

Nabij-infrarood Fluorescentie Moleculaire Beeldvorming van ANXV-800CW om de biodistributie zichtbaar te maken in het oog van patiënten met retinale vaatocclusie en diabetische retinopathie

Gepubliceerd: 17-09-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het primaire doel van de studie is het bestuderen van de veiligheid, verdraagbaarheid en toepasbaarheid van een systemische, intraveneuze injectie met ANXV-800CW bij patiënten met RVO en/of DR in 3 dosing groepen in een fase 1 studie (cohorten: 0.5...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Oogbloedingen en -bloedvataandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52314

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ANXV-800CW detectie in RVO/DR patiënten met fluorescentie beeldvorming

Aandoening

- Oogbloedingen en -bloedvataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

retinale veneuze occlusie en diabetische retinopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Annexin Pharmaceuticals AB, Annexin Pharmaceuticals AB, Sweden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Annexine A5, Diabetische retinopathie, Fluorescentie moleculaire beeldvorming, Retinale veneuze occlusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid en verdraagzaamheid van intraveneus toegediend ANXV-800CW in 3 doseringen (0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg flat dose) onderzoeken in patienten met RVO en/of DR. Dit wordt gedaan door te monitoren en evalueren of er (serious) adverse event (S)AEs en SUSARs optreden. Deze zijn gedefinieerd als klinisch significante verschillen in:

- vitale parameters: bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie, temperatuur
- veiligheid laboratorium bepalingen zoals de incidentie en titer van Anti-drug antibodies (ADA) tegen ANXV

Om te bepalen of fluorescente beeldvorming een geschikte methode is voor visualisatie/targeting van ANXV-800CW in 3 doseringen (0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg flat dose) bij RVO en/of DR patiënten, gebruik makend van een Near-Infrared (NIR) fluorescentie camera systeem. Hiervoor wordt in de retina de target-to-background (TBR) ratio gemeten van het fluorescentie signaal met behulp van de Arbitrary Units (AUs). Dit zal gedaan worden net voor intraveneuze toediening van ANXV-800CW en na 5, 10, 20, 30 minutes, 1 uur, 1.5 uur, 2 uur, 4

uur na toediening.

Secundaire uitkomstmaten

2. Het in kaart brengen van het pharmacokinetisch profiel van ANXV-800CW (in 3 doses: 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg flat dose) in patienten met RVO en/pf DR. Dit zal gedaan worden a 5, 10, 20, 30 minutes, 1 uur, 1.5 uur, 2 uur, 4 uur na toediening:

- Area under the plasma concentration vs time curve from time zero extrapolated to infinity (AUCinf)
- AUC from time zero to time of last quantifiable analyte concentration (AUClast)
- Observed maximum concentration (Cmax)
- Time to Cmax (Tmax)
- Terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve (*z)
- Terminal half life (T*)
- Clearance (CL)
- Volume of distribution (Vz)
- Dose proportionality after a single dose, based on AUC and Cmax if several dose levels are investigated

Verder wordt er gekeken naar de PS beschikbaarheid, gemeten middels flow cytometrie voor en na toediening van ANXV-800CW toediening.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Populatie gerelateerde onderzoeken laten zien dat er wereldwijd 16.4 miljoen mensen gediagnosticeerd zijn met retinale veneuze occlusie (RVO). Deze studies hebben een prevalentie laten zien van tussen de 0.4-2.2%. RVO wordt veroorzaakt door een abnormale doorbloeding van de retina, door een veneuze occlusie (trombose). De ernst van RVO hangt af van de plek van de trombose. De plek van de trombose bepaalt of de retina slechts partieel of compleet aangedaan is door complicaties zoals gedeeltelijke of algehele blindheid. De precieze oorzaak van de occlusie bij RVO patienten is nog onderwerp van discussie. Pogingen om RVO te behandelen met een klassiek anti-trombotisch medicijn of medicijn met een remmende werking op de bloedplaatjes, zijn over het algemeen niet succesvol en zijn geen onderdeel van de standard of care (SOC). De huidige behandelstrategieën zijn gebaseerd op de preventie van complicaties door het remmen van de over-expressie van Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), inflammatie en ischemie, door gebruik te maken van anti-VEGF medicatie, corticosteroiden en laser therapie. Er is momenteel geen effectieve behandelingsmodaliteit voor de onderliggende oorzaak van RVO.

ANXV is momenteel in ontwikkeling als een potentiële eerste-lijn behandeling voor patienten met RVO. Het voorgestelde product ANXV bevat het humaan eiwit Annexin A5, geproduceerd doormiddel van recombinante technieken in *Escherichia Coli*. Net als het endogene Annexin A5, bindt het recombinante eiwit specifiek aan een negatief geladen fosfolipid-fosfatidylserine (PS) op de cell membraan. ANXV eigenschap om te binden aan PS is bevestigd door de subsidiërende partij in vitro.

PS is recent geïdentificeerd als een sleutel molecuul op erythrocyten die onttrokken zijn van patienten met RVO en het is aangetoond dat Annexin A5 de PS gemedieerde aggregatie vermindert net als adhesie en aggregatie aan het vasculaire endotheel dat wordt gezien bij abnormale RVO-erythrocyten. Dit is indirect bewijs van het potentieel om de veneuze occlusie te beïnvloeden. Op basis van in vitro, ex vitro en in vivo farmacologische resultaten, wordt verondersteld dat ANXV snel en lokaal bindt aan de PS-dragende cell membraan, intervenueert met PS-afhankelijke cell-to-cell interacties op de plek van de occlusie en dat het de grootte van het occlusieve aggregaat vermindert of dit aggregaat zelfs verwijdt.

Daarbij kan Annexin A5 mogelijk protrombinase beïnvloeden door in te werken op de stollingsfactoren, zoals IXa-X-VIIIa en Xa-protrombine-Va. Daarnaast kan Annexin A5 een schild vormen over de PS op de membraan van de bloedplaatjes, rode bloedcellen en endotheel cellen. Deze laag/dit schild vermindert de mobiliteit van protrombine en brengt de activiteit van weefselfactoren zoals stollingsfactor Xa naar beneden. Gecombineerd, zorgt Annexin A5 ervoor dat 99% van de protrombinase activiteit wordt gereduceerd, waardoor trombine niet kan worden gevormd. Het gevolg hiervan is dan ANXV mogelijk een

antistollend/antitrombotisch effect kan hebben bij RVO patienten.

RVO is ook geassocieerd met lokale inflammatie, die bijdraagt aan het maculaire oedeem en de neo-vascularisatie. Als een mogelijk extra effect zorgt ANXV ervoor dat de vasculaire inflammatie in vivo wordt vermindert. In RVO zie je dat er veel cellen, zoals de vasculaire endotheel cellen in een stress reactie schieten en beschadigd raken. Annexin A5 kan ervoor zorgen dat deze beschadigde cellen herstelt worden door het stabiliseren en ondersteunen van de herschikking van fosfolipiden in de cell membraan.

Dus, ANXV heeft effect om snel de retinale doorbloeding te verbeteren en om het risico op blindheid te verminderen. Het biedt verder korte en lange termijn voordelen voor RVO patienten die behandeld worden in de acute setting (direct na diagnose) en voor het ontstaande van complicaties. Deze Nabij-infrarood fluorescente diagnostische beeldvormende studie is erop gericht om op het moment zelf, in het echt, het GMP geproduceerd fluorescent-gelabeld ANXV-800CW te visualiseren in het oog van patienten met RVO, om vast te stellen of de gelabelde stof idd op op de plek van veneuze occlusie bindt.

De indicatie diabetische retinopathie is in een later stadium toegevoegd aan deze studie. Er is preklinisch en klinisch bewijst dat Annexine A5 ook gebruikt kan worden bij patienten met Diabetische retinopathie, omdat er bij deze ziekte ook sprake is van PS-expressie. Door de indicatie diabetische retinopathie toe te voegen, kan het concept van PS targeting met Annexine A5 worden aangetoond.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het bestuderen van de veiligheid, verdraagbaarheid en toepasbaarheid van een systemische, intraveneuze injectie met ANXV-800CW bij patienten met RVO en/of DR in 3 dosing groepen in een fase 1 studie (cohorten: 0.5 mg, 1.0 mg en 2.0 mg)

Het secundaire eindpunt is om het farmacokinetische profiel vast van ANXV-800CW vast te stellen in 3 doses (0.5 mg, 1.0 mg en 2.0 mg flat dose) in patienten met RVO en/of DR. Een ander secundair eindpunt is om de PS aanwezigheid te bepalen middels flow cytometrie in het bloed voor en na ANXV-800CW toediening.

Onderzoeksopzet

Een niet-gerandomiseerd, niet geblindeerde, prospectieve, mono-center veiligheid/verdraagbaarheid/toepasbaarheid studie waarbij gezocht wordt naar de optimale dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten zullen een standard-of-care (SOC) oogheelkundig onderzoek ondergaan om de

diagnose RVO/DR te bevestigen en vast te stellen: BCVA, tonometrie, spleetlamp onderzoek, biomicroscopie, fundoscopie, OCT, OCT-A. In het kader van deze studie zal er fluoresceïne angiografie (FA) worden toegevoegd aan de oogheelkundige work-up van alle patienten. Verder zal er bij alle patienten een systemische enkele dosis worden toegediend van ANXV-800CW als onderdeel van de optimalisatie studie (0.5 mg, 1.0 mg of 2.0 mg). Hierna zal er met nabij-infrarode retinale fluorescentie beeldvorming worden geimaged. Alle procedures zullen worden uitgevoerd op beide ogen, zowel het aangedane oog als het niet-aangedane oog.

Inschatting van belasting en risico

De aard van deelname aan deze studie voor individuele patienten is gerelateerd aan de injectie van de fluorescente tracer ANXV-800CW en de additionele beeldvormende procedures die gerelateerd zijn aan de studie en die geen standard of care zijn. De tracer bestaat uit de getargete stof ANXV, een recombinant humaan Annexin A5. Annexin A5s, ook al zijn het niet de specifieke stof ANXV, maar met dezelfde bindingseigenschappen, heeft een bekend farmacologisch profiel van het feit dat het gebruikt wordt als een beeldvormende agent in gezonde vrijwilligers en patienten in nucleaire moleculaire beeldvorming. Verder, veiligheidsdata zijn beschikbaar van de systemische injectie met ANXV in gezonde vrijwilligers, een studie waarin geen medicijn gerelateerde (S-)AEs of SUSARs werden gevonden, waarbij er werd gemaakt van de zelfde dosis-range gebruikt gaat worden voor ANXV-800CW. Als onderdeel van de inclusie- en exclusiecriteria, wordt de nierfunctie meegenomen, wat leidt tot een verminderd risico op veiligheidsproblemen. Zoals eerder gezegd, deelnemers moeten een aantal diagnostische procedures ondergaan naast de SOC voor RVO/DR, wat een extra belasting en een tijd investering met zich mee brengt en een impact gaat hebben op RVO/DR patienten. De imaging procedures worden gezien als zijnde dat ze een minimaal risico met zich mee brengen, omdat ze al een standaard procedure zijn binnen het diagnostisch proces van patienten met gecompliceerde RVO. Bloed afnames uit de oppervlakkige venen is geen SOC en kan een risico met zich meebrengen op pijn, hematoomvorming, flauwvallen na de bloedafname. Patienten in de studie hebben geen direct effect van de studie, maar dit kan niet worden uitgesloten.

De resultaten van de studie ondersteunen het vaststellen van de dosis-range van ANXV voor behandeling van RVO patienten (in de range van 0.5 tot 2.0 mg), door het uitlezen van de specifieke binding in het oog en de veroorzakende mechanismen (trombose). Verder ondersteunen de resultaten het ontwikkelen van een imaging tool voor de selectie van potentiële patienten die reageren op het medicijn, voordat deze daadwerkelijk op ANXV behandeling worden ingesteld. Concluderen, individuele patienten die deelnemen aan deze studie dragen bij aan het creëren van inzicht in de targeting van ANXV in RVO.

Voor patienten met DR heeft deze studie geen direct toegevoegde waarde. De indicatie diabetische retinopathie is toegevoegd om het concept van PS

targeting met ANXV te kunnen aantonen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

RVO:

- Bereidt om aan de beperkingen en restricties van het studieprotocol te voldoen
- In staat om vrijwillig het informed consent formulier te tekenen, waarmee de patiënt aangeeft dat hij/zij het doel en procedures die nodig zijn voor deze

studie snapt en bereidt is om zich te houden aan de restricties en benodigdheden die zijn benoemd in het informed consent formulier en dit protocol.

- Patienten van 18-85 jaar op het moment van tekenen van het informed consent formulier.
- Een vastgestelde vorm van acute retinale veneuze occlusie
 - o Tak retinale veneuze occlusie (BRVO)
 - o Centrale retinale veneuze occlusie (CRVO)
- BMI ≥ 18.0 and ≤ 35.0 kg/m²
- Over het algemeen gezond, gebaseerd op medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vital signs, ECG op moment van screenen, zoals beoordeelt door de onderzoeker.
- o Note: een herhaling van het ECG is toegestaan binnen het screenings window
- Geen klinisch significante afwijkende labwaarden, zoals vastgesteld door de onderzoeker
- o Note: een herhaling van het lab onderzoek is toegestaan binnen het screenings window
- Gezonde vrouwen moeten aan de volgende voorwaarde voldoen:
 - o Minimaal 1 jaar post-menopauzaal (amenorroe >12 maanden en/of follikel stimulin hormoon >30 mIU/mL) op moment van screenen.
- Chirurgisch steriel (bilaterale oophorectomie, hysterectomie, tuba ligatie)
- Vrouwen >45 jaar zonder kindwens, die akkoord gaan om goede anticonceptie te gebruiken gedurende de studie en niet de intentie hebben om zwanger te worden. In het geval dat ze toch zwanger worden, gaan ze akkoord met de gevolgen voor het ongeborn kind en de moeder die deelname aan deze studie mogelijk met zich mee brengt.
- Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner die vruchtbaar zijn, moeten instemmen met een effectieve manier van anticonceptie en mogen geen sperma doneren in de 3 maanden na toediening van ANXV-800CW.

DR:

- Bereidt om aan de beperkingen en restricties van het studieprotocol te voldoen
- In staat om vrijwillig het informed consent formulier te tekenen, waarmee de patiënt aangeeft dat hij/zij het doel en procedures die nodig zijn voor deze studie snapt en bereidt is om zich te houden aan de restricties en benodigdheden die zijn benoemd in het informed consent formulier en dit protocol.
- Patienten van 18-85 jaar op het moment van tekenen van het informed consent formulier.
- Patienten moet een van de volgende gradering hebben:
 - o Diabetische retinopathie grade R2 pre-proliferatief
 - o Diabetische retinopathie grade R3 proliferatief
 - o Diabetische maculopathie grade M1
- BMI ≥ 18.0 and ≤ 35.0 kg/m²
- Over het algemeen gezond, gebaseerd op medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vital signs, ECG op moment van screenen, zoals beoordeelt door de

onderzoeker.

o Note: een herhaling van het ECG is toegestaan binnen het screenings window

- Geen klinisch significante afwijkende labwaarden, zoals vastgesteld door de onderzoeker

o Note: een herhaling van het lab onderzoek is toegestaan binnen het screenings window

- Gezonde vrouwen moeten aan de volgende voorwaarde voldoen:

o Minimaal 1 jaar post-menopauzaal (amenorroe >12 maanden en/of follikel stimulating hormoon >30 mIU/mL) op moment van screenen.

- Chirurgisch steriel (bilaterale oophorectomie, hysterectomie, tuba ligatie)

- Vrouwen >45 jaar zonder kindwens, die akkoord gaan om goede anticonceptie te gebruiken gedurende de studie en niet de intentie hebben om zwanger te worden. In het geval dat ze toch zwanger worden, gaan ze akkoord met de gevolgen voor het ongeborn kind en de moeder die deelname aan deze studie mogelijk met zich mee brengt.

- Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner die vruchtbaar zijn, moeten instemmen met een effectieve manier van anticonceptie en mogen geen sperma doneren in de 3 maanden na toediening van ANXV-800CW.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

RVO:

Algemeen:

- Gedragmatige of cognitieve beperking of psychiatrische ziekte die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de patient om het studie protocol te begrijpen en zich hieraan te houden beïnvloedt.

- Ontnomen vrijheid door een beslissing van het hof of een spoedeisende situatie

- Insufficiënte veneuze toegang voor studie doeleinden.

- Nauwe relatie met de onderzoeker: een nauwe verwantschap met de onderzoeker, afhankelijk persoon van de onderzoeker (werknemer of student), werknemer van de afdeling die het onderzoek uitvoert (oogheekunde), Tracer of andere belanghebbenden.

- Elke bevinding tijdens het lichamelijk onderzoek of bij doornemen van de medische geschiedenis, die naar mening van de onderzoeker, leidt tot een waarschijnlijke verdenking van ziekte of aandoening die het deelnemen aan deze studie onwenselijk maakt, of die het interpreteren van de resultaten van deze studie mogelijk beïnvloedt of die de patiënt blootstelt aan een hoge kans op complicaties.

- Deelname aan een interventie onderzoek binnen 30 dagen na screening (visit 1) waarbij er een medicament (exclusief vitaminen en mineralen) of medical device betrokken is.

- huidig alcohol/drugs misbruik: geschiedenis of bewijs van huidig drugsgebruik/verslaving

- positieve screening op blood for safety: positief getest op Hep. B, Hep. C en HIV

Medische aandoeningen:

- Oogziekte die dusdanig intervenueert met het fundus onderzoek van beide ogen.
- Gedilateerde pupil <5 mm in het RVO oog.
- Oculaire inflammatie or conjunctivitis op het moment van screenen of een geschiedenis van uveitis in 1 van beide ogen
- Slechte 1 functioneel oog.
- Gebruik antistolling dat mogelijk effect heeft op de coagulatie cascade, hemostase en plaatjes
 - o Note: Het gebruik van plaatjes aggregatie remmers, zoals acetylsalicylzuur, zijn toegestaan.
 - o Note: het gebruik van vitamine K antagonisten is toegestaan als de INR stabiel is geweest tussen 1-3 maanden van de afgelopen 6 maanden voor inclusie
- Geschiedenis van significante bloeding (grote hematurie, heamoptysis, gastro-intestinale bloeding)
- Bewijs voor een geschiedenis van een hypercoagulabele toestand (verkorte APTT)
- Gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekte met de verwachte aanwezigheid van potentiële pathogene Annexin A5 antilichamen, zoals bij antifosfolipiden syndroom, SLE of systemische sclerose
- Bevestigde thalassemie (sicke cell ziekte)
- Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een systolische bloeddruk van >160 mmHg of diastolische bloeddruk >100 mmHg
- Cardiale beperking met een geschatte LEFV $<35\%$, verlengde QTcF (>450 ms), cardiale arritmieën, of een klinisch significante afwijking op het rust ECG op het moment van screenen, vastgesteld door de onderzoeker.
- Geschiedenis van leverziekte of ziekte van de galwegen
- Geschiedenis van neurologische ziekte
- eGFR (gebaseerd op plasma-creatinine) buiten de normaalwaarde op het moment van screening of een bekende slechte nierfunctie (≤ 40 mL/min).
- Afwijkingen in de vital signs van de patient, beoordeelt door de onderzoeker, waardoor de patient niet deel kan nemen.
- Een klinisch significante ziekte, medische/chirurgische ingreep of trauma binnen 4 weken van de eerste toediening van het IMP
- Bewijs van een aan de gang zijnde bacteriele, virale, parasitaire infectie in de 7 dagen voor toediening ANXV-800CW, vastgesteld door de onderzoeker.
 - o $T > 38$ graden celsius of een lab dat suggestief is voor een dergelijke infectie of het heeft bevestigd middels PCR
 - o Symptomen infectie
- Geplande chirurgie binnen de duur van de studie
- Een lab test die afwijkend is, die de onderzoeker klinisch relevant vindt.
- Een geschiedenis van anafylaxie of een geschiedenis van een allergische reactie, een bekend allergische reactie tegen de medicatie of een gedeelte van de medicatie die worden toegediend in het kader van deze studie. Milde allergieën zonder angio-oedeem of waarvoor geen behandeling nodig is zijn

acceptabel voor deelname.

- De diagnose astma of COPD tijdens inspanning waarvoor medicatie nodig is.

Eerdere behandeling:

- Enige vorm van systemische anti-VEGF behandeling of intravitreale (IVT) anti-VEGF behandeling in het aangedane oog in een periode van 3 maanden voor de start van de studie.
- Een geschiedenis van intraoculaire steroid injectie in het aangedane oog in de periode van 3 maanden voor de start van de studie
- Enige vorm van grid of focale laser fotocoagulatie binnen 500 microns of het foveale center
- Enige vorm van panretinale fotocoagulatie (PRP) in het aangedane oog
- Enige vorm van intraoculaire oogchirurgie in het aangedane oog in een periode van 3 maanden voor de start van de studie
- Yttrium-Aluminum-Garnet laser behandeling binnen 28 dagen voor screenen, in het aangedane oog

DR:

Algemeen:

- Gedragmatige of cognitieve beperking of psychiatrische ziekte die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de patient om het studie protocol te begrijpen en zich hieraan te houden beïnvloedt.
- Ontnomen vrijheid door een beslissing van het hof of een spoedeisende situatie
- Insufficiënte veneuze toegang voor studie doeleinden.
- Nauwe relatie met de onderzoeker: een nauwe verwantschap met de onderzoeker, afhankelijk persoon van de onderzoeker (werknemer of student), werknemer van de afdeling die het onderzoek uitvoert (oogheelkunde), Tracer of andere belanghebbenden.
- Elke bevinding tijdens het lichamelijk onderzoek of bij doornemen van de medische geschiedenis, die naar mening van de onderzoeker, leidt tot een waarschijnlijke verdenking van ziekte of aandoening die het deelnemen aan deze studie onwenselijk maakt, of die het interpreteren van de resultaten van deze studie mogelijk beïnvloedt of die de patiënt blootstelt aan een hoge kans op complicaties.
- Deelname aan een interventie onderzoek binnen 30 dagen na screening (visit 1) waarbij er een medicament (exclusief vitaminen en mineralen) of medical device betrokken is.
- huidig alcohol/drugs misbruik: geschiedenis of bewijs van huidig drugsgebruik/verslaving
- positieve screening op blood for safety: positief getest op Hep. B, Hep. C en HIV

Medische aandoeningen:

- Oogziekte die dusdanig intervenueert met het fundus onderzoek van beide ogen.
- Gedilateerde pupil <5 mm in het RVO oog.
- Oculaire inflammatie or conjunctivitis op het moment van screenen of een geschiedenis van uveitis in 1 van beide ogen

- Slechte 1 functioneel oog.
- Gebruik antistolling dat mogelijk effect heeft op de coagulatie cascade, hemostase en plaatjes
 - o Note: Het gebruik van plaatjes aggregatie remmers, zoals acetylsalicylzuur, zijn toegestaan.
 - o Note: het gebruik van vitamine K antagonisten is toegestaan als de INR stabiel is geweest tussen 1-3 maanden van de afgelopen 6 maanden voor inclusie
- Geschiedenis van significante bloeding (grote hematurie, heamoptysis, gastro-intestinale bloeding)
- Bewijs voor een geschiedenis van een hypercoagulabele toestand (verkorte APTT)
- Gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekte met de verwachte aanwezigheid van potentiële pathogene Annexin A5 antilichamen, zoals bij antifosfolipiden syndroom, SLE of systemische sclerose
- Bevestigde thalassemie (sikke cell ziekte)
- Cardiale beperking met een geschatte LEFV < 35%, verlengde QTcF (> 450 ms), cardiale arritmieën, of een klinisch significante afwijking op het rust ECG op het moment van screenen, vastgesteld door de onderzoeker.
- Geschiedenis van leverziekte of ziekte van de galwegen
- Geschiedenis van neurologische ziekte
- eGFR (gebaseerd op plasma-creatinine) buiten de normaalwaarde op het moment van screening of een bekende slechte nierfunctie (≤ 40 mL/min).
- Afwijkingen in de vital signs van de patient, beoordeelt door de onderzoeker, waardoor de patient niet deel kan nemen.
- Een klinisch significante ziekte, medische/chirurgische ingreep of trauma binnen 4 weken van de eerste toediening van het IMP
- Bewijs van een aan de gang zijnde bacteriële, virale, parasitaire infectie in de 7 dagen voor toediening ANXV-800CW, vastgesteld door de onderzoeker.
 - o $T > 38$ graden celsiuis of een lab dat suggestief is voor een dergelijke infectie of het heeft bevestigd middels PCR
 - o Symptomen infectie
- Geplande chirurgie binnen de duur van de studie
- Een lab test die afwijkend is, die de onderzoeker klinisch relevant vindt.
- Een geschiedenis van anafylaxie of een geschiedenis van een allergische reactie, een bekend allergische reactie tegen de medicatie of een gedeelte van de medicatie die worden toegediend in het kader van deze studie. Milde allergieën zonder angio-oedeem of waarvoor geen behandeling nodig is zijn acceptabel voor deelname.
- De diagnose astma of COPD tijdens inspanning waarvoor medicatie nodig is.

Eerdere behandeling:

- Enige vorm van systemische anti-VEGF behandeling of intravitreale (IVT) anti-VEGF behandeling in het aangedane oog in een periode van 3 maanden voor de start van de studie.
- Een geschiedenis van intraoculaire steroid injectie in het aangedane oog in de periode van 3 maanden voor de start van de studie
- Enige vorm van grid of focale laser fotocoagulatie binnen 500 microns of het

foveale center

- Enige vorm van panretinale fotocoagulatie (PRP) in het aangedane oog
- Enige vorm van intraoculaire oogchirurgie in het aangedane oog in een periode van 3 maanden voor de start van de studie
- Yttrium-Aluminum-Garnet laser behandeling binnen 28 dagen voor screenen, in het aangedane oog

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 15-04-2021

Aantal proefpersonen: 16

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Annexine A5

Generieke naam: Annexine A5

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2021-000866-13-NL
CCMO	NL77192.056.21