

# Meervoudig dosering studie om aan te tonen de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en effectiviteit van intraveneus toegediend ANXV (een recombinant humaan Annexine A5) aan patiënten met matig tot ernstige COVID-19; De CO-ANNEXIN studie.

Gepubliceerd: 10-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

PrimairEvaluatie van de potentiële effectiviteit, veiligheid, en tolerantie van intraveneus toegediend ANXV, in opklimmende doses, en twee verschillende doseringsschema's, in patiënten met bewezen matig tot ernstige COVID-19SecundairBepalen van...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten       |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51226

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De CO-ANNEXIN STUDIE

### Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Virale infectieziekten
- Longvaataandoeningen

### Synoniemen aandoening

COVID-19 longontsteking; SARS-COV-2 infectie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

**Overige ondersteuning:** 175.000,Annexin Pharmaceuticals AB

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ANNEXIN A5, Antistolling, COVID-19, Immuno-trombose

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire studie parameter/eindpunt:

Effectiviteit:

Bepalen van de geactiveerde stollingsfactoren in complex met

anti-trombine voor elke toediening van ANXV, en na 5, 20, 90, 240, en

480 minuten na het einde van elke toediening. Complexen zijn

FXIa:AT;FIXa:AT; en FXa:AT.

Onderzoek van cytokines en het ontstekingsprofiel bij baseline, en 16

en 32 uur na de laatste ANXV toediening. (CRP, IFN-gamma, TNF-alfa,IL-

1-beta, IL-6,IL-10, en IL-18)

Onderzoek coagulatie profiel tijdens baseline, en na 16, en 32 uur na

eerste toediening van ANXV. Eindpunten: D-Dimeer (fibrine equivalente eenheid)

, aPTT (seconde), fibrinogeen (g/l), INR.

Meting baseline complement C5a , en 16 en 32 uur na eerste ANXV

toediening.

Meting aanwezigheid vrije histonen in plasma.

28-dagen mortaliteit (alle oorzaken).

Patiënt vrij van kortademigheid (ademhalingsfrequentie  $<20$ /minuut) en zonder O<sub>2</sub> toediening.

Patiënt zonder koorts. (temp  $<37.5^{\circ}\text{C}$ )

Verandering in ALT en AST tov baseline

Verandering in lymfocyten aantal tov baseline

Verandering in totaal aantal neutrofielen tov baseline.

Frequentie, intensiteit en ernst van de adverse events (AEs):

Infusie reacties na toediening ANXV, inbegrepen hypersensitiviteit of anafylactische reacties.

Klinisch relevante verandering tov baseline in:

Vitale parameters zoals bloeddruk, pols, lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie, pols oximetrie, FiO<sub>2</sub>.

Lichamelijk onderzoek.

Veiligheid laboratorium bepalingen Safety laboratory parameters

Anti-Drug Antistof (antistof tegen het test geneesmiddel)

Electrocardiogram (ECG)

Beeldvorming (op klinische indicatie, zoals bij verdenking op trombo-embolisch incident.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Farmaco-kinetische parameters:

Oppervlak onder de curve vs tijdscurve van tijdstip 0, ge-extrapoleerd

naar oneindigheid. Area under the plasma concentration vs time curve from time zero extrapolated to infinity (AUC<sub>inf</sub>)

Oppervlak onder de curve van tijdstip 0 tot tijdstip van laatste quantificeerbare hoeveelheid geneesmiddel of derivaat.

Waargenomen maximale concentratie (C<sub>max</sub>).

Tijd tot C<sub>max</sub>. (T<sub>max</sub>).

Terminale helling van een semi-logaritmische concentratie-tijds curve.

(\*z)

Terminale halfwaarde tijd (T\*)

Klaring (CL)

Verdelingsvolume (V<sub>z</sub>)

Dosis proportionaliteit na een enkelvoudige dosis , gebaseerd op AUC en C<sub>max</sub>.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Gedurende de laatste 14 maanden zijn meer dan 3,0 personen overleden aan de gevolgen van CVOVID-19, een nieuwe klinische entiteit veroorzaakt door ernstig ARDS ten gevolge van infectie door het SARS-CoV-2 virus. Er is nog geen specifieke antivirale behandeling beschikbaar. Wij toonden recent aan dat het aangeboren immuunsysteem en de stollingscascade oorzakelijk betrokken is bij ernstig COVID-19, hiermee het hoge risico op trombose en vaatwandbeschadiging verklarend. Het bleek dat de interactie tussen geactiveerde neutrofielen en de stollingscascade, ook wel immuno-trombose genaamd, dit proces ongunstig beïnvloedt en versterkt. Recent is het "Gevaar geassocieerd moleculaire patroon" fosfatidylserine (PS, engelse term voor dit patroon is DAMP) gelieerd aan dit pathogene mechanisme in COVID-19. Hiermee is PS een interessant aangrijpingspunt voor therapie in COVID-19. Annexine A5 is een humaan anticoagulant eiwit dat ontdekt is aan de Universiteit Maastricht.

ANXV is het recombinante Annexine A5 dat momenteel in ontwikkeling is voor geneesmiddel in immuno-trombotische vaataandoeningen, en hiermee in potentie veelbelovend in COVID-19. ANXV onderdrukt de katalytische activiteit van PS. PS wordt tot expressie gebracht door geactiveerde en beschadigde cellen, en als DAMP activeert dit ontsteking en stollingsneiging. ANXV bindt met hoge affiniteit aan PS en remt dus hiermee deze immunologie-trombotische cascade. Onze hypothese is dat intraveneus ANXV toegediend aan matig tot ernstig zieke COVID-19 pneumonie patiënten verdere klinische achteruitgang zal remmen en de noodzaak tot invasieve beademing zal verminderen, en hiermee de prognose van deze patiënten gunstig zal beïnvloeden. De bevindingen van deze pilot studie, waarin opgenomen indicatoren van effectiviteit op inflammatie en stolling, kunnen aanleiding zijn voor gerandomiseerde gecontroleerde studies in de nabije toekomst.

## **Doel van het onderzoek**

### **Primair**

Evaluatie van de potentiële effectiviteit, veiligheid, en tolerantie van intraveneus toegediend ANXV, in opklimmende doses, en twee verschillende doseringsschema's, in patiënten met bewezen matig tot ernstige COVID-19

### **Secundair**

Bepalen van het farmacokinetische profiel van intraveneus toegediend ANXV, in opklimmende dosering, en twee verschillende snelheden van toediening, in patiënten met matig tot ernstig COVID-19.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een open-label, optimale standaard behandeling gecontroleerde, niet gerandomiseerde pilot studie, om te evalueren de effectiviteit, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek, van meervoudige intraveneuze toediening van ANXV, in patiënten met matig tot ernstig COVID-19.

De opzet is om 12 patiënten te includeren binnen een periode van maximaal zes maanden.

Werving vindt plaats bij patiënten die zijn opgenomen op de medium- of intensive care van ons academisch verwijscentrum. Potentiële kandidaten voor de studie krijgen op klinische gronden hoge flow nasaal zuurstof toegediend (Optiflow). Indien patiënten geschikt zijn deel te nemen en het PIF hebben getekend, wordt bloed afgenomen om de baseline waarden van de relevante studieparameters te bepalen. Ook worden alle baseline klinische parameters vastgesteld. Alle patiënten krijgen optimale standaard zorg voor COVID-19. Direct na afname van de baseline monsters, wordt ANXV toegediend. In het eerste cohort (n=6) wordt gestart met 1mg ANXV in 60 minuten toegediend. Gedurende 8 uur wordt het effect hiervan onderzocht, met gestandaardiseerde bloedafnames, en beoordelen van klinische veiligheid. Indien deze toediening zonder problemen verloopt wordt na deze 8 uur de tweede

dosering toegediend, 1 mg in 15 minuten. Ook nu wordt het effect onder nauwkeurig toezicht op klinische veiligheid aspecten, en met regelmatige bloedafnames, om de effectiviteit te kunnen meten. Klinische effectiviteit wordt met name bepaald door de eventuele veranderingen in bloeddruk en vooral de zuurstofbehoefte.

Op dag twee wordt met een verdere identieke aanpak eerst 2 mg iv in 60 minuten toegediend, en na 8 uur 2 mg in 15 minuten.

Indien de eerste zes patiënten zonder problemen met betrekking tot veiligheid het protocol hebben doorlopen, zal gestart worden met het tweede cohort van 6 patiënten. In deze groep zal echter op dag 1 eenmalig 4 mg in 60 minuten worden toegediend, gevolgd door 4 mg in 15 minuten.

Als controle wordt gebruik gemaakt van data die gegenereerd zijn/worden in de COVAH biomarker studie. (Annexin and extracellular histon3 are novel biomarkers for the progression of COVID-19. A bridging opportunity towards new treatment strategies. METC 2020-1325). Uit de analyse van dit cohort patiënten met COVID-19 is vastgesteld dat er sprake is van sterk afwijkende stollingsactivatie, met name de zogenaamde contactactivatie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De eerste 6 patiënten krijgen 1 mg ANXV intraveneus in 60 minuten, (t=0), en daarna 1 mg i.v. in 15 minuten (t=8uur), op dag 1. De volgende dag krijgen deze 6 patiënten, indien er geen veiligheidsproblemen waren, 2 mg i.v. in 15 minuten, 8 uur later gevolgd door 2 mg i.v. in 60 minuten. Indien ook dit zonder veiligheids problemen verloopt zal een tweede cohort van 6 patiënten starten met 4 mg ANXV i.v. in 60 minuten, gevolgd door 4 mg i.v. in 15 minuten.

## **Inschatting van belasting en risico**

De huidige studie draagt bij aan de ontwikkeling van een in potentie veelbelovende klasse van geneesmiddelen bij matig tot ernstige COVID-19 pneumonie, waarbij verhoogd risico op stolselvorming en vaatwandschade een kenmerkende en belangrijke uiting van ziekte is, geïnitieerd door de infectie met het SARS-CoV-2 virus.

ANXV is gebaseerd op het cellulaire eiwit Annexine A5, hetgeen bindt aan het "gevaarmolecuul" fosfatidylserine of PS. Deelname aan deze studie, gebaseerd op het bovenbeschreven werkingsmechanisme kan resulteren (en is de leidende hypothese) in het dempen cq remmen van de ontstekingsreactie, ook wel beschreven als immuno-trombose, hetgeen een positief gevolg zal hebben voor het klinische herstel

Echter, aangezien dit de eerste maal is dat ANXV wordt toegediend aan patiënten met COVID-19, is het optimale doseringsschema en de toxiciteit, nog niet bekend. Alle patiënten krijgen verder de optimale huidige standaardzorg en medicatie.

Gebaseerd op de beschikbare data, wordt de dosis ANXV die maximaal wordt toegediend in deze studie beschouwd als veilig.

Tijdens de studie wordt frequenter bloed afgenomen om de noodzakelijke analyses te kunnen doen. Het totale volume wordt beschouwd als veilig en toegestaan.

Extra prikken is hierbij niet nodig.

Potentiële bijwerkingen van ANXV zijn (milde) hoofdpijn, duizeligheid, tremor, maagklachten, spierpijn en spasme. ook kan er een huidreactie rond de toedieningsopening ontstaan, of een lokaal hematoom.

Het risico op bloeding wordt beschouwd als minimaal.

Alle niet-invasieve metingen zijn onderdeel van de standaardzorg en vormen geen extra belasting. De bloeddrukmeting kan een enkele keer als onaangenaam ervaren worden, maar vormt geen gevaar.

## Contactpersonen

### Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P.Debyelaan 25  
Maastricht 6229HX  
NL

### Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P.Debyelaan 25  
Maastricht 6229HX  
NL

## 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. Patiënten opgenomen in het ziekenhuis met bevestigd SARS-CoV2 infectie (qRT-PCR)
2. Mannen tussen 18 en 75 jaar oud, en vrouwen die niet zwanger zijn, of kunnen worden, dus post-menopauzaal, steriel of effectieve anticonceptie gebruikend.
3. Getekend geïnformeerde toestemming door patiënt.
- 4 Opgenomen met zuurstof saturatie tijdens kamerlucht in rust van <92%, EN aangesloten op hoge flow nasale zuurstof.
- 5.Verhoogd LDH (>350U/l, n=77-247 U/l)
6. Wilsbekwaam

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

1. Persoon die mechanische ventilatie /extracorporele membraan oxygenatie afhankelijk is, cq geïntubeerd is.
2. Ernstige COPD, gedefinieerd als het gebruik van continu langwerkend bronchodilatatie of inhalatie steroïden gedurende meer dan 2 maanden in de thuissituatie.
3. Persoon met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min)
4. Afhankelijkheid van chronische dialyse
- 5.Actieve maligniteit binnen de afgelopen drie maanden, en/of risico op overlijden van meer dan 50% binnen 6 maanden.
6. Verhoogd bloedingsrisico:  
a: actieve bloeding, zoals na schedeltrauma, intracraniele chirurgie, of bloedig CVA gedurende afgelopen drie maanden. Geschiedenis van intracerebrale AV malformatie, cerebraal aneurysma, of massawerking en ruimte innemend proces intracerebraal.  
Voorgeschiedenis van recente verhoogde bloedingsneiging, dan wel bloedingen.  
Patiënten met een contraindicatie voor IV therapeutisch UFH.  
b: Laboratoriumafwijkingen, trombocyten<50x10<sup>9</sup>/l, INR>3.0 of uitgangs aPTT>45 seconden.
7. Gebruik UFH om trombose te behandelen binnen 12 uur voor start studie.  
Trombolysen binnen drie dagen voor screening.
8. Bevestigd antifosfolipide syndroom, systemische lupus, of andere autoimmuunziekten, in overleg met PI
9. Bevestigd thalassemie (sikkelcel ziekte)
10. Cardiovasculaire reanimatie in voorafgaande 7 dagen
11. Leverfalen gedefinieerd als Child-Pugh score Class C.
12. Abnormale leverfunctietesten (AST>5x ULN, ALT>5x ULN)
13. Levensverwachting <24 uur

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd     |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-11-2021               |
| Aantal proefpersonen:   | 12                       |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel         |
| Merknaam:       | nog niet beschikbaar |
| Generieke naam: | Annexine A5          |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 10-12-2021                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 23-12-2021                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 16-09-2022                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 23-09-2022                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## 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        | EUCTR2021-002200-12-NL |
| CCMO           | NL77746.068.21         |
| Ander register | nog niet bekend        |