

Een onderzoek met meervoudige oplopende dosis (MAD, multiple ascending dose) naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van VRDN-001, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen de IGF-1-receptor, bij normale gezonde vrijwilligers (NGV's) en personen met de oogziekte van Graves (TED, thyroid eye disease)

Gepubliceerd: 14-04-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512244-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De doelstellingen van het onderzoek zijn: het vaststellen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van VRDN-001 en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51573

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VRDN-001-1001

Aandoening

- Overige aandoening
- Oogaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

schildklier oogziekte, Ziekte van Graves

Aandoening

Thyroid Eye Disease (MedRA V23.1, system organ class. 100000004853, classification code: 10084358)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Viridian Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: meervoudige oplopende dosis (MAD), veiligheid, VRDN-001, Ziekte van Graves (TED)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt in de VS, Canada en China in het pivotale deel

van het onderzoek (THRIVE):

- Respondercijfer proptosis in het onderzoeksoog (d.w.z. vermindering van de proptosis met ≥ 2 mm ten opzichte van de baseline, [zonder een overeenkomende toename van > 2 mm in het andere oog], gemeten met de exoftalmometer) 3 weken na de vijfde infusie (d.w.z. week 15)

Primair werkzaamheidseindpunt in Australië, EU en VK in het pivotale deel van

het onderzoek (THRIVE):

- Totale respondercijfer bestaande uit respondercijfer proptosis in het onderzoeksoog (d.w.z. vermindering van de proptosis met ≥ 2 mm ten opzichte van de baseline [zonder een overeenkomende toename van > 2 mm in het andere oog], gemeten met de exoftalmometer) na 3 weken na de vijfde infusie (d.w.z. week 15) en responscijfer klinische activiteit in het onderzoeksoog (d.w.z. vermindering van de CAS met ≥ 2 punten vanaf de baseline [zonder een overeenkomende toename van ≥ 2 punten in het andere oog]) 3 weken na de vijfde infusie (d.w.z. week 15)

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten

- Ongewenste voorvallen (AE's, adverse events) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE's, serious adverse events) worden gemonitord en vastgelegd gedurende de volledige duur van het onderzoek. Alle klinisch significante veranderingen in andere veiligheidsmetingen worden geregistreerd als AE's

Belangrijkste secundaire eindpunten in de VS, Canada en China in het Pivotale deel van het onderzoek (THRIVE):

- Verandering ten opzichte van baseline in Proptosis in het onderzoeksoog zoals gemeten met exophthalmometer in week 15
- Clinical Activity Responder Rate in het onderzoeksoog in week 15
- Verandering ten opzichte van baseline in CAS in het onderzoeksoog in week 15
- Totale respondercijfer in het onderzoeksoog in week 15
- Diplopie Resolution Rate (d.w.z. verlaging van de Gorman Subjectieve

Diplopia Score tot 0 ten opzichte van baseline voor deelnemers met baseline

Gorman Subjective Diplopia Score >0) in week 15

- Percentage deelnemers met een CAS-score van nul of één in het onderzoeksoog in week 15

Belangrijkste secundaire eindpunten in Australië, de EU en het VK in het

Pivotale deel van het onderzoek (THRIVE):

- Verandering ten opzichte van baseline in proptosis in het onderzoeksoog zoals gemeten met exophthalmometer in week 15

- Change from baseline in CAS in the study eye at Week 15

- Diplopie Resolution Rate bij (d.w.z. verlaging van de Gorman Subjectieve

Diplopia Score tot 0 ten opzichte van baseline voor deelnemers met baseline

Gorman Subjectieve Diplopia Score >0) Week 15

- Percentage deelnemers met een CAS-score van nul of één in het onderzoeksoog in week 15

Verkennde eindpunten in Australië, Canada, China, de EU, het VK en de VS in

het Pivotale deel van het onderzoek (THRIVE):

- Proptosis Responder Rate in het onderzoeksoog zoals gemeten met exophthalmometer) in week 24 (12 weken na de vijfde infusie), week 36 (24 weken na de vijfde infusie) en week 52

- Proptosis Responder Rate in het andere oog (d.w.z. vermindering van proptosis van ≥ 2 mm ten opzichte van baseline zoals gemeten met exophthalmometer) in week 15, 24, 36 en 52

- Duurzaamheid van proptoserespons in het onderzoeksoog in week 24, 36 en 52

- Tijd tot eerste proptosisrespons in het onderzoeksoog
- Clinical Activity Responder Rate in het onderzoeksoog in week 24, 36 en 52
- Clinical Activity Responder Rate in het andere oog in week 15, 24, 36 en 52
- Verandering ten opzichte van baseline in CAS in het onderzoeksoog in week 24, 36 en 52
- Verandering ten opzichte van baseline in CAS in het andere oog in week 15, 24, 36 en 52
- Tijd tot eerste CAS-respons in het onderzoeksoog
- Totale respondercijfer in het onderzoeksoog in week 24, 36 en 52
- Totale respons in het andere oog in week 15, 24, 36 en 52
- Tijd tot eerste algemene respons in het onderzoeksoog
- Diplopie Resolutie Rate op week 24, 36 en 52
- Percentage deelnemers met een CAS-score van nul of één in het onderzoeksoog in week 24, 36 en 52
- Percentage deelnemers met een CAS-score van nul of één in het medeoog in week 15, 24, 36 en 52
- Proptosis Response Rate in het onderzoeksoog zoals gemeten door magnetische resonantie beeldvorming [MRI] of computertomografie [CT - waar toegestaan door lokale gezondheidsautoriteiten] in week 15, 24, 36 en 52
- Verandering ten opzichte van baseline in de volgende parameters in week 15, 24, 36 en 52:
 - o Proptose in het onderzoeksoog door MRI (of CT - indien toegestaan door lokale gezondheidsautoriteiten)
 - o Extra-oculaire spieren in het studieoog zoals bepaald door MRI (of CT -

indien toegestaan door lokale gezondheidsautoriteiten)

- o Orbitaal (oogkas) vet in het onderzoeksoog zoals gemeten met MRI (of CT -

indien toegestaan door lokale gezondheidsautoriteiten)

- o Handmatige meting van de terugtrekking van het ooglid in het onderzoeksoog

- o Graves' Orbitopathie-Quality of Life (GO-QoL) gecombineerde score

- o GO-QoL activiteit subschaal

- o GO-QoL uiterlijk subschaal

- o QQ-5D-5L QoL vragenlijst

- o Gezichtsscherpte (VA)

- o Gorman Subjectieve Diplopie Score

- VRDN-001, IGF-1 en anti-drug antilichamen (ADA) op verschillende tijdstippen

pre- en post-infusies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Thyroid Eye Disease (TED) is een auto-immuun ziekte met een breed scala aan klinische presentaties, zoals droge ogen, verhoogde traanklierproductie, lokale irritatie en terugtrekkende oogleden. Bij voortschrijdend ziektebeeld verergeren de klachten en symptomen die optreden, zoals proptose, diplopie, beperking van ducties en versies en verdrukking van de oogzenuw gevolgd door gezichtsverlies.

Deze klachten en symptomen veroorzaken moeilijkheden met werken, autorijden, lezen en andere dagelijkse activiteiten, en het leidt tot psychosociale problemen en sociale isolatie. Veel patiënten met TED ondergaan tenminste 5 tot 7 jaren medische en chirurgische behandelingen, voordat zij een stabiele toestand bereiken, waarbij zij fysiek, emotioneel en visuele veranderingen hebben ondergaan met een overweldigende impact op hun kwaliteit van leven.

Gedurende de active fase van de ziekte richt de behandeling zich op behoud van gezichtsvermogen en de integriteit van de cornea, evenals anti-onstekings behandeling. Er is geen directe therapie beschikbaar voor diplopie en proptose,

noch voor periorbitaal oedeem en tergutrekking van het ooglid. De huidige behandelingen voor TED zijn over het algemeen incompleet en onbevredigend voor zowel de patient als de behandelaars. Wanneer de symptomen en klachten verergeren, zijn de enige alternatieven extraoculaire chirurgie, orbitale bestraling en orbitale decompressie. Wederom zijn ook deze interventies incompleet en vaak onvoldoende.

De onderliggende pathologie van TED is de activering van een inflammatoire cascade in de orbitale kegel, primaire veroorzaakt door auto-antilichamen tegen de thyroïd stimulerende hormoon receptor (TSHR) waarvan bekend is dat deze 'cross talk' vertoont (transactivatie) met de IGF-1R. Transactivatie tussen de TSHR en de IGF-1R vormt de basis van het therapeutische gebruik van anti-IGF-1R monoklonale antilichamen (mAbs) bij TED.

De anti-IGF-1R benadering is van klinische waarde gebleken. Teprotumumab, een mAb gericht tegen de IGF-1 receptor, is effectief gebleken in het reduceren van proptose, diplopie en ontsteking bij patient met actieve TED. Daarom mag van VRDN-001, eveneens een mAb gericht tegen de IGF-1 receptor, tevens een therapeutisch effect verwacht worden bij TED patienten. In deze studie wordt de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van VRDN-001 onderzocht, evenals de farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) profielen, bij GV's en patiënten met TED over een dosisbereik van 3,0 tot 20,0 mg/kg.

De reden voor het selecteren van 5 infusies als doseringsschema in het actieve TED pivotale deel van de studie (THRIVE) is gebaseerd op beschikbare tussentijdse VRDN-001 gegevens en gepubliceerde informatie voor teprotumumab die hebben aangetoond dat meer dan 90% van de proptoserespons wordt waargenomen na de eerste 5 infusies met minimale verdere verbetering daarna. Bovendien was in de VRDN-001-101 actieve TED MAD-studie de tijd tot een proptoserespons, gedefinieerd als een vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde van 2 mm in het studieoog (zonder een toename van 2 mm in het andere oog) zoals gemeten met een exoftalmometer, tussen 3 en 4 weken, vergeleken met de mediane tijd tot respons van 6,4 weken voor teprotumumab. Dit correleerde met de tijd tot een vermindering van de tekenen symptomen (CAS) tot een score van 0 of 1, die ook optrad tussen week 3 en 4 in de VRDN-001-101 actieve TED MAD-studie. Deze resultaten suggereren dat de vereiste duur van behandeling met VRDN-001 korter zou kunnen zijn dan gezien met teprotumumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512244-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De doelstellingen van het onderzoek zijn: het vaststellen van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van VRDN-001 en de farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) profielen van VRDN-001, bij GV's en patiënten met TED

over een dosisbereik van 3,0 tot 20,0 mg/kg.

Onderzoeksopzet

De onderzoeksopzet is gerandomiseerd, dubbelgemaskeerd en placebogecontroleerd, waarbij zowel de deelnemer als het centumpersoneel (met uitzondering van de medewerkers van de apotheek die het infuusmiddel bereiden) gemaskeerd zijn voor de behandeling, en de opdrachtgever wordt die niet gemaskeerd.

De deelnemers aan het MAD-onderzoek zullen bestaan uit zowel GV's als proefpersonen met TED. In de EU worden uitsluitend patiënten met TED geïnccludeerd in de studie (geen gezonde vrijwilligers).

Er worden drie dosisniveaus (in HV's en actieve TED MAD patiënten) geëvalueerd: 3,0 (laag), 10,0 (middelhoog) en 20,0 (hoog) mg/kg. Elke proefpersoon ontvangt twee doses, toegediend via een intraveneus infuus, met 3 weken ertussen. Het cohort met de lage dosis zal bestaan uit 4 GV's die in een verhouding van 3:1 worden gerandomiseerd (VRDN-001:placebo) en het cohort met de middelhoge en hoge dosis zal bestaan uit 4 GV's en 8 deelnemers met actieve TED waarbij elke groep in een verhouding van 3:1 wordt gerandomiseerd (VRDN-001:placebo). Een onafhankelijke commissie voor toezicht op de veiligheid (DSMB, Data Safety Monitoring Board) beslist of dosisescalatie kan plaatsvinden, van lage dosis naar middelhoge dosis en van middelhoge dosis naar hoge dosis, één week nadat de vierde GV op elk dosisniveau zijn of haar tweede infusie heeft gehad. In het laagste dosisniveau worden 4 GV's ingesloten, gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 (VRDN-001:placebo). Twee GV's ('sentinel'-deelnemers) op het lage dosisniveau worden behandeld en gevolgd gedurende 1 week na hun eerste infusie voordat de volgende 2 GV's op het lage dosisniveau worden behandeld. Als een dosisbeperkende toxiciteit (DLT, dosis limiting toxicity) (gedefinieerd als een ongewenst voorval (AE) met een ernst $\geq$ graad 3 op de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-schaal (referentie bijlage 3 in het protocol)) optreedt bij een van de GV's met een lage dosis die actief geneesmiddel krijgen, zal een tweede cohort van 4 GV's worden ingesloten, gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 (VRDN-001:placebo), en behandeld met de lage dosis om te bevestigen dat er geen bijkomende DLT's zijn voorafgaand aan de dosisescalatie. In het geval van een graad 4 gerelateerde toxiciteit bij een deelnemer, wordt de deelnemer uit de behandeling gehaald en zal de onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) de gegevens beoordelen en aanbevelingen doen. Op het middelhoge dosisniveau zal parallel aan de veiligheidsevaluatie bij GV's, worden begonnen met de insluiting van deelnemers met actieve TED nadat de eerste twee 'sentinel'-GV's op het middelhoge dosisniveau zijn behandeld en gedurende één week na hun eerste dosis zijn gevolgd. Als een DLT optreedt bij een van de GV's met een middelhoge dosis die actief geneesmiddel ontvangen, zal de dosisescalatie niet plaatsvinden totdat alle 8 deelnemers met actieve TED zijn behandeld zonder een nieuwe DLT. De onderzoekers worden samen met de DSMB betrokken bij de beslissing om de dosis al dan niet te verhogen. Als de dosisescalatie van de GV's van de middelhoge

naar de hoge dosis heeft plaatsgevonden terwijl de deelnemers met actieve TED nog steeds op het middelhoge dosisniveau worden behandeld en er een tweede DLT optreedt op het middelhoge dosisniveau, dan zullen verdere behandelingen op het middelhoge en hoge dosisniveau onmiddellijk worden stopgezet en zal het lage dosisniveau als de maximaal verdraagbare dosis (MTD, maximal tolerable dose) worden beschouwd. De MTD zal worden gedefinieerd als de dosis waarbij niet meer dan 1 DLT optrad en er zullen geen verdere behandelingen plaatsvinden op een hoger dosisniveau dan de MTD. Tegelijkertijd zal op het hoge dosisniveau, parallel aan de veiligheidsevaluatie bij GV's, worden begonnen met de insluiting van proefpersonen met actieve TED nadat de eerste twee 'sentinel'-GV's op het hoge dosisniveau zijn behandeld en gedurende één week na hun eerste dosis zijn gevolgd. Als er meer dan één DLT optreedt onder de GV's en deelnemers met actieve TED bij de hoge dosis, zal de middelhoge dosis als MTD worden beschouwd. Als de hoge dosis als MTD wordt gekozen en de middelhoge en hoge doses vergelijkbare aanwijzingen voor klinische activiteit wat betreft het responscijfer voor proptosis vertonen, kunnen 8 deelnemers met actieve TED worden ingesloten in de lage dosis (3,0 mg/kg) en kan op basis van die gegevens nog een cohort van 8 deelnemers met actieve TED worden ingesloten bij een lage tussendosis (5,0 mg/kg), waarbij beide cohorten in een verhouding van 3:1 worden gerandomiseerd (VRDN-001:pla

cebo), om een dosisresponscurve voor klinische activiteit vast te stellen.

Er zullen ook twee extra cohorten van deelnemer met chronische TED (gedefinieerd als die proefpersonen met symptomen van TED die zich meer dan 1 jaar voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek hebben aangediend), worden ingesloten en behandeld met respectievelijk 10 mg/kg VRDN-001 en nog een dosis (te selecteren op basis van de resultaten van de MAD-cohorten voor actieve TED). Beide cohorten worden in een verhouding van 3:1 gerandomiseerd (VRDN-001:placebo) en kunnen op elk moment na voltooiing van de inschrijving van het MAD-cohort van 20 mg/kg voor actieve TED sequentieel worden ingeschreven.

De HV en Actieve TED MAD-gedeeltes van het onderzoek zijn afgerond. Het chronische TED MAD-gedeelte van de studie is volledig gerekruteerd maar blijft actief.

Het centrale deel van de (THRIVE) zal een gerandomiseerde, dubbel gemaskeerde (inclusief de sponsor) en placebogecontroleerde studie zijn bij actieve TED-deelnemers van wie de tekenen en symptomen zich binnen 15 maanden na screening hebben gemeld. De gekozen dosis is 10mg/kg (wat de helft is van de maximaal geteste dosis in het actieve TED MAD-gedeelte van de studie). De studie zal bestaan uit 90 deelnemers (om 78 evalueerbare deelnemers te verzekeren bij het primaire eindpunt op 3 weken na de vijfde infusie (d.w.z. week 15), gerandomiseerd met een toewijzingsverhouding van 2:1, (60 deelnemers actief: 30 deelnemers placebo), gestratificeerd bij baseline volgens het niveau

van proptose ($>$ of gelijk aan 23 mm, J/N), en zal de werkzaamheid van 5 infusies van 10 mg/kg VRDN-001 toegediend met intervallen van 3 weken vergelijken met placebo.

Deelnemers aan het centrale deel van deze studie (THRIVE) werden ofwel gerandomiseerd (1:1:1) naar 5 infusies of 8 infusies versus placebo (zoals in alle vorige versies 7.0 en daarvoorafgaand van het VRND-001-101 protocol) of zullen worden gerandomiseerd (2:1) naar 5 infusies versus placebo, sinds versie 8.0 van het protocol), elk toegediend als IV infusies met intervallen van 3 weken. Alle deelnemers krijgen in totaal 5 tot 8 infusies om de maskering te behouden, zoals bepaald door de protocolversie waarin de deelnemers werden gerandomiseerd. Voor deelnemers die eerder gerandomiseerd waren voor 8 infusies en die meer dan 5 infusies hebben ontvangen, worden verdere infusies stopgezet. De actieve TED pivotal deel van de studie is nog lopend.

Deelnemers die als non-responders worden beschouwd na 3 weken na de vijfde infusie (d.w.z. week 15) in het centrale deel van de studie, kan de optie worden aangeboden om zich in te schrijven voor een open-label behandelingsstudie waar zij nog 5 infusies VRDN-001 zullen ontvangen met intervallen van 3 weken voor een verdere behandeling van 12 weken. Voor sommige landen, volgens de vereisten van de lokale gezondheidsautoriteit kan worden ontmaskerd voorafgaand aan de beslissing om deel te nemen aan het open-label behandelingsonderzoek. Een niet-responder wordt gedefinieerd als:

- o Een deelnemer die geen reductie van ≥ 2 mm ten opzichte van de uitgangswaarde in proptosis bereikte (zoals gemeten met een exophthalmometer) in het onderzoeksoog 3 weken na de vijfde infusie (d.w.z. week 15)

OF

- o Een deelnemer die een reductie van ≥ 2 mm ten opzichte van

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden drie dosisniveaus geëvalueerd bij GV>s en MAD deelnemers met actieve TED. Een groep ontvangt twee maal een IV infuus met VRDN-001 in een van de volgende doseringen: 3,0 (laag), 10,0 (middelhoog) en 20,0 (hoog) mg/kg. Elke deelnemer ontvangt twee doses, toegediend via een intraveneus infuus, met 3 weken ertussen. De andere groep ontvangt eveneens tweemaal een IV infuus met placebo (fysiologisch zout). Deelnemers aan het pivotale deel van dit onderzoek (THRIVE) werden ofwel gerandomiseerd (1:1:1) naar 5 infusies of 8 infusies versus placebo of zullen worden gerandomiseerd (2:1) naar 5 infusies versus placebo, elk toegediend als IV-infusies met een interval van 3 weken. Voor deelnemers die eerder gerandomiseerd werden naar 8 infusies en die meer dan 5 infusies hebben gekregen, zullen verdere infusies worden stopgezet. VRDN-001 is een gehumaniseerd mAb gericht op IGF-1R. VRDN-001 wordt geleverd als een oplossing met daarin 25 mg/ml of 50 mg/mL antilichaam in 4,0 ml extraheerbaar volume in 10R-flacons, bevroren bij $-20 \pm 5^\circ\text{C}$. De apotheker of andere gekwalificeerde, opgeleide en gedelegeerde persoon die de infuuszakken klaarmaakt, zal niet gemaskeerd worden voor de behandeling en zal ofwel 100 ml (cohort met lage dosis) ofwel 250 ml (cohort met middelhoge en hoge dosis) zakken zoutoplossing verstrekken met of zonder VRDN-001 toegevoegd, volgens het

Randomization and Trial Supply Management (RTSM)-systeem. Het volume zoutoplossing dat uit de zakken wordt verwijderd, is gelijk aan het volume VRDN-001 dat wordt toegevoegd om de maskering in stand te houden. DeIn het MAD-onderzoek worden de zakken worden toegediend met een snelheid van 2,8 ml per minuut, wat neerkomt op 36 (± 10) en 90 (± 15) minuten voor respectievelijk de zakken van 100 ml en 250 ml. In het pivotale deel van het onderzoek worden de zakken van 250 ml gedurende de eerste 15 minuten met 2-3 ml per minuut toegediend en daarna oplopend tot 8-9 ml per minuut, voor het eerste infuus dat ongeveer 40 (± 10) minuten duurt. Elke daaropvolgende infusie wordt toegediend met 8-9 ml per minuut, wat neerkomt op ongeveer 30 (± 10) minuten voor de totale infusie.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Patienten zullen de volgende proceures en testen ondergaan:

- IV infuus met studiemedicatie (250 ml), 2 maal voor MAD cohort en 5 maal voor Pivotaal cohort , gedurende max. 90 min.
- Oogonderzoeken, 6 maal (MAD cohort) of 10 maal (Pivotaal cohort)
- MRI van ogen en gezicht, 4 maal voor MAD cohort en 5 maal voor Pivotaal cohort
- Bloedafnames: 11 maal (incl 8 afnames voor PK) voor MAD cohort of 16 maal (incl.22 afnames voor PK) voor Pivotaal cohort; (41 ml per keer)
- Lichamelijk onderzoek: 2 maal (beide cohorts)
- Vitale functies en ECG: 10 maal (MAD cohort) of 23 maal (Pivotaal cohort)
- Vragenlijst: 6 maal (MAD cohort) of 10 maal (Pivotaal cohort)
- Fotografie van het gezicht om staren te beoordelen: 4 maal (beide cohorten)
- Gehoortest: 5 maal (MAD cohort) of 10 maal (Pivotaal cohort)

Overige relevant instructies/gedragsregels zijn:

- Gebruik van adequate voorbehoedsmiddelen ter voorkoming van zwangerschap (zowel mannelijk als vrouwelijke deelnemers), indien van toepassing
- Gevaste bezoeken: 2 maal voor MAD cohort en 5 maal voor Pivotal cohort (ochtenden van de IV infusen met studiemedicatie).

Risico's:

Risico's zijn zowel mogelijke bijwerkingen van de studiemedicatie, als ongemakken ten gevolge van testen in het kader van de studie.

De mogelijke risico's van VRDN-001 omvatten:

- Spierkrampen of spasmen
- Misselijkheid
- Diarree
- Hoog bloedsuiker
- slechthorendheid, waaronder gehoorverlies
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Droge huid
- Veranderde smaakbeleving
- Haarverlies
- Een reactie op de plaats van het intraveneuze infuus
- Verergering van geïrriteerde darm syndroom

- Menstruatiestoornissen

De volgende studiemetingen kunnen ongemak voor patiënten veroorzaken:

- Oogmetingen (intraoculaire drukmeting, spleetlamp biomicroscopie en fundoscopie en meting van ooglidterugtrekking)
- MRI
- Bloedafname

Voordelen:

TED wordt algemeen beschouwd als een ziekte met grote impact op de levens van patiënten die er aan lijden. De huidige behandelingen voor TED zijn over het algemeen incompleet en onbevredigend. Veel patiënten zijn, wanneer ze na jaren van behandeling een stabiel punt bereiken, getransformeerd in fysieke en emotionele zin en v.w.b.t hun visus, met een overweldigende impact op hun kwaliteit van leven.

VRDN-001, werkzaam als een monoklonaal antilichaam tegen de IGF-1 receptor, zou een therapeutisch effect kunnen hebben bij patiënten met TED. Echter, er is geen garantie dat deelname aan deze studie de deelnemer zal helpen; de deelnemer kan een placebo behandeling krijgen.

Risk-benefit analyse:

De aard van de ziekte beschouwend en de grote impact ervan op de levens van patiënten die eraan lijden, en het ontbreken van adequate behandelmogelijkheden, alsook in acht nemende de maatregelen die worden genomen om het risico voor deelnemers te minimaliseren, worden de potentiële risico's geassocieerd met VRDN-001 beschouwd als aanvaardbaar vanwege de verwachte voordelen die deelnemers met TED mogelijk ten deel vallen.

Contactpersonen

Publiek

Viridian Therapeutics, Inc.

Crescent Street 221, Suite 401
Waltman MA 02453
US

Wetenschappelijk

Viridian Therapeutics, Inc.

Crescent Street 221, Suite 401
Waltman MA 02453

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:

De recrutering voor de HV en Actieve TED MAD cohorten is voltooid. De inclusiecriteria voor de HV- en Actieve en Chronische TED MAD-cohorten worden nu beschreven in respectievelijk aanhangsels 4 en 5 (Protocol V8.0).

Actieve TED Pivotaal (THRIVE) deelnemers

Deelnemers moeten aan het volgende voldoen:

1. In staat zijn om de onderzoeksprocedures en de daaraan verbonden risico's te begrijpen en bereid zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan de eerste met het onderzoek verband houdende activiteit
2. Een volwassen man of vrouw zijn, ten minste 18 jaar of ouder
3. Een klinische diagnose van TED, met een CAS van ≥ 3 op de 7-puntsschaal voor het onderzoeksoog
4. Matige tot ernstige (d.w.z. heeft een merkbare invloed op het dagelijks leven) actieve TED hebben, die naar het oordeel van de onderzoeker gepaard gaat met proptosis van ≥ 3 mm boven de normale waarden voor ras en geslacht en ten minste een van de volgende verschijnselen: retractie van het ooglid van ≥ 2 mm, matige of ernstige aantasting van de weke delen, periodieke of voortdurende diplopie, spontane retrobulbaire pijn of pijn bij het bewegen van het oog, zwelling van de conjunctiva, oogleden of plica, of roodheid van de oogleden of plica in het studieoog
5. Beschikken over gedocumenteerd bewijs van oculaire symptomen of tekenen die in verband worden gebracht met actieve TED en die binnen 15 maanden voorafgaand aan de screening voor het onderzoek zijn begonnen
6. VRDN-001 kan gelijktijdig worden gestart met pogingen om euthyreoïdie te

- bereiken. Een onderliggende schildklierstatus is geen inclusie criterium.
7. Geen onmiddellijke chirurgische oftalmologische of orbitale chirurgie in het onderzoeksoog verwachten nodig te hebben om welke reden dan ook
 8. VRDN-001 kan met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus. Deelnemers met diabetes moeten onder toezicht staan van hun endocrinoloog of ander adequaat opgeleid personeel en bij aanvang van het onderzoek een geglyceerd hemoglobine (HbA1c) hebben van $< 8,5\%$
 9. Indien vrouwelijk, een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij de screening en verder een negatieve urinetest direct voorafgaand aan elke dosis onderzoeksmiddel na de laatste dosis onderzoeksmiddel zoals beschreven in bijlage 1, als de deelnemer een vrouw is die kinderen kan krijgen (met inbegrip van vrouwen met < 2 jaar sinds het begin van de menopauze, amenorroe gedurende < 1 jaar, of niet chirurgisch steriel); dergelijke deelnemers moeten akkoord gaan met het gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode zoals een condoom en een tweede zeer effectieve anticonceptiemethode zoals beschreven in rubriek 4.4, vanaf de screening tot en met 100 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Als de deelnemer met hormonale anticonceptie start op het moment van screening of binnen één cyclus na dag 1, stemt de deelnemer ermee in om een anticonceptiemethode met dubbele barrière te gebruiken totdat een volledige cyclus van hormonale anticonceptie is voltooid. Een aanvaardbare combinatiemethode met een dubbele barrière is een condoom met een pessarium of een spons met een zaaddodend middel
 10. Een chirurgisch steriele man zijn gedurende ten minste 6 weken, of ermee instemmen een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken, zoals een condoom en een tweede zeer effectieve anticonceptiemethode zoals beschreven in rubriek 4.4, van de screening tot en met 100 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel
 11. Bereid en in staat zijn om te voldoen aan alle vereisten van het protocol voor de gehele duur van het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria

De recrutering voor de HV en Actieve TED MAD cohorten is voltooid. De uitsluitingscriteria voor de HV- en Actieve en Chronische TED MAD-cohorten worden nu beschreven in respectievelijk aanhangsels 4 en 5 (Protocol V8.0).

Actieve TED Pivotaal (THRIVE) deelnemers

Deelnemers mogen het volgende niet:

1. Eerder behandeld zijn met een ander anti-IGF-1R- therapie of een ander experimenteel middel voor TED
2. Een compressieve optische neuropathie van TED hebben die naar verwachting in de nabije toekomst chirurgische decompressie zal vereisen.
3. Decompensatie van de cornea hebben in het onderzoeksoog, die niet reageert op medische behandeling

4. Een afname in CAS hebben van ≥ 2 punten in het studieoog tussen de screeningbeoordeling en dag -1
 5. Een afname in proptosis hebben van ≥ 2 mm in het onderzoeksoog tussen de screeningbeoordeling en dag -1
 6. Eerder orbitale bestraling hebben gehad of decompressiechirurgie met excisie van vet voor TED in het onderzoeksoog
 7. Een voorgeschiedenis van of audiometrische screeningbeoordeling van een significante (zoals bepaald door de onderzoeker) ooraandoeningen, relevante oorchirurgie of gehoorverlies hebben
 8. Een inflammatoire darmaandoening hebben (bijv. bewezen met een biopsie of klinisch bewijs van inflammatoire darmaandoening)
 9. Systemische corticosteroïden hebben gebruikt voor een aandoening, inclusief TED, of selenium binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel (topisch gebruik steroïden of multivitaminen die selenium bevatten is toegestaan)
 10. Andere immunosuppressieve middelen ontvangen hebben, waaronder rituximab, of tocilizumab voor een aandoening, waaronder TED, binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel
 11. Binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie een andere therapie voor TED hebben gekregen (kunsttranen zijn toegestaan)
 12. Een experimenteel geneesmiddel hebben ontvangen voor om het even welke aandoening binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie
 13. Een reeds bestaande oogaandoening hebben in het onderzoeksoog die naar de mening van de onderzoeker de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen beïnvloeden
 14. Een vrouw zijn die zwanger is of borstvoeding geeft
 15. Een actieve gebruiker van alcohol of illegale drugs zijn of volgens de onderzoeker een hoog risico op terugval lopen
 16. Een bekende overgevoeligheid hebben voor een van de bestanddelen van VRDN-001 of placeboformuleringen, of een eerdere overgevoeligheid voor monoklonale antilichamen (mAbs)
 17. Een aandoening hebben die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek zou uitsluiten
 18. Een positieve test hebben voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1 en hiv-2)
 19. Een positieve test hebben voor actieve hepatitis B- of hepatitis C-infectie
 20. Eerder hebben deelgenomen aan dit onderzoek of enig ander onderzoek naar VRDN-001
 21. Alleen Franse deelnemende sites: In overeenstemming met de bepalingen van artikelen L.1121-5 en volgende van de Volksgezondheidscode mogen zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, personen die van hun vrijheid zijn beroofd door een gerechtelijke of administratieve beslissing, personen die zonder hun toestemming onder psychiatrische behandeling staan, minderjarigen en volwassenen onder een wettelijke beschermingsmaatregel niet worden geïnccludeerd.
- Opmerking: Voorafgaande thyroïdectomie, behandeling met radioactief jodium (RAI), of orbitale decompressiechirurgie beperkt tot alleen het bot zijn GEEN

uitsluitingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2023
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VRDN-001
Generieke naam:	VRDN-001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-512244-36-00
EudraCT	EUCTR2021-006794-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05176639
CCMO	NL80863.078.22