

Een open-label fase 2a-studie met een enkele groep van de veiligheid en werkzaamheid van rVA576 bij volwassen patiënten met milde tot matige parapemphigus

Gepubliceerd: 24-01-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling: De veiligheid van rVA576 beoordelen bij volwassen patiënten met milde tot matige parapemphigus. Secundaire doelstellingen: Om de werkzaamheid van rVA576 en het effect ervan op de kwaliteit van leven van rVA576 te beoordelen bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Huid- en onderhuidaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46614

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AK801

Aandoening

- Huid- en onderhuidaandoeningen

Synoniemen aandoening

autoimmuun huidziekte met blaren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Akari Therapeutics Plc

Overige ondersteuning: AKARI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blaren, huidziekten, parapemphigus, rVA576

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage deelnemers dat graad 3, 4 en 5 bijwerkingen meldt, die gerelateerd / mogelijk gerelateerd zijn aan rVA576 tijdens de behandelingsperiode.

De Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.03) zullen worden gebruikt om bijwerkingen door de onderzoeker te beoordelen. Bij elk studiebezoek worden deelnemers ondervraagd over de bijwerkingen die ze hebben ondervonden sinds het laatste studiebezoek.

Secundaire uitkomstmaten

- * Gemiddelde absolute verandering in BPDAL-activiteitsscores tussen baseline (dag 1) en dag 42.
- * Percentage patiënten met een BPDAL-activiteitsscore daalt met 4 of meer punten tussen baseline (dag 1) en dag 42.
- * Percentage patiënten met een BPDAL-activiteitsscore stijgt met 3 of meer punten tussen baseline (dag 1) en dag 42.
- * Gemiddelde absolute verandering in BPDAL-pruritusindex tussen dag 1 (basislijn) en dag 42
- * Gemiddelde verandering in de kwaliteitindex van de dermatologie (DLQI) tussen

baseline (dag 1) en dag 42

* Gemiddelde verandering in behandeling van Auto-immune Bullous Disease

kwaliteit van leven (TABQOL) tussen baseline (dag 1) en dag 42

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bulleus pemphigoïd (BP) is de meest voorkomende auto-immuun blaarziekte in West-Europa.

BP is een ernstige aandoening met een hoog bijbehorend ziekte- en sterftecijfer. Patiënten hebben veel te lijden van gespannen blaren, bloedblaren, huiderosie, hevige jeuk en pijn. De ziekte komt vooral voor bij ouderen (>65 jaar).

Onbehandeld kan BP voor een deel van de patiënten een ziekte zijn die vanzelf geneest waarbij perioden van spontane remissie en exacerbaties elkaar afwisselen. Bij de meeste patiënten die worden behandeld, verdwijnt BP binnen 1,5-5 jaar, maar de ziekte kan terugkeren als de medicatie wordt stopgezet.

Patiënten worden vaak in het ziekenhuis opgenomen voor de eerste behandeling. Schattingen van opnamepercentages lopen uiteen, maar zijn over het algemeen hoog, wat een beeld geeft van de grote ziektelast en kosten voor het gezondheidszorgstelsel, de patiënten en hun familieleden/verzorgenden. De ernst van de symptomen en laesies van paraemphigus maken behandeling met corticosteroïden onontbeerlijk, en regelmatig ziekenhuisbezoek is nodig voor dosisaanpassingen.

Tijdens de actieve fase gaat de ziekte gepaard met aanmerkelijke morbiditeit en een sterftecijfer dat tweemaal zo hoog is als dat van de algemene oudere bevolking. Oudere leeftijd bij aanvang van de ziekte en een zwakke algehele conditie zijn factoren voor een slechte prognose.

Veel verkrijgbare behandelingen gaan gepaard met toxiciteit en worden soms slecht verdragen door patiënten met BP. De sterfte in het eerste jaar is aanmerkelijk hoger bij patiënten die worden behandeld met hoge doseringen systemische corticosteroïden (prednisolon equivalent >40 mg per dag).

De behandeling zou gericht moeten zijn op beheersing van de symptomen met minimale bijwerkingen waar mogelijk. De mogelijkheden zijn ruwweg in te delen in ontstekingsremmers, immunosuppressiva of immunomodulatoren, en procedures

die gericht zijn op verwijdering van circulerende pathogene antilichamen en ontstekingsmediatoren.

Corticosteroïden zijn de meest gebruikte ontstekingsremmers voor de behandeling van BP. Ze worden systemisch toegediend, zoals prednisolon, of als zeer krachtige steroïden op het lichaam aangebracht, zoals clobetasol. Ook ontstekingsremmende antibiotica zoals tetracyclines worden gebruikt. Langdurig gebruik gaat gepaard met meerdere bijwerkingen zoals ernstige huidatrofie, osteoporose, diabetes, glaucoom, cataractvorming, gewichtstoename en psychische stoornissen.

Azathioprine en methotrexaat worden nog altijd veel gebruikt bij BP. Intraveneuze immunoglobulinen zijn gebruikt als immunomodulerende middelen bij BP en andere auto-immuun blaarziekten.

De keuze voor een bepaalde behandeling hangt samen met de individuele omstandigheden van de patiënt, met name de ernst van de BP en aanwezigheid van comorbiditeiten. Al deze behandelopties zijn beperkt toepasbaar om redenen die te maken hebben met werkzaamheid, veiligheid of beide. Er bestaat dus behoefte aan een veilige en effectieve behandeling voor patiënten met paraemphigus

In een systematische Cochrane review werd de behandeling van BP onder de loep genomen, waarbij aandacht werd geschonken aan het gebrekkige bewijsmateriaal voor de huidige behandelparadigma's, de on vervulde behoefte en de noodzaak van betere evidence-based therapieën.

Het sterftecijfer onder behandelde patiënten ligt naar schatting tussen 20% en 40% in een jaar. Men denkt dat behandeling met corticosteroïden bijdraagt aan het hoge sterftecijfer in deze kwetsbare oudere populatie. Dit komt, althans gedeeltelijk, door de aanmerkelijke bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van steroïden, zoals hypertensie, diabetes, infecties en osteoporose. Het kan lastig zijn deze aandoeningen goed onder controle te krijgen en behandeling ervan brengt een aanzienlijke last met zich mee. Daarom is het vermijden van systemische corticosteroïden bij deze kwetsbare groep patiënten zeer wenselijk en is er behoefte aan een veiliger, en effectiever, evidence-based alternatief.

Zoals we gezien hebben in het recente onderzoek BLISTER zijn er nu aanwijzingen dat tetracyclines effectief zouden kunnen zijn voor de behandeling van BP. Tetracyclines zijn eenvoudig verkrijgbare breed spectrum-antibiotica die ook andere ontstekingsremmende niet-antibiotische eigenschappen hebben. In dit onderzoek was mometason toegestaan als steroïdale achtergrondmedicatie in doses van maximaal 30 gram week

In dit vroege proof of concept-onderzoek wordt getracht een inschatting te maken van de veiligheid en effectiviteit van rVA576 als remmer van complement C5 en LTB4 voor de behandeling van patiënten met lichte tot matige paraemphigus.

Wat betreft het richting geven aan evidence-based behandeling van paraemphigus was het ontbreken van een gestandaardiseerd, gevalideerd scoresysteem voor de aandoening als een belangrijk obstakel. Dit heeft geleid tot problemen rond het uitwisselen van bewijzen tussen diverse instellingen op het vlak van therapeutische pogingen omdat er geen algemeen aanvaarde definities bestonden voor de klinische evaluatie van patiënten met BP.

Er waren gemeenschappelijke termen en eindpunten voor BP nodig zodat deskundigen mate, activiteit, ernst en therapeutische respons accuraat zouden kunnen meten en beoordelen, en daarmee klinische onderzoeken zouden kunnen faciliteren en bevorderen.

De onlangs gepubliceerde aanbevelingen van de International Pemphigoid Committee zijn het resultaat van 2 jaar gezamenlijke inspanningen om voor iedereen aanvaarbare gemeenschappelijke definities voor BP op te stellen en tot een scoresysteem voor de ziekte te komen, de zogeheten BP Disease Area Index. (BPDAI)

Omdat dit systeem nog nieuw is, zijn er niet genoeg gegevens over de te gebruiken scheidslijnen tussen lichte, matige en ernstige ziekte. Ook zullen de verschillende definities van respons en remissie zich in de loop van de tijd moeten ontwikkelen.

Het is de bedoeling in het onderhavige onderzoek gebruik te maken van BPDAI voor identificatie van patiënten met lichte tot matige BP. Om ernstige paraemphigus uit te sluiten is een BPDAI-grens van 56 gebruikt op grond van onderzoek van Levy-Sitbon et al.

Een daling van 4 punten in BPDAI als een minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference, MCID) voor verbetering en een stijging van 3 punten als een MCID voor verergering van de ziekte. We zullen deze maten gebruiken voor de beoordelingen in dit onderzoek.

Na overleg met deskundigen in het veld is gekozen voor een BPDAI-score van 10 als minimaal deelnamecriterium.

Omdat er sprake is van een kortdurend onderzoek, een enkelarmig onderzoek en een eerste onderzoek naar rVA576 voor paraemphigus, zal verandering ten opzichte van de uitgangswaarde worden gebruikt als criterium voor effectiviteit.

Dit onderzoek zal niet alleen de opdrachtgevers helpen bij het ontwerpen van verdere klinische onderzoeken met BP indien van toepassing, maar het zal ook belangrijke gegevens opleveren ter bevordering van het gebruik van BPDAI bij de behandeling van BP voor deskundigen en andere onderzoekers.

De BPDAI telt 2 scores: totale BPDAI-activiteit en totale BPDAI-schade. De score voor totale BPDAI-activiteit is de rekenkundige som van de 3 onderdelen * huidblaren/-erosie, urticaria/erytheem en slijmvliesblaren/-erosie.

De score voor totale BPDAI-schade is de rekenkundige som van alle items die per gebied worden beoordeeld op schade veroorzaakt door kenmerken met een meer blijvend karakter zoals post-inflammatoire hyperpigmentatie, littekenvorming en

dergelijke. BPDAl kwantificeert op aantal laesies en drempels voor omvang. Laesies worden beoordeeld op grond van de aangetaste gebieden. BPDAl kent extra gewicht toe aan huidgebieden die meestal door BP worden aangetast, zoals de ledematen, en minder gewicht aan schedel en gezicht, teneinde de klinische respons bij BP beter te kunnen differentiëren.

De sco

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: De veiligheid van rVA576 beoordelen bij volwassen patiënten met milde tot matige parapemphigus.

Secundaire doelstellingen: Om de werkzaamheid van rVA576 en het effect ervan op de kwaliteit van leven van rVA576 te beoordelen bij volwassenen met lichte tot matige paraemphigus.

Onderzoeksopzet

Open-label studie met een enkele groep.

Patiënten met parapemphigus worden behandeld met een rVA576-regime van 30 mg eenmaal per dag gedurende 6 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Open-label studie met een arm. Paraemphigus patiënten worden behandeld met 30 mg rVA576 een keer per dag voor 6 weken.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel de ervaring met rVA576 in de klinische setting tot op heden beperkt is, kunnen de klinische implicaties van remming van complement C5 worden afgeleid uit een combinatie van genetische en epidemiologische studies, dierstudies en ervaringen met eculizumab (Soliris®). Deficiëntie van complement C5 bij mensen is een zeldzame erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door diverse genetische defecten waaronder mutaties in de C5-exons. Mensen met de aandoening hebben een predispositie voor gramnegatieve infecties, in het bijzonder meningokokkenmeningitis [Densen, 1989].

RVA576 is tot op heden (2 november 2017) toegediend aan ongeveer 42 proefpersonen, 32 gezonde vrijwilligers en 10 patiënten. Bij deze mensen werd rVA576 over het algemeen goed verdragen.

In het onderzoek met enkelvoudige oplopende doses (VA576) werd het geneesmiddel goed verdragen; er waren geen ernstige of hevige bijwerkingen en slechts lichte reacties op de injectieplaats. Er werden in totaal 3 bijwerkingen gemeld bij 2 van de 16 gezonde vrijwilligers die het actieve geneesmiddel kregen en bij 1 van 8 proefpersonen die placebo kregen. Er was geen dosisrelatie, drie van de

vier bijwerkingen traden op bij de laagste dosis en één in de derde van vier dosisstappen. De bijwerkingen, die licht waren en spontaan genazen, waren licht gevoel in het hoofd (1), symptomen van verkoudheid (1), pijn in de arm van de injectieplaats (1) en het niet kunnen verdragen van fel licht (1).

Een proefpersoon in cohort 1 die 3 doses rVA576 en 4 doses ciprofloxacin kreeg in het fase 1b-onderzoek met meerdere doseringen (AK577) had aanmerkelijk verhoogde concentraties creatininekinase (CK) en serummyoglobine op dag 2. De proefpersoon was klinisch stabiel en troponine was negatief. De hoofdonderzoeker besloot de behandeling met rVA576 en ciprofloxacin te staken en de proefpersoon uit het onderzoek te halen. De verhoogde CK- en myoglobinespiegels veroorzaakten geen symptomen bij de proefpersoon. De CK-spiegel was op dag 6 aanmerkelijk gedaald en op dag 28 weer teruggekeerd naar de normale waarde. De onderzoeker was van mening dat deze bijwerking verband hield met de toediening van ciprofloxacin omdat dit een bekende maar zeldzame bijwerking van het geneesmiddel is. Hij dacht niet dat er verband was met rVA576. Cohort 4 (met slechts 4 actieve proefpersonen) ontving dezelfde ablatieve dosis als cohort 1, 2 en 3 en een onderhoudsdosis van 22,5 mg eenmaal daags gedurende 19 dagen. De proefpersonen in cohort 4 werden gevolgd gedurende een 7-daagse herstelperiode van dag 21 t/m 28.

In het nog lopende fase II-onderzoek met PNH-patiënten (AK579) hebben vijf proefpersonen het onderzoek voltooid en zij hadden allen bijwerkingen die verband hielden met de behandeling. De meeste behandelingsgerelateerde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats (goed voor 92% van alle bijwerkingen). Huiduitslag werd waargenomen bij één patiënt en hypofosfatemie, hypoproteïnemie bij een andere patiënt op twee afzonderlijke momenten naast verergering van artrose. Een andere patiënt had hoofdpijn en pijn in de bovenbuik.

In een retrospectieve evaluatie van PNH-patiënten die langdurig waren behandeld met eculizumab (Soliris®), kregen 2 van de 96 patiënten meningokokkenmeningitis. Proefpersonen die op dit moment eculizumab krijgen wordt langdurige profylaxe tegen *Neisseria meningitidis* geadviseerd in de vorm van ofwel actieve immunisatie ofwel langdurig antibioticagebruik of beide [Dmytrijuk et al, 2008]. In dit onderzoek zullen maatregelen tegen meningokokken in individuele gevallen op advies van de onderzoekers en in overeenstemming met de plaatselijke praktijk worden genomen. Bij toxicologische studies van beperkte duur met zowel eculizumab (Soliris®) als rVA576 werden geen bijwerkingen of bevindingen gemeld die toe te schrijven waren aan C5-remming, maar onderzoekers wordt geadviseerd alert te blijven op mogelijke infecties, ook bij proefpersonen die immunisatie tegen meningokokken hebben gehad.

Er zijn GLP-onderzoeken met dagelijkse d.w.z. herhaalde doses met muizen (1, 3 en 6 maanden) en cynomolgusapen (1 maand) uitgevoerd en voltooid. In de muizenstudie van 3 maanden (hooggedoseerde groep 5mg/kg) werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen gevonden anders dan een toename in de incidentie en ernst van microscopische tekenen van ontsteking aan de hand van

histopathologie op de plaats van de injectie (scapula-gebied alleen bij muizen) die werden beschouwd als gerelateerd aan rVA576. In de muizenstudie van 6 maanden (hoge dosis 6,5 mg/kg) werd de NOAEL vastgesteld, maar histopathologisch werden er wel inflammatoire veranderingen waargenomen op de toedieningsplek. Er werd geringe immunostimulatie in de lokale lymfeklieren bij beide geslachten waargenomen bij 6,5 mg/kg en in de milt van mannetjes. Omdat rVA576 een xenoloog eiwit is (afkomstig van een eiwit uit tekenspeeksel) bestaat de mogelijkheid dat langdurig gebruik ervan gepaard kan gaan met de vorming van antistoffen die het effect van het geneesmiddel zouden kunnen neutraliseren of ongewenste effecten zouden kunnen veroorzaken. Met de immunogeniciteitsstudie met muizen en de hierboven beschreven 58-daagse dosering van het 4 jaar oude kind en de lopende behandeling van de Nederlandse PNH-patiënt die resistent is tegen eculizumab (Soliris®) en gegevens van 6 maanden en langer van de 4 PNH-patiënten die het fase II-onderzoek (AK579) hebben voltooid, is dit risico enigszins weggenomen. Langdurig gebruik van xenologe eiwitten wordt ook ondersteund door ervaringen met andere therapeutische moleculen afkomstig van parasieten zoals het uit bloedzuigers afkomstige antistollingsmiddel lepirudine.

Het potentieel van rVA576 om fototoxiciteit te induceren is op dit moment onbekend. Daarom dienen patiënten die rVA576 krijgen, te worden geadviseerd overmatige blootstelling aan zonlicht of uv-licht (bijvoorbeeld zonnebanken) te vermijden voor de duur van het onderzoek en gedurende vijf halfwaardetijden na de laatste toediening van rVA576 (6 uur).

Contactpersonen

Publiek

Akari Therapeutics Plc

Wimpole Street 75-76
London W1G 9RT
GB

Wetenschappelijk

Akari Therapeutics Plc

Wimpole Street 75-76
London W1G 9RT
GB

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)

Inclusiecriteria:

1. Volwassen mannelijke of vrouwelijke patiënten *18 jaar oud
 2. Patiënten met nieuw optredende milde tot matige cutane parapemphigus die momenteel geen systemische behandeling met corticosteroïden of immunomodulatoren ondergaan. (Patiënten die topische corticosteroïden nemen, stoppen met het gebruik ervan op of vóór Dag 1)
 3. BPDAl- globale score van 10-56 bij screening (* 10 maar <56)
 4. Patiënten met een terugval van milde of matige parapemphigus komen in aanmerking als hun ziekte latent was zonder een systemische behandeling gedurende ten minste 2 maanden vóór de huidige terugval.
 5. Cutane parapemphigus volgens de standaard diagnostische criteria:
 - a. Klinische presentatie (cutane blaren en/of jeukende dermatose), EN
 - b. Studies met directe immunofluorescentie (DIF) uitgevoerd op perilesionele huid die op ongeveer 1 cm afstand van een verse blaas, erosie of papule werd weggenomen vertoonden een lineaire (n-gekartelde) afzetting van IgG en/of C3 langs de zone van de epidermale basale membraan, EN/OF
- Studies met indirecte immunofluorescentie (IIF) uitgevoerd met patiëntserum op 1,0 M NaCl zoutgespleten huid vertoonden IgG langs de bovenkant van de blaas.
6. Karnofsky-prestatiestatus > 60%
 7. Adequate hart-, nier-, lever-, neurologische en psychiatrische functie zoals bepaald door de onderzoeker en aangegeven door laboratoriumtests bij de screening, metingen van vitale functies, ecg-registratie en de resultaten van een lichamelijk onderzoek.
 8. Vrouwen die vruchtbaar zijn moeten ermee instemmen gedurende de studie consequent effectieve anticonceptie te gebruiken en moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij de screening en een negatieve urinezwangerschapstest volgens het bezoekschema. Vrouwen worden als post-menopauzaal en niet vruchtbaar beschouwd als ze

12 maanden amenorroe hebben gehad of ten minste zes weken tevoren een chirurgische bilaterale oöforectomie (met of zonder hysterectomie) of een afbinding van de eileiders hebben ondergaan.

9. Mannen met een vruchtbare partner moeten ermee instemmen consequent effectieve anticonceptie te gebruiken OF een vasectomie hebben ondergaan.

10. Bereid en in staat zijn om het programma van onderzoeksbezoeken en andere protocolvereisten na te leven, waaronder zelfinjectie.

11. Bereid en in staat zijn om vrijwillig geïnformeerde toestemming te geven.

12. Bereid zijn om te worden ingeënt tegen meningokok en antibiotische profylaxe overeenkomstig de geldende richtlijnen en de lokale standaardzorg van de hoofdonderzoeker in het proefcentrum.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

Exclusie criteria parapemphigus

1. Patiënten met ernstige parapemphigus. Ernstige ziekte gedefinieerd als globale BPDAI * 56.

2. Patiënten met refractaire parapemphigus. Refractaire parapemphigus kan worden gedefinieerd als het uitblijven of verlies van een respons op maximale topische of orale steroïden.

3. Mogelijk medicatie geïnduceerde BP.

4. Gelijktijdige huidaandoeningen die een fysieke beoordeling van parapemphigus voorkomen.

Exclusie criteria gerelateerd aan rVA576 en mometasone

5. Deelname aan een klinische studie van een onderzoeksmiddel 6 weken vóór of na screening.

6. Bekende overgevoeligheid [aan te vinken] of voor rVA576 en zijn hulpstoffen.

7. Patiënten met parapemphigus die een behandeling met systemische corticosteroïden of systemische immunomodulatoren ondergaan (waaronder azathioprine, dapsone, rituximab, enz.).

8. Behandeling met biologische middelen (bijv. etanercept, adalimumab, ustekinumab, infliximab, intraveneus immunoglobuline (IVIG) en rituximab of andere anti-CD20-therapieën) binnen 5 halfwaardetijden van de geneesmiddelen voorafgaand aan screening.

9. Bekende overgevoeligheid voor mometasone furoate of voor andere corticosteroïden of voor een hulpstof in mometasone furoate

10. rVA576 of andere erkende systemische geneesmiddelen voor de behandeling van een huidige aanval van parapemphigus ontvangen voorafgaand aan inschrijving in de studie. Voorafgaande topische behandeling met corticosteroïden is toegestaan. Deze moet worden stopgezet en er moet met de studiegeneesmiddelen worden gestart op dag 1

Algemene exclusiecriteria

11. Patiënten met ernstige medische of chirurgische aandoeningen bij de screening op dag 1 waaronder, maar niet beperkt tot, aandoeningen van het hart, de luchtwegen, de nieren, de lever, de longen of de hersenen en hematologische, gastrointestinale, endocriene,

neurologische en psychiatrische aandoeningen of een andere ernstige of acute medische aandoening die het risico in verband met de studiedeelname/-behandeling zou kunnen vergroten of zou kunnen interfereren met de interpretatie van de studieresultaten en die, volgens de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inschrijving in de studie.

12. De aanwezigheid van een maligniteit [die momenteel of in de afgelopen 5 jaar een actieve behandeling heeft ondergaan] behalve bij patiënten bij wie een ongecompliceerd basaalcelcarcinoom of cutaan plaveiselcelcarcinoom werd verwijderd en die zouden kunnen deelnemen aan de studie.

13. Aangeboren of verworven immunodeficiëntie (bijv. gewone variabele immunodeficiëntie, orgaantransplantatie).

14. Klinisch significante metingen van de vitale functies of ecg-resultaten, zoals bepaald door de onderzoeker.

15. Klinisch significante abnormale resultaten van een laboratoriumtest waaronder maar niet beperkt tot:

* Hemoglobinewaarde $< 10,0$ g/dl

* Witte bloedcellentelling $< 3 \times 10^3/\mu\text{l}$

* Rode bloedcellentelling $< 0,5 \times 10^3/\mu\text{l}$

* Bloedplaatjestelling $< 100 \times 10^9 /\text{l}$ of $> 1200 \times 10^9/\text{l}$

* Alanine-aminotransferase (ALAT) of aspartaat-aminotransferase (ASAT) > 3 keer de bovenlimiet van normaal (ULN)

* Alkalische fosfatase $> 3 \times \text{ULN}$

* Serumcreatinine (S.Cr) $> 2 \times \text{ULN}$

16. Een actieve of recente geschiedenis van klinisch significante infectie binnen 1 maand na de screening.

17. Zwanger of geeft borstvoeding of plant zwanger te worden tijdens de studie.

18. Bewijs van een actieve ziekte van een infectie met hepatitis B (HBsAg-positief of HBcAg-positief), hepatitis C (positief voor HCV-antilichamen) of CMV (IgM-positief) of het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) (positief voor HIV1/2-antilichamen)

19. Actief misbruik van alcohol of drugs.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 11-07-2018
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: rVA576
Generieke naam: NvT

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-09-2020
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	EUCTR2017-002836-18-NL
CCMO	NL63900.042.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	29-04-2020
Datum resultaten gemeld:	19-01-2021
Totaal aantal deelnemers:	2

Datum eerste publicatie onderzoek
14-12-2020