

Een fase 1, gerandomiseerde, open-label, parallel-groep studie om de farmacodynamiek, farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere intraveneuze infusies van efgartigimod te vergelijken met meerdere subcutane injecties van efgartigimod PH20 SC bij gezonde proefpersonen.

Gepubliceerd: 09-03-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van dit onderzoek is om toediening van efgartigimod onder de huid (subcutaan/SC) te vergelijken met toediening direct in een bloedvat (intraveneus/IV). Dit wordt onderzocht om te vergelijken of een subcutane injectie even veilig en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49985

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vergelijking van PK, PD, veiligheid van efgartigimod SC en IV.

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Auto-immuun ziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: argenx BV

Overige ondersteuning: Pharmaceutical/Biotechnological Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: auto immuun ziekten, efgartigimod, PD, PK

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om aan te tonen dat het farmacodynamische (PD) effect van 4 wekelijkse subcutane (SC) injecties van 1000 mg efgartigimod PH20 SC niet minder is dan dat van 4 wekelijkse intraveneuze infusies (IV) van efgartigimod bij een dosis van 10 mg / kg door de procentuele verlaging van de totale IgG-waarden na 4 weken (dag 29), dat wil zeggen een week na de 4e toediening, met een niet-inferioriteitsmarge van 10%.

Secundaire uitkomstmaten

Om het PD-effect van efgartigimod IV en efgartigimod PH20 SC in de tijd verder te vergelijken

- Om de farmacokinetiek (PK) van efgartigimod IV en efgartigimod PH20 SC te evalueren
- Om de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniteit van efgartigimod IV en van efgartigimod PH20 SC te evalueren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Efgartigimod is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van auto-immuun ziektes zoals myasthenia gravis, pemfigus en immuun thrombocytopenie. Auto-immuun ziektes zijn ziektes waarbij antistoffen gemaakt door het immuunsysteem de eigen lichaamscellen aanvallen. Het immuunsysteem is het afweersysteem van het lichaam dat beschermt tegen binnengedrongen ziekteverwekkers.

Bij de ziektes myasthenia gravis, pemfigus en immuun thrombocytopenie maakt het afweersysteem specifiek zogenaamde IgG antistoffen aan. In myasthenia gravis vallen deze IgG antistoffen de spiercellen aan, zodat deze niet meer kunnen samentrekken. Dit veroorzaakt spierzwakte in de armen en benen, of in extreme gevallen tast het de spieren aan die betrokken zijn bij de ademhaling. Bij immuun thrombocytopenie vallen deze antistoffen de bloedplaatjes aan (de bloedcellen die betrokken zijn bij de bloedstolling), en dit zorgt voor een grotere kans op bloedingen en blauwe plekken. Bij pemfigus vallen IgG antistoffen de *lijm* (desmogleïne) aan die de cellen van de huid bij elkaar houdt, waardoor er blaren ontstaan.

Efgartigimod bevordert de afbraak van deze IgG antistoffen zodat deze de cellen van het eigen lichaam niet meer aan kunnen vallen, en de verwachting is dat dit de symptomen van auto-immuunziektes verbetert.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om toediening van efgartigimod onder de huid (subcutaan/SC) te vergelijken met toediening direct in een bloedvat (intraveneus/IV). Dit wordt onderzocht om te vergelijken of een subcutane injectie even veilig en effectief is als een intraveneuze injectie.

Het effect van de verschillende manieren van toediening van efgartigimod op de aanwezigheid van immunoglobulinen IgG in het bloed zal worden onderzocht. Ook wordt onderzocht hoe snel en in hoeverre efgartigimod wordt opgenomen en uitgescheiden door het lichaam (dit wordt farmacokinetiek genoemd).

We onderzoeken ook hoe veilig het nieuwe middel efgartigimod is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend.

Efgartigimod is eerder aan mensen toegediend. Het is ook eerder in het laboratorium getest en op dieren. Efgartigimod SC wordt getest met een vaste dosis, terwijl de efgartigimod IV evenredig met het gewicht wordt gedoseerd.

Wanneer efgartigimod wordt gegeven als een injectie onder de huid, dan wordt het toegediend in combinatie met rHuPH20. rHuPH20 is een stofje dat gebruikt

wordt om tijdelijk de verspreiding van onder de huid geïnjecteerde vloeistof te verbeteren, zodat er minder zwelling optreedt. Verwacht wordt dat dit zal leiden tot een verbeterde opname van het onderzoeksmiddel in het lichaam. Voor dit doel is rHuPH20 al eerder samen met andere goedgekeurde geneesmiddelen gegeven.

Het onderzoek zal worden uitgevoerd in tot 54 gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 4 periodes waarin de vrijwilliger gedurende respectievelijk 2, 2, 2 en 7 dagen (1, 1, 1 en 6 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven. Dit wordt gevolgd door 4 korte bezoeken aan het onderzoekscentrum. Deze korte bezoeken vinden plaats op Dag 29, 36, 50, 64 en 78.

Efgartigimod wordt gegeven als een intraveneus infuus (oplossing van het middel direct in een bloedvat toegediend) of als een onderhuidse (subcutane) injectie.

Gedurende het onderzoek zal de vrijwilliger 4 doseringen krijgen. De vrijwilliger krijgt 1 dosering elke 7 dagen.

Er zijn twee mogelijke behandelingen:

- 10 mg/kg* efgartigimod direct in een bloedvat (intraveneus) als een infusie van 1 uur
 - 1000 mg efgartigimod gecombineerd met 2000 U/mL rHuPH20 als een enkele injectie onder de huid (subcutaan)
- * dit betekent dat 10 mg van efgartigimod per 1 kg lichaamsgewicht toegediend zal worden, dus de daadwerkelijke dosering is afhankelijk van de vrijwilliger zijn/haar lichaamsgewicht

De vrijwilliger krijgt of 4 doseringen intraveneus of 4 doseringen subcutaan. De vrijwilliger wordt door middel van loting ingedeeld in één van de behandelingen. Zowel de vrijwilliger als de verantwoordelijk arts kunnen niet bepalen in welke groep de vrijwilliger komt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Efgartigimod wordt gegeven als een intraveneus infuus (oplossing van het middel direct in een bloedvat toegediend) of als een onderhuidse (subcutane) injectie.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel kan bijwerkingen geven.

Deelname aan geneesmiddelenonderzoek brengt risico's en mogelijk ongemak met zich mee. Alle medicijnen kunnen bij sommige mensen bijwerkingen veroorzaken. Op dit moment zijn mogelijk niet alle bijwerkingen bekend die het onderzoeksmiddel kan veroorzaken. Het is erg belangrijk dat men alles wat men voelt aan de verantwoordelijke arts meldt.

Tot nu toe is efgartigimod onderzocht in 3 andere klinische onderzoeken met gezonde vrijwilligers en was goed verdraagbaar. Efgartigimod is intraveneus (rechtstreeks in een bloedvat) toegediend aan gezonde vrijwilligers in doseringen tot 50 mg/kg. Een aantal mensen behandeld met doseringen van 25 mg/kg of 50 mg/kg toonden afwijkingen in het aantal witte bloedcellen, maar dit werd weer normaal binnen 2 tot 4 dagen na het stoppen van de behandeling. Ook toonden een aantal mensen een verhoogd niveau van C-reactive protein (dit is een marker voor ontstekingen/infecties). Dit niveau was weer normaal binnen 3 tot 6 dagen na het stoppen van de behandeling, ook waren er geen tekenen van infecties of ontstekingen. Efgartigimod is subcutaan (direct onder de huid) toegediend aan gezonde vrijwilligers in doseringen tot 10 mg/kg en werd goed verdragen.

Patiënten met myasthenia gravis die 4 weken lang intraveneus 10 mg/kg efgartigimod toegediend kregen, toonden een verlaging van het aantal IgG antilichamen en een verbetering van de symptomen, ook werd de behandeling met efgartigimod goed verdragen, en was veilig. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, verlaagd aantal witte bloed cellen, verhoogde niveaus van een bloedtestmarker voor ontsteking (C-reactive protein), zwelling van de injectieplek, vermoeidheid, loopneus/verkoudheid en mond/keel ongemak. Sommige van de waargenomen bijwerkingen werden ook gezien in patiënten die placebo kregen, en ook bij doseringen die hoger zijn dan de doseringen die in dit onderzoek zullen worden gebruikt.

Patiënten met immuun thrombocytopenie die 4 weken lang behandeld werden met 5 of 10 mg/kg efgartigimod intraveneus, toonden een verlaging van het aantal IgG antilichamen en een verhoging van het aantal bloedplaatjes (de bloedcellen die vernietigd werden door de ziekte). De behandeling met efgartigimod was veilig en werd goed verdragen. De weinige bijwerkingen die gezien werden, waren petechiae (kleine rode vlekjes op de huid of in de mond of oogleden), hoge bloeddruk en overgeven.

Het onderzoeksmiddel kan ook een immuunreactie veroorzaken. Dit kan koorts, jeuk, uitslag en, in ernstige gevallen, een allergische/anafylactische reactie zijn. De verantwoordelijke arts zal de vrijwilliger ragen of men ooit allergische reacties heeft gehad.

rHuPH20 is een permeatie (diffusie) versterker met een goed gekarakteriseerd niet-klinisch en klinisch veiligheidsprofiel dat de snelle toediening van grote hoeveelheden vocht en/of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen onder de huid (subcutaan) mogelijk maakt. In klinische onderzoeken werd de subcutane

toediening van rHuPH20 in combinatie met andere stoffen goed verdragen. Ongewenste effecten kunnen zijn: milde en kortdurende reacties op de injectieplaats, zoals roodheid, zwelling, pijn en jeuk. Bijwerkingen in deze onderzoeken waren gerelateerd aan de gelijktijdig toegediende medicijnen weergegeven of zijn geassocieerd met de snelle introductie van een relatief groot volume aan vloeistof in de subcutane ruimte. PH20 is mede geformuleerd of gelijktijdig toegediend met verschillende producten in de VS en de EU (bijv. Herceptin® SC, MabThera® SC, HyQvia®). Het onderzoeksmiddel kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

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)

Gezonde, volwassen mannen en vrouwen van niet-vruchtbare leeftijd tussen 18-65 jaar oud, met een BMI tussen 18-30 kg / m² en een lichaamsgewicht tussen 50-100 kg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De vrijwilliger heeft eerder deelgenomen aan klinische studies met efgartigimod (ARGX-113).
 2. De vrijwilliger heeft een gekende overgevoeligheid voor een van de componenten in het IMP of een voorgeschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties naar de mening van de onderzoeker.
 3. De vrijwilliger test positief bij het screenen op een van de volgende aandoeningen:
 - a. een actieve hepatitis B-infectie (acuut of chronisch) bij screening zoals bepaald door HepB-serologie
 - b. Hepatitis C-virus: (HCV): serologie positief voor HCV-Ab
 - c. HIV-positieve serologie
 4. Vrijwilligers met klinisch significante actieve of chronische ongecontroleerde bacteriële, virale of schimmelinfectie bij de screening.
 5. Vrijwilligers met klinisch bewijs van andere significante ernstige ziekten. Proefpersonen die een recente grote operatie hebben ondergaan.
- Voor meer exclusie criteria zie Protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 18-08-2020
Aantal proefpersonen: 54
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: efgartigimod
Generieke naam: n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-004985-17-NL
CCMO	NL72946.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-02-2021

Datum resultaten gemeld: 30-12-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

14-09-2021