

Een gerandomiseerd, open-label, parallelgroep fase 3-onderzoek om de farmacodynamiek, farmacokinetiek, werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van meerdere subcutane injecties van efgartigimod PH20 SC te vergelijken met meerdere intraveneuze infusies van efgartigimod bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (ADAPT)

Gepubliceerd: 05-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Rationale: Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de farmacodynamiek (FD), farmacokinetiek (FK), veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en klinische werkzaamheid van efgartigimod, gelijktijdig geformuleerd met recombinant humaan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51130

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADAPT SC

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Ziekte van de neuromusculaire verbinding; Ernstige spierzwakte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: argenx BV

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Efgartigimod, Fase 3, Gegeneraliseerde myasthenia gravis, Neuromusculaire auto-immuunziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primar eindpunt:

- * Procentuele afname ten opzichte van de baseline in totale immunoglobuline G (IgG)-concentraties op dag 29, d.w.z. 7 dagen na de vierde IV- of SC-toediening

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Absolute waarden, verandering ten opzichte van de baseline en procentuele afname ten opzichte van de baseline in totale IgG-concentraties in de loop van de tijd
- * Absolute waarden, verandering ten opzichte van de baseline en procentuele afname ten opzichte van de baseline in concentraties van autoantilichamen die zich aan de acetylcholinereceptor binden (AChR-Ab) in de loop van de tijd bij

AChR-Ab-positieve patiënten

- * Absolute waarden, verandering ten opzichte van de baseline en procentuele afname ten opzichte van de baseline in IgG-subtypeconcentraties (IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4) in de loop van de tijd
- * Gebied onder de effectcurve (area under the effect curve, AUEC) van de procentuele afname ten opzichte van de baseline in totaal IgG en vergelijkbaar AUEC voor elk IgG-subtype per doseringsinterval (dag 1*8, dag 8*15, dag 15*22 en dag 22*29), dag 1*29 en gedurende het gehele onderzoek (dag 1*71)
- * FK-parameters: maximale concentratie (C_{max}) (na alle doses voor de IV-behandelingsgroep), concentratie waargenomen voorafgaand aan de dosering (C_{dal})
- * Incidentie en prevalentie van antigeneesmiddel-antilichamen (anti-drug antibodies, ADA's) tegen efgartigimod
- * Incidentie en prevalentie van ADA's tegen rHuPH20 in de SC-behandelingsgroep
- * Incidentie en ernst van de bijwerkingen (adverse events, AE's), incidentie van ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's) en veranderingen in laboratoriumtestresultaten, resultaten van lichamelijk onderzoek, vitale functies en elektrocardiogram (ecg) resultaten
- * Aantal en percentage responders op de Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)
- * Aantal en percentage responders op Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)
- * Verandering ten opzichte van de baseline op de totaalscore op de MG-ADL in de loop van de tijd

* Verandering ten opzichte van de baseline in QMG-score in de loop van de tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

gMG is een zeldzame, chronische, neuromusculaire auto-immuunziekte veroorzaakt door pathogene IgG*s die zich richten op de neuromusculaire verbinding (neuromuscular junction, NMJ), wat een verminderde neuromusculaire transmissie en invaliderende en mogelijk levensbedreigende spierzwakte en chronische vermoeidheid veroorzaakt. Gegeneraliseerde spierzwakte leidt tot problemen met mobiliteit, spraak, slikken, gezichtsvermogen en ademhaling. Tot 20% van de patiënten ontwikkelt een mogelijk levensbedreigende myasthenische crisis met ademhalingsfalen, waarvoor mechanische beademing nodig is.

ARGX-113 (efgartigimod) is een experimenteel antilichaamfragment en een first-in-class neonatale Fc-receptor (FcRn) antagonist die wordt beoordeeld voor de behandeling van patiënten met ernstige auto-immuunziekten, gemedieerd door pathogene IgG-autoantilichamen, waaronder gMG. Ongeveer 90% van de patiënten met gMG heeft meetbare concentraties van IgG-autoantilichamen in het serum. Meestal zijn dit antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR). Efgartigimod leidt tot degradatie van circulerende ziekteverwekkende pathogene antilichamen door het blokkeren van FcRn.

FcRn is gedurende het hele leven aanwezig en wordt voornamelijk uitgedrukt in endotheelcellen en cellen met een myeloïde afkomst. FcRn speelt een specifieke rol in de IgG-homeostase door alle IgG-subtypen te recyclen, waardoor ze gered worden van lysosomale degradatie. Deze door FcRn gemedieerde recyclage resulteert in de langere halfwaardetijd en hogere IgG-concentraties, waaronder pathogene IgG-autoantilichamen, vergeleken met andere Ig*s die niet door FcRn worden gerecycleerd. FcRn bevordert ook transcytose van IgG in weefsels. Daarnaast recycleert FcRn albumine met behulp van een locatie die zich onderscheidt van de IgG-bindingsplaats.

Efgartigimod is een humaan IgG1-antilichaam Fc-fragment, een natuurlijk ligand van FcRn, ontwikkeld om de FcRn-affiniteit te vergroten bij zowel fysiologische als zure pH. Efgartigimod overtreft endogene IgG-binding, waardoor door FcRn gemedieerde recyclage van IgG*s wordt voorkomen en de IgG-degradatie wordt verhoogd.

In het fase 3-onderzoek ARGX 113 1704 bij patiënten met gMG, resulteerde behandeling met efgartigimod IV in een statistisch significante toename van het percentage deelnemers dat reageert op de behandeling op basis van de totaalscore op de Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) en

score op de Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), vergeleken met placebo. Bovendien resulteerde de behandeling met efgartigimod IV in een aanzienlijke gemiddelde procentuele afname van de totale IgG-concentraties vergeleken met geen waarneembare verandering bij deelnemers die placebo kregen, wat de resultaten van het fase 2-onderzoek ARGX-113 1602 verder ondersteunde.

De efgartigimod PH20 SC-formulering werd getest bij gezonde proefpersonen in onderzoek ARGX-113-1901, wat resulteerde in een dosisafhankelijke afname van de totale IgG-concentraties.

Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkzaamheid en veiligheid van efgartigimod vindt u in de Investigator*s Brochure (IB).

Doel van het onderzoek

Rationale:

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de farmacodynamiek (FD), farmacokinetiek (FK), veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit en klinische werkzaamheid van efgartigimod, gelijktijdig geformuleerd met recombinant humaan hyaluronidase PH20 (rHuPH20), subcutaan toegediend (SC) (efgartigimod PH20 SC) vergeleken met efgartigimod intraveneus (IV) toegediend (efgartigimod IV) bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG).

Primair:

Het aantonen dat het FD-effect van injecties van 1000 mg efgartigimod PH20 SC, eenmaal per week (q7d) toegediend voor 4 toedieningen, niet minderwaardig is aan dat van IV-infusies met efgartigimod bij een dosis van 10 mg/kg q7d toegediend voor 4 toedieningen.

Secundair:

- * Het vergelijken van het FD-effect van efgartigimod PH20 SC en efgartigimod IV in de loop van de tijd
- * Het beoordelen van de FK van efgartigimod PH20 SC en efgartigimod IV
- * Het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van efgartigimod PH20 SC en efgartigimod IV
- * Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van efgartigimod PH20 SC en efgartigimod IV

Onderzoeksopzet

Algehele opzet:

ARGX-113 2001 is een gerandomiseerd, open-label, parallelgroep onderzoek in meerdere centra bij patiënten met gMG, waaronder deelnemers die seropositief en seronegatief zijn voor de autoantilichamen die zich aan de acetylcholinereceptor binden (AChR-Ab).

Na de screening (van ongeveer 2 weken) worden de patiënten gerandomiseerd naar ofwel efgartigimod IV 10 mg/kg q7d voor 4 infusies of efgartigimod PH20 SC 1000 mg q7d voor 4 injecties (3 weken), gelijktijdig toegediend met hun huidige gMG-behandeling. Randomisatie wordt gestratificeerd naar Japanse versus niet-Japanse deelnemers. Bij de niet-Japanse deelnemers wordt de randomisatie verder gestratificeerd naar AChR-Ab-status.

Deelnemers die gerandomiseerd zijn om de SC-injecties te ontvangen, of hun verzorgers, worden getraind in zelftoediening of door een verzorger ondersteunde toediening, en mogen de toediening van het onderzoeksmiddel in het centrum uitvoeren, onder toezicht van het centrupersoneel. Een onafhankelijke Toezichtscommissie informatie en veiligheid (Data Safety Monitoring Board, DSMB) zal periodiek de verzamelde onderzoeksgegevens doornemen en beoordelen wat betreft de veiligheid van deelnemers, de uitvoering en de voortgang van het onderzoek. De DSMB zal aanbevelingen doen aan de sponsor met betrekking tot de voortzetting, wijziging of beëindiging van het onderzoek.

Na de behandeling volgt de opvolging. De opvolgingsperiode bestaat uit wekelijkse bezoeken tot en met het 9e bezoek gevolgd door een 2 weken durende periode tussen 9e bezoek en einde van studie-bezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om ofwel efgartigimod PH20 SC 1000 mg of efgartigimod IV 10 mg/kg te ontvangen naast hun gelijktijdige gMG-behandeling. Efgartigimod PH20 SC of efgartigimod IV wordt wekelijks toegediend voor totaal 3 weken (4 toedieningen).

Inschatting van belasting en risico

Er hebben zich geen belangrijke veiligheidsbevindingen voorgedaan in de lopende en voltooide onderzoeken, noch een patroon van bijwerkingen die kunnen leiden tot problemen of het potentieel baten/risicoprofiel van efgartigimod kunnen wijzigen.

In de klinische onderzoeken tot op heden werd efgartigimod goed verdragen door gezonde volwassen patiënten en patiënten met gMG en immuun trombocytopenie (ITP) afzonderlijk: de meeste tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE*s) werden als licht beschouwd (graad 1), wat ernst betreft. Er zijn geen TEAE*s van graad ≥ 3 gemeld. De meest voorkomende TEAE die vermoedelijk verband houdt met efgartigimod is hoofdpijn; maar er is geen bewijs dat hoofdpijn vaker voorkomt bij patiënten die efgartigimod toegediend krijgen vergeleken met patiënten die placebo krijgen.

Contactpersonen

Publiek

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde B-9052
BE

Wetenschappelijk

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde B-9052
BE

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)

Deelnemers komen alleen voor deelname aan het onderzoek in aanmerking als aan elk van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Moet in staat zijn om het toestemmingsformulier te ondertekenen zoals beschreven in paragraaf 10.1, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen die vermeld staan in het toestemmingsformulier en in dit protocol.
2. Ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
3. Gediagnosticeerd zijn met gMG met bevestigde documentatie en ondersteund

door ten minste 1 van het onderstaande:

- a. Voorgeschiedenis van abnormale neuromusculaire transmissie aangetoond met een elektromyogram van een enkele vezel of herhaalde zenuwstimulatie
- b. Voorgeschiedenis van een positieve uitslag op een edrofonium-chloridetest
- c. Aangetoonde verbetering in MG-symptomen na behandeling met orale acetylcholinesterase (AChE)-remmers, zoals beoordeeld door de behandelend arts
4. Moet voldoen aan de klinische criteria zoals gedefinieerd door de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klasse II, III, IVa of IVb
5. Moet abdominaal huidweefsel hebben dat absorptie en beoordeling van plaatselijke veiligheid van de geplande SC-injectie mogelijk maakt, zoals bepaald door de onderzoeker.
6. Moet een totale MG-ADL-score van ≥ 5 punten hebben, met meer dan 50% van de score door niet-oculaire symptomen bij de screening en de baseline.
7. Moet een stabiele dosis van een andere gMG-behandeling krijgen (gelijktijdige gMG-behandeling) vóór de screening. Voor patiënten die niet-steroïdale immunosuppressiva (nonsteroidal immunosuppressants, NSID's), steroïden en/of AChE-remmers als gelijktijdige medicatie krijgen, zijn de volgende dosisvoorwaarden van toepassing:
 - a. NSID's (bijv. azathioprine, methotrexaat, cyclosporine, tacrolimus, mycofenolaatmofetil en cyclofosfamide): behandeling gestart ten minste 6 maanden vóór de screening en geen veranderingen in de dosis in de 3 maanden vóór de screening.
 - b. Steroïden: behandeling gestart ten minste 3 maanden vóór de screening en geen dosiswijzigingen in de maand vóór de screening.
 - c. AChE-remmers: stabiele dosis zonder dosisverhoging gedurende de 2 weken vóór de screening. AChE-remmers mogen ten minste 12 uur vóór de QMG-beoordeling niet worden gebruikt, overeenkomstig de herziene handleiding voor de QMG-test, zoals aanbevolen door de MGFA.
8. Moet anticonceptie gebruiken in overeenstemming met de lokale regelgeving voor anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische onderzoeken en:
 - a. Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze instemmen met het volgende tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste onderzoeksdosis van het onderzoeksmiddel:
 - * Afzien van het doneren van sperma
 - Plus ofwel
 - * Zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap overeenkomstig de gewenste en gebruikelijke levensstijl (langetermijn en blijvende onthouding) en instemmen met blijvende seksuele onthouding
 - Of
 - * Instemmen met het gebruik van een condoom voor mannen met een vrouwelijke partner die een bijkomende zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar, zoals beschreven in paragraaf 10.5, bij geslachtsgemeenschap met een vruchtbare vrouw die momenteel niet zwanger is
 - Of
 - * Een gesteriliseerde man zijn met gedocumenteerde afwezigheid van sperma na de procedure
 - b. Vrouwelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek

als ze niet zwanger zijn of geen borstvoeding geven en ze 1 van het onderstaande zijn:

- * Een onvruchtbare vrouw (women of non-childbearing potential, WONCBP), zoals gedefinieerd in paragraaf 10.5.1.

Of

- * Een vruchtbare vrouw (women of childbearing potential, WOCBP), zoals gedefinieerd in paragraaf 10.5.1 en een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar) gedurende de onderzoeksinterventie en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste onderzoeksdosis van het onderzoeksmiddel. De onderzoekers moeten de kans op falen van de anticonceptiemethoden beoordelen (bijv. niet-naleving) die samenhangt met de eerste dosis van de onderzoeksinterventie.

- * Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve uitslag hebben op een uiterst gevoelige zwangerschapstest op serum binnen de screeningsperiode vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, zie paragraaf 8.2.8.

- * Meer vereisten ten aanzien van zwangerschapstests tijdens en na de onderzoeksinterventie zijn te vinden in paragraaf 8.2.8.

- * De onderzoeker is verantwoordelijk voor de beoordeling van de medische voorgeschiedenis, menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico van inclusie van een vrouw met een vroege onontdekte zwangerschap te verlagen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden van deelname aan het onderzoek uitgesloten als één of meer van de onderstaande criteria van toepassing zijn:

1. Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

2. Heeft één van de onderstaande medische aandoeningen:

- a. Klinisch significante ongecontroleerde actieve of chronische bacteriële, virale of schimmelinfectie bij de screening

- b. Andere bekende auto-immuunziekte die, naar de mening van de onderzoeker, een nauwkeurige beoordeling van de klinische symptomen van myasthenia gravis zou belemmeren of de deelnemer zou blootstellen aan een onnodig risico

- c. Voorgeschiedenis van maligniteit, tenzij als genezen beschouwd zonder bewijs van terugval gedurende * 3 jaar voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Deelnemers met de volgende vormen van kanker kunnen wanneer dan ook worden geïncludeerd:

- * adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker

- * carcinoma in situ van de cervix

- * carcinoma in situ van de borst

- * incidentele histologische vondst van prostaatkanker (TNM-classificatie van kwaadaardige tumoren stadium T1a of T1b)

- d. Klinisch bewijs van andere ernstige ziekten, of de deelnemer heeft recent een zware operatie ondergaan, of heeft een andere aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelnemer zou blootstellen aan een onnodig risico
3. Verslechtering van de spierzwakte secundair aan gelijktijdige infecties of geneesmiddelen (aminoglycosiden, bètablokkers, enz.)
4. Een gedocumenteerd gebrek aan klinische respons op plasmavervanging (plasma exchange, PLEX)
5. Kreeg minder dan 28 dagen vóór de screening een verzwakt vaccin. Het krijgen van een geïnactiveerde subunit, polysaccharide of conjugaatvaccin op elk moment vóór de screening is geen exclusie criterium.
6. Een thymectomie hebben ondergaan < 3 maanden vóór de screening of een thymectomie gepland tijdens de onderzoeksperiode
7. De onderstaande resultaten van deze diagnostische beoordelingen worden beschouwd als een exclusie criterium:
- a. Positieve serumtest bij screening voor een actieve virale infectie met een van de volgende aandoeningen:
- * Hepatitis B-virus (HBV) dat wijst op een acute of chronische infectie (<https://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/SerologicChartv8.pdf>, zie paragraaf 10.8)
 - * Hepatitis C-virus (HCV) op basis van HCV-antilichaambepaling
 - * Humaan immunodeficiëntievirus (hiv) op basis van een CD4-telling van < 200 cellen/mm³ of testresultaten die samenhangen met een aandoening die samenhangt met verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), zoals: Cytomegalovirus retinitis met verlies van gezichtsvermogen, Pneumocystis jiroveci longontsteking, chronische intestinale cryptosporidiose, hiv-gerelateerde encefalopathie, Mycobacterium tuberculosis (pulmonaal of extrapulmonaal) of invasieve baarmoederhalskanker
- b. Positieve uitslag op nasofaryngeale uitstrijkjestest voor SARS-CoV-2
8. Gebruik van de onderstaande eerdere of gelijktijdige behandelingen:
- a. Gebruik van een onderzoeksmiddel binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- b. Gebruik van een monoklonaal antilichaam binnen 6 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- c. Gebruik van Ig, intraveneus (IVIg), SC (SCIg) of intramusculair toegediend binnen 4 weken vóór de screening
- d. Gebruik van PLEX binnen 4 weken vóór de screening
- e. Heeft eerder deelgenomen aan een klinisch onderzoek met efgartigimod en/of producten gelijktijdig geformuleerd met rHuPH20 en kreeg ten minste 1 toediening van het onderzoeksmiddel
9. Totale IgG-concentraties < 6 g/l bij de screening
10. Huidige of eerdere voorgeschiedenis (d.w.z. binnen 12 maanden vóór de screening) van alcohol-, drugs- of medicatiemisbruik
11. Een bekende overgevoeligheidsreactie op efgartigimod, rHuPH20 of een van de hulpstoffen ervan

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-06-2021
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efgartigimod IV
Generieke naam:	Efgartigimod IV
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efgartigimod rHuPH20 SC
Generieke naam:	Efgartigimod PH20 SC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2020-004085-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04735432
CCMO	NL76174.058.20

Resultaten