

Een gerandomiseerd, open-label-, parallelgroep-, fase 3b-onderzoek ter beoordeling van verschillende doseringsschema's van intraveneus efgartigimod om klinisch voordeel te maximaliseren en te behouden, bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis.

Gepubliceerd: 01-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doel; Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van efgartigimod IV 10 mg/kg, toegediend op een continu doseringsschema q2w, vergeleken met dat toegediend op een cyclisch doseringsschema
Secundaire doelen: • Het beoordelen van de veiligheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54098

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADAPT NXT

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Myasthenia Gravis, Spierzwakte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: argenx BV

Overige ondersteuning: by sponsor: argenx BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ARGX-113, Gegeneraliseerde myasthenia gravis, Open-label, Verschillende doseringsschema's

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gemiddelde van de verandering van de gemiddelde totaalscore voor activiteiten van het dagelijks leven met myasthenia gravis (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL) ten opzichte van de baseline, tijdens het bezoek van week (W)1 t/m W21 per doseringsschemagroep.

Secundaire uitkomstmaten

1+2. Incidentie en ernst van bijwerkingen, incidentie van ernstige bijwerkingen, incidentie van bijwerkingen van speciaal belang en veranderingen in laboratoriumtestresultaten, metingen van vitale functies en resultaten van elektrocardiogrammen.

3. Verandering ten opzichte van de baseline op de MG-ADL-totaalscore in de loop van de tijd.

4. Genormaliseerd gebied onder de effectcurve (AUEC) van de verbetering op de MG-ADL-totaalscore ten opzichte van de baseline tijdens de volgende

intervallen: dag 1 t/m W7; W7 t/m W14; W14 t/m W21; W7 t/m W21.

5. Karakterisering van de verandering op de MG-ADL-totaalscore ten opzichte van de baseline tijdens de volgende 5 intervallen, gebruikmakend van gemiddelde en standaarddeviatie: W1 t/m W7; W8 t/m W14; W15 t/m W21 ; W8 t/m W21; W1 t/m W21 .

6. Aantal en percentage deelnemers met een verbetering van ≥ 2 , 3, 4 of 5 punten op de MG-ADL-totaalscore ten opzichte van de baseline tijdens de volgende 5 intervallen: W1 t/m W7; W8 t/m W14; W15 t/m W21; W8 t/m W21; W1 t/m W21.

7. Percentage van de tijd dat deelnemers een verlaging van de MG-ADL-totaalscore hebben van ten minste 2 punten ten opzichte van de baseline tijdens W4 t/m W21

8: Percentage van de tijd dat deelnemers een verandering hebben in hun totale score van ten minste 2 punten vanaf de baseline in MG-ADL. Tijdens W4 t/m W21.
Tijdsinterval 21 weken

9: Aantal deelnemers die een minimale symptoomexpressie (MSE) bereiken, gedefinieerd als een MG-ADL totaalscore van 0 tot 1. Tijdsinterval 21Weken.

10. Aantal en percentage deelnemers dat minimale symptoomexpressie (MSE) bereikt, gedefinieerd als een MG-ADL-totaalscore van 0 of 1, in de volgende 5

intervallen: W1 t/m W7; W8 t/m W14; W15 t/m W21; W8 t/m W21; W1 t/m W21

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) is een aandoening waarbij het immuunsysteem de spieren aanvalt. Dit leidt tot spierzwakte op verschillende plaatsen in het lichaam. Het wordt veroorzaakt door een fout in de overdracht van zenuwimpulsen naar spieren. Het treedt op wanneer de normale communicatie tussen de zenuw en de spier wordt onderbroken. De behandeling van gMG is gebaseerd op een verscheidenheid aan medicijnen en medische procedures die alleen of in combinatie worden gebruikt. Aangezien de meeste reeds bestaande behandelingsopties bijwerkingen kunnen geven bij patiënten, terwijl ze niet altijd de vereiste symptoomcontrole geven, is er ruimte voor verbetering. Het onderzoeksgeneesmiddel wil een alternatief of aanvulling zijn op de bestaande therapieën die een meer specifieke modulatie van het immuunsysteem bieden met minder bijwerkingen.

Ergartigimod is een aangepast fragment van een menselijk antilichaam dat is aangepast om beter te binden aan een specifiek eiwit genaamd FcRn. Het FcRn eiwit houdt het antilichaamniveau op peil. Echter verlaagd de concentratie van antilichamen nadat het onderzoeksmiddel aan FcRn bindt. Hierdoor zijn er ook minder antilichamen aanwezig die de spieren zullen aanvallen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel;

Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van efgartigimod IV 10 mg/kg, toegediend op een continu doseringsschema q2w, vergeleken met dat toegediend op een cyclisch doseringsschema

Secundaire doelen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van beide behandelingsschema's die tijdens het onderzoek worden gebruikt.
- Het beoordelen van de klinische werkzaamheid van efgartigimod IV in beide behandelingsschema's in de loop van de tijd.
- Het vergelijken van het aantal deelnemers dat maximaal klinisch effect bereikt tijdens de verschillende behandelingsschema's.

Onderzoeksopzet

ARGX-113-2003 is een gerandomiseerd, open-label, parallelgroep fase 3b-onderzoek in meerdere centra bij AChR-Ab seropositieve volwassen patiënten

met gMG, dat is ontworpen om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van een onderzoeksmiddel dat in 2 doseringsschema's wordt toegediend: cyclisch en continu.

Alle deelnemers beginnen met deel A en krijgen efgartigimod-infusen q7d tijdens een inductieperiode van 3 weken, met in totaal 4 infusen. Na het vierde infuus in W3, zullen deelnemers de behandeling met het onderzoeksmiddel voortzetten in de vergelijkingsperiode voor doseringsschema, op basis van de groep voor behandelingsschema waaraan ze bij randomisatie werden toegewezen. Deelnemers worden 3:1 gerandomiseerd naar de groep met het continu doseringsschema of naar de groep met het cyclisch doseringsschema. Het cyclisch doseringsschema bestaat uit het onderzoeksmiddel dat q7d wordt toegediend in 3 weken durende BP's met 4 infusen, gescheiden door 4 weken durende IP's. Het continu doseringsschema bestaat uit continu q2w-toedieningen t/m W21. Na W21 begint deel B en alle deelnemers krijgen efgartigimod op het continu doseringsschema, ofwel q2w of q3w, afhankelijk van de klinische beoordeling.

Het eerste infuus van de eerste BP wordt toegediend in het onderzoekscentrum. Daaropvolgende dosissen met het onderzoeksmiddel kunnen worden toegediend in het onderzoekscentrum of buiten het centrum (indien toegestaan door de lokale regelgeving), afhankelijk van de voorkeur van de deelnemer/het centrum, regionale beschikbaarheid van infuusdiensten buiten het centrum en de tolerantie van de deelnemer voor het infuus, zoals bepaald door de onderzoeksarts. De beoordelingen zoals weergegeven in het activiteitschema (schedule of activities, SoA) worden virtueel uitgevoerd als de deelnemer geen onderzoeksbezoek aan het centrum aflegt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De duur van het onderzoek is maximaal 128 weken, bestaande uit de volgende onderzoeksperiodes: • Screeningsperiode - ongeveer 2 weken, met optioneel 7 extra dagen om ervoor te zorgen dat alle testresultaten zijn ontvangen • Deel A (vergelijkingsperiode voor doseringsschema's) - 21 weken • Deel B (uitbreidingsperiode) - maximaal 105 weken. Deelnemers krijgen gedurende het hele onderzoek efgartigimod. Vanaf het bezoek in W3 t/m het bezoek in W21, zullen deelnemers ofwel een cyclisch doseringsschema ofwel een continu doseringsschema volgen, op basis van de randomisatie die op dag 1 wordt uitgevoerd. In deel B gaan alle deelnemers over op een continu doseringsschema. Deel A Alle deelnemers krijgen 4 wekelijkse infusen met het onderzoeksmiddel op dag 1 (W0), in W1, W2 en W3. Deelnemers die gerandomiseerd zijn naar de groep met het cyclisch doseringsschema, krijgen 2 extra cycli efgartigimod (elk met BP-infusen q7d voor in totaal 4 infusen in 3 weken, gevolgd door een vaste 4 weken durend IP), te beginnen in W7. Deelnemers die gerandomiseerd zijn naar de groep met het continu doseringsschema, krijgen efgartigimod q2w, te beginnen in W5. Deel A eindigt nadat alle beoordelingen vóór de dosis zijn uitgevoerd tijdens het bezoek in W21. Deel B Deel B begint met het infuus bij het bezoek in W21. De beoordelingen die in W21 worden uitgevoerd, zullen ook dienen als de baselinebeoordelingen voor deel B. Deelnemers in de groep met het cyclisch doseringsschema krijgen 1 extra BP van 4 wekelijkse infusen van W21 t/m week 24, als overbruggende dosissen, voordat ze in

week 26 overstappen naar een continu doseringsschema. Deelnemers in de groep met het continu doseringsschema gaan in deel B door met het continu doseringsschema. Als efgartigimod op de markt beschikbaar komt voor patiënten met gMG of beschikbaar komt via een ander patiëntenprogramma voor gMG, hebben deelnemers de keuze om over te stappen naar een van deze opties na het voltooien van deel A van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De duur van het onderzoek is maximaal 128 weken, bestaande uit de volgende onderzoeksperioden:

- Screeningsperiode - ongeveer 2 weken, met optioneel 7 extra dagen om ervoor te zorgen dat alle testresultaten zijn ontvangen
- Deel A (vergelijkingsperiode voor doseringsschema*s) - 21 weken
- Deel B (uitbreidingsperiode) - maximaal 105 weken

Deelnemers krijgen gedurende het hele onderzoek efgartigimod. Vanaf het bezoek in W3 t/m het bezoek in W21, zullen deelnemers ofwel een cyclisch doseringsschema ofwel een continu doseringsschema volgen, op basis van de randomisatie die op dag 1 wordt uitgevoerd. In deel B gaan alle deelnemers over op een continu doseringsschema.

De proefpersoon bezoekt het ziekenhuis ongeveer 65 keer tijdens deze periode. Elk bezoek duurt ongeveer 4 uur.

Tijdens de ziekenhuisbezoeken worden de volgende tests en procedures uitgevoerd:

- Lichamelijk onderzoek (inclusief lichaamsgewicht en lengte), vitale functies, demografische en medische geschiedenis.
- ECG
- Afnemen van bloed- en urinemonsters
- Zwangeschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- COVID-test door middel van een speekselmonster
- Vragenlijsten
- Vragen naar ethnische achtergrond

Raadpleeg pagina 20-26 van het protocol (overzicht tests en procedures) voor meer informatie.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de Investigator's Brochure en in paragraaf 6 van de patienteninformatiebrief.

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 in aanmerking voor opname in het onderzoek als aan alle volgende criteria wordt voldaan:

1. In staat om ondertekende schriftelijke toestemming te geven zoals beschreven in paragraaf 10.1.3, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het toestemmingsformulier (informed consent form, ICF) en in dit protocol
2. Ten minste 18 jaar oud, op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier
3. Gediagnosticeerd met gMG met bevestigde documentatie en ondersteund door lichamelijk onderzoek en bevestigde seropositiviteit voor AChR-Abs door het

centrale laboratorium. Tijdens de screening of herscreeningperiode kunnen alle historische resultaten voor AChR-Ab worden gebruikt, zolang de resultaten ≤ 1 jaar oud zijn.

4. Voldoet aan de klinische criteria voor klasse II, III of IV, zoals gedefinieerd door de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)
5. Heeft een MG-ADL-totaalscore van ≥ 5 bij de screening en het bezoek op dag 1, met meer dan 50% van de score als gevolg van niet-oculaire symptomen
6. Gelijktijdige behandeling met gMG is toegestaan. Toegestane gelijktijdige behandeling met gMG omvat niet-steroïde immunosuppressiva (NSID's), steroïden en/of (AChE)-remmers. Als u corticosteroïden en/of NSID's krijgt, moet u minimaal 1 maand vóór de screening een stabiele dosis hebben.
7. Stemt ermee in anticonceptiemaatregelen te gebruiken die in overeenstemming zijn met de plaatselijke voorschriften en het volgende:
 - a. Mannelijke deelnemers: (anticonceptiemaatregelen vermeld in Sectie 10.4.2.2 van het protocol, zie sectie 10.7 van het protocol voor landspecifieke vereisten)
 - b. WOCBP (gedefinieerd in paragraaf 10.4.1 van het protocol) moet een negatieve serumzwangerschapstest bij screening en een negatieve urine zwangerschapstest bij nulmeting vóór IMP (Sectie 10.4.2.1. van het protocol, zie Sectie 10.7 van het protocol voor landspecifieke vereisten).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden van het onderzoek uitgesloten als aan een van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Klinisch significante ongecontroleerde actieve of chronische bacteriële, virale of schimmelinfectie bij screening die naar de mening van de onderzoeker niet voldoende is opgelost.
2. Een positieve test voor SARS-CoV-2 bij de screening
3. Elke andere bekende auto-immuunziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, een nauwkeurige beoordeling van de klinische symptomen van gMG zou verstoren en/of de deelnemer aan onnodig risico zou blootstellen
4. Voorgeschiedenis van maligniteit, tenzij genezen geacht na een adequate behandeling, zonder bewijs van terugkeer gedurende ≥ 3 jaar vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Deelnemers met de volgende vormen van kanker kunnen op elk moment worden geïnccludeerd, op voorwaarde dat ze bij de screening adequaat zijn behandeld:

- a. Basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid
- 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)

5. Klinisch bewijs van een andere belangrijke ernstige ziekte, recent (<3 maanden) een zware operatie ondergaan of een andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelnemer zou kunnen blootstellen aan onnodig risico

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-10-2022
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efgartigimod
Generieke naam:	Efgartigimod

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2023

Soort: Amendement

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	EUCTR2021-002504-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04980495
CCMO	NL79087.018.22