

Abschlussbericht gemäß §13 Absatz 9 GCP-V**- Synopse -****Version 01, Datum 18.11.2020****Effect of Liraglutide on the Metabolic Profile in Patients
with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease**

Monozentrische, prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde,
randomisierte, 2-armige parallele, interventionelle, explorative Pilotstudie

EudraCT Nummer: 2017-005032-42**Vorlage-Nummer: 4043951****Kurztitel: Lirabolic****Sponsor der klinischen Prüfung:**

RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor,
vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig

Leiter der klinischen Prüfung:

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)
Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Tel.: 0241/80 89300, Fax: 0241/80 82545

Autor des Abschlussberichtes:

Kim Julia Kraxner
Center for Translational & Clinical Research (CTC-A)
Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen,
Tel.: 0241/80 38053, Fax: 0241/80 3380092

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Unterschriften

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete, klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor / VertreterDekanat der Medizinischen
Fakultät RWTH Aachen_____
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig_____
Ort, Datum**Leiter der Klinischen Prüfung**_____
Univ.-Prof. Dr. med
Nikolaus Marx_____
Ort, Datum**Autor/in des
Abschlussberichts**_____
Kim Julia Kraxner_____
Ort, Datum

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
Titel der Studie	Effect of Liraglutide on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease
Prüfer der klinischen Prüfung	Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx
Studienzentrum/-zentren:	Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I) Uniklinik RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
Publikationen	Nicht zutreffend
Studienzeitraum	First-Patient-In: n.z. Last-Patient-Out: n.z. Die Studiendauer beträgt pro Patient: n.z. Nicht zutreffend, da nicht mit der Patientenrekrutierung begonnen werden konnte. Die Genehmigung des BfArM sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission lagen bereits vor, das Prüfzentrum wurde jedoch nie initiiert und es wurde nie mit der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern begonnen. Grund hierfür ist, dass ein Studienstart aus organisatorischen Gründen derzeit nicht absehbar ist. Mit den Verzögerungen einhergehend hat sich die Forschung zwischenzeitlich außerdem auf neue Wirkstoffe fokussiert, wodurch das Interesse an den potentiellen Ergebnissen aus der o.g. klinischen Prüfung abgenommen hat.
Phase der klinischen Prüfung	Phase III
Art des Vorhabens	Dies ist eine hypothesengenerierende Studie, in der Patienten mit Diabetes und bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Liraglutid oder Placebo behandelt werden. In einem unabhängigen Metabolomik-Ansatz mit anschließenden Pfadanalysen soll in diesem Projekt die Wirkung einer Liraglutid-Behandlung auf die metabolische Signatur der behandelten Patienten untersucht werden. Dies wird kombiniert mit der Bewertung des Energieverbrauchs und des Austauschverhältnisses der Atemwege sowie der Analyse des Darmmikrobioms als relevanter Regulator des Metabolismus zusätzlich zur zirkulierenden

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	Leukozytenpopulation als Maß für die Aktivierung des Immunsystems. Weiterhin wird die Herzrhythmusstabilität und die Herzfrequenzvariabilität mittels 24h-ECG-Monitor sowie die linksventrikuläre Funktion mittels Echokardiographie mit Belastungsanalyse erfasst.
Studienziele	<u>Primäres Studienziel:</u> Wirkung einer 3-monatigen Liraglutid-Behandlung gegenüber Placebo auf das metabolische Profil von Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. <u>Sekundäre Studienziele:</u> Wirkung der Liraglutid-Behandlung über 3 Monate vs. Placebo auf die linksventrikuläre systolische und diastolische Funktion mittels Echokardiographie, den Energieverbrauch und das Atemaustauschverhältnis, die Inzidenz supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien (24h-Holter-EKG), systemische Entzündungen niedrigen Grades, beurteilt anhand des Zytokinprofils und der zirkulierenden Leukozytenpopulationen und der Mikrobiomzusammensetzung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
Primärer Zielparameter	Veränderungen im Metabolom zwischen der Liraglutid-Behandlungsgruppe (1,8 mg/d) und der Placebogruppe nach 1 und 3 Monaten, gemessen durch UPLC-MS/MS-Analysen

Sekundäre Zielparameter

Wirkung von Liraglutid im Vergleich zu Placebo nach 3 Monaten auf:

- Veränderung der linksventrikulären diastolischen Funktion zwischen dem Ausgangswert und nach 12 Wochen, bestimmt durch 2D- und 3D-Parameter globale Dehnungsrate E durch Echokardiographie
- Veränderung der linksventrikulären diastolischen Funktion zwischen dem Ausgangswert und nach 12 Wochen, bestimmt durch den standardisierten Parameter E/é und das linksatriale (LA) Volumen mittels Echokardiographie
- Änderung der linksventrikulären systolischen Funktion durch Ejektionsfraktion (EF) mittels Echokardiographie
- Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks
- Körpergewicht
- Veränderungen der NT-proBNP-Serumspiegel (pg/mL)
- Unterschiede des Serumlipidprofils einschließlich der Serumwerte von Triglyceriden (mg/dL), Gesamtcholesterin (mg/dL), Lipoprotein-Cholesterin niedriger Dichte (mg/dL) und Lipoprotein-Cholesterin hoher Dichte (mg/dL)
- Veränderungen des Serumspiegels von Glucose (mg/dL), HbA1c (%), Glucagon (pg/mL), Insulin (ng/mL), C-Peptid (ng/mL), β -Hydroxybutyrat (mmol/L)
- Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität, gemessen durch ein 24-Stunden-EKG, einschließlich der folgenden Parameter: mittlere Herzfrequenz (S/min), maximale/minimale Herzfrequenz (S/min) und Langzeitvariation der RR-Intervalle (definiert als Standardabweichung der 24-Stunden-Mittelwerte der RR-Intervalle pro Minute)
- Energieverbrauch im Ruhezustand (gemessen mit indirekter Kalorimetrie (CardioCoach CO2))
- Atmungs austauschverhältnis (gemessen durch indirekte Kalorimetrie (CardioCoach CO2))
- Unterschiede in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms, gemessen durch 16S rRNA-gerichtete Gensequenzierung von Fäzes, einschließlich der folgenden Parameter: Alpha-Diversität (berichtet als Shannon-Diversitätsindex) und Unterschiede in der bakteriellen Zusammensetzung auf verschiedenen taxonomischen Ebenen, einschließlich Gattung, Familie und Klasse von Bakterien (berichtet als relative Häufigkeit)
- Albuminausscheidung durch 24-stündige Urinsammlung
- Unterschiede im Serumspiegel entzündlicher Zytokine einschließlich C-reaktives Protein (mg/mL), Interleukin 6 (pg/mL), Interleukin 1 beta (pg/mL) und Tumornekrosefaktor alpha (pg/mL)

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	<ul style="list-style-type: none">• Veränderungen in Lipidomanalysen (Parameter, die im metabolischen Profil enthalten sind)• Unterschiede in der Zusammensetzung von Entzündungszellen im Blutkreislauf mittels Durchflusszytometrie-Analysen (FACS) einschließlich der folgenden Parameter: Anzahl der T-Zellen einschließlich T-Zell-Untermengen und Monozyten einschließlich Monozyten-Untermengen. Die Zahlen werden als Prozentsatz des Gesamtpools an CD45+-Immunzellen angegeben
Studiendesign	monozentrische, prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte, 2-armige parallele, interventionelle, explorative Pilotstudie
Prüfmedikation / Behandlungsstrategie	<ul style="list-style-type: none">• Handelsname: Victoza®• Wirksubstanz: Liraglutid• Dosis: Die Patienten erhalten Liraglutid in einer maximalen Dosis von 1,8 mg/d oder ein Placebo über einen Zeitraum von drei Monaten. Liraglutid wird in der ersten Woche in einer Dosis von 0,6 mg täglich, in der zweiten Woche in einer Dosis von 1,2 mg und danach in einer Dosis von 1,8 mg verabreicht – basierend auf der vom Prüfer bestimmten Verträglichkeit.• Anwendungsgebiet: Typ-2-Diabetes-Patienten mit bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung• Art der Einnahme: Subkutane mittels Pen-Injektor
Behandlungsdauer	3 Monate pro Patient
Vergleichsbedingung/-medikation	Mit der Prüfmedikation in Art und Anwendung übereinstimmendes Placebo ohne Wirksubstanz
Gesamtzahl Patienten	<ul style="list-style-type: none">• Insgesamt 50 Patienten, 25 Patienten Kontrollarm und 25 Patienten Behandlungsarm (einschließlich einer berechneten Abbruchrate von 10% während der Studie).• Gescreente Patienten: 0• Eingeschlossene und randomisierte Patienten: 0

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	<ul style="list-style-type: none">• Drop-outs: 0
Studienpopulation	Typ-2-Diabetes-Patienten mit bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Typ-2-Diabetes2. Serumspiegel von HbA1c $\geq 7,0\%$3. Alter ≥ 18 Jahre4. Patienten mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen: koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Krankheit, periphere Gefäßkrankheit oder chronische Nierenerkrankung im Stadium III oder chronische Herzinsuffizienz der NYHA II oder III5. Schriftliche Einverständniserklärung vor der Studienteilnahme
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none">1. Typ-1-Diabetes2. Behandlung mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder DPP-4-Inhibitoren innerhalb der letzten 4 Wochen3. Patienten mit familiärer oder persönlicher Vorgeschichte von multipler endokriner Neoplasie Typ 2 oder medullärem C-Zell-Krebs4. Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese5. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, definiert als Leberzirrhose mit Child-Pugh-Score B oder C oder Serum-Transaminasen > 5-fach über der normalen6. Nierenschädigung (eGFR < 30 mL/min)7. Auftreten von akuten vaskulären Ereignissen innerhalb von 6 Wochen vor dem Screening und der Randomisierung8. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Liraglutid oder einen der Hilfsstoffe9. Schwangere Frauen, bestimmt durch einen positiven hCG-Test (Serum oder Urin) beim Screening oder vor

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	<p>der Verabreichung. Teilnehmerinnen im gebärfähigen Alter sollten eine adäquate Verhütung gemäß Studienprotokoll anwenden</p> <p>10. Stillende Frauen</p> <p>11. Vorgeschichte mit anderen Krankheiten, die nach Ansicht des Prüfarztes durch die Verabreichung von Studienmedikation ein inakzeptables Risiko darstellen könnten</p> <p>12. Einnahme eines Prüfpräparates innerhalb von 30 Tagen vor dem Einschluss in diese Studie</p> <p>13. Gegenwärtige oder frühere Erkrankung und/oder benötigte Medikamente zur Behandlung einer Erkrankung, die die Auswertung der Studie beeinflussen könnte</p> <p>14. Der Prüfungsteilnehmer ist nicht willens oder nicht in der Lage, die im Prüfplan beschriebenen Verfahren zu befolgen</p> <p>15. Der Prüfungsteilnehmer ist geistig oder körperlich behindert</p>
<u>Kriterien zur Bewertung der Sicherheit</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Überwachung und Aufzeichnung aller unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse • regelmäßigen Überwachung von Hämatologie, Blutchemie und Urinwerten • regelmäßigen Messung von Vitalparametern und der Durchführung von körperlichen Untersuchungen
<u>Kriterien zur Bewertung der Wirksamkeit</u>	Siehe Primäre und Sekundäre Zielparameter
Statistische Methoden:	<u>Deskriptive Statistik:</u> Deskriptive Statistiken von Baseline-Variablen werden als Häufigkeiten (%) für kategoriale Variablen berechnet. Quantitative Variablen werden als Mittelwerte und Standardabweichungen und ausgewählte Quantile

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	<p>beschrieben. Die Datenverteilung wird mittels Boxplots und Kolmogorov-Smirnow-Test untersucht. Die Daten werden auf potenzielle Störfaktoren überprüft, indem die Baseline-Variablen zwischen der Interventions- und der Placebogruppe verglichen werden.</p> <p><u>Univariate Analyse:</u> Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Wirkung von Liraglutid im Vergleich zu Placebo auf das Metabolom. Es werden Rohdaten extrahiert, Spitzenwerte identifiziert und Qualitätskontrollen durchgeführt. Die Verbindungen wurden durch Vergleich mit Datenbankeinträgen von gereinigten Standards oder wiederkehrenden unbekannten Entitäten identifiziert, basierend auf 3 Kriterien: Retentionsindex innerhalb eines engen RI-Fensters der vorgeschlagenen Identifizierung, genaue Massenübereinstimmung mit der Datenbank ± 10 ppm und die MS/MS-Vorwärts- und Rückwärtswerte zwischen den experimentellen Daten und den authentischen Standards. Die MS/MS-Werte basieren auf einem Vergleich der im experimentellen Spektrum vorhandenen Ionen mit den im Datenbankspektrum vorhandenen Ionen. Obwohl es Ähnlichkeiten zwischen diesen Molekülen auf der Grundlage eines dieser Faktoren geben kann, kann die Verwendung aller drei Datenpunkte zur Unterscheidung und Differenzierung von Biochemikalien genutzt werden.</p> <p>In unserer kürzlich veröffentlichten Studie konnten 1269 verschiedene Metabolite (863 identifizierte Metabolite, 406 unbekannte Metabolite) identifiziert werden. Wir erwarten eine ähnliche Anzahl von Metaboliten in unserer aktuellen Studie. Wenn Biochemikalien identifiziert sind, werden die Daten mit MetaboAnalyst 4.0, einer webbasierten analytischen Pipeline für Hochdurchsatz-Metabolomstudien, analysiert.</p> <p>Die primäre Analyse wird in Bezug auf die Absicht der Behandlung der Bevölkerung durchgeführt. Die Metaboliten-</p>

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	<p>Konzentrationen werden als primäre Endpunkte verwendet, und die Studiengruppen werden unter Verwendung eines ungepaarten t-Tests auf die Unterschiede zur Grundlinie der logarithmisch transformierten Daten verglichen. Die Benjamini-Hochberg-Korrektur der falschen Nachweisrate wird angewendet.</p> <p>In den Sekundäranalysen werden gebräuchliche statistische und maschinelle Lernmethoden wie t-Tests, ANOVA, Zeitreihenanalysen, PCA, PLS-DA sowie Random Forests verwendet. Das Problem der multiplen Tests wird mit einem Falscherkennungsrate angegangen. Wenn die Daten nicht der Normalverteilung folgen, werden nichtparametrische Tests verwendet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte werden unter Verwendung beschreibender Statistiken analysiert, die für jede Variable geeignet sind.</p> <p><u>Multivariate Analyse:</u></p> <p>Die Kovarianzanalyse wird angewandt, um zu überprüfen, ob durch Baseline-Unterschiede zwischen der Experimental- und der Placebogruppe in Bezug auf prognostische Faktoren Verzerrungen entstehen. Unalcbhängige Variablen im Modell sind die Behandlungsindikatorvariable, die Baseline-Messung sowie potenzielle Störfaktoren.</p> <p><u>Überlegungen zur Stichprobengröße:</u></p> <p>Die Überlegungen zur Probengröße basieren auf der Kontrolle der Falscherkennungsrate (FDR) und der Anwendung der Methode von Pawitan et al.. Basierend auf einer früheren Studie zum Metabolom von Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen schätzen wir, dass sich 10% der identifizierten Metaboliten zwischen den Studiengruppen unterscheiden. Geht man von einer Gruppendifferenz von 1 Standardabweichung für Metaboliten aus, die sich zwischen den Gruppen unterscheiden, und nennt die obersten 10% der</p>

Prüfer

Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

PrüfzentrumKlinik für Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I)**EudraCT**

2017-005032-42

Sponsor	RWTH Aachen, vertreten durch den Rektor, vertreten durch den Dekan der Medizinischen Fakultät, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Uhlig Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen Tel.: 0241 80-80092, Fax: 0241 80-3380092 E-Mail: ctc-a-spoqs@ukaachen.de
Handelsname des Arzneimittels	Victoza®
Wirkstoff/ Aktive Substanz	Liraglutid
	Metaboliten, so ergibt eine Stichprobengröße von 25 pro Gruppe eine Schätzung der FDR- und Falsch-negativ-Rate von 0,15.
Wesentliche Prüfplanänderungen:	Nicht zutreffend
<u>ZUSAMMENFASSUNG:</u> <i>Wirksamkeitsergebnisse:</i> Nicht zutreffend <i>Sicherheitsergebnisse:</i> Nicht zutreffend <u>SCHLUSSFOLGERUNG:</u> Schlussfolgerung nicht möglich, da nicht mit der Patientenrekrutierung begonnen werden konnte. Die Genehmigung des BfArM sowie die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission lagen bereits vor, das Prüfzentrum wurde jedoch nie initiiert und es wurde nie mit der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern begonnen. Grund hierfür ist, dass ein Studienstart aus organisatorischen Gründen derzeit nicht absehbar ist. Mit den Verzögerungen einhergehend hat sich die Forschung zwischenzeitlich außerdem auf neue Wirkstoffe fokussiert, wodurch das Interesse an den potentiellen Ergebnissen aus der o.g. klinischen Prüfung abgenommen hat.	