

Een langetermijn, open-label fase 3-onderzoek met één groep in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere subcutane injecties van efgartigimod PH20 SC bij patiënten met gegeneraliseerde myasthenia gravis.

Gepubliceerd: 12-04-2021 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primair: Het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod PH20 SC bij deelnemers met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) Secundair: • Het beoordelen van de impact van efgartigimod PH20 SC op de ernst van de ziekte...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54450

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: PPD

Overige ondersteuning: Opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Efgartigimod, Fase 3, Gegeneraliseerde myasthenia gravis, Onderhuids

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- 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 elektrocardiogramresultaten

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen in de totale score op de Myasthenia Gravis - dagelijkse activiteiten (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) ten opzichte van de baseline en cyclusbaseline na verloop van tijd per cyclus
- Procentuele afname in totale immunoglobuline G (IgG) concentraties ten opzichte van de baseline en cyclusbaseline na verloop van tijd per cyclus
- Procentuele afname van autoantilichamen die zich aan de acetylcholinereceptor binden (AChR Ab), ten opzichte van de baseline en cyclusbaseline na verloop van tijd per cyclus bij AChR-Ab-seropositieve deelnemers
- Incidentie en prevalentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug

antibodies, ADA*s) tegen efgartigimod na verloop van 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.

De werkzaamheid van efgartigimod IV op basis van het percentage MG-ADL-responders werd aangetoond in vergelijking met placebo in onderzoek ARGX-113-1704. Verder was er een sterke associatie tussen totale IgG- en AChR-Ab-reducties en klinische respons, gemeten aan de hand van het percentage

van MG-ADL-responders. Deze sterke associatie werd gebruikt voor de overbrugging van efgartigimod IV naar efgartigimod PH20 SC in onderzoek ARGX-113-2001. Deze studie toonde non-inferioriteit aan van het farmacodynamische effect (zoals gemeten door IgG procentuele reductie in week 4) van efgartigimod PH20 SC 1000 mg vergeleken met efgartigimod IV 10 mg/kg bij deelnemers met gMG na 1 behandelingscyclus van 4 wekelijkse toedieningen.

Gezien het werkingsmechanisme van efgartigimod om de IgG-spiegels te verlagen, de sterke associatie tussen totale IgG-reductie en klinische respons bij patiënten met gMG, kan de SC-formulering van efgartigimod PH20 SC een alternatief bieden voor efgartigimod 10 mg/kg IV, waardoor patiënten met gMG behandelingsopties krijgen en flexibiliteit. Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkzaamheid en veiligheid van efgartigimod vindt u in de Investigator's Brochure (IB).

Doel van het onderzoek

Primair:

Het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod PH20 SC bij deelnemers met gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Secundair:

- Het beoordelen van de impact van efgartigimod PH20 SC op de ernst van de ziekte
- Het beoordelen van het effect van efgartigimod PH20 SC op de farmacodynamiek (FD)
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van efgartigimod PH20 SC
- Het beoordelen van de impact van efgartigimod PH20 SC op de kwaliteit van leven (quality of life, QoL) van de deelnemers
- Het beoordelen van de haalbaarheid van zelftoediening van efgartigimod PH20 SC

Verkenkend:

- Het beoordelen van de voorkeur van de deelnemer voor en tevredenheid over de behandeling met efgartigimod PH20 SC

Onderzoeksopzet

• Dit is een open-label fase 3-onderzoek met één groep in meerdere centra ter beoordeling van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod PH20 SC 1000 mg. De klinische werkzaamheid, FD, farmacokinetiek (FK), immunogeniciteit, impact op de kwaliteit van leven van de deelnemers, tevredenheid over de behandeling, voorkeur van de deelnemer voor de toedieningswijze en de haalbaarheid van zelftoediening worden ook beoordeeld.

• Studieduur en behandelingsduur: vanaf het eerste bezoek van de deelnemer aan deze studie tot uiterlijk 31 dec 2024

- Jaar 1: TP's van 3 weken van eenmaal per week injecties, indien nodig herhaald met ten minste 28 dagen tussen TP's
- Vanaf jaar 2: TP's van 3 weken van eenmaal per week injecties. Het wordt aanbevolen om IP's van ten minste 28 dagen te hebben, maar een volgende behandelingsperiode kan eerder worden toegediend op basis van klinische evaluatie van de onderzoeker. Een minimaal interval van 7 dagen na de laatste toediening van een geneesmiddel voor onderzoek (IMP) van de vorige cyclus moet worden aangehouden.

- Bij aanvang van de studie worden de deelnemers beoordeeld op de noodzaak van herbehandeling. Raadpleeg de SoA in paragraaf 1.3 van het protocol voor het tijdstip van herbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Efgartigimod PH20 SC 1000 mg wordt toegediend met een injectie in het subcutane weefsel van de buik of in het subcutane weefsel van een andere geschikte injectieplaats. Deelnemers of hun verzorgers worden getraind in zelftoediening. Als de deelnemer of verzorger de training naar tevredenheid van de onderzoeker voltooit, mag de deelnemer of verzorger het onderzoeksgeneesmiddel zelf toedienen.
- Deelnemers en hun verzorgers moeten de training tot tevredenheid van het centrumpersoneel afronden (minimaal 1 locatiebezoek) alvorens efgartigimod PH20 SC (zelf) toe te dienen onder toezicht van het centrumpersoneel. Deelnemers en zorgverleners die in eerdere studie ARGX-113-2001 in de SC-arm zaten en bekwaam worden geacht om (zelf) toe te dienen, mogen efgartigimod PH20 SC thuis (zelf) toedienen vanaf het tweede bezoek van de eerste TP. Deelnemers en zorgverleners uit de eerdere IV studies die bekwaam worden geacht tot (zelf)toediening mogen dit vanaf het tweede bezoek van de tweede TP thuis doen. Alle deelnemers moeten naar de locatie komen voor de eerste toediening van een TP, ook als de deelnemer of verzorger deze toedient.

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen bevestigen de beschikbare gegevens dat efgartigimod PH20 SC goed werd verdragen in onderzoeken bij verschillende indicaties en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft. Meer gedetailleerde informatie over de bekende en verwachte voordelen en risico's en redelijkerwijs te verwachten bijwerkingen van efgartigimod PH20 SC vindt u in de huidige IB.

Contactpersonen

Publiek

PPD

Zonneoordlaan 17
Ede 6718TK
NL

Wetenschappelijk

PPD

Zonneoordlaan 17
Ede 6718TK
NL

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, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen die vermeld staan in het informatie- en toestemmingsformulier (ICF) en in dit protocol
2. Heeft eerder deelgenomen aan de voorgaande onderzoeken ARGX 113 2001 of ARGX 113 1705 en komt in aanmerking om over te stappen
3. Gebruik van anticonceptie door mannen en vrouwen in overeenstemming met de lokale regelgeving voor anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische onderzoeken en:
 - a. Mannelijke deelnemers: Er is geen mannelijke anticonceptie vereist.
 - b. Vrouwelijke deelnemers:
 - Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest op urine hebben bij de baseline voordat het onderzoeksgeneesmiddel kan worden toegediend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelname van de deelnemer aan de onderzoeken ARGX 113 2001 of ARGX 113 1705 werd voortijdig beëindigd, tenzij de reden voor het beëindigen van de deelname aan onderzoek ARGX-113-1705 was om over te stappen naar onderzoek ARGX-113-2002.
 - a. Deelnemers die naar het oordeel van de onderzoeker geen baat hebben bij efgartigimod IV in deel B van onderzoek ARGX 113 1705, komen niet in aanmerking om over te stappen naar ARGX 113 2002.
2. Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
3. Heeft één van de onderstaande medische aandoeningen:
 - a. Klinisch significante ongecontroleerde chronische bacteriële, virale of schimmelinfectie bij de rollover.
 - 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 onderzoeksgeneesmiddel. Deelnemers met de volgende vormen van kanker kunnen wanneer dan ook worden geïnccludeerd:
 - 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.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 10-08-2021

Aantal proefpersonen: 2

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Efgartigimod rHuPH20 SC

Generieke naam: Efgartigimod PH20 SC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2023
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	EUCTR2020-004086-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04818671
CCMO	NL77172.058.21