

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek ter evaluatie van de effecten op hart en nieren bij kortetermijnbehandeling met elamipretide bij patiënten die gehospitaliseerd zijn met congestie omwille van hartfalen.

Gepubliceerd: 25-07-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primair:\* Het evalueren van het vermogen van elamipretide in vergelijking met placebo om de hartfunctie te verbeteren, gemeten door een vermindering in N-terminaal pro-hersennatriuretisch peptide (NT-proBNP) tot en met dag 8 (of eerder bij ontslag)...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt          |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45920

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Verbeteren van diurese en oedeem door elamipretide bij gevorderd hartfalen

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie

### Synoniemen aandoening

Congestie door hartfalen

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Stealth BioTherapeutics Inc.

**Overige ondersteuning:** Sponsor Stealth BioTherapeutics Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Congestie, Effect op hart & nieren, Elamipretide, Hartfalen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Wijziging in NT-proBNP tussen de baseline en dag 8/vroegtijdig ontslag uit het ziekenhuis

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Het evalueren van het effect van elamipretide op wijzigingen tussen de baseline en zowel dag 3 als dag 8/vroegtijdiger ontslag uit het ziekenhuis inzake:
  - o nierfunctie (eGFR volgens de MDRD)
  - o lichaamsgewicht
  - o lichaamsgewicht per mg toegediend furosemide
- \* Klinische status (bijv. algemene beoordeling door patiënten en arts en behandelingsfalen) op Dag 3 en Dag 8.
- \* De gemiddelde dagelijkse dosis van een diureticum (furosemide - gecorrigeerd voor thiazide dosis indien toegediend) tussen baseline en dag 3 en dag 8 / vroegtijdig ontslag.
- \* De veiligheid en verdraagbaarheid van elamipretide
- \* De plasmafarmacokinetiek (FK) van elamipretide, de metabolieten ervan, en

furosemide na één enkele dosis en na meerdere dosissen elamipretide bij een bepaald aantal patiënten.

## Farmacokinetiek

De volgende plasma-FK-parameters zullen bepaald worden voor elamipretide (MTP-131), de metabolieten ervan (M1 en M2), en voor furosemide, wanneer mogelijk en gepast:

\* Dag 1: C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC(0-laatst), AUC(0-inf), AUC%extrap, t\*, Cl, V<sub>d</sub>, MRT

\* Dag 7: C<sub>min,ss</sub>, C<sub>max,ss</sub>, T<sub>max</sub>, AUC(0-tau)<sub>ss</sub>, AUC(0-laatst), AUC(0-inf), AUC%extrap, t\*, V<sub>d</sub>

\* Bijkomende parameters:

- C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> op dag 2 - 6

- P/T fluctuatie (%) onder steady state-condities, accumulatiepercentage voor C<sub>max</sub> en AUC(0-tau)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Elamipretide werkt in op mitochondriale cardiolipine en men gelooft dat het de functie van de mitochondriale ademhalingsketen verbetert, de vrije radicalen productie doet afnemen en de adenosine trifosfaat (ATP) productie doet stijgen. Het is orgaan agnostisch en zou dus de functie van de nier, lever, bloedvaten, skeletspier en de hersenen en het hart kunnen verbeteren. De multi-orgaan potentieel gunstige maatregelen op de functie en het metabolisme waargenomen in vitro en in diermodellen maakt het een veelbelovende kandidaat om de complexe wisselwerking van factoren die uiteindelijk resulteert in het syndroom van klinische hartinsufficiëntie te targeten.

In een kleine studie bij patiënten met chronisch hartfalen, vermindert een

eenmalig vier uur durende infusie van elamipretide acuut de eind-diastolische en eind-systolische volumes vastgesteld door echocardiografie.

In een diemodel van nierinsufficiëntie, verbeterde elamipretide de doorbloeding van de nier, de glomerulaire filtratiesnelheid en verzwakt het de omvang van de tubulaire schade en fibrose.

Het vertegenwoordigt een belangrijke kans om aan een kritieke en on vervulde medische behoefte te voldoen.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- \* Het evalueren van het vermogen van elamipretide in vergelijking met placebo om de hartfunctie te verbeteren, gemeten door een vermindering in N-terminaal pro-hersennatriuretisch peptide (NT-proBNP) tot en met dag 8 (of eerder bij ontslag) bij patiënten die gehospitaliseerd zijn met congestie omwille van hartfalen.

Secundair:

- \* Het evalueren van het effect van elamipretide op wijzigingen tussen de baseline en zowel dag 3 als dag 8/vroegtijdiger ontslag uit het ziekenhuis inzake:
  - o nierfunctie (eGFR volgens de MDRD)
  - o lichaamsgewicht
  - o lichaamsgewicht per mg toegediend furosemide
- \* klinische status (bijv. algemene beoordeling door patiënten en arts en behandelingsfalen) op Dag 3 en Dag 8.
- \* De gemiddelde dagelijkse dosis van een diureticum (furosemide - gecorrigeerd voor thiazide dosis indien toegediend) tussen baseline en dag 3 en dag 8 / vroegtijdig ontslag.
- \* De veiligheid en verdraagbaarheid van elamipretide
- \* De plasmafarmacokinetiek (FK) van elamipretide, de metabolieten ervan, en furosemide na één enkele dosis en na meerdere dosissen elamipretide bij een bepaald aantal patiënten

## **Onderzoeksopzet**

Een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen en meerdere dosissen ter vergelijking van placebo en elamipretide, dagelijks voor maximaal 7 dagen intraveneus toegediend aan patiënten die voor de behandeling van congestie als complicatie bij hartfalen, intraveneuze infusie van furosemide nodig hebben.

De patiënten zullen toestemming hebben gegeven, baseline-onderzoeken ondergaan, beginnen (of verdergaan) met een intraveneuze infusie met furosemide aan 10 mg/uur en daaropvolgend binnen de 72 uur (ideaal gezien tussen 12 en 36 uur) na aanbieding in het ziekenhuis, gerandomiseerd worden naar ofwel elamipretide of placebo. Patiënten zullen de intraveneuze infusie met furosemide idealiter voor

minstens 48 uur verderzetten, alhoewel de dosis kan aangepast worden indien de klinische situatie dat voorschrijft.

Patiënten die naar mening van de onderzoeker klinisch voldoende verbetering vertonen voor ontslag uit het ziekenhuis voorafgaand aan dag 8, kunnen minder dan 7 dagen behandeling krijgen. Merk op dat patiënten die vroeger dan dag 8 uit het ziekenhuis ontslagen worden, de laatste dosis behandeling op de dag van ontslag moeten ontvangen.

De veiligheid zal beoordeeld worden, beginnend bij de randomisatie en tot en met dag 40. Er zullen na ontslag uit het ziekenhuis twee bezoeken voor de veiligheid zijn, één op dag 21 en één op dag 40.

De doeltreffendheid zal geëvalueerd worden door het beoordelen van wijzigingen in NT-proBNP, lichaamsgewicht, lichaamsgewicht/mg furosemide, totale dosis diuretica, eGFR en door de patiënt gerapporteerde resultaten.

De veiligheid zal geëvalueerd worden door het beoordelen van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, vitale parameters, ecg's en laboratoriumevaluaties. In bepaalde centra zullen stalen worden afgenomen voor plasma-FK-analyse van elamipretide, de metabolieten ervan en van furosemide.

Een onafhankelijke gegevens- en veiligheidscontroleraad (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) zal tijdens het onderzoek de veiligheid van de proefpersoon beoordelen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle patiënten ondergaan de volgende interventies: - EKG - Bloedafnames voor veiligheid (scheikunde en hematologie) - Bloedafnames voor farmacokinetische parameters bij geselecteerde sites - Echocardiografie bij geselecteerde sites - Dagelijks IV infuus met IP of placebo gedurende 7 dagen - IV infuus met furosemide gedurende 48 uren gevolgd door tabletten volgens de beslissing van de onderzoeker

## **Inschatting van belasting en risico**

### **4.2.1. Mogelijke voordelen**

In diermodellen van hartfalen, is aangetoond dat elamipretide een veelbelovend effect heeft op verschillende potentiële therapeutische doelen voor hartfalen. In hondenstudies van ernstige goed gekend hartfalen verbeteren zowel een enkele infusie als dagelijkse elamipretide injecties gedurende 3 maanden, de links ventriculaire (LV) ejectiefractie, de LV eind diastolische druk, en de snelheid van de stijging van LV druk (dP / dtmax), zonder veranderingen in de hartslag of gemiddelde aortadruk. In muismodellen van hartfalen, verbetert elamipretide cardiale hypertrofie en de vergroting, systolische en diastolische disfunctie en myocardiale fibrose.

De effecten van elamipretide op de hartfunctie beoordeeld met echocardiografie werden bestudeerd in een fase 1 studie (SPIHF-101) die enkele oplopende intraveneuze (IV) dosissen evalueert bij 24 patiënten met matig chronische hartfalen die tegelijkertijd de standaard farmacologische therapie voor chronisch hartfalen kregen. Een onafhankelijk geblindeerde basis

laboratoriumanalyse van Duke Clinical Research Institute suggereerde dat de hoogste dosis van elamipretide (0,25 mg / kg / uur intraveneus toegediend gedurende 4 uur) de gemiddelde LV eind systolisch volume (absolute verandering ten opzichte van baseline -11,1 ml versus 1,5 ml voor placebo; gemiddeld verschil = -12,6 ml;  $p = 0,0157$ ) en de gemiddelde LV eind diastolisch volume (absolute verandering ten opzichte van baseline -17,9 ml versus 2,9 ml voor placebo; gemiddeld verschil = -20,8 ml;  $p = 0,002$ ) aan het einde van de infusie verbeterd. Die veranderingen kwamen voor in afwezigheid van hartslag of bloeddruk veranderingen. Deze bevindingen, na een enkele dosis elamipretide, suggereren een gunstig effect dat verder onderzoek met herhaalde dosering vereist.

Er zijn momenteel twee andere lopende studies met elamipretide bij patiënten met hartfalen. Deze studies onderzoeken de effecten na 28 dagen subcutane (SC) elamipretide behandeling.

De SPIHF-201 studie onderzoekt de effecten van 4 mg en 40 mg elamipretide op de linker ventrikel functie bij ongeveer 45 patiënten met stabiel hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF).

De SPIHF-203 studie onderzoekt de effecten van 40 mg elamipretide op de linker ventrikel functie bij ongeveer 45 patiënten met stabiel hartfalen met doorgezette ejectiefractie (HFpEF).

#### 4.2.2. Mogelijke Risico's

##### 4.2.2.1. Bevindingen ivm veiligheid - Niet-klinische studies

Toxicologische studies bij ratten en honden toonden aan dat Elamipretide een aanvaardbaar profiel heeft dat klinisch onderzoek bij de mens voor de voorgestelde duur van het onderzoek mogelijk maakt.

Er werden geen veiligheidsproblemen die verband houden met ofwel IV infusie of subcutane toediening bij therapeutische doses vastgesteld bij ratten en honden tijdens de niet-klinische evaluatie van Elamipretide. Elamipretide veroorzaakte geen eind-orgaan toxiciteit bij om het even welke geteste dosis bij ratten en honden. Systemische toxiciteit bij hoge dosering kwam voornamelijk tot uiting door acute en voorbijgaande klinische symptomen mogelijks beïnvloed door histaminergisch-achtige reacties. De effecten waren gekoppeld aan maximale Elamipretide Plasma Concentratie ( $C_{max}$ ) en waren snel omkeerbaar zodra de plasmaconcentraties van Elamipretide en histamine daalden. De toediening was niet geassocieerd met negatieve effecten op de cardiovasculaire, respiratoire of centrale zenuwstelsel functies; off-target niet-schadelijke effecten waren beperkt tot een voorbijgaande daling van de bloeddruk en een toename van het hartritme, waarvan men denkt dat dit verenigbaar is met de histaminergisch-achtige reacties. In alle studies was de ernst van de effecten in verhouding tot de  $C_{max}$  voor Elamipretide. Aldus wordt de veiligheidsmarge geschat op basis van  $C_{max}$  en niet het gebied onder de plasma-concentratie-tijd curve (AUC). De drempelconcentratie van het plasma Elamipretide voor klinisch relevante bijwerkingen lijkt ~20.000 ng/mL zowel bij ratten als bij honden, een concentratie welke meer dan 10 maal hoger ligt dan de maximale verwachte menselijke blootstelling.

Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats verenigbaar met subcutane

toediening variëren met de soort, de dosis en de concentratie van de dosis. Bij ratten werd vastgesteld dat respectievelijke dosissen van 40 mg/dag en 40mg/ml, goed werden verdragen.

Elamipretide toonde geen genotoxiciteit in de volle batterij van testen en veroorzaakte geen significante hemolyse of een remming van de receptorbinding. Elamipretide werd niet geassocieerd met negatieve effecten op de fertiliteit of op de embryo-foetale ontwikkeling.

Er werden geen formele immunotoxiciteit studies uitgevoerd. Het verwachte immunogene potentieel van het geneesmiddel, een tetrapeptide, is laag.

#### 4.2.2.2 Menselijke veiligheid

Het veiligheidsprofiel van 7 dagelijkse IV doses van Elamipretide werd nog niet geëvalueerd bij patiënten met hartfalen.

In 7 voltooide éénmalige IV toediening studies bij gezonde proefpersonen, waren de meest voorkomende behandeling gerelateerde optredende bijwerkingen (TEAEs) bij patiënten gedoseerd met Elamipretide hoofdpijn, misselijkheid en hyponatriëmie. Voor alle 3 studies met éénmalige IV toediening van Elamipretide bij een cardio-renale patiëntenpopulatie (dat wil zeggen: chronisch hartfalen, acuut nierfalen en acuut coronair syndroom) waren de éénmalige IV toedieningen van Elamipretide in het algemeen veilig en werden goed verdragen zonder opvallende verschillen tussen de Elamipretide en placebo behandelingsgroepen wat betreft de frequentie of ernst van de negatieve effecten.

Zowel éénmalige subcutane toediening als meervoudige subcutane toedieningen gedurende 7 dagen werden goed verdragen door gezonde volwassen proefpersonen bij doseringen tot 40mg. Er zijn geen overlijdens of geneesmiddel gerelateerde ernstige bijwerkingen (SAE\*s) opgetreden, geen patiënten hebben zich teruggetrokken uit de studie voor geneesmiddel gerelateerde redenen. De meest gerapporteerde TEAE binnen de met Elamipretide behandelde groep was milde jeuk ter hoogte van de injectieplaats, dit werd gemeld met soortgelijke frequentie na éénmalige of meervoudige doseringen.

Patiënten met chronisch hartfalen: éénmalige Elamipretide dosering tot 1 mg/kg intraveneus toegediend gedurende 4 uur, werd veilig en goed verdragen door 24 patiënten met een stabiel chronisch hartfalen in een fase I studie. Er werden geen overlijdens of SAE\*s geregistreerd. Een totaal van 4 TEAE\*s werden gemeld bij 3 patiënten behandeld met Elamipretide: verslechtering van nierfalen, kortademigheid, hartkloppingen en lage hemoglobine. Deze gebeurtenissen werden door de onderzoeker beoordeeld als mild tot matig ernstig en niet gerelateerd aan het te bestuderen geneesmiddel.

Patiënten met een eerste anterior ST-segment verhoogd myocardinfarct (STEMI) die een primaire PCI ondergaan voor een proximale of mild linker anterior afdalende (LAD) slagader occlusie: 297 proefpersonen ontvingen Elamipretide of placebo (1:1 randomisatie) toegediend aan een snelheid van 0,05 mg / kg / uur gedurende 1uur. Studiemedicatie werd toegediend gedurende \* 15minuten, maar < 60 minuten voor PCI en 1 uur na reperfusie. Elamipretide werd veilig en goed verdragen. Er waren geen significante verschillen in aritmieën, overlijdens, SAE\*s, TEAEs of in het voorkomen van hyponatremia tussen de patienten behandeld met Elamipretide en de controles.

Er waren 3 sterfgevallen (1 met hartaanval op dag 18, 1 geval door shock vanwege coronaire dissectie gedurende angioplasty en 1 toevallig overlijden op dag 7) in de elamipretide-behandelende patienten; en 1 overlijden (multi-orgaanfalen op dag 13) in de placebo-behandelende patienten binnen de eerste 30 dagen na STEMI.

Er werden tot nu toe geen zwangerschappen, blootstellingen tijdens borstvoeding, overdoses, misbruik of verkeerdelijk gebruik van de medicatie, noch medicatiefouten gemeld tijdens het Elamipretide klinisch programma.

#### 4.2.3 Conclusies

Samenvattend, gebaseerd op de klinische en niet-klinische onderzoeksgegevens, worden aanvaardbare veiligheidsrisico\*s verwacht voor de voorgestelde huidige studie. Vandaar het voordeel: de risico- verhouding van deze studie wordt beschouwd als gunstig.

## Contactpersonen

### Publiek

Stealth BioTherapeutics Inc.

Grove Street 275  
Newton MA02466  
US

### Wetenschappelijk

Stealth BioTherapeutics Inc.

Grove Street 275  
Newton MA02466  
US

## 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. Is bereid en in staat een ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming (informed consent form, ICF) te geven voorafgaand aan deelname aan gelijk welke onderzoeksgelateerde procedures
2. Leeftijd  $\geq 18$  jaar
3. Een voorgeschiedenis van chronisch hartfalen gedurende minstens 1 maand
4. Behandeld met  $\geq 40$  mg/dag furosemide of bumetanide  $\geq 1$  mg/dag of torasemide  $\geq 10$  mg/dag gedurende minstens 1 maand
5. Observatie/opname en behandeling in een ziekenhuis voor  $\geq 72$  uur en primaire reden voor opname is hartfalen met aanhoudende congestie naar oordeel van de onderzoeker (d.w.z. minstens  $+2$  pitting oedeem en/of een geschatte gewichtstoename van 8 kg ten opzichte van de baseline gedurende de voorbije 4 weken) die intraveneuze behandeling met lisdiuretica vereist
6. In staat gewogen te worden
7. Voldoende ernstig oedeem om behandeling met een intraveneuze infusie van furosemide aan 10 mg/uur gedurende minstens 48 uur te rechtvaardigen  
Let op: de dosis moet aangepast worden indien aangegeven door de klinische situatie en moet aangepast worden aan de noden van de patiënt.
8. Systolische bloeddruk  $\geq 90$  mmHg en beschouwd als hemodynamisch stabiel, naar oordeel van de onderzoeker
9. Voorgeschiedenis van linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF)  $\geq 40\%$  bevestigd in de voorbije 18 maanden
10. NT-proBNP  $>1500$  pg/ml of BNP  $>500$  pg/ml
11. Een eGFR van  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> aan de hand van de MDRD-onderzoeksvergelijking:  $eGFR \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203} \times (0,742 \text{ indien vrouw}) \times (1,212 \text{ indien Amerikaan van Afrikaanse origine})$
12. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten instemmen met het gebruik van 1 van de volgende anticonceptiemethoden vanaf de datum waarop ze het ICF ondertekenen tot twee maand na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:
  - a. Onthouding, wanneer dit in lijn is met de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. De proefpersoon stemt in met het gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode indien hij/zij seksueel actief zou worden
  - b. Onderhouden van een relatie met een mannelijke partner die operatief gesteriliseerd is via vasectomie (de vasectomieprocedure moet minstens 60 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek zijn uitgevoerd of bevestigd via sperma-analyse)
  - c. Barrièremethode (bijv. condoom of cervixkapje) met zaaddodend schuim/gel/film/crème EN ofwel hormonale anticonceptie (oraal, geïmplant, of injecteerbaar) of spiraaltje

Opmerking: Niet zwanger kunnen worden is gedefinieerd als operatieve sterilisatie (bijv. bilaterale oöforectomie, hysterectomie of tubaligatie) of postmenopausaal zijn (gedefinieerd als permanente stopzetting van menstruatie gedurende minstens 12 opeenvolgende maanden voorafgaand aan het screeningbezoek)

13. Is bereid de onderzoeksvereisten na te leven voor de duur van het onderzoek

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Volledig bedlegerig zijn voor > 2 weken voorafgaand aan opname. Patiënten moeten op een bepaald ogenblik tijdens deze periode minstens in staat zijn geweest om naar het toilet te gaan en terug, en om uit het bed te raken voor maaltijden
2. Gekende intolerantie voor furosemide
3. Acuut coronair syndroom, beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA), coronaire of perifere revascularisatieprocedures, hartklepprocedures, OF gelijk welke belangrijke operatieve procedure binnen de voorbije 6 weken
4. Invasief hartonderzoek en/of behandeling (d.w.z. coronaire angiografie, percutane coronaire interventie [PCI] of operatie) of andere operatieve procedure gepland hebben in de komende 4 weken
5. Gebruik van intraveneus radiografisch contrastmiddel binnen de 72 uur voorafgaand aan de screening of gepland gebruik tijdens het onderzoek
6. Ernstige, naar mening van de onderzoeker, niet gecorrigeerde hartklepziekte of erfelijke hartziekte als de oorzaak voor hartdecompensatie
7. Acute mechanische oorzaak van gedecompenseerd hartfalen, zoals papillaire spierbreuk
8. Obstructieve of infiltratieve cardiomyopathie (bijv. amyloïde, sarcoïde, enz.), vermeende acute myocarditis of hartfalen in verband met een niet behandelde metabole conditie (bijv. hemachromatose)
9. Hartblok van tweede of derde graad, tenzij de proefpersoon een ventriculaire pacemaker heeft
10. Atriumfibrillatie/flutter met aangehouden ventriculaire response van > 130 spm
11. Plaatsing van een ventriculair hersynchronisatietoestel in de voorbije 6 weken
12. Behandeling of geplande behandeling met intraveneuze inotropische middelen, behalve digoxine, gelijk wanneer tijdens deze opname in het onderzoek
13. Ontvangst van intraveneuze vasodilatorbehandeling \* 6 uur voorafgaand aan randomisatie
14. De aanwezigheid van gelijk welk toestel voor mechanische hulp of op een wachtlijst staan voor of met een voorgeschiedenis van een harttransplantatie
15. Vermeende systemische infectie of longontsteking en/of de nood voor antibiotische behandeling tussen de opname en het ogenblik van toestemming. Patiënten die antibiotica gegeven werden zonder duidelijke rechtvaardiging, kunnen opgenomen worden zolang als het gepast is om de antibiotica stop te zetten
16. Ernstige ademhalingsziekte of geanticipeerde nood voor mechanische ademhalingsondersteuning (d.w.z. mechanische ventilatie)
17. Anurisch in de voorbije 24 uur
18. Hemoglobine <9 g/dl bij de screening of geplande bloedtransfusies in de komende 30

dagen

19. Serumkalium >5,5 mEq/l
  20. Gemarkeerde proteïnurie die nefrotisch syndroom suggereert
  21. Geschatte GFR (eGFR) als per MDRD vergelijking < 30 ml/min
  22. Serumalbumine van <2,8 g/dl
  23. Verhoging >5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) in leverenzymen (alanine-aminotransferase [ALT] en/of aspartaataminotransferase [AST])
  24. Totaal bilirubine >2,0 maal ULN met afwezigheid van het syndroom van Gilbert
  25. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B- of C-virus, of diagnose van immunodeficiëntie
  26. Gekend actief geneesmiddel- of alcoholmisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan het screeningbezoek, naar oordeel van de onderzoeker (d.w.z. 15 of meer glazen per week voor mannen of 8 of meer voor vrouwen)
  27. Krijgt momenteel behandeling met chemotherapeutische middelen of immunosuppressiva, of heeft eerdere radiotherapie op de borst gekregen
  28. Huidige of geplande ultrafiltratie, paracentese, hemofiltratie of dialyse
  29. Op dit moment behandeld worden met gelijk welk intraveneuze steroïde of > 5 mg oraal prednison (of equivalent)
  30. Ontvingen stamcel- of gentherapie of huidige experimentele therapeutische hulpmiddelen
  31. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel product in de 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek
  32. Gelijk welke significante acute of chronische medische of psychiatrische ziekte of sociale situatie die, naar oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van een proefpersoon in het gedrang zou kunnen brengen, het vermogen van de proefpersoon om het onderzoek en de follow-upperiode te voltooien zou kunnen beperken, en/of de doelstellingen van het onderzoek in het gedrang zou kunnen brengen
  33. Vrouwen die zwanger zijn, van plan zijn om zwanger te worden, of die borstvoeding geven
  34. Momenteel een behandeling krijgen met therapeutische dosissen van gelijk welke van de nieuwe of rechtstreekse orale antistollingsmiddelen (vitamine K-antagonisten zijn toegelaten)
  35. Momenteel een behandeling krijgen met sacubitril (Entresto\*)
- Opmerking: Dit is omdat er momenteel een gebrek aan beschikbare interactiegegevens is.
36. Overgevoeligheid aan elamipretide of één van zijn hulpstoffen

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| Toewijzing: | Gerandomiseerd         |
| Blindering: | Dubbelblind            |
| Controle:   | Placebo                |
| Doel:       | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 05-01-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 40                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 25-07-2016                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 27-10-2016                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 25-01-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 14-02-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 21-07-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Datum:              | 15-09-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 19-10-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 28-11-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## 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  | EUCTR2016-000126-19-NL |
| CCMO     | NL57646.042.16         |