

# Een fase 2, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind proof-of-concept-onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van intraveneus efgartigimod bij volwassen deelnemers met primair syndroom van Sjögren

Gepubliceerd: 24-10-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

**Primair:** • Het beoordelen van het effect van efgartigimod i.v. vergeleken met placebo op CRESS  
**Secundair:** • Het beoordelen van het effect van efgartigimod i.v. vergeleken met placebo op de histologie van de oorspeekselklier (alleen in geselecteerde...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestopt
<b>Type aandoening</b>	Auto-immuunziekten
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53789

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ARGX-113-2106

### Aandoening

- Auto-immuunziekten

### Synoniemen aandoening

auto-immuunziekte, exocrinopathie

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** IQVIA RDS Netherlands B.V.

**Overige ondersteuning:** argen-X

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Fase II, Gerandomiseerd, Proof-of-concept, Sjögren

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

- Aandeel CRESS-responders op  $\geq 3$  van 5 items in week 24 (zie paragraaf 8.2.1

van het protocol). De 5 items zijn:

- \* Systemische ziekteactiviteit: clinESSDAI
- \* Door de patiënt gemelde symptomen: ESSPRI
- \* Traanklierfunctie: Schirmertest en OSS
- \* Speekselklierfunctie: UWSF-snelheid en SGUS
- \* Serologie (serum-IgG en/of RF)

### **Secundaire uitkomstmaten**

- Verandering in de relatieve waarden van lymfocytair infiltraat (gekleurd bij

CD45) in week 24

- Verandering in B/B+T-cel-ratio in week 24
- Incidentie en ernst van TEAE's, AESI's en SAE's per SOC en PT
- Veranderingen in vitale functies, ECG-resultaten en klinische laboratoriumbeoordelingen van veiligheid

- Aandeel deelnemers met minimaal klinisch belangrijke verbetering in ESSDAI:

verbetering  $\geq 3$  punten in de ESSDAI-score in week 24

- Aandeel deelnemers met een lage ziekteactiviteit: ESSDAI-score < 5 in week 24
- Aandeel deelnemers met minimaal klinisch belangrijke verbetering in de clinESSDAI: verbetering  $\geq 3$  punten in de clinESSDAI-score in week 24
- Aandeel deelnemers met een lage ziekteactiviteit: clinESSDAI-score < 5 in week 24
- Aandeel deelnemers met minimaal klinisch belangrijke verbetering in ESSPRI: afname met 1 punt of  $\geq 15\%$  in week 24
- Verandering in ESSDAI-score in week 24
- Verandering in clinESSDAI-score in week 24
- Verandering in ESSPRI-score in week 24
- Aandeel deelnemers met STAR-score  $\geq 5$  in week 24
- Serumconcentratie-tijdprofiel van efgartigimod
- Waarden, veranderingen ten opzichte van de baseline en procentuele verlaging ten opzichte van baseline van totale IgG-niveaus in serum
- Waarden, veranderingen ten opzichte van de baseline en procentuele verlaging ten opzichte van baseline van autoantistoffen in serum:
  - \* Anti-Ro/SS-A
  - \* Anti-La/SS-B
- Incidentie en prevalentie van ADA tegenover efgartigimod in serum

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

pSS is een chronische, progressieve auto-immuunziekte met een onduidelijke etiologie, meestal gepresenteerd als een exocrinopathie. Naast symptomen van uitgebreide droogheid omvatten de manifestaties sterke vermoeidheid, chronische pijn, betrokkenheid van extraglandulaire orgaansystemen en verhoogd risico op lymfomen. Een kenmerk van pSS is B-celhyperactiviteit, waardoor een vicieuze cirkel van immunosuppressie ontstaat door cytokineproductie, antigeenpresentatie en autoantilichaamscheiding, wat mogelijk weefselschade veroorzaakt. Op dit moment is er geen immunomodulerende behandeling beschikbaar voor pSS. Dit onderzoek richt zich op het beoordelen van het effect van efgartigimod, een FcRn-antagonist die snel IgG kan reduceren, waaronder pathogene antilichamen. Efgartigimod heeft het potentieel om pSS met succes te behandelen en de ziektemanifestaties te verbeteren door IgG-antilichamen bij pSS te verminderen. Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkzaamheid en veiligheid van efgartigimod wordt vermeld in de actuele IB.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- Het beoordelen van het effect van efgartigimod i.v. vergeleken met placebo op CRESS

Secundair:

- Het beoordelen van het effect van efgartigimod i.v. vergeleken met placebo op de histologie van de oorspeekselklier (alleen in geselecteerde onderzoekscentra)
- Het beoordelen van de veiligheid van efgartigimod i.v. vergeleken met placebo bij deelnemers met pSS
- Het beoordelen van het effect van efgartigimod vergeleken met placebo op klinische werkzaamheidsparameters
- Het beoordelen van het effect van efgartigimod vergeleken met placebo op STAR
- Het beoordelen van de FK van efgartigimod i.v.
- Het beoordelen van de FD van efgartigimod i.v.
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van efgartigimod i.v.

## **Onderzoeksopzet**

Voor deelnemers die zich niet inschrijven in het OLE-onderzoek is de onderzoeksduur ongeveer 36 weken, bestaande uit de volgende onderzoeksperioden:

- Keuring:  $\leq$  4 weken
- Behandeling: 24 weken
- Vervolg: 56 dagen

Voor deelnemers die overstappen naar het OLE-onderzoek is de onderzoeksduur ongeveer 28 weken, bestaande uit de volgende onderzoeksperioden:

- Keuring:  $\leq$  4 weken
- Behandeling: 24 weken

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle deelnemers ontvangen tijdens de behandelingsperiode eenmaal per week efgartigimod i.v. 10 mg/kg of placebo gedurende 24 weken.

### **Inschatting van belasting en risico**

De vaakst voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn in afgeronde klinische onderzoeken met gezonde deelnemers die het onderzoeksmiddel kregen waren de volgende:

In een onderzoek waarin het onderzoeksmiddel werd toegediend als een infuus: hoofdpijn, een afwijkend aantal witte bloedcellen, koude rillingen of het koud hebben, verhoging van de niveaus van een bloedtestmarker voor ontsteking (C-reefief eiwit) en verkoudheid.

In een onderzoek waarin het onderzoeksmiddel werd toegediend als een infuus en als injectie: hoofdpijn en blauwe plekken op de injectieplaats.

Graag verwijst ik u naar het IB voor meer informatie over de bijwerkingen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Quintiles

Herikerbergweg 314  
Amsterdam 1101 CT  
NL

### **Wetenschappelijk**

Quintiles

Herikerbergweg 314  
Amsterdam 1101 CT  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

# Deelname eisen

## Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

## Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

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

1. Minimaal de wettelijke leeftijd hebben voor toestemming voor klinische onderzoeken wanneer het toestemmingsformulier wordt ondertekend
2. In staat zijn om ondertekende geïnformeerde toestemming te verstrekken, zoals beschreven in paragraaf 10.1.3 van het protocol, en aan de protocolvereisten te voldoen
3. Ermee akkoord gaan om anticonceptiemaatregelen te nemen die overeenkomen met de lokale voorschriften, en het volgende:
  - a. Mannelijke deelnemers: zie paragraaf 10.4.2.2 van het protocol.
  - b. Vruchtbare vrouwen (gedefinieerd in paragraaf 10.4.1 van het protocol) moeten bij de keuring een negatieve serumzwangerschapstest en bij de baseline een negatieve urinezwangerschapstest voorleggen, voorafgaand aan het ontvangen van onderzoeksmiddel. Anticonceptievereisten worden vermeld in het protocol.
4. Voldoen aan de volgende criteria bij keuring:
  - a. ACR/EULAR 2016 pSS die  $\leq 7$  jaar voorafgaand aan keuring aan de criteria voldeed
  - b. ESSDAI  $\geq 5$
  - c. Anti Ro/SS-A-positief
  - d. Residuele speekselstroom (UWSF-snelheid  $> 0$  en/of SWSF-snelheid  $> 0,10$ )

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als een of meer van de volgende criteria van toepassing zijn:

1. Bekende auto-immuunziekte of een medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker zou interfereren met een nauwkeurige beoordeling van de klinische symptomen van pSS of die de deelnemer aan onnodig risico blootstelt
2. Voorgeschiedenis van maligniteit, tenzij beschouwd als genezen door een adequate behandeling, zonder bewijs van recidief gedurende  $\geq 3$  jaar voorafgaand aan de eerste toediening van onderzoeksmiddel. Adequaat behandelde deelnemers met de volgende kankers mogen op elk moment worden opgenomen:
  - a. Basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom
  - b. Carcinoom in situ van de cervix

- c. Carcinoom in situ van de borst
  - d. Incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (TNM-stadium T1a of T1b)
  - 3. Klinisch significante ongecontroleerde actieve acute of chronische bacteriële, virale of schimmelinfectie
  - 4. Positieve serumtest bij de keuring op actieve infectie met een van de volgende:
    - a. HBV dat wijst op een acute of chronische infectie, tenzij geassocieerd met een negatieve HBsAg- of negatieve HBV-DNA-test
    - b. HCV op basis van HCV-antilichaamtest, tenzij er een negatieve RNA-test beschikbaar is
    - c. Hiv op basis van testresultaten met een CD4-waarde  $< 200$  cellen/mm<sup>3</sup> die samenhangen met een aids-gedefinieerde aandoening
    - d. Hiv op basis van testresultaten van een CD4-waarde  $\geq 200$  cellen/mm<sup>3</sup>, niet voldoende behandeld met antivirale therapie
  - 5. Klinisch significante ziekte, recente grote operatie (binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring) of intentie om een operatie te ondergaan tijdens het onderzoek; of een andere medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de resultaten van het onderzoek kan verwarren of de deelnemer aan onnodig risico blootstelt
  - 6. Actieve deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek
  - 7. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of 1 van de hulpstoffen ervan
  - 8. Voorgeschiedenis (binnen 12 maanden voorafgaand aan de keuring) van actief alcohol-, drugs- of geneesmiddelmisbruik, beoordeeld door de onderzoeker
  - 9. Is zwanger, geeft borstvoeding of is van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek
  - 10. Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek met efgartigimod en behandeling met  $\geq 1$  dosis onderzoeksmiddel
  - 11. Totaal IgG  $< 4$  g/l bij de keuring
  - 12. Overlappende secundaire syndromen van syndroom van Sjögren waarbij een andere bevestigde reumatische of systemische auto-immuun-ontstekingsaandoening de primaire diagnose is (bijv. reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, sclerodermie, inflammatoire darmziekte)
  - 13. Positieve PCR-test op SARS-CoV-2 bij de keuring
  - 14. Enige ernstige systemische hartmanifestatie die de deelnemer aan een onnodig risico kan blootstellen, naar het oordeel van de onderzoeker
- Opmerking: geneesmiddelen genoemd in exclusiecriteria 15-22 zijn ook verboden tijdens de keuringsperiode.
- 15. IVIg, SCIg of PLEX  $< 12$  weken voorafgaand aan de keuring
  - 16. Levend of levend-verzwakt vaccin  $< 4$  weken voorafgaand aan de keuring
  - 17. Pilocarpine en/of een ander farmacologisch stimulerend middel voor speeksel- en traanklieren die in de 4 weken voorafgaand aan de screening geen stabiele dosis heeft of  $\leq 4$  weken na screening wordt gestart
  - 18. Anticholinergica waarvan de dosis 4 weken voor of tijdens de screening niet stabiel is
  - 19. Corticosteroiden:

- a. Intramusculaire of intraveneuze corticosteroiden  $\leq 4$  weken na screening
  - b. Orale corticosteroiden indien meer dan 10 mg, of indien geen stabiele dosis  $\leq 4$  weken na screening
  - c. Intra-articulaire steroïden  $\leq 4$  weken na screening
  - d. Het gebruik van topische oftalmische steroïden is verboden
20. DMARD's:
- a. Cyclofosfamide  $\leq 24$  weken na screening
  - b. JAK-remmers  $\leq 4$  weken na screening.
  - c. Antimalariamiddelen en conventionele DMARD's: hydroxychloroquine, chloroquine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil, azathioprine, leflunomide of ciclosporine zijn alleen toegestaan indien gestart  $> 12$  weken voor screening en bij een stabiele dosis  $\geq 4$  weken na screening. Combinatietherapieën zijn niet toegestaan.
  - d. Biologische DMARD's:  $\leq 12$  weken na screening. Rituximab en andere CD20-uitputting monoklonale antilichamen zijn niet toegestaan  $\leq 24$  weken na screening.
21. IMP in een andere klinische studie:
- a. Verboden  $\leq 12$  weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is), of voor CD20-depletie monoklonale antilichamen,  $\leq 24$  weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is)
  - b. Niet-biologische IMP: Verboden  $\leq 12$  weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is)
  - c. Biologische IMP: Verboden  $\leq 24$  weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voor screening
22. Chinese traditionele geneeskunde met bekende immunomodulerende werking
23. Farmacologische topische oogheelkundige middelen (bijv. Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen [NSAID's], ciclosporine)

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind



Controle: Placebo  
Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 27-12-2022  
Aantal proefpersonen: 8  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Vyvgart  
Generieke naam: Efgartigmod  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-10-2022  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-12-2022  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 31-03-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 06-04-2023  
Soort: Amendement

## 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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2021-005911-30-NL
CCMO	NL82776.056.22