

Een multicenter, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, werkzaamheid- en veiligheidsstudie van RV 001, een insulineachtige groeifactor-1 receptor (IGF-1R) antagonist antilichaam (volledig humaan), elke 3 weken (q3w) door intraveneuze (iv) infusie toegediend bij patiënten die lijden aan actieve schildklier oogziekte (TED)

Gepubliceerd: 30-09-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel is het onderzoeken van de werkzaamheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid in vergelijking met placebo van RV 001 (een volledig humaan anti IGF 1R antilichaam), dat gedurende 6 maanden eens per 3 weken wordt toegediend, bij de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Schildklieraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41037

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar de werkzaamheid en veiligheid van RV001 in oogziekte van graves

Aandoening

- Schildklieraandoeningen

- Visusstoornissen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Oogziekte van Graves, Schildklier oogziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: River Vision Development Corporation

Overige ondersteuning: River Vision Development Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antilichaam, Insulineachtige, oogziekte, RV 001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is de beoordeling of de patiënt aan het einde van de 6 maanden durende behandelfase al dan niet een responder is (ja of nee)

(week 24). Een responder wordt gedefinieerd als een patiënt met een afname van de totale CAS * 2 punten, OF een verbetering van ducties van * 10 graden, OF een reductie in proptosis * 2 mm. Alle antwoorden moeten in het onderzoeksoog worden waargenomen zonder deterioratie van CAS in het andere oog (d.w.z. een stijging van CAS * 2 punten).

Afkorting:

CAS = Clinical Activity Score (klinische activiteitsscore)

Secundaire uitkomstmaten

Klinische activiteitsscore (7-punts schaal), proptosis, beperking

bewegingsvrijheid, score klinische maat voor ernst, tijd tot aan reactie, en de

GO-QOL (Graves' Ophthalmopathy Quality of Life)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Graves Ophthalmopathy (GO), ook wel oogziekte van Graves of oftalmopathie van Graves genoemd, is een auto-immuunziekte die gewoonlijk gerelateerd is aan de ziekte van Graves. In de V.S. wordt het jaarlijkse incidentiepercentage van GO geschat op 16 gevallen per 100.000 vrouwen en 2,9 gevallen per 100.000 mannen.

Er zijn meerdere bewijslijnen die erop duiden dat IGF-1R een belangrijk auto-antigeen is dat verantwoordelijk is voor het triggeren en aansturen van GO. RV 001 is een antagonist mAb met een lage nanomolaire affiniteit voor humaan IGF-1R. Binding van RV 001 aan IGF-1R blokkeert de receptoractivatie door agonisten en veroorzaakt ook een directe inactivatie van de receptor via antilichaamgeïnduceerde internalisatie. RV 001 heeft geen agonistactiviteit op IGF-1R en is in hoge mate selectief: het herkent niet de insulinerceptor. Systemische toediening van RV 001 aan patiënten met matig-ernstige tot ernstige actieve GO zou daarom alle ziektesymptomen die verbonden zijn aan IGF-1R-activatie moeten afzwakken. Dit argument blijft van kracht ongeacht of de IGF-1R wordt geactiveerd door GD-IgG of door de endogene liganden IGF-1R en IGF2, of wanneer de receptorfunctie met een antilichaam de signalering kan doen afnemen via de TSHR, een ander auto-antigeen dat in verband is gebracht met GO, omdat IGF-1R en TSHR fysiek en functioneel aan elkaar gekoppeld zijn. Daarom bestaat de kans dat GO met RV 001 op meerdere verschillende moleculaire en cellulaire niveaus kan worden behandeld, en wanneer RV 001 vroeg in de actieve fase van GO wordt toegediend wordt hierdoor mogelijk de ernst en de duur van de actieve fase geminimaliseerd, wat een gunstig effect heeft op de uitkomst op lange termijn en waardoor de noodzaak voor correctieve chirurgie wordt geminimaliseerd.

Eerdere preklinische en klinische ervaring duidt erop dat RV 001 na intraveneuze infusie een acceptabel veiligheidsprofiel heeft en daarom een geschikte kandidaat is voor een geneesmiddel dat wordt onderzocht voor gebruik bij de indicatie GO.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het onderzoeken van de werkzaamheid, de veiligheid en de verdraagbaarheid in vergelijking met placebo van RV 001 (een volledig humaan anti IGF 1R antilichaam), dat gedurende 6 maanden eens per 3 weken wordt toegediend, bij de behandeling van patiënten die lijden aan een actieve GO.

Secundaire doelstellingen:

- beoordelen van de klinische maat voor ernst
- vaststellen van het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven (KvL)

Onderzoeksdoelstellingen:

- bij kandidaten onderzoeken wat het effect op langere termijn is van RV 001 op de biomarkers in plasma, beoordelen van de correlatie tussen veranderingen vanaf de uitgangssituatie voor wat betreft biomarkers in plasma en werkzaamheid, en het evalueren van de effecten van de behandeling op de markers voor ontsteking en immuniteit waarvan wordt aangenomen dat deze gerelateerd zijn aan de pathofysiologie van de ziekte, ten opzichte van profielen voor en na behandeling.
- beoordelen van de farmacokinetische (FK) parameters voor het berekenen van de blootstelling en het begrijpen van de relatie tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek.

Onderzoeksopzet

De opzet van dit onderzoek in meerdere centra is gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd en met parallelgroep.

Het onderzoek bestaat uit drie delen:

- 1) Een screeningsfase met een duur van 4 weken (+/- 2 weken) waarin geen behandeling plaatsvindt. Tijdens de screeningsperiode bezoeken de patiënten de kliniek 1-2 maal of wanneer nodig.
- 2) Een dubbelblinde behandelingsfase van 6 maanden. De patiënten komen naar de kliniek voor een bezoek in de weken 0 (1e infusie, bezoek bij de uitgangssituatie), 1, 3 (2e infusie), 4, 6 (3e infusie), 9 (4e infusie), 12 (5e infusie), 15 (6e infusie), 18 (7e infusie), 21 (8e infusie) en 24 (bezoek voor laatste beoordeling). Een lid van het onderzoekspersoneel neemt op de dag na de eerste infusie en op de dag na de tweede infusie telefonisch contact op, en ook op de dag na de volgende infusies als dat nodig is. Bij dit telefonisch contact ligt de nadruk op de aspecten veiligheid en verdraagbaarheid. Ook patiënten die een met de infusie samenhangend voorval doormaken, worden na de infusie door het onderzoekspersoneel opgebeld.
- 3) Een follow-up-fase van 12 maanden waarbij gedurende minimaal de eerste 3 maanden geen behandeling plaatsvindt. In de maanden 7, 9, 12, 15 en 18 bezoekt de patiënt de kliniek.

Tijdens de screeningsperiode wordt onderzoek verricht naar de geschiktheid van patiënten om aan dit onderzoek deel te nemen; hiervoor geschikte patiënten die aan de onderzoekscriteria voldoen, worden, in een verhouding van 1:1, gerandomiseerd voor de dubbelblinde behandelingsfase voor het eens per drie weken via een intraveneuze infusie ontvangen van de startdosis van 10 mg/kg RV 001 of een placebo. In week 3 wordt de dosis geëscaleerd tot eens per 3 weken 20 mg/kg intraveneus. Na dosisescalatie wordt dit dosisniveau bij alle volgende

infusies gehandhaafd. De actieve behandelfase van het onderzoek heeft een duur van 6 maanden (8 infusies). De randomisatie wordt gestratificeerd op rookstatus. Tijdens de behandelperiode worden patiënten eens per 3 weken bij de kliniekbezoeken geëvalueerd en, indien van toepassing, via telefonisch contact door het onderzoekspersoneel. Volgens het testschema worden metingen verricht voor het bepalen van de werkzaamheid, verdraagbaarheid, veiligheid, biomarkers en FK.

Als zich optische neuropathie ontwikkelt, dan wel een aandoening waarvoor een chirurgische interventie noodzakelijk is, of als de klinische activiteit score (CAS) met 2 of meer punten stijgt, moet de patiënt uit het onderzoek worden teruggetrokken.

DSMB (Data and Safety Monitoring Board): er wordt een DSMB samengesteld die de gegevens regelmatig beoordeelt. Alle details met betrekking tot de samenstelling van de DSMB, de reikwijdte van de beoordeling van de gegevens en het tijdstip van de bijeenkomsten, worden apart beschreven in het DSMB-deel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

RV 001 of placebo wordt eens per 3 weken gedurende 6 maanden en in totaal 8 maal via intraveneuze infusie toegediend. Bij alle patiënten wordt de behandeling met RV 001 gestart met een dosis van 10 mg/kg. In week 3 wordt de dosis geëscaleerd tot 20 mg/kg en deze blijft gedurende de rest van de trial constant. Als zich onverdraagbare ongewenste voorvallen voordoen, moet de patiënt uit het onderzoek worden teruggetrokken. Om de blinding te handhaven moet in week 3 ook bij placebopatiënten de 'dosis' worden verdubbeld. Als er infusiegerelateerde ongewenste voorvallen optreden kan de duur van de infusie worden aangepast.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen moeten terugkomen naar de kliniek tot maximaal 19 keer en moeten de volgende procedures ondergaan:

- Toediening van RV 001 of placebo elke drie weken iv infusie over 6 maanden voor een totaal van 8 infusies
- Medische geschiedenis beoordeling (vragen over de gezondheid, de huidige medicatie en eventuele allergieën).
- Lichamelijk onderzoek, vitale functies (ademhaling, hartslag, bloeddruk en lichaamstemperatuur), lengte en gewicht.
- Elk bezoek
- Elektrocardiogrammen (ECG) - in week 0, 3, 6, 12, 24, 72
- Bloed monsters worden genomen voor de samenstelling van het bloed, bloedcellen, biomarker assessment - elk bezoek
- Patiënten moeten tot 8 uur vast voordat bloedmonster wordt genomen in week 1 en 4
- Urine test voor de chemie en de cellen - elk bezoek

- Serum (bij de screening) en urine zwangerschapstest (elke drie weken) zal worden uitgevoerd, voor vrouwen kinderen kunnen krijgen, of wie in het begin van de menopauze was in de afgelopen 2 jaar
- Oog onderzoek naar de klinische activiteit Score / Klinische Maatregelen van Severity Score beoordelen: Beoordeling van pijn, zwelling, roodheid, ruimte tussen de oogleden, het bereik van de oogbeweging en uitstekende delen aan de ogen - elk bezoek
- Afronding van een korte vragenlijst om te laten zien hoe het oog problemen beïnvloeden in het dagelijks leven (een beoordeling van de levenskwaliteit) - in week 6 en 12, 24, 28, 48, 72
- Kleur ogen foto's zullen worden genomen - in de weken 0, 6, 12, 18, 24, 28, 72

De belangrijkste ethische zorgen met betrekking tot de onderzoeksopzet zijn de mogelijke risico's door blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel RV 001. RV 001 is een volledig humaan IgG monoklonaal antilichaam, een antagonist van de insulineachtige groeifactor type-1-receptor (IGF1R) met een hoge potentie en een hoge specificiteit.

In tegenstelling tot sommige anti-IGF1R monoklonale antilichamen van de eerste generatie heeft RV 001 geen partiële agonistactiviteit en vindt er geen interactie plaats met insulinereceptoren, waar IGF1R het nauwst mee verwant is. RV 001 stimuleert de antilichaamafhankelijke celgedemedieerde cytotoxiciteit niet en is niet immunogeen. Volgens goede laboratoriumpraktijken verricht toxicologisch onderzoek bij java-ape toont aan dat RV 001, bij intraveneuze toediening gedurende maximaal 39 weken van een dosis van 75 mg/kg/week, geen histopathologie van het doelorgaan en geen ongunstige veiligheidsfarmacologie veroorzaakte.

Vanuit het perspectief van risicobeoordeling is het vooral van belang dat RV 001 eerder is toegediend aan meer dan 730 patiënten met kanker in trials met verschillende oncologische indicaties. De doses die in de oncologische onderzoeken werden gebruikt zijn vergelijkbaar met de dosis die in het onderzoek bij GO wordt gebruikt. De uitgebreide database voor klinische veiligheid die van deze eerdere trials is gegenereerd bevestigt dat RV 001 over het algemeen goed wordt verdragen. De veiligheidsgegevens van een monotherapie-onderzoek met RV 001 dat werd verricht bij 310 patiënten met sarcoom in een vergevorderd stadium wezen erop dat de enige potentieel geneesmiddelgerelateerde ernstige ongewenste voorvallen (graad > 3) die bij GO-patiënten kunnen worden verwacht bestaan uit hyperglykemie (< 3%), trombocytopenie (< 1%) en infusiegerelateerde bijwerkingen (< 1%). Deze ongewenste voorvallen waren alle reversibel en hierop zal specifiek worden bewaakt, en behandeld, als deze bij GO-patiënten worden waargenomen. Er zijn meerdere procedures ingesteld om de veiligheid van patiënten in het TED01RV-onderzoek te waarborgen. Dit zijn:

(i) patiënten met potentiële risicofactoren voor therapie met RV 001 worden van het onderzoek uitgesloten. Hieronder vallen slecht gereguleerde diabetici (dat wil zeggen wijzigingen van meer dan 10% in de diabetesmedicatie * oraal of insuline * gedurende de laatste 60 dagen) en proefpersonen met een

trombocytentelling van minder dan $100 \times 10^9/l$ bij de screening of bij de uitgangssituatie, of met een hemoglobinewaarde van meer dan 2 g/dl onder de ondergrens van het referentiebereik.

(ii) Doorlopende beoordeling van ongewenste voorvallen, inclusief ernstige ongewenste voorvallen, voortijdig terugtrekken uit het onderzoek vanwege ongewenste voorvallen en percentages ongewenste voorvallen (ernst, relatie) en regelmatige registratie van ECG, vitale functies en laboratoriumparameters (hematologie, biochemie, urineanalyse), en een lichamelijk onderzoek. De beoordeling van de ongewenste voorvallen en de ernstige ongewenste voorvallen vindt plaats door een onafhankelijke DSMB (Data and Safety Monitoring Board), die gedurende de loop van het onderzoek eens per maand bijeenkomt.

iii) Onmiddellijk terugtrekken van patiënten uit het onderzoek wanneer zich binnen 2 weken voor de volgende geplande dosis onacceptabele ongewenste voorvallen voordoen (gedefinieerd als onvermogen om te werken of de dagelijkse activiteiten te verrichten), of als zich optische neuropathie (gedefinieerd als een visus-afname van twee lijnen op de Snellen-grafiek, een nieuw visueel-velddefect of een kleurdefect secundair aan betrokkenheid van de optische zenuw) of een andere aandoening ontwikkelt waarvoor chirurgische interventie noodzakelijk is, of als de klinische activiteit score (CAS) met 2 of meer punten stijgt.

(iv) Voorafgaand aan elke infusie met RV 001 wordt een niet-nuchtere bloedglucosewaarde bepaald, en in de weken 1, 4, 15 en 21 wordt dit nuchter bepaald. Als zich hyperglykemie voordoet, wordt het aan het oordeel van de onderzoeker overgelaten of een patiënt zich uit de trial moet terugtrekken. Als de hyperglykemie licht van aard is en de patiënt aan het onderzoek blijft deelnemen, kan de onderzoeker de aandoening reguleren door het dieet van de patiënt aan te passen of door behandeling met standaard antidiabetica als metformine en sulfanylureum. Aangezien een verwijzing voor behandeling van hyperglycemie enige tijd kan duren, indien de onderzoeker het raadzaam acht om de patiënt in de studie voort te zetten, kan de volgende geplande infusie bezoek worden overgeslagen om anti-diabetische behandeling toelaten om haar activiteiten en hyperglycemie zien om terug te keren naar milde / gematigd niveau vóór de dosering. De patiënt zou dan worden gedoseerd op de volgende geplande onderzoek (dwz 6 weken na de vorige infusie). Nuchtere bloedglucose niveaus moet terugkeren naar milde / matige ernst vóór de volgende geplande infusie. De bovenstaande werkwijze roerende een geplande infusie zal slechts tweemaal worden toegestaan **tijdens het onderzoek.

(v) Voorafgaand aan elke infusie met RV 001 wordt ook de trombocytenwaarde bepaald. Patiënten met een ernstige trombocytopenie (te weten $< 35 \times 10^9/l$ trombocyten) worden uit het onderzoek teruggetrokken en behandeld, bijvoorbeeld met corticosteroïden, een bloedtransfusie of een trombocytentransfusie.

(vi) Als zich tijdens een infusie ongewenste voorvallen ontwikkelen (bv. misselijkheid, pijn op de plaats van injectie), kan de infusiesnelheid zo nodig worden vertraagd of gestopt. Voor zover nodig vindt symptomatische behandeling plaats, bv. met antipyretica, antihistamines, bèta-agonisten, zuurstof en/of intraveneuze toediening van vocht. Na een voorval dat direct samenhangt met de infusie moeten de vitale functies (temperatuur, bloeddruk, hartslagfrequentie

en ademhalingssnelheid) elke 5 minuten worden bepaald totdat de patiënt weer stabiel is, waarna nog eens twee metingen moeten plaatsvinden, telkens na nog eens 15 minuten. De infusie kan opnieuw worden gestart nadat de symptomen volledig zijn verdwenen, behalve bij patiënten die een anafylactische reactie hebben doorgemaakt waarvan de intensiteit als ernstig wordt beoordeeld. Ook worden patiënten die een met de infusie samenhangend voorval doormaken op de dag na de infusie door de onderzoeksverpleegkundige opgebeld.

(vii) Ter controle op vertraagde infusiereacties worden patiënten op de dag na de eerste en de tweede infusie, en daarna indien nodig, door de onderzoeksverpleegkundige opgebeld, waarbij de nadruk ligt op aspecten met betrekking tot veiligheid en verdraagbaarheid. Patiënten met huiduitslag die verergert na herhaalde infusies met het onderzoeksgeneesmiddel, of die zich presenteren met tekenen van serumziekte (bv. vertraagde koorts, myalgie, artralgie), worden uit het onderzoek teruggetrokken.

(viii) Bij alle patiënten is de eerste infusie een * dosis (10 mg/kg, intraveneus). Dit is een aanvullende veiligheidsmaatregel die is toegevoegd om rekening te houden met het feit dat eerder alleen kankerpatiënten aan RV 001 zijn blootgesteld.

(ix) Om te voorkomen dat er risico ontstaat voor een zich ontwikkelende foetus moeten vrouwen die zwanger kunnen worden (waaronder ook vrouwen bij wie de menopauze minder dan 2 jaar geleden is begonnen) bereid en in staat zijn om twee verschillende anticonceptiemethoden te gebruiken, waaronder één oraal (of depot) anticonceptiemiddel. De verzekering dat patiënt zich zal onthouden is niet acceptabel. Bij de screening, bij de uitgangssituatie, bij alle bezoeken tijdens de dosering en bij follow-up-bezoeken 1 en 2 wordt een zwangerschapstest verricht. Als er een zwangerschap optreedt, wordt de patiënt uit het onderzoek teruggetrokken. Mannelijke patiënten moeten instemmen met het gebruik van een barrièremethode of moeten operatief zijn gesteriliseerd.

(x) Monsters voor het bepalen van anti-RV 001-antilichamen worden bij de uitgangssituatie en in de weken 0, 3, 9, 24, 36 en 72 afgenomen.

Alleen in week 72 (afronding van het onderzoek) wordt een analyse verricht, maar elke patiënt bij wie zich tijdens de behandeling antilichamen tegen het geneesmiddel ontwikkelen wordt opgevolgd.

Hierbij moet worden opgemerkt dat tijdens de eerdere oncologische onderzoeken geen door de behandeling geïnduceerde anti-RV 001-antilichamen werden gedetecteerd.

Verscheidene bewijslijnen duiden erop dat IGF1 betrokken is bij de pathofysiologie van GO.

RV001 blokkeert specifiek de IGF1-receptor, daarom is dit onderzoek zo opgezet dat het antwoord geeft op de vraag: is RV 001 superieur aan placebo bij de behandeling van actieve GO en wat is het veiligheidsprofiel van RV 001 in de GO-populatie?

Daarnaast duiden positieve resultaten voor de werkzaamheid erop dat:

(i) IGF1R een belangrijke rol speelt bij het reguleren van de auto-immuunreactie bij GO. Dit kan implicaties hebben voor andere auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en multiple

sclerose, wat het vooruitzicht biedt dat deze ziekten mogelijk ook met succes met IGF1R-antagonisten kunnen worden behandeld. Het resultaat zou ook de ontdekking en ontwikkeling van oraal actieve IGF1R-antagonisten als 2e generatietherapie voor GO steunen.

(ii) Blokkeren van de onderliggende pathofysiologie van de auto-immuunaandoening is een haalbare manier om GO te behandelen. Dit versterkt het argument dat andere doelen waarvan wordt aangenomen dat deze belangrijk zijn bij de auto-immuniteit van GO, met name TSHR (thyroid stimulating hormone receptor), ook haalbare doelen kunnen zijn voor de behandeling van GO.

Bovendien, onafhankelijk van de uitkomst voor de werkzaamheid, biedt TED01RV waardevolle informatie over het tijdsverloop van GO omdat de ziekteprogressie gedurende 18 maanden bij 42 met een placebo behandelde patiënten wordt gevolgd, waarmee binnen 9 maanden na de eerste diagnose van oogsymptomen wordt gestart. Bovendien kan de analyse van de schildklierbiomarker nuttige gegevens opleveren over GO, zowel op moleculair als op cellulair niveau.

Contactpersonen

Publiek

River Vision Development Corporation

One Rockefeller Plaza, Suite 1204 Suite 1204
New York NY 10020
US

Wetenschappelijk

River Vision Development Corporation

One Rockefeller Plaza, Suite 1204 Suite 1204
New York NY 10020
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)

Patienten die deel willen nemen aan het onderzoek moeten voldoen aan de volgende criteria:

1. Leeftijd van 18-75 jaar (inclusief)
2. klinische diagnose van de ziekte van Graves geassocieerd met matige tot ernstige actieve TED met een klinische activiteit score (CAS) * 4 (op de 7-punts versie van de schaal) voor de zwaarst getroffen oog.
3. Minder dan 9 maanden na aanvang van de TED, zoals bepaald door patiëntendossiers.
4. Geen eerdere medische of chirurgische therapie voor TED, met uitzondering van de lokale ondersteunende maatregelen en orale steroiden van de maximale cumulatieve dosis van minder dan 1000 mg methylprednisolon of gelijkwaardig. Er moeten minstens 6 weken tussen de laatste toediening van steroiden en studie randomisatie.
5. Patiënten moeten euthyroïde of met mild zijn hypo-of hyperthyreoïdie gedefinieerd als vrije thyroxine (FT4) en gratis triidithyronine (FT3) niveau van minder dan 50% boven of onder de normale grenzen. Alles in het werk moet worden gesteld om de milde hypo of hyperthyreoïdie onmiddellijk te corrigeren.
6. Niet onmiddellijke chirurgische oogheelkundige ingreep.
7. ALT / AST * 3x de bovengrens van normaal (ULN) van het referentielaboratorium; serum creatine <1,5 x ULN naar leeftijd.
8. Diabetespatiënten moeten een goed gecontroleerde ziekte hebben, blijkt uit geen verandering op de diabetes medicatie (oraal of insuline) van meer dan 10% in de afgelopen 60 dagen.
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, met inbegrepen vrouwen met een begin van de menopauze in de afgelopen 2 jaar, (vrouwen die ten minste niet 12 maanden niet-geïnduceerde amenorroe therapie hebben ondergaan of die niet chirurgisch steriel (afwezigheid van eierstokken en/of baarmoeder) zal een negatieve zwangerschapstest bij aanvang en bij alle behandelingen bezoeken vereisen tot follow-up bezoek 2 (maand 9) plaatsen randomisatie en moeten bereid zijn en kunnen twee verschillende methoden van anticonceptie, waarvan er een moet een oraal anticonceptivum te gebruiken. Mannelijke patiënten moeten gesteriliseerd zijn of moeten instemmen om een voorbehoedsmiddel te gebruiken.
Anticonceptie moet worden voortgezet gedurende 3 maanden na de laatste dosis van de studie drug.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Verminderde best gecorrigeerde gezichtsscherpte als gevolg van optische neuropathie, zoals gedefinieerd door een daling van de visus in de laatste 6 maanden van de twee lijnen van Snellen grafiek. nieuwe gezichtsvelddefect of kleur defect secundair aan de oogzenuw betrokkenheid.
2. Cornea decompensatie niet reageren op medische behandeling.
3. Verbetering van de CAS van * 2 punten tussen screening en baseline.
4. Behandeling met corticosteroïden of andere immunosuppressieve agentia voor een indicatie van de voorafgaande 3 maanden, behalve orale steroïden voor de behandeling van TED met een cumulatieve dosering van minder dan 1000 mg methylprednisolon of gelijkwaardig op voorwaarde dat er een 6 weken washout vóór randomisatie bestuderen. Administratie van een andere immunosuppressieve middel voor een indicatie in de voorgaande 3 maanden. Topic steroïden voor dermatologische aandoeningen zijn niet uitgesloten .
5. Elke behandeling met een experimenteel middel voor elke aandoening in de afgelopen 60 dagen, of behandeling met een experimenteel middel elke aandoening tijdens het proces.
6. Eerdere behandeling met rituximab (Rituxan® of MabThera®).
7. Vorige orbitale bestraling.
8. Geïdentificeerd reeds bestaande oogheelkundige ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou deelname aan het onderzoek beletten of bemoeilijken de interpretatie van de studieresultaten.
9. Aantal trombocyten $<100 \times 10^9 / L$ bij de screening van de baseline. Patiënten met een aantal bloedplaatjes; $35 \times 10^9/L$ volgende dosering zal worden ingetrokken.
10. Verhoogde bloedingsneiging.
11. Hemoglobine-concentratie: 2 g / dl onder de ondergrens van de lokale laboratorium referentiebereik.
12. Kwaadaardige aandoening in de afgelopen 12 maanden (met uitzondering van succes behandeld basaalcelcarcinoom van de huid).
13. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
14. Drugs-of alcoholmisbruik of de geschiedenis van een van beide in de voorgaande 2 jaren, naar het oordeel van de onderzoeker of, zoals gerapporteerd door de patiënt.
15. Slecht gecontroleerde diabetes.
16. Bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van RV 001 of voorafgaand overgevoeligheidsreacties op monoklonale antilichamen.
17. Een andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou opname in de studie uitsluit.
18. Patiënten die reeds gerandomiseerd en kregen een behandeling op grond van dit protocol. In geen geval zijn patiënten die zich inschrijven voor deze studie mogen opnieuw worden gerandomiseerd naar deze studie en ingeschreven voor een tweede kuur.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not yet assigned
Generieke naam:	Teprotumumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-000113-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01868997
CCMO	NL50281.018.14