

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen om de veiligheid en verdraagbaarheid, werkzaamheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en immunogeniciteit van 2 dosisregimes van ARGX-117 bij volwassenen met multifocale motorische neuropathie te beoordelen

Gepubliceerd: 27-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Rationale: Multifocale motorische neuropathie (MMN) is een zeldzame neuropathie die wordt gekenmerkt door progressieve asymmetrische zwakte en atrofie zonder sensorische afwijkingen. MMN wordt beschouwd als een chronische immuungemedieerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54143

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie met MMN patiënten waarin 2 doses ARGX-117 worden vergeleken

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

ernstige spierzwakte, ziekte van de neuromusculaire verbinding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: argenx BV

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 2, MMN, spierziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Doelstellingen:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ARGX-117 in vergelijking met placebo bij volwassen deelnemers die eerder gestabiliseerd zijn met IVIg

Primaire Eindpunten:

Veiligheidsresultaten op basis van het toezicht op bijwerkingen (AE's) en andere veiligheidsbeoordelingen

Secundaire uitkomstmaten

Secundair Doelstellinen:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van ARGX-117 in vergelijking met placebo op spierkracht en/of motorische functie bij volwassen deelnemers die eerder

gestabiliseerd zijn met IVIg

- Het beoordelen van de werkzaamheid van ARGX-117 op functioneel vermogen, arm- en handfunctie, kwaliteit van leven en vermoeidheid bij volwassen deelnemers met MMN
- Het beoordelen van het effect van ARGX-117 op gezondheidsgerelateerde productiviteit en werkproductiviteit
- Het beoordelen van de tevredenheid over de medicatiebehandeling
- Het beoordelen van de PK, PD en immunogeniciteit van ARGX-117

Secundair Eindpunten:

- A. Tijd tot de eerste herbehandeling met IVIg sinds de laatste IVIgbehandeling van de IVIg-controleperiode
- B. Tijd tot terugvallen
- C. Gebied onder de curve (AUC) van de verandering ten opzichte van de baseline in de mMRC-10 somscore
- D. Waarde en verandering ten opzichte van de baseline in de gemiddelde score van de 2 belangrijkste spiergroepen zoals beoordeeld aan de hand van de mMRC-14 somscore
- E. Waarde en verandering ten opzichte van de baseline in de mMRC-14 somscore
- F. Percentage deelnemers dat een verslechtering van 1 of meer punten vertoont in ten minste 2 spiergroepen, zoals beoordeeld aan de hand van de mMRC-14 somscore
- G. Percentage deelnemers zonder verslechtering in 2 of meer spiergroepen zoals beoordeeld aan de hand van de mMRC-14 somscore

- H. AUC van de verandering ten opzichte van de baseline in GS
- I. Percentage deelnemers met een GS-daling van 8 kilopascal (kPa) of meer gedurende 3 opeenvolgende dagen
- J. Waarden, verandering en procentuele verandering ten opzichte van de baseline in GS
- K. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in de door Rasch gebouwde algemene invaliditeitsschaal voor MMN (MMN*RODS©)
- L. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in de gemiddelde tijd voor functie van de bovenste ledematen (arm en hand) (9-Hole Peg Test [9-HPT], of getimed Peg Board Test)
- M. Percentage deelnemers naar ernstniveau op elke dimensie van de EQ- 5D-5L schaal
- N. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in EQ-5D-5L visuele analoge schaal (VAS)
- O. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline op de chronisch verworven polyneuropathie patiënt gerapporteerde index (CAP-PRI)
- P. Waarden van de Patient Global Impression Change (PGIC) schaal
- Q. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in the 9-item Fatigue Severity Scale (FSS)
- R. Waarden en verandering voor werkgerelateerde en huishoudelijke kernactiviteiten van de Health-Related Productivity Questionnaire (HRPQ) bij elk bezoek:

* Verloren uren door verzuim

* Verloren uren door presentisme

- * Totaal verloren uren (verzuim + presenteïsme)
- * Percentage ingeplande uren dat verloren gaat door verzuim
- * Percentage ingeroosterde uren dat verloren gaat door presenteïsme
- * Percentage ingeplande verloren uren in totaal (verzuim + presenteïsme)

S. Effectiviteit, bijwerkingen, gemak en algehele tevredenheidsscores zoals beoordeeld door de Treatment Satisfaction 14-Item Questionnaire for Medication (TSQM)

T. Serumconcentraties en PK-parameters voor ARGX-117

U. Waarden en verandering ten opzichte van de baseline in vrij C2, totaal C2, functionele complementactiviteit (CH50)

V. Incidentie en prevalentie van ADA tegen ARGX-117

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MMN wordt beschouwd als een zeldzame chronische immuungemedieerde neuropathie met progressieve spierzwakte van voornamelijk de handen, onderarmen en onderbenen. Het wordt klinisch gekenmerkt door progressieve asymmetrische zwakte met 2 of meer zenuwen en gedeeltelijke motorische geleidingsblokkade. De geschatte prevalentie van MMN ligt tussen 0,6 en 2 per 100.000 mensen en presenteert zich meestal als een asymmetrische pure motorische neuropathie van de bovenste ledematen. De ziekte wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van multifocale motorische geleidingsblokkades, d.w.z. een verstoorde verspreiding van actiepotenten langs het axon, en patiënten vertonen vaak hoge serumspiegels van immunoglobuline M (IgM)-antilichamen tegen de ganglioside GM1 (monosialotetrahexosylganglioside). GM1 komt op grote schaal tot uitdrukking in het zenuwstelsel door neuronen, met name rond de knoop van Ranvier, en Schwann-cellen. De huidige heersende opvatting is dat GM1-antilichamen zich richten op de axolemma op de knoop van Ranvier. Er wordt gedacht dat dit de interacties tussen het axon en Schwann-cellen verstoort, waardoor de knoop breder wordt en het axon direct wordt beschadigd.

De aanwezigheid en titers van IgM anti-ganglioside GM1 (anti-GM1) antilichamen en hun complementactiverende eigenschappen, correleren met klinische kenmerken zoals zwakte en axonale schade. Bovendien veroorzaakt de binding en daaropvolgende activering via de klassieke complementroute van anti-GM1 IgM van patiënten met MMN aan motorneuronen afgeleid van geïnduceerde pluripotente stamcellen een verstoorde calciumhomeostase en structurele schade aan deze pluripotente cellen in vitro, wat lijkt op de veranderingen die optreden bij MMN.

Anti-GM1 (en andere gangliosiden) IgM-antilichamen worden geproduceerd door een beperkt aantal geactiveerde B-cellen; het mechanisme van deze B-celactivatie is echter nog niet vastgesteld.

Binding van deze anti-GM1-antilichamen aan GM1 leidt tot activering van de klassieke complementroute en de daaropvolgende afzetting van MAC. Hierdoor leidt deze MAC-afzetting tot verstoring van de Schwann-cel-axolemma-juncties, verplaatsing van de ion-kanaalclustering en de verstoring van de membraanintegriteit in de (para)nodale gebieden, wat resulteert in demyelinisatie.

Anti-GM1 IgM-antilichamen worden geïdentificeerd bij ten minste 40% van de patiënten met MMN.

Deze bevindingen suggereren dat complementen een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van MMN, de remming van complementactivatie kan daarom een nieuwe behandelingsmogelijkheid zijn voor deze ziekte.

Hoge dosis IV immunoglobuline (IVIg) behandeling is de enige goedgekeurde behandeling voor MMN.

Behandeling met IVIg verbetert vaak de spierkracht; de werkzaamheid van IVIg bij het verminderen van MMN-symptomen neemt echter na enkele jaren af en veel patiënten melden progressieve neurologische tekorten. Het werkingsmechanisme van IVIg in MMN is niet goed begrepen; maar IVIg kan invloed hebben op de humorale immuniteit die gunstig zijn voor mensen met MMN. IVIg verminderde gedeeltelijk de complementactiviteit in sera en kan interfereren met anti-GM1 IgM-gemedieerde complementzenuw-afzetting. Ondanks de behandeling met IVIg zullen MMN-gerelateerde handicaps zich wegens aanhoudende axonale degeneratie blijven ontwikkelen. Complementmodulerende behandeling werd eerder geëvalueerd met eculizumab, een monoklonaal antilichaam tegen complementfactor 5 (C5) dat de vorming van MAC voorkomt. Uit de resultaten bleek dat eculizumab goed werd verdragen, echter slechts een klein verbetering werd gezien in geselecteerde motorische prestatiemetingen. Gezien de hoge niveaus van CD59-expressie, vertonen iPSC-afgeleide motorneuronen een hoog aangeboren vermogen om het eindgedeelte van de complementcascade te remmen. Het gebruik van een C5-remmer om de motorneuronfunctie te behouden, kan dus beperkt zijn. Bovendien ligt C5 stroomafwaarts van C3, terwijl de aanwezigheid van C3aR op MN's suggereert dat

complementactivering stroomopwaarts van C5 functioneel kan zijn voor MN*s.

Er is een onbeantwoorde medische behoefte aan een doeltreffende behandeling met een gunstiger veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel en kortere toedieningsduur dan de huidige standaardzorg.

Doel van het onderzoek

Rationale:

Multifocale motorische neuropathie (MMN) is een zeldzame neuropathie die wordt gekenmerkt door progressieve asymmetrische zwakte en atrofie zonder sensorische afwijkingen. MMN wordt beschouwd als een chronische immuungemedieerde neuropathie aangedreven door de klassieke complementroute in verband met de aanwezigheid van anti-ganglioside GM1 (monosialotetrahexosylganglioside [anti-GM1]) (en andere gangliosiden), immunoglobuline M (IgM)-antilichamen geproduceerd door een beperkt aantal B-celklonen. Deze antilichamen activeren de klassieke route van het complementsysteem en veroorzaken vervolgens afzetting van het membraanaanvalcomplex (MAC), wat leidt tot verstoring van de Schwann-cel-axolemma-juncties, verplaatsing van ionenkanaalclustering en verstoring van de membraanintegriteit in de (para)nodale gebieden die resulteren in demyelinisatie en motorische zenuwgeleidingsblokkade.

Patiënten met MMN reageren in eerste instantie op de standaardbehandeling, intraveneus immunoglobuline (IVIg); de ziekte zal echter ondanks de behandeling progressie blijven vertonen. Er is een on vervulde medische behoefte aan een doeltreffende behandeling met een gunstiger veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel en een kortere toedieningsduur dan de huidige standaardbehandeling.

ARGX-117, een therapeutisch complementremmend antilichaam dat gericht is tegen complementfactor 2 (C2), wordt ontwikkeld om weefselontsteking te verminderen en de adaptieve immuunrespons te verzwakken door zowel de lectine- als de klassieke complementroutes te blokkeren. Remming van C2 bij complement-gemedieerde neuronale schade is een veelbelovend mechanisme om axonale en gliale schade te voorkomen. In een ex vivo muismodel van acute neuropathie verhinderde het gebruik van een C2-blokkerend antilichaam (Bro2) bij GalNAcT-/-Tg (neuronale) muizen het verlies van neurofilamentkleuring bij

de zenuwuiteinden, waardoor de axonale integriteit behouden bleef. Daarnaast resulteerde C2-remming door Bro2 in GalNAcT-/-Tg(gliale) muizen het behoud van ankyrine B bij de distale paranode. Met behulp van een in vitro model voor MMN blokkeerde ARGX-117 IgM-gemedieerde complementactivatie van het klassieke signaalpad op zowel motorneuronen als Schwann-cellen, wat verdere ondersteuning biedt voor het ontwikkelen van ARGX-117 bij patiënten met MMN.

De veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek (PD) en immunogeniciteit van enkelvoudige en meervoudige doses ARGX-117 intraveneus (IV) toegediend, en ARGX-117 in combinatie met recombinant humaan hyaluronidase PH20 (rHuPH20) subcutaan (SC) toegediend, worden beoordeeld in het lopende, voor het eerst bij mensen uitgevoerde (first-in-human, FIH), fase 1-onderzoek, ARGX-117-1901.

Dit klinisch fase 2-onderzoek dient om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van verschillende dosisregimes van ARGX-117 versus placebo, bij deelnemers met MMN die eerder gestabiliseerd zijn met IVIg.

Onderzoeksopzet

Opzet van onderzoek:

ARGX-117-2002 is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen om de veiligheid en verdraagbaarheid, werkzaamheid, PK, PD en immunogeniciteit van verschillende dosisregimes van ARGX-117 bij volwassenen met MMN te evalueren. Twee cohorten van elk ten minste 24 deelnemers zijn gepland voor inschrijving.

Dit onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een IVIg-afhankelijkheidsperiode (indien van toepassing), een IVIg-controleperiode, een dubbelblinde behandelingsperiode (DBTP) en een opvolgingsperiode voor veiligheid.

Alle deelnemers beginnen met een screeningsperiode en de diagnose van MMN wordt beoordeeld door de MMN-bevestigingscommissie (MMN Confirmation Committee, MCC). Het MCC zal ook de IVIg-afhankelijkheid beoordelen. Deelnemers bij wie de IVIg-afhankelijkheid onzeker is, zullen een IVIg-afhankelijkheidsperiode ingaan om de impact van een vertraagde toediening van IVIg op de grijpkracht (GS) en/of motorische functie te beoordelen. Aan het IVIg-criterium wordt geacht te zijn voldaan bij een persoon die langer dan 3 maanden op IVIg is gestabiliseerd, als een klinisch betekenisvolle verslechtering van een van deze 2 parameters is vastgesteld. Aan het IVIg-criterium wordt ook geacht te zijn voldaan als een persoon die minder dan 3 maanden gestabiliseerd is op IVIg een klinische verbetering vertoont na de start van de IVIg-behandeling.

Na het voltooien van de screeningsperiode (inclusief de IVIg-afhankelijkheidsperiode, indien van toepassing), beginnen alle deelnemers met de IVIg-controleperiode. Deelnemers krijgen IVIg tijdens de

IVIg-controleperiode met een frequentie, duur en dosis vastgesteld op basis van hun medische voorgeschiedenis. De IVIg-controleperiode omvat 3 IVIg-behandelcycli en zal baselinewaarden vaststellen voor alle klinische eindpunten die tijdens de DBTP worden beoordeeld.

Deelnemers worden op dag 1 van de DBTP:

- in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar ARGX-117 of placebo in cohort 1, en voor optie 1 (dosisregime 2: hoge dosis ARGX-117) of optie 2 (dosisregime 3: lage dosis ARGX-117) in cohort 2
 - in een verhouding van 2:2:1:1 naar ARGX-117 (hoge dosis), ARGX-117 (lage dosis), placebo (hoge dosis), or placebo (lage dosis) voor optie 3 in cohort 2.
- Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van de IVIg-dosisfrequentie van een individu:

1. IVIg elke 2 of 3 weken gedoseerd
2. IVIg elke 4 of 5 weken gedoseerd

De dosering van ARGX-117 of placebo begint op dag 1 van de DBTP, 7 dagen na de laatste toediening van IVIg in de IVIg-controleperiode.

Deelnemers worden tijdens de DBTP opnieuw behandeld met IVIg als er een klinisch betekenisvolle verslechtering is in spierkracht en/of motorische functie. Toediening van het onderzoeksmiddel (IMP) gaat door gedurende de gehele DBTP. Een klinisch betekenisvolle verslechtering wordt gedefinieerd als een > 30% daling in GS of een van beide handen, waargenomen gedurende ten minste 2 opeenvolgende dagen (gebaseerd op de 3-daagse gemiddelde berekeningen) en/of een daling van ten minste 2 punten op de gemodificeerde Medical Research Council (mMRC)-10 somscore. Gebaseerd op zijn eigen klinisch oordeel, kan de onderzoeker kiezen om een patiënt niet te herbehandelen met IVIg. Alle onderzoeksdeelnemers kunnen tijdens de DBTP op elk moment een herhalingsbehandeling met IVIg aanvragen.

Einde van onderzoek/rollover

Na het voltooien van de 16 weken durende DBTP kunnen deelnemers zich inschrijven voor een verlengingsonderzoek op lange termijn (LTE) en ARGX-117 ontvangen; anders beginnen de deelnemers met de 9 maanden durende opvolgingsperiode voor veiligheid.

De volgende tussentijdse databasevergrendelingen zullen plaatsvinden:

- Na voltooiing van de 16-weeken DBTP door alle deelnemers in cohort 1
- Na voltooiing van de 16-weeken DBTP door alle deelnemers in cohort 2

Een definitieve databasevergrendeling zal plaatsvinden wanneer alle patiënten de veiligheidsopvolgingsperiode hebben voltooid, of doorgedaan zijn in de LTE studie, indien van toepassing.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De eerste toediening van het onderzoeksmiddel begint 7 dagen na de laatste IVIg-toediening

aan het einde van de IVlg-controleperiode. Het onderzoeksmiddel bestaat uit: • ARGX-117 toegediend via IV-infusie • Placebo toegediend via IV-infusie ARGX-117 en placebo worden toegediend via een IV-infuus gedurende ongeveer 2 uur bij bezoek 1. ARGX-117 en placebo worden toegediend via een IV-infuus gedurende ongeveer 1 uur voor alle volgende toedieningen. Dosisregime 1 wordt beoordeeld in cohort 1. Dosisregime 1 omvat een dosis ARGX-117 van 30 mg/kg op dag 1, gevolgd door een dosis van 10 mg/kg om de 7 dagen gedurende 4 weken (4 infusies in totaal) en een dosis van 10 mg/kg om de 14 dagen (5 infusies in totaal) tot het einde van de DBTP. Er zijn drie opties beschikbaar als doseringsregime voor cohort 2, waarvan er 1 zal worden beoordeeld in cohort 2. volgens de beslissing van de EDRT: • Optie 1>Dosisregime 2 omvat (hoge dosis): een enkele dosis van 60 mg/kg ARGX--117 of placebo op dag 1, gevolgd door 4 wekelijkse doses van 30 mg/kg ARGX--117 of placebo op dag 8, 15, 22 en 29 (in totaal 4 infusies), en een dosis van 30 mg/kg ARGX-117 of placebo elke 2 weken tot het einde van de DBTP, vanaf dag 43 (in totaal 5 infusies). • Optie 2>Dosisregime 3 (lagere dosis): een enkele dosis van 15 mg/kg ARGX-117 of placebo op dag 1, gevolgd door 4 wekelijkse doses van 5 mg/kg ARGX-117 of placebo op dagen 8, 15, 22 en 29 (4 totale infusies), en een dosis van 5 mg/kg ARGX-117 of placebo om de 4 weken, op dag 57 en 85, tot het einde van de DBTP (2 totaal infusies). Bovendien wordt er elke 4 weken een placebo gegeven, op dag 43, 71 en 99. • Optie 3>Dosisregimes 2 en 3.

Inschatting van belasting en risico

Er was 1 ernstige bijwerking (SAE) van "abces" gemeld, niet gerelateerd aan IMP (ARGX-117 of placebo).

Er zijn geen SAE's gemeld, gerelateerd aan de geblindeerde behandeling.

Er zijn geen sterfgevallen of levensbedreigende gebeurtenissen gemeld.

Contactpersonen

Publiek

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde (Ghent) B-9052
BE

Wetenschappelijk

argenx BV

Industriepark Zwijnaarde 7
Zwijnaarde (Ghent) B-9052

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 zoals beschreven in bijlage 1, paragraaf 10.1.3., inclusief naleving van de vereisten en beperkingen die vermeld staan in het informatie- en toestemmingsformulier en in dit protocol (inclusief toestemming voor het gebruik en de openbaarmaking van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie). Deelnemers moeten kunnen lezen en schrijven en bereid en in staat zijn om te voldoen aan de procedures van het onderzoeksprotocol (inclusief het bijwonen van de vereiste onderzoeksbezoeken).
2. Man/vrouw ten minste 18 jaar oud op het moment dat het toestemmingsformulier wordt ondertekend
3. Waarschijnlijke of duidelijke MMN volgens de EFNS/PNS 2010 richtlijnen (bijlage 8: paragraaf 10.8) bij screening bevestigd door de MCC
4. Ontvangst van een stabiel IVlg-regime ten minste 3 maanden vóór de screening of recent geïnitieerde IVlg behandeling (Zie Inclusie criterium 5.1a) en beide van de volgende:
 - a. Behandelingsinterval van 2 tot 5 weken met IVlg
 - b. IVlg dosis van 0,4 tot 2,0 gram per kg lichaamsgewicht en infusie
- 5.1 Bevestiging van IVlg-behandelingsafhankelijkheid door de MCC bij screening of na IVDP indien van toepassing, op basis van 1 van de volgende:
 - a. Recent gestarte IVlg-behandeling (minder dan 3 maanden):
 - Klinische verbetering ter ondersteuning van IVlg-initiatie gedocumenteerd in het medisch dossier van de deelnemer
 - b. Onderhoudsbehandeling met IVlg (langer dan 3 maanden), op basis van 1 van de

volgende:

- Klinische verslechtering na terugtrekking van IVIg, dosisverlaging van IVIg of vertraagde toediening van IVIg binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening (gedocumenteerd in het medisch dossier van de deelnemer)
- Klinische verslechtering na vertraagde toediening van IVIg tijdens de IVDP

6. Inenting met het eerste meningokokkenvaccin en pneumokokkenvaccin, en het enkelvoudige Haemophilus influenza type B-vaccin moeten ten minste 14 dagen vóór toediening van het onderzoeksmiddel bij B1 worden uitgevoerd volgens de lokale landspecifieke vaccinatieschema's. Een gedocumenteerde voorgeschiedenis van vaccinatie tegen Neisseria meningitides, Haemophilus influenza type B en pneumokokken is toegestaan.

7. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen en vrouwen moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken

a. Mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen om geen sperma te doneren vanaf het moment dat het toestemmingsformulier is ondertekend tot 15 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel

b. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) (gedefinieerd in bijlage 4, paragraaf 10.4.1.1) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben bij de screening en een negatieve zwangerschapstest op urine bij de baseline voordat het onderzoeksmiddel kan worden toegediend

De anticonceptievereisten voor vruchtbare vrouwen staan beschreven in bijlage 4, paragraaf 10.4.2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden van deelname aan het onderzoek uitgesloten als één of meer van de volgende criteria van toepassing zijn:

1. Elke gelijktijdige aandoening die de resultaatbeoordelingen kan verstoren (bijv. diabetische neuropathie, CIDP, inflammatoire artritis of osteoartritis die de hand beïnvloedt)
2. Klinische tekenen of symptomen die wijzen op andere neuropathieën dan MMN, zoals motorneuronziekte (bijv. bulbaire tekenen of bruuske reflexen) of andere inflammatoire neuropathieën (bijv. sensorische neuropathie)
3. Ernstige psychische stoornissen (zoals ernstige depressie, psychose, bipolaire stoornis), voorgeschiedenis van zelfmoordpogingen of huidige suïcidale ideatie die naar de mening van de onderzoeker een risico kunnen vormen voor de deelnemer of invloed hebben op de naleving van het onderzoeksprotocol. Zie paragraaf 8.2.6.

Let op: Bij de screening wordt suïcidaliteit beoordeeld aan de hand van de Columbia beoordelingsschaal van ernst van suïcidaliteit (Columbia-suicide severity rating scale, C SSRS) (zie paragraaf 8.2.6.1); deelnemers met een hoog risico op zelfmoord worden van het onderzoek uitgesloten (d.w.z. deelnemers met

een positief antwoord op vraag 4 of 5 van de subschaal over suïcidale ideatie [over de afgelopen 3 maanden]; en/of een positief antwoord op de subschaal over suïcidaal gedrag [over het afgelopen jaar] worden uitgesloten). Een positief antwoord op deze vragen onder *Moment in het leven/moment waarop hij/zij zich het meest suïcidaal voelde*, moet door de onderzoeker voorafgaand aan het onderzoek zorgvuldig worden beoordeeld op huidig risico op zelfmoord.

4. Klinisch significante ongecontroleerde actieve of chronische bacteriële, virale of schimmelinfectie tijdens de screening en/of IVMP.

5. Andere bekende auto-immuunziekte die, naar mening van de onderzoeker, een nauwkeurige beoordeling van de klinische symptomen van MMN zou belemmeren of de deelnemer zou blootstellen aan een onnodig risico (bijv. SLE).

6. Voorgeschiedenis van maligniteit, tenzij als genezen beschouwd door voldoende behandeling zonder bewijs van terugval gedurende ≥ 3 jaar voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel. Deelnemers met de volgende carcinomen komen in aanmerking:

- voldoende behandelde basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker,
- carcinoma in situ van de cervix,
- carcinoma in situ van de borst, of
- incidentele histologische vondst van prostaatkanker (TNM-classificatie van kwaadaardige tumoren stadium T1a of T1b).

7. Klinisch bewijs van andere ernstige ziekten, of de deelnemer heeft recent een zware operatie ondergaan, (inclusief splenectomie op elk moment), 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

8. Eerdere/gelijktijdige behandeling

- Cyclofosfamide en/of rituximab en/of eculizumab en/of mycopenolaatmofetil binnen 3 maanden voorafgaand aan screening
- Gebruik van een onderzoeksmiddel binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel

9. Positieve serumtest bij screening voor 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-antilichaambepaling
- Hiv op basis van testresultaten die verband houden met een AIDS-definiërende aandoening of een CD4-telling < 200 cellen/mm³

10. Huidige of eerdere voorgeschiedenis (d.w.z. binnen 12 maanden vóór de screening) van alcohol-, drugs- of medicatiemisbruik

11. Bekende overgevoeligheidsreactie op 1 van de bestanddelen van het onderzoeksmiddel of een van de hulpstoffen ervan

12. Vrouwelijke deelnemers met een positieve zwangerschapstest op serum of urine, vrouwen die borstvoeding geven en diegenen die van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel

13. ALT of AST $\geq 2 \times$ bovengrens van normaal en totale bilirubine $\geq 1,5 \times$ bovengrens van de normale lab waarden van het centrale laboratorium, of een andere klinisch significante laboratoriumafwijking. Deze tests worden uitgevoerd door het centraal laboratorium
14. De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van ≤ 60 ml/min/1,73m² berekend door het centrale laboratorium met behulp van de 4-variabele MDRD-vergelijking

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-12-2022
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ARGX-117-IV
Generieke naam:	ARGX-117-IV

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2021-003302-50-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05225675
CCMO	NL79411.028.21