

Een open-label uitbreiding van het ARGX-113-1802-onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en doeltreffendheid van efgartigimod PH20 SC op lange termijn te onderzoeken bij patiënten met chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

Gepubliceerd: 01-05-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507885-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod PH20 SC (efgartigimod gelijktijdig...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52460

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIDP trial 1902 (ADHERE+)

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

beschadigde myeline omhulsel van de zenuwvezels, ontsteking van perifeer zenuwstelsel

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Argenx BVBA
Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CIDP, Efgartigimod, fase 2, Uitbreiding

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Veiligheid en verdraagbaarheid van het geneesmiddel:
 - de incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE*s) en ernstige bijwerkingen (SAE*s) per systeem-/orgaanklasse (SOC) en voorkeursterm (PT);
 - de incidentie van klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Verandering ten opzichte van de baseline in de loop der tijd van de volgende scores en metingen:
 - aangepaste INCAT-score;
 - totaalscore van Medical Research Council (MRC);
 - invaliditeitsscores op de 24-item Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS);
 - gemiddelde grijpkracht, zoals beoordeeld met de Martin-vigorimeter;
 - score op de Timed Up-and-go (TUG).

- Percentage patiënten zonder klinische verslechtering in de loop der tijd, gedefinieerd door verslechtering ≥ 1 punt in aangepaste INCAT ten opzichte van de baseline
- Percentage patiënten met en titers van bindende antilichamen (BAb) voor efgartigimod en de aanwezigheid van neutraliserende antilichamen (NAb) tegen efgartigimod.
- Efgartigimod serumconcentraties tijdens de eerste 48-week durende behandelperiode.
- Veranderingen in IgG-waarden in serum (totaal en IgG-subtypes) ten opzichte van de baseline in de loop der tijd.
- Verandering ten opzichte van de baseline in de loop van de tijd van:
 - Vragenlijst EuroQol 5 dimensies en 5 niveaus gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (EQ-5D-5L);
 - Brief Pain Inventory - Short Form (BPI SF);
 - 9 item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9);
 - Rasch-transformed Fatigue Severity Scale (RT-FSS);
 - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).
- Percentage patiënten dat in de loop der tijd zelftoediening uitvoert.
- Percentage patienten waarbij een verzorger medicatie toedient.

Let op: er zijn andere doelen voor patienten met een doseerfrequentie lager dan wekelijks. Dit is beschreven in een aparte protocol appendix voor de substudie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Efgartigimod (ARGX-113) is een humane immunoglobuline (Ig) G1-afgeleid Fc van het za-allotype dat zich met nanomolaire affiniteit bindt aan de humane neonatale Fc-receptor (FcRn). Efgartigimod omvat IgG1-residuen D221-K447 (nummeringsschema van de Europese Unie [EU]) en is aangepast met de zogenaamde ABDEG*-technologie (ABDEG* = antilichaam dat de IgG-degradatie verhoogt) om zijn affiniteit voor FcRn bij zowel fysiologische en zuurhoudende pH te verhogen. De hogere affiniteit voor FcRn van efgartigimod bij zowel zure als fysiologische pH, leidt tot een remming van de FcRn gemedieerde recycling van IgGs.

Gezien de belangrijke rol van de FcRn-receptor bij IgG-homeostase, waarbij deze FcRn-functie wordt geremd, zoals wordt bereikt door efgartigimod, leidt dit tot een snelle afbraak van alle IgG*s, waaronder ziekte geassocieerde autoantilichamen van het IgG-isotype. Van deze aanpak wordt gedacht dat het leidt tot verlichting van tekenen en symptomen bij IgG-gestuurde auto-immuunziekten.

De veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek (FD) van intraveneuze (IV) toediening van efgartigimod zijn voor het eerst bij mensen onderzocht in het ARGX 113 1501 onderzoek, bij gezonde volwassen proefpersonen. Een tweede onderzoek, ARGX-113-1702, bij gezonde volwassen proefpersonen onderzocht de biologische beschikbaarheid, veiligheid, verdraagbaarheid, immunogeniciteit, FK en FD na subcutane toediening van efgartigimod en beoordeelde de vermindering van de IV-infusietijd van 2 uur naar 1 uur.

Fase 2-onderzoeken bij auto-immuun trombocytopenie (ITP; ARGX 113 1603) en myasthenia gravis (MG; ARGX 113 1602) hebben aangetoond dat efgartigimod toegediend via IV-infuus goed wordt verdragen, een specifiek, snel FD-effect veroorzaakt (bijv. vermindering in IgG-niveaus, waaronder niveaus van auto-antistoffen) en samenhangt met een verbetering van de klinische tekenen en symptomen bij patiënten met ITP en MG afzonderlijk. Bovendien wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod beoordeeld voor de behandeling van patiënten met pemphigus in het fase 2-onderzoek ARGX 113 1701 en voor de behandeling van patiënten met MG in het fase 3-onderzoek ARGX 113 1704.

Voor de fase 2-onderzoeken bij patiënten met CIDP werd een vaste dosis van 1.000 mg efgartigimod PH20 subcutaan geselecteerd op basis van de resultaten van het fase 1-onderzoek ARGX 113 1901 bij gezonde proefpersonen die een soortgelijk FD-effect bereikten als dat gezien werd bij gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) en ITP, d.w.z. IgG-verlaging, in de steady state zoals bereikt met wekelijkse 10 mg/kg IV-infusies. Van doses van 10 mg/kg IV-efgartigimod is een positief veiligheids- en doeltreffendheidsprofiel aangetoond in fase 2-onderzoeken bij MG- en ITP-patiënten. Om de vaste subcutane dosis te selecteren is een open label onderzoek met parallelgroepen uitgevoerd bij gezonde mannelijke proefpersonen (ARGX-113-1901) om de FK, FD,

veiligheid en verdraagbaarheid te onderzoeken van verschillende vaste subcutane dosisniveaus van efgartigimod gelijktijdig toegediend met rHuPH20. In het huidige OLE-onderzoek en in het hoofdonderzoek is efgartigimod gelijktijdig geformuleerd met de permeatieversterker rHuPH20 (efgartigimod PH20 SC). rHuPH20 fungeert als een verspreidingsfactor, die de verspreiding en absorptie van andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verhoogt en subcutane toediening van grotere volumes mogelijk maakt, vergeleken met zonder rHuPH20. SC injecties met rHuPH20 met vloeistoffen, kleine moleculen, peptiden en eiwitten (bijv. IgG) werden tot op heden goed verdragen in alle onderzochte klinische onderzoekspopulaties.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507885-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod PH20 SC (efgartigimod gelijktijdig geformuleerd met recombinant humaan hyaluronidase PH20 [rHuPH20] voor subcutane [SC] toediening).

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van de werkzaamheid op lange termijn.
- Het beoordelen van de immunogeniciteit (anti-geneesmiddel antilichamen [ADA]) tegen efgartigimod tijdens de eerste 48-week durende behandelperiode (opgevolg door een veiligheid follow-up, wanneer nodig).
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van efgartigimod PH20 SC. (tijdens de eerste 48-week durende behandelperiode (opgevolg door een veiligheid follow-up, wanneer nodig).
- Het beoordelen van het farmacodynamisch (FD) effect van efgartigimod PH20 SC (d.w.z. totale immunoglobuline G [IgG]-waarden).
- Het beoordelen van aanvullende door de patiënt gemelde resultaten (PRO*s) (waaronder door de patiënt gemelde kwaliteit van leven en tevredenheid met de behandeling).
- Het verkennen van zelftoediening van de behandeling.
- Het verkennen van toediening door verzorgers van de patient.

Let op: er zijn andere doelen voor patienten met een doseerfrequentie lager dan wekelijks. Dit is beschreven in een aparte protocol appendix voor de substudie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label uitbreiding van het onderzoek ARGX-113-1802 om de veiligheid, verdraagbaarheid en doeltreffendheid van efgartigimod PH20 SC op lange termijn te onderzoeken bij patienten van 18 jaar en ouder met CIDP. Patienten krijgen in dit OLE-onderzoek de gelegenheid om door te gaan met de

behandeling met efgartigimod PH20 SC als een van de volgende vier situaties van toepassing is, op voorwaarde dat de patiënt niet definitief gestopt is met onderzoeksgeneesmiddel:

- De patiënt ervaart een klinische verslechtering (d.w.z. toename [verergering] in de aangepaste Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] invaliditeitscore in fase B van ARGX-113-1802, zoals beschreven in het protocol van ARGX-113-1802.
- De patiënt voltooit het bezoek in week 48 van fase B van onderzoek ARGX-113-1802 zonder klinische verslechtering.
- De patiënt bevindt zich in fase A of B van onderzoek ARGX-113-1802 op het moment dat voldoende voorvallen zijn bereikt voor de analyse van het primaire eindpunt in dit onderzoek en het onderzoek is gestopt.
- De patiënt voltooit het bezoek in week 48 van dit OLE-onderzoek (Patienten kunnen nog 2 jaar langer meedoen in dit onderzoek. Dit is mogelijk tot het middel op de markt is, of totdat het via een ander toegangsprogramma beschikbaar is).

Het OLE-onderzoek is gepland in behandelingscycli, elk met een duur van 48 weken.

In het OLE-onderzoek zal wekelijks 1.000 mg efgartigimod PH20 SC worden toegediend, d.w.z. in dezelfde dosis en frequentie zoals in hoofdonderzoek ARGX 113 1802, of in een lagere frequentie (zie substudie)

Het onderzoeksgeneesmiddel (IMP, d.w.z. efgartigimod PH20 SC) zal in het centrum worden toegediend tijdens de geplande bezoeken. Andere toedieningen van onderzoeksgeneesmiddel zullen door de patiënt worden uitgevoerd (zelftoediening) of door een thuisverpleegkundige of begeleiding met bezoek aan het onderzoekscentrum.

Optionele substudie met lagere doseringsfrequentie: Na een minimale behandelperiode in de OLE studie kunnen patienten met een stabiele conditie van ten minste 12 weken over naar een minder frequente dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die in aanmerking komen voor de extentie studie krijgen wekelijks open-label SC-toedieningen van efgartigimod PH20 SC.

Inschatting van belasting en risico

Risico*s

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 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 BVBA

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde B-9052
BE

Wetenschappelijk

Argenx BVBA

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde B-9052
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Zijn in staat om de vereisten van het onderzoek te begrijpen, schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven (waaronder toestemming voor het gebruiken en openbaar maken van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie), zijn bereid en in staat om te voldoen aan de procedures van het protocol (inclusief de vereiste onderzoeksbezoeken) van dit onderzoek.
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënt met een van de volgende opties:
 - Heeft het bezoek in week 48 van fase B van onderzoek ARGX-113-1802 voltooid en wordt geschikt geacht voor behandeling met efgartigimod PH20 SC; of
 - Is tijdens fase B van onderzoek ARGX-113-1802 verslechterd en wordt geschikt geacht voor behandeling met efgartigimod PH20 SC; of
 - Kreeg deelname aan het OLE-onderzoek aangeboden als gevolg van voortijdige beëindiging van onderzoek ARGX 113 1802 (omdat er voldoende voorvallen voor analyse van het primaire eindpunt van dat onderzoek bereikt waren en het onderzoek werd gestopt) en wordt geschikt geacht voor behandeling met efgartigimod PH20 SC; of
 - Heeft het bezoek in week 48 van de voorafgaande cyclus van het OLE-onderzoek voltooid en wordt geschikt geacht om door te gaan met efgartigimod PH20 SC.

Optionele substudie doseringsfrequentie: Let op dat na een minimale periode van wekelijkse behandeling in deze OLE-studie, zoals gespecificeerd in een aparte protocol appendix, patiënten met een stabiele toestand van ten minste 12 weken, de optie krijgen om minder frequente doseringen te krijgen. Dit wordt gedaan om het behoud van de klinische toestand te beoordelen bij toediening van het onderzoeksmiddel bij 2 lagere dosering frequenties.

3. Vruchtbare vrouwen met een negatieve zwangerschapstest op urine bij de baseline voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
4. Vruchtbare vrouwen moeten een acceptabele methode van anticonceptie gebruiken vanaf het tekenen van het ICF tot en met de laatste dosering van het onderzoeksmiddel.
5. Inclusiecriterium verwijderd via protocol amendement 4.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het bezoek in week 48/bij voortijdige stopzetting (ED) in onderzoek ARGX-113-1802 of het bezoek in week 48 van de voorafgaande OLE-deelname vond meer dan 14 dagen voorafgaand aan SD1 van het OLE-onderzoek of het begin van een nieuwe behandelingscyclus in het OLE-onderzoek en meer dan 21 dagen sinds de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel plaats.

2. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en vrouwen die van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek.
3. Patiënten met klinisch bewijs van andere belangrijke ernstige ziekte, patiënten die recent een ingrijpende operatie hebben ondergaan of die een ingrijpende operatie gepland hebben staan, patiënten die verboden medicatie en therapie (van plan zijn te) gebruiken of enige andere reden die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of een onnodig risico kan zijn voor de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-01-2022
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	efgartigimod PH20 SC
Generieke naam:	efgartigimod PH20 SC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
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	CTIS2023-507885-21-00
EudraCT	EUCTR2019-003107-35-NL
CCMO	NL73190.078.20