

Een multicentrische, open-label, fase 3 langetermijn-studie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van 10 mg/kg Efgartigimod (ARGX-113) intraveneus bij volwassen patiënten met primaire immuungemedieerde trombocytopenie

Gepubliceerd: 07-01-2020 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling:* Evaluatie van de langetermijn-veiligheid van efgartigimod bij volwassen patiënten met primaire immuungemedieerde trombocytopenie (ITP). Secundaire doelstellingen: Uitsluitend eerste behandelingsperiode van 52 weken:* Evaluatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55305

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADVANCE+ (ARGX-113-1803)
2682/0012

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Idiopathische trombocytopenische purpura; ziekte van Werlhof

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: argenx BV

Overige ondersteuning: The study sponsor as completed under B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Efgartigimod, Fase 3, Idiopathische trombocytopenische purpura, Open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie en ernst van ongewenste voorvallen, vitale functies en laboratoriumwaarden.

Secundaire uitkomstmaten

Uitsluitend eerste behandelingsperiode van 52 weken:

1. Mate van ziektecontrole gedefinieerd als het percentage weken tijdens de studie met een bloedplaatjestelling van $\geq 50 \times 10^9/l$.
2. Percentage patiënten met een algemene respons van het aantal bloedplaatjes gedefinieerd als gedurende de behandelingsperiode van 52 weken ten minste 4 keer een bloedplaatjestelling van $\geq 50 \times 10^9/l$ bereiken.
3. Gemiddelde verandering van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van baseline bij elk bezoek.
4. Voor patiënten die uit de ARGX-113-1801-studie kwamen met een bloedplaatjestelling van $< 30 \times 10^9/l$: tijd tot respons wordt gedefinieerd als de tijd die nodig is om twee opeenvolgende bloedplaatjestellingen van $\geq 50 \times 10^9/l$ te bereiken.
5. Het percentage weken tijdens de studie met een bloedplaatjestelling van

* $30 \times 10^9/l$ en ten minste $20 \times 10^9/l$ boven baseline.

6. Bij patiënten met een bloedplaatjestelling van $<15 \times 10^9/l$ bij aanvang voor de huidige studie (ARGX-113-1803), het percentage weken tijdens de studie met een bloedplaatjestelling van * $30 \times 10^9/l$ en ten minste $20 \times 10^9/l$ boven baseline.

7. Bij patiënten die voor het eerst efgartigimod krijgen: percentage patiënten met een aanhoudende bloedplaatjesrespons gedefinieerd als het bereiken van een bloedplaatjestelling van minstens $50 \times 10^9/l$ bij ten minste 4 van de 6 bezoeken tussen week 19 tot en met 24 van het onderzoek.

8. Bij patiënten die voor het eerst efgartigimod krijgen: percentage van de patiënten in de algemene populatie die bloedplaatjestellingen bereiken van ten minste $50 \times 10^9/l$ gedurende ten minste 6 van de 8 bezoeken tussen week 17 en 24 van het onderzoek.

9. Percentage ontvangen reddingsbehandelingen (redding per patiënt per maand).

10. Vermindering van gelijktijdige ITP-behandeling.

11. Incidentie en ernst van bloedingen volgens WHO-classificatie.

12. Verandering ten opzichte van baseline van PRO (FACIT-vermoeidheid, Fact-Th6) en QoL (SF-36) bij geplande bezoeken.

13. Farmacokinetische parameter van efgartigimod: serumconcentratie waargenomen voorafgaand aan dosis (Ctrough).

14. Farmacodynamische markers: totaal IgG.

Eerste behandelingsperiode van 52 weken en volgende behandelingsperioden van 52 weken:

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Efgartigimod (ARGX-113) is een van gemodificeerd humaan immunoglobuline (Ig) G1 afgeleid constant deel (Fc) van het za-allotype dat met nanomolaire affiniteit bindt aan de humane neonatale Fc-receptor (FcRn). Gezien de belangrijke rol van de FcRn-receptor bij de IgG-homeostase leidt de remming van deze FcRn-werking, zoals wordt bereikt met efgartigimod, tot snelle afbraak van alle IgG's, inclusief de met de ziekte geassocieerde auto-antistoffen van het IgG-isotype. Men vermoedt dat deze aanpak leidt tot verlichting van de tekenen en symptomen van de door IgG in gang gezette auto-immuunziekten. Uit fase 2-onderzoeken naar immuun trombocytopenie (ITP) en myasthenia gravis (MG) bleek dat efgartigimod toegediend via intraveneuze infusie goed werd verdragen, een gericht, snel en groot farmacodynamisch effect had (d.w.z. afname van de IgG-gehalten, met inbegrip van auto-antistofgehalten) en gepaard ging met een afname van de klinische tekenen en symptomen bij ITP- en MG-patiënten. Daarnaast worden de veiligheid en verdraagbaarheid van efgartigimod momenteel onderzocht voor de behandeling van patiënten met pemfigus in een fase 2-onderzoek.

Primaire ITP is een verworven auto-immuunbloedingsziekte die wordt gekenmerkt door een geïsoleerd laag aantal bloedplaatjes ($<100 \times 10^9/l$) zonder een duidelijke onderliggende ziekte of andere oorzaak voor de trombocytopenie. De prevalentie van ITP wordt geschat op 9,5 per 100.000 volwassenen en er zijn incidentiecijfers gemeld van 3,3 volwassenen per 100.000 patiëntjaren. Bij volwassenen neemt de prevalentie van ITP toe met de leeftijd. Volwassen ITP kan jaren aanhouden. Zelfs met de best beschikbare zorg bereiken patiënten zelden langdurige remissie, en vaak moeten ze gebruikmaken van meerdere behandelopties.

Gerichte en selectieve IgG-reductie, zoals wordt bereikt met efgartigimod, kan een doeltreffende nieuwe behandeling van ITP worden gezien de centrale rol van de IgG-auto-antistoffen in de pathofysiologie van ITP. Het middel biedt een nieuw werkingsmechanisme dat verschilt van andere, bestaande behandelingen die ofwel grotendeels immunosuppressief zijn ofwel de trombopoïese stimuleren.

Zie paragraaf 1.1 van het protocol voor meer informatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* Evaluatie van de langetermijn-veiligheid van efgartigimod bij volwassen patiënten met primaire immuungemedieerde trombocytopenie (ITP).

Secundaire doelstellingen:

Uitsluitend eerste behandelingsperiode van 52 weken:

- * Evaluatie van de langetermijn-werkzaamheid van efgartigimod op de algemene respons van het aantal bloedplaatjes.
- * Onderzoek naar de mogelijkheid om gelijktijdige ITP-behandeling te verminderen.
- * Evaluatie van de effecten van de behandeling met efgartigimod op metingen van de kwaliteit van leven (quality-of-life - QoL's) en door patiënten gemelde resultaten (patient-reported outcomes - PRO*s).
- * Evaluatie van de incidentie en ernst van bloedingen tijdens de behandeling met efgartigimod.
- * Evaluatie van het gebruik van reddingsbehandeling tijdens de behandeling met efgartigimod.
- * Beoordeling van de farmacodynamische (PD) effecten van efgartigimod.
- * Evaluatie van de farmacokinetiek (PK) van efgartigimod.

Eerste behandelingsperiode van 52 weken en aanvullende behandelingsperioden van 52 weken:

- * Beoordeling van de immunogeniteit van efgartigimod.

Onderzoekopzet

(Dit is een samenvatting, raadpleeg voor meer gedetailleerde informatie het protocol)

Dit is een multicentrische, open-label fase 3 langetermijn -verlenging van de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3-studie met parallelle groepen (ARGX-113-1801; ADVANCE) ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de intraveneuze (IV) behandeling met 10 mg/kg Efgartigimod bij volwassen patiënten met primaire ITP.

De doelpopulatie bestaat uit patiënten uit de ARGX-113-1801-studie. Patiënten krijgen de gelegenheid zich voor deze studie in te schrijven als zij de 24-weeken durende onderzoeksperiode in de ARGX-113-1801-studie hebben voltooid.

VERANDERING IN DE TOEDIENINGSFREQUENTIE VAN EFGARTIGIMOD

Tijdens deze studie wordt dezelfde toedieningsfrequentie van IV-infusies met 10 mg/kg efgartigimod beoordeeld als in de ARGX-113-1801-studie (d.w.z. om de week of om de twee weken [q2w]). Als de patiënten in het ARGX-113-1801-onderzoek op een vaste toedieningsfrequentie waren, mag vanaf bezoek 1 (baseline) de toedieningsfrequentie worden veranderd.

VOORTIJDIGE STOPZETTING

Patiënten met *onvoldoende respons* bij bezoek 12 verlaten de studie.

Onvoldoende respons wordt gedefinieerd als een bloedplaatjestelling van

<30×10⁹/l tijdens alle laatste 4 bezoeken tussen bezoek 9 en bezoek 12 (inclusief deze beide bezoeken).

Bij elke patiënt die de studie voortijdig stopzet (met uitzondering van patiënten die hun toestemming intrekken), moeten 1 week na het laatste bezoek dat heeft plaatsgevonden in de behandelingsperiode de beoordelingen voor het bezoek in geval van vroegtijdige stopzetting worden uitgevoerd, zoals gespecificeerd in de SoA (tabel 1) en moet na het bezoek in geval van vroegtijdige stopzetting de 4-weekse behandelingsvrije follow-up worden voltooid.

STEEKPROEFGROOTTE

Het maximum aantal patiënten is het aantal patiënten dat in de ARGX-113-1801-studie de 24 weken durende onderzoeksperiode heeft voltooid.

GELIJKTijdIGE ITP-BEHANDELING

Vanaf het begin van de studie mogen patiënten die al een toegestane gelijktijdige ITP behandeling krijgen, de dosis en/of het schema van de toegestane gelijktijdige ITP behandeling verlagen (toegestane gelijktijdige ITP-medicatie bestaat uit orale corticosteroïden, orale immunosuppressiva, dapson/danazol, fostamatinib en/of orale trombopoëtinereceptoragonisten [TPO-RA*s]).

Nieuwe gelijktijdige ITP-behandeling kan niet worden gestart.

REDDINGSBEHANDELING

Reddingsbehandeling is toegestaan na baseline en gedurende het hele onderzoek voor patiënten met een bloedplaatjestelling van <30×10⁹/l en één van de volgende situaties:

- een onmiddellijk risico op bloeding of een klinisch significante bloeding, of natte purpura
- noodzaak voor een dringende of spoedoperatie (electieve operaties moeten uitgesteld worden tot de studie is voltooid)

Onderzoeksproduct en/of interventie

IV-infusies met 10 mg/kg efgartigimod zoals in de ARGX-113-1801-studie (d.w.z. om de week of om de twee weken). Als de patiënten in het ARGX-113-1801-onderzoek op een vaste toedieningsfrequentie waren, mag vanaf bezoek 1 (baseline) de toedieningsfrequentie worden veranderd.

Inschatting van belasting en risico

Efgartigimod blijkt de IgG-antistoffen doeltreffend te verlagen in

verschillende klinische onderzoeken met o.a. gezonde vrijwilligers, patiënten met MG en patiënten met ITP.

In de klinische onderzoeken tot nu toe werd efgartigimod goed verdragen bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met MG en ITP afzonderlijk: de meeste van de ongewenste voorvallen die tijdens de behandeling optraden werden als licht van aard (graad 1) beschouwd. In de voltooide fase 1-onderzoeken ARGX-113-1501, ARGX-113-1702 en ARGX-113-1901 bij gezonde vrijwilligers en in het fase 2-onderzoek ARGX-113-1602 bij patiënten met MG In het fase 2-onderzoek ARGX-113-1602 bij MG werden geen tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van graad *3 gemeld en geen van de tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen leidde tot stopzetting van de behandeling. Bij patiënten met ITP werd 1 tijdens de behandeling optredend ongewenst voorval van graad 4 gemeld (trombocytopenie). Dit kon niet worden gerelateerd aan de behandeling en leidde tot stopzetting van de behandeling.

Er zijn in onderzoeken tot nu toe geen klinisch significante veranderingen in de vitale functies en/of het elektrocardiogram (ECG) waargenomen. De veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap is niet vastgesteld. Om die reden dient efgartigimod niet te worden toegediend aan zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Er zijn onderzoeken naar reproductieve toxiciteit voltooid; deze bevinden zich in de verslagleggingsfase.

Zie paragraaf 1.2 van het protocol voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde 9052
BE

Wetenschappelijk

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde 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)

1. Vermogen om de studievereisten te begrijpen, schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (met inbegrip van toestemming voor het gebruik en de bekendmaking van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie) en de procedures van het studieprotocol na te leven (inclusief de vereiste studiebezoeken).
2. Patiënten die ingeschreven waren in de ARGX-113-1801-studie en die de 24 weken onderzoeksperiode hebben voltooid.
3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bij baseline een negatieve urinezwangerschapstest hebben voordat de onderzoeksmedicatie (infusie) kan worden toegediend. Vrouwen worden beschouwd als in de vruchtbare leeftijd met uitzondering van postmenopauzale vrouwen (gedefinieerd als ten minste 1 jaar aaneengesloten amenorroe met een FSH-gehalte (follikelstimulerend hormoon) van >40 IE/l of chirurgisch gesteriliseerd (d.w.z. vrouwen die een hysterectomie of een bilaterale salpingectomie hebben ondergaan, bij wie beide eierstokken chirurgisch zijn verwijderd of die een gedocumenteerde sterilisatieprocedure bij vrouwen, waaronder tubaligatie, hebben ondergaan). Follikelstimulerend hormoon kan gebruikt worden om de postmenopauzale status te bevestigen bij patiënten die amenorroïsch zijn en geen hormoonvervangingstherapie krijgen.
4. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de studie en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel een uiterst effectieve of aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken. Zij moeten gedurende ten minste één maand op een stabiel schema zijn:
 - * gecombineerde hormonale anticonceptiva met oestrogeen en progestageen in verband met ovulatie remming
 - o oraal
 - o intravaginaal
 - o transdermaal
 - * hormonale anticonceptie met alleen progestagenen in combinatie met

ovulatieremming:

o oraal

o injecteerbaar

o implanteerbaar

* een spiraaltje (IUD)

* een hormoonafgevend intra-uterien systeem (IUS)

* bilaterale tubaocclusie

* een partner die vasectomie heeft ondergaan (op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner van de onderzoeksdeelnemer is en dat na de procedure aspermie is gedocumenteerd)

* onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap. Onthouding van geslachtsgemeenschap is enkel toegestaan als dit de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de patiënt is. Periodieke onthouding (kalendermethode, symptothermale methoden gebaseerd op de menstruatiecyclus) is niet toegestaan

* mannen- of vrouwencondoom met of zonder zaaddodend middel

* cervixkapje, pessarium, of spons met zaaddodend middel

5. Niet-gesteriliseerde mannelijke patiënten die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd moeten gebruik maken van een aanvaardbare anticonceptiemethode, dat wil zeggen een condoom. Mannelijke patiënten die volledige onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap toepassen (als dit de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer is) kunnen worden geïncludeerd. Gesteriliseerde mannelijke patiënten die een vasectomie hebben gehad met gedocumenteerde aspermie na de ingreep kunnen worden geïncludeerd. Daarnaast is het mannelijke patiënten vanaf het moment dat zij dit formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen, gedurende de gehele studie en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel niet toegestaan sperma te doneren.

Naast de bovenstaande criteria gelden de volgende criteria voor patiënten die efgartigimod willen blijven krijgen gedurende een aanvullende behandelingsperiode van 52 weken (alleen van toepassing indien efgartigimod nog niet commercieel verkrijgbaar is voor patiënten met primaire ITP of beschikbaar komt via een ander patiëntenprogramma voor patiënten met primaire ITP):

6. In staat de studievereisten van de aanvullende behandelingsperiode van 52 weken van de studie te begrijpen, schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven (met inbegrip van toestemming voor het gebruik en de bekendmaking van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie) en de procedures van het studieprotocol na te leven (inclusief de vereiste studiebezoeken).

7. De patiënt heeft een behandelingsperiode van 52 weken voltooid.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Start of voortzetting van niet-toegestane geneesmiddelen tijdens de ARGX-113-1801-studie (zoals anti-CD20-behandeling, romiplostim, monoklonale

antilichamen, Fc-fusieproteïnen of levende/levend verzwakte vaccins).

2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en vrouwen die tijdens de studie of binnen 90 dagen na de laatste toediening van plan zijn om zwanger te worden.

3. Patiënten met een bekende medische voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van efgartigimod.

4. Gebruik van een ander onderzoeksgeneesmiddel of deelname aan een andere onderzoeksstudie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efgartigimod
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2019-002101-21-NL

NCT04225156

NL71448.100.19