung im Inneren der Gallengänge (Hämobilie) - Niedrige Anzahl roter Blutkörperchen im Blut (Anämie) - Schmerzen, die in das Bein ausstrahlen (Ischialgie) - Schmerzen im Brustraum, die nicht vom Herzen ausgehen (nichtkardialer Brustschmerz)	- Atembeschwerden infolge einer Lungenerkrankung (Asthma) - Unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern) - Nierensteine (Harnsteine) - Bauchschmerzen (Abdominalschmerz)

Welche weiteren unerwünschten Ereignisse traten bei den Teilnehmenden auf?

Bei 185 Teilnehmenden traten weitere unerwünschte Ereignisse auf. Die folgende Tabelle zeigt die weiteren unerwünschten Ereignisse, die während der Studie bei **mindestens 10 %** der Teilnehmenden in einer Behandlungsgruppe auftraten.

	LJN452 (53 Teilnehmende)	LIK066 (55 Teilnehmende)	LJN452 + LIK066 (84 Teilnehmende)	Placebo (41 Teilnehmende)
Juckreiz (Pruritus)	20 von 53 38 %	9 von 55 16 %	22 von 84 26 %	4 von 41 10 %
Durchfall	7 von 53 13 %	21 von 55 38 %	21 von 84 25 %	6 von 41 15 %
COVID-19-Infektion	1 von 53 2 %	10 von 55 18 %	9 von 84 11 %	9 von 41 22 %
Kopfschmerzen	2 von 53 4 %	1 von 55 2 %	3 von 84 4 %	6 von 41 15 %
Erbrechen	7 von 53 13 %	2 von 55 4 %	3 von 84 4 %	2 von 41 5 %
Übelkeit (Nausea)	6 von 53 11 %	4 von 55 7 %	7 von 84 8 %	2 von 41 5 %
Infektion des Harnsystems (Harnwegsinfektion)	3 von 53 6 %	6 von 55 11 %	4 von 84 5 %	2 von 41 5 %

Welche Erkenntnisse wurden aus der Studie gewonnen?

Es wurden Erkenntnisse über die Wirkungen von **LJN452**, **LIK066** und deren Kombination bei Menschen mit NASH und Leberfibrose gewonnen.

Nach 48 Behandlungswochen wurde Folgendes festgestellt:



- Es gab zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen keinen bedeutsamen Unterschied bei der Anzahl der Teilnehmenden mit einer Verbesserung ihrer Leberfibrose ohne eine Verschlechterung ihrer NASH.
- In der **LJN452**-Gruppe und der **LJN452**- und **LIK066**-Kombinationsgruppe gab es eine geringfügig höhere Anzahl von Teilnehmenden mit einem Rückgang der NASH ohne eine Verschlechterung ihrer Leberfibrose im Vergleich zur **LIK066**-Gruppe und zur Placebo-Gruppe.

Da diese Studie vorzeitig beendet wurde, kann jedoch keine Schlussfolgerung bestätigt werden.

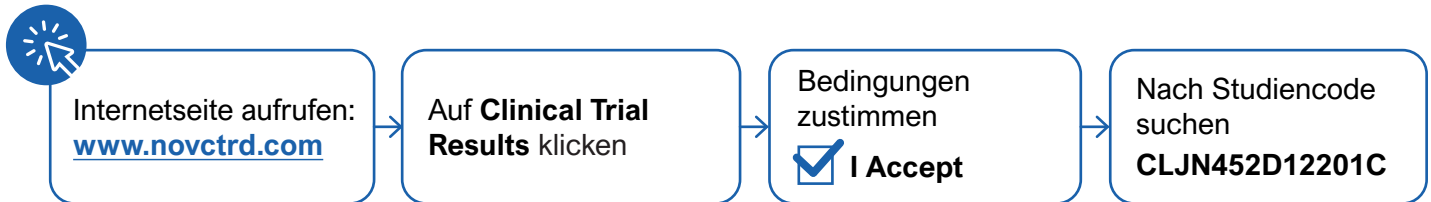
Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken in Bezug auf **LJN452**, **LIK066** oder der Kombination dieser beiden Medikamente ermittelt.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Zusammenfassung waren keine zukünftigen Studien mit **LJN452**, **LIK066** und der Kombination dieser beiden Medikamente bei Menschen mit NASH und Leberfibrose geplant.

Wo finde ich weitere Informationen über diese Studie?

Nähere Informationen zu den Ergebnissen und unerwünschten Ereignissen dieser Studie finden Sie in der wissenschaftlichen Zusammenfassung der Ergebnisse auf der englischsprachigen Internetseite „Novartis Clinical Trial Results Database“ (www.novctrd.com).

Gehen Sie wie folgt vor, um die wissenschaftliche Zusammenfassung aufzurufen:



Weitere Informationen zu dieser Studie finden Sie auch auf den folgenden englischsprachigen Internetseiten:

- www.clinicaltrials.gov - nach dem Code **NCT04065841** suchen
- clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search - nach dem Code **2019-002324-32** suchen

Wenn weitere Studien geplant sind, werden diese auf den oben genannten öffentlichen Internetseiten aufgeführt.

Geben Sie dort die Suchbegriffe LJN452, Tropifexor, LIK066, Licogliflozin, NASH oder liver fibrosis ein.

Vollständiger Studientitel: Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Parallelgruppen-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von oralem Tropifexor (LJN452) und Licogliflozin (LIK066) als Kombinations- und Monotherapie im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von erwachsenen Teilnehmenden mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH) und Leberfibrose (ELIVATE)



Novartis ist ein weltweit tätiges Gesundheitsunternehmen mit Sitz in der Schweiz, das Lösungen für die sich verändernden Bedürfnisse von Patient*innen auf der ganzen Welt anbietet.

+1-888-669-6682 (USA) | +41-61-324 1111 (EU)

www.novartisclinicaltrials.com