

# Open-label, niet-gecontroleerd onderzoek ter beoordeling van farmacokinetiek, farmacodynamiek, veiligheid en werking van efgartigimod bij kinderen van 2 tot minder dan 18 jaar met gegeneraliseerde myasthenia gravis

Gepubliceerd: 19-07-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513854-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bevestigen van een op leeftijd aangepaste optimale dosis efgartigimod IV en het leveren van (model-voorspeld) bewijs voor...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54483

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ARGX-113-2006

### Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

### Synoniemen aandoening

Gegeneraliseerde myasthenia gravis, gMG

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** argenx BV

**Overige ondersteuning:** argenx BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Efgartigimod, gegeneraliseerde myasthenia gravis, gMG, myasthenia gravis

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Efgartigimod-concentraties als input voor compartimentele, modelgestuurde analyse om (leeftijd- en grootteafhankelijkheid van) klaring (CL) en distributievolume (Vd) te bepalen

FD-parameters: totale IgG-niveaus en anti-acetylcholinereceptorantilichamen (AChR-Ab) als input voor FK/FD-modelleringsanalyse

### Secundaire uitkomstmaten

- Incidentie en ernst van de bijwerkingen (adverse events, AE's), incidentie van ernstige AE's (serious adverse events, SAE's), incidentie van AE's met speciale belangstelling (adverse events of special interest, AESI's) en electrocardiogram (ecg) (deel B alleen voor ecg's)
- Efgartigimod serumconcentraties
- Niveaus van totale IgG en absolute AChR-Ab-waarden, verandering ten opzichte van de uitgangswaarde en percentage (%) vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde
- Incidentie en prevalentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (antidrug

antibodies, ADA\*s) tegen efgartigimod

- Totale MG-ADL-score: absolute waarde en verandering ten opzichte van uitgangswaarde

Totale kwantitatieve myasthenia gravis (Quantitative Myasthenia Gravis,

QMG)-score: absolute waarde en verandering ten opzichte van uitgangswaarde

Totale EQ-5D-Y-score: absolute waarde en verandering ten opzichte van uitgangswaarde

Score voor kwaliteit van leven bij neurologische aandoeningen (Neuro-QoL)

Pediatrische vermoeidheid-score: waarden en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde

- Verandering in beschermende antilichaamtiter voor vaccins die vóór of tijdens het onderzoek zijn ontvangen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

gMG is een zeldzame, chronische, neuromusculaire auto-immuunziekte die wordt veroorzaakt door pathogene IgG's die zich richten op de neuromusculaire junctie, waardoor verminderde neuromusculaire transmissie en slopende en mogelijk levensbedreigende spierzwakte en chronische vermoeidheid worden veroorzaakt. Gegeneraliseerde spierzwakte resulteert in problemen met mobiliteit, spraak, slikken, zicht en ademhaling.

Efgartigimod is een humaan immunoglobuline (Ig) G1 (IgG1)-afgeleid Fc-fragment dat zich met nanomolaire affiniteit bindt aan de humane neonatale Fc-receptor (FcRn) dat wordt ontwikkeld voor de behandeling van gegeneraliseerde myasthenia gravis. Over het algemeen werd efgartigimod IV goed verdragen door gezonde volwassen deelnemers en door deelnemers met gMG. Er zijn geen belangrijke veiligheidsbevindingen naar voren gekomen in lopende en voltooide onderzoeken met efgartigimod. Meer informatie is te vinden in het IB. Onderzoek ARGX-113-2006 is het eerste klinische onderzoek waarbij efgartigimod intraveneus wordt toegediend aan een pediatrische populatie. Er is geen

wetenschappelijke onderbouwing die suggereert dat het werkingsmechanisme van efgartigimod verschilt tussen volwassenen en pediatrische populaties, en daarom wordt een vergelijkbaar veiligheidsprofiel verwacht tussen de 2 populaties.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513854-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bevestigen van een op leeftijd aangepaste optimale dosis efgartigimod IV en het leveren van (model-voorspeld) bewijs voor een behandelingsrespons

## **Onderzoeksopzet**

ARGX-113-2006 is een open-label, multicenter, ongecontroleerd onderzoek bij pediatrische deelnemers met gMG. Voordat u met het onderzoek begint, was de juiste dosis voor de adolescentengroep (12 tot lager dan 18 jaar) voorspeld op basis van een model van blootstelling van volwassenen. Het onderzoek bestaat uit een dosis-bevestigend deel (deel A), gevolgd door een behandelingsresponsbevestigend deel (deel B). Voor de analyse van de primaire doelstelling worden ten minste 12 beoordeelbare deelnemers ingeschreven in het onderzoek met ten minste 6 beoordeelbare deelnemers per leeftijdsgroep (ten minste 6 adolescenten van 12 tot lager dan 18 jaar en ten minste 6 kinderen van 2 jaar tot lager dan 12 jaar).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Intraveneuze infusie met efgartigimod. Dit betreft één infuus in deel A en 4 infusen gedurende 3 weken in deel B.

## **Inschatting van belasting en risico**

In eerdere klinische onderzoeken met efgartigimod bij volwassenen hadden sommige mensen last van bijwerkingen. Sommige bijwerkingen kunnen samenhangen met efgartigimod. Veel van deze bijwerkingen waren licht of matig, duurden maar kort en er was weinig of geen behandeling voor nodig.

Van alle gemelde bijwerkingen waren degene waarvan werd aangenomen dat ze verband hielden met efgartigimod, ontsteking van de luchtwegen, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie, hoofdpijn en spierpijn. De behandeling met efgartigimod kan de kans op infecties vergroten.

De studie zal uitgevoerd worden in lijn met de GedragscodeVerzet Minderjarigen.

## Contactpersonen

### Publiek

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7  
Zwijnaarde (Ghent) 9052  
BE

### Wetenschappelijk

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7  
Zwijnaarde (Ghent) 9052  
BE

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan de proef als alle volgende criteria van toepassing zijn: 1. Het vermogen van de deelnemer en/of zijn/haar wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger om de vereisten van het onderzoek te begrijpen en schriftelijke geïnformeerde toestemming/instemming te geven, indien van toepassing (inclusief toestemming/instemming voor het gebruik en de openbaarmaking van onderzoeksgerelateerde gezondheidsinformatie), bereidheid en bekwaamheid om te voldoen

aan de procedures van het onderzoeksprotocol (inclusief het bijwonen van de vereiste onderzoeksbezoeken). De anticonceptievereisten voor vrouwelijke adolescenten in de vruchtbare leeftijd worden beschreven in bijlage 5 (rubriek 10.4). 2. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers tussen de 2 en jonger dan 18 jaar op het moment van het verstrekken van geïnformeerde toestemming/instemming. Leeftijdsgroepen worden respectievelijk gespreid ingeschreven: 6 deelnemers in de leeftijdsgroep van 12 tot jonger dan 18 jaar gevolgd door 6 deelnemers in de leeftijdsgroep van 2 tot jonger dan 12 jaar op het moment van het verstrekken van geïnformeerde toestemming/instemming. 3. Gediagnosticeerd met gMG met bevestigde documentatie. 4. Voldoen aan de klinische criteria zoals gedefinieerd door de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klasse II, III en IVa. 5. In aanmerking komende deelnemers dienen een onvoldoende respons (werkzaamheid en/of veiligheid) te hebben op immunosuppressiva, steroïden of AChE-remmers en dienen voorafgaand aan screening een stabiele gelijktijdige gMG-therapie van voldoende duur te krijgen. 6. Positieve serologische test voor anti-AChR antilichamen bij screening (voor jongere deelnemers (<15 kg) kunnen historische waarden worden gebruikt). 7. Het gebruik van anticonceptie door vruchtbare deelnemers die seksueel actief zijn moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken. Een deelnemer is vruchtbaar als hij/zij naar het oordeel van de onderzoeker biologisch in staat is om kinderen te krijgen (bijvoorbeeld vrouwelijke deelnemers bij wie de menstruatie is gestart en mannelijke deelnemers die het midden van de puberteit hebben bereikt). a. Mannelijke deelnemers: Mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen geen sperma te doneren vanaf het moment van verstrekken van geïnformeerde toestemming/instemming totdat ze het einde van het onderzoek hebben bereikt. b. Vruchtbare vrouwelijke adolescenten: Vrouwelijke adolescenten in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en een negatieve urinezwangerschapstest bij baseline voordat IMP kan worden toegediend.

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

Deelnemers worden uitgesloten van de proef als een van de volgende criteria van toepassing is: 1. Deelnemers met MGFA klasse I, IVb en V. 2. Vruchtbare vrouwelijke adolescenten: Zwangerschap of borstvoeding, of de deelnemer is van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis IMP. 3. Heeft een van de volgende medische aandoeningen: a) Klinisch significante ongecontroleerde actieve of chronische bacteriële, virale of schimmelinfectie bij screening. b) Elke andere bekende auto-immuunziekte die, naar de mening van de onderzoeker, een nauwkeurige beoordeling van klinische symptomen van myasthenia gravis zou verstoren of de deelnemer een onnodig risico zou opleveren. c) Geschiedenis van maligniteit, tenzij genezen geacht door adequate behandeling zonder bewijs van recidief gedurende  $\geq 3$  jaar voor de eerste toediening van het IMP. Deelnemers met de volgende vormen van kanker kunnen op elk moment worden opgenomen: • Adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelkanker • Carcinoom in situ van de baarmoederhals • Carcinoom in situ van de borst • Incidentele histologische bevindingen van prostaatkanker (TNM-classificatie van kwaadaardige tumoren stadium T1a of T1b) d) Klinisch bewijs van andere significante ernstige ziekten, of recentelijk een grote operatie

hebben ondergaan, of die een andere aandoening hebben die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelnemer een onnodig risico zou kunnen opleveren. 4. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) lager dan 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bij screening. 5. Aspartaataminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) groter dan 2 keer de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) en bilirubine groter dan 1,5 × ULN of andere klinisch betekenisvolle afwijkingen. 6. Verergering van spierzwakte als gevolg van gelijktijdige infecties of medicijnen (aminoglycosiden, fluorochinolonen, beta-blokkers, enz.). 7. Een gedocumenteerd gebrek aan klinische respons op plasma-uitwisseling (PLEX). 8. Kreeg een levend of levend verzwakt vaccin minder dan 28 dagen voor de screening. (Het ontvangen van een geïnactiveerd, subeenheid-, polysacharide- of geconjugeerd vaccin op elk moment voor screening is niet exclusief.) 9. Een thymectomie gekregen <3 maanden voor screening of 1 is gepland om te worden uitgevoerd tijdens de proefperiode. 10. De volgende resultaten van deze diagnostische beoordelingen worden als exclusief beschouwd: a) Positieve serumtest bij screening op 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>) • Hepatitis C-virus (HCV) op basis van HCV-antilichaamtest b) Positieve HIV-serologie bij screening. c) Positieve nasofaryngeale uitstrijkje PCR-test voor SARS-CoV-2 bij screening. 11. Gebruik van de volgende eerdere of gelijktijdige therapieën: a) Gebruik van een onderzoeksproduct binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voor de eerste dosis van het IMP. b) Gebruik van een monoklonaal antilichaam binnen de 6 maanden voor de eerste dosis van het IMP. c) Gebruik van intraveneus immunoglobuline (IVIg), immunoglobulinen subcutaan (SC) of intramusculair toegediend, of PLEX binnen 4 weken voor screening. 12. Totale IgG-spiegels onder de ondergrens van normaal (LLN) volgens de referentiebereiken van het centraal laboratorium voor deelnemer naar geslacht en leeftijd bij screening. 13. Een bekende overgevoeligheidsreactie op efgartigimod of een van zijn hulpstoffen. 14. Huidige deelname aan een ander klinisch interventioneel onderzoek. 15. Voorgeschiedenis (binnen 12 maanden van screening) van huidig alcohol-, drugs- of geneesmiddelenmisbruik, zoals beoordeeld door de onderzoeker. 16. Eerdere deelname aan een onderzoek naar efgartigimod met ontvangst van ten minste 1 dosis IMP.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 04-07-2022  
Aantal proefpersonen: 2  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Efgartigimod  
Generieke naam: Efgartigimod

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-07-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-04-2022  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-05-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-06-2022  
Soort: Amendement



Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-03-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 14-04-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-06-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-07-2023  
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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2024-513854-31-00  |
| EudraCT  | EUCTR2020-005841-18-NL |
| CCMO     | NL78028.058.21         |