

Estudio a largo plazo para evaluar la seguridad y la eficacia del efgartigimod en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria (trastorno autoinmunitario que destruye las plaquetas [células sanguíneas que ayudan a coagular la sangre] y puede provocar hematomas y hemorragias con facilidad o excesivos)

| | | |
|-------------------|--|-----------------------------------|
| Estado | Tipo de Participantes | Rangos de Edad |
| No iniciado | Población especialmente vulnerable , Pacientes | Mayores de 64 , Adultos (18 - 64) |
| Género | Fases | Participantes esperados |
| Ambos | Fase III | 156 |
| Resultados | Bajo nivel intervención | Enfermedad rara |
| Sin resultados | No | Si |

Información

Identificador

2019-002101-21

Enfermedad investigada

Trastorno que puede provocar hematomas y hemorragias con facilidad o excesivos debido a niveles bajos de las células que ayudan a coagular la sangre

Título Científico

Ensayo en fase III, multicéntrico, sin enmascaramiento y a largo plazo para evaluar la seguridad y la eficacia de 10 mg/kg de efgartigimod (ARGX-113) por vía intravenosa en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria

Justificación

En trombocitopenia inmune, por causas desconocidas, el sistema inmune ataca plaquetas en sangre y sus precursores, megacariocitos, en médula ósea. Los anticuerpos (Ac), que normalmente combaten invasores externos (bacterias, virus) ahora actúan contra plaquetas del cuerpo: aumenta su destrucción, disminuye su producción y afecta su funcionamiento. Como resultado, el nº de plaquetas en sangre es bajo (trombocitopenia). Dado que las

plaquetas tienen un papel esencial en hemostasia y coagulación, el principal riesgo es el sangrado, más frecuente en piel y mucosas (hemorragias nasales, de encías), más raramente hemorragias gastrointestinales e intracraneales o cerebrales.

Los Ac son proteínas relacionadas con el sistema inmune llamadas inmunoglobulinas y la mayoría de los Ac que causan trombocitopenia inmune son de la clase inmunoglobulina G (IgG). Esta clase tiene una vida más larga que otras. Se une al receptor Fc neonatal (FcRn), molécula presente en diferentes tipos de células y en adultos. El FcRn tiene una función importante en prevenir degradación de IgG, porque acompaña a las IgG fijado a ellas a través de la célula, protegiéndolas de destrucción, y las libera de nuevo a circulación.

El medicamento en estudio, efgartigimod, se parece mucho a la parte de IgG que se une al FcRn, parte Fc (fragmento cristalizado). Se ha modificado para que se fije con más fuerza que las IgG. Así, todos los FcRn están ocupados por efgartigimod, las IgG no pueden unirse y no se evita su degradación.

Efgartigimod se ha estudiado en personas sanas y pacientes con miastenia grave y trombocitopenia inmune, 2 enfermedades autoinmunes con IgG. Administrar Efgartigimod redujo niveles de IgG en sangre.

Este estudio investiga si la reducción de IgG y Ac en sangre de pacientes con trombocitopenia inmune, causada por efgartigimod, llevará a menor destrucción, mayor producción y mejor funcionalidad de plaquetas, lo que daría recuentos de plaquetas más altos continuados y así menos sangrado.

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad a largo plazo de efgartigimod en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Frecuencia y gravedad de los AA, las constantes vitales y las evaluaciones analíticas.

MOMENTOS TEMPORALES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Frecuencia y gravedad de los AA: en cada visita

Constantes vitales: en la visita inicial (semana 1), en cada semana par a partir de entonces (de la semana 2 a la 52) y en la visita de finalización anticipada, en las visitas de seguimiento 1 y 2, y en visitas no programadas.

Evaluaciones analíticas: en la tabla 1 del protocolo, Calendario de evaluaciones, figuran las diversas evaluaciones analíticas

Objetivo Secundario

- ¿ Evaluar la eficacia a largo plazo de efgartigimod en la respuesta global del recuento plaquetario.
- ¿ Explorar el potencial para reducir el tratamiento simultáneo para la TPI.
- ¿ Evaluar los efectos del tratamiento con efgartigimod sobre las mediciones de la calidad de vida (CdV) y los resultados notificados por el paciente (RNP).
- ¿ Evaluar los efectos farmacodinámicos (FD) de efgartigimod.
- ¿ Evaluar la farmacocinética (FC) de efgartigimod.
- ¿ Evaluar la inmunogenicidad de efgartigimod.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Variables de Evaluación Secundaria

1. Grado de control de la enfermedad, definido como el número de semanas acumuladas durante el periodo de tratamiento previsto de 52 semanas con recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/l$. 2. Porcentaje de pacientes con respuesta global del recuento plaquetario, definida como la consecución de un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/l$ al menos 4 veces en cualquier momento durante el periodo de tratamiento de 52 semanas. 3. Cambio medio desde el inicio en el recuento plaquetario en cada visita. 4. Para los pacientes que continúen del ensayo ARGX-113-1801 con un recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/l$: el tiempo hasta la respuesta se define como el tiempo transcurrido hasta alcanzar 2 recuentos plaquetarios consecutivos $\geq 50 \times 10^9/l$. 5. Número de semanas acumuladas durante el periodo de tratamiento previsto de 52 semanas con recuentos plaquetarios $\geq 30 \times 10^9/l$ y al menos $20 \times 10^9/l$ por encima del valor inicial. 6. En los pacientes con un recuento plaquetario inicial $< 15 \times 10^9/l$ en el ensayo actual (ARGX-113-1803), el número de semanas acumuladas durante el periodo de tratamiento previsto de 52 semanas con recuentos plaquetarios $\geq 30 \times 10^9/l$ y al menos $20 \times 10^9/l$ por encima del valor inicial. 7. En los pacientes con la primera exposición a efgartigimod: proporción de pacientes que alcancen una respuesta sostenida del recuento plaquetario, definida como recuentos plaquetarios de como mínimo $50 \times 10^9/l$ durante al menos 4 de las 6 visitas comprendidas entre las visitas 19 y 24 del ensayo. 8. En los pacientes con la primera exposición a efgartigimod: proporción de pacientes de la población global con recuentos plaquetarios de como mínimo $50 \times 10^9/l$ durante al menos 6 de las 8 visitas comprendidas entre las visitas 17 y 24 del ensayo. 9. Tasa de recepción del tratamiento de rescate (medicamentos de rescate por paciente y mes). 10. Reducción del tratamiento simultáneo para la TPI. 11. Incidencia e intensidad de los episodios hemorrágicos según la clasificación de la OMS. 12. Cambio desde el inicio en los RNP (FACIT-Fatigue, Fact-Th6) y CdV (SF-36) en las visitas previstas. 13. Incidencia de anticuerpos antifármaco (AAF) contra efgartigimod. 14. Marcadores farmacodinámicos: IgG total, isotipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

Momentos temporales de evaluación secundaria

1. Durante periodo tratamiento (tto.) de 52 semanas (sem)
2. Durante periodo tto. de 52 sem
3. En cada visita
4. En cada visita
5. Durante periodo tto. de 52 sem
6. Durante periodo tto. de 52 sem
7. Entre visitas 19 y 24
8. Entre visitas 17 y 24
9. En cada visita
10. En cada visita
11. En cada visita
12. RNP: sem 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 47, 49 y 52 de periodo tto. y finalización anticipada
CdV: sem 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49 y 52 de periodo tto. y finalización anticipada
13. Sem 1, 5, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 y 52 de periodo tto., finalización anticipada, seguimiento 2 y visita no programada
14. Sem 1, 5, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 y 52 del periodo de tto., finalización anticipada, seguimiento 1/2 y visita no programada

Criterios de Inclusión

1. Capacidad para comprender los requisitos del ensayo, para otorgar su consentimiento informado por escrito (incluido el consentimiento para el uso y publicación de información sanitaria relacionada con la investigación) y para cumplir con los procedimientos del protocolo del ensayo (incluidas las visitas del ensayo necesarias).
2. Pacientes incluidos en el ensayo ARGX-113-1801 que finalizaron el periodo del ensayo de 24 semanas.
3. Para poder recibir el medicamento (infusión) del ensayo, las mujeres con capacidad de concebir deben presentar una prueba de embarazo en orina con resultado negativo en el inicio. Las mujeres se consideran con capacidad de

concebir a menos que sean posmenopáusicas (definidas como mujeres con amenorrea continua) durante al menos 1 año con unas concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) >40 UI/l o que estén esterilizadas quirúrgicamente (es decir, mujeres sometidas a histerectomía, a extirpación quirúrgica de ambos ovarios o a un procedimiento documentado de esterilización femenina permanente, incluida la ligadura de trompas). La hormona foliculoestimulante se puede utilizar para confirmar el estado posmenopáusico en las pacientes amenorreicas que no reciban tratamiento de reposición hormonal. 4.Las mujeres con capacidad de concebir deben utilizar un método anticonceptivo muy eficaz (es decir, con una tasa de embarazos inferior al 1 % anual) durante el ensayo y hasta 90 días después de la última administración del PEI. Deben estar recibiendo durante al menos 1 mes una pauta posológica estable de: ¿ anticonceptivos hormonales combinados (con estrógeno y gestágeno) asociados a inhibición de la ovulación -orales -intravaginales -transdérmicos ¿ anticonceptivos hormonales solo de gestágeno asociados a inhibición de la ovulación -orales -inyectables -implantables ¿ dispositivo intrauterino (DIU) ¿ sistema intrauterino de liberación hormonal ¿ oclusión tubárica bilateral ¿ vasectomía de la pareja (siempre que esta sea la única pareja sexual de la participante en el ensayo y se haya documentado la azoospermia tras el procedimiento) ¿ abstinencia continua de relaciones heterosexuales. La abstinencia sexual solo será aceptable si constituye el estilo de vida habitual y preferido de la paciente. La abstinencia periódica (métodos del calendario, sintotérmico o de posovulación) no es aceptable. 5.Los pacientes varones no esterilizados que sean sexualmente activos con una pareja de sexo femenino con capacidad de concebir deben utilizar un método anticonceptivo doble eficaz consistente en el preservativo para los pacientes de sexo masculino y un método anticonceptivo muy eficaz para la pareja de sexo femenino con capacidad de concebir (los mismos que se describen en el criterio de inclusión 4 para las pacientes del ensayo). Se puede incluir a los pacientes varones que practiquen una abstinencia sexual real (si ello concuerda con el estilo de vida habitual y preferido del participante). También se podrá incluir a los pacientes varones esterilizados que se hayan sometido a una vasectomía con azoospermia documentada posterior a la intervención. Además, los pacientes varones no podrán donar semen durante este periodo desde la firma del formulario de consentimiento informado, mientras dure el ensayo y hasta 90 días después de la última administración del PEI.

Criterios de Exclusión

- 1.Introducción o continuación de medicamentos no permitidos durante el ensayo ARGX-113-1801 (tales como tratamiento anti-CD20, romiplostim, fostamatinib, anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión de Fc).
- 2.Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y aquellas que tengan intención de quedarse embarazadas durante el ensayo o en los 90 días posteriores a la última administración de la dosis.
- 3.Pacientes con antecedentes médicos conocidos de hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de efgartigimod.
- 4.Uso de cualquier otro fármaco en investigación o participación en cualquier otro ensayo de investigación.

Promotor

argenx BVBA Bélgica

Industriepark Zwijnaarde 7 B-9052 Zwijnaarde

Contact Person

argenx BVBA - Regulatory

0034 93 2483341

+32 9 310 3499

regulatory@argenx.com

Monetary support: argenx BVBA|

Centros

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL DE MANISES

Manises

VALENCIA

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL SON LLATZER

Palma de Mallorca

BALEARES

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

No iniciado (09/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

No iniciado (09/06/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y
POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medicamentos

Efgartigimod

Concentrado para solución para perfusión

-

Principios Activos: Efgartigimod alfa

Experimental

Sin resultados

A long-term study to assess the safety and efficacy of efgartigimod in adult patients with primary immune thrombocytopenia (an autoimmune disorder that destructs platelets, blood cells that help with clotting, and can lead to easy or excessive bruising and bleeding)

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| State Not initiated | Type of participants Population especially vulnerable , Patient | Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64) |
| Gender Both | Phases Phase III | Expected Participants 156 |
| Results No results | Low level of intervention No | Rare disease Yes |

Information

Identifier

2019-002101-21

Investigated Disease

Disorder that can lead to easy or excessive bruising and bleeding due low levels of the cells that help blood clot

Scientific Title

A Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia

Rationale

In immune thrombocytopenia, for unknown reasons, immune system attacks platelets in blood, and precursors, megakaryocytes, in bone marrow. Antibodies (Ab), which normally help fight foreign invaders, bacteria and viruses, now turn against the body's own platelets, leading to increased destruction, decreased production, and impaired functioning of platelets. As a result, number of platelets in blood is low (thrombocytopenia). As platelets play key role in hemostasis and coagulation, main risk associated is bleeding, most frequently of skin and mucosae (e.g. nosebleeds, gum bleeds), but more rarely also gastrointestinal and intracranial or brain bleeds.

Ab are immune system-related proteins called immunoglobulins, and most Ab causing immune thrombocytopenia belong to the immunoglobulin G class (IgG). This class has longer life than other classes. It binds to the neonatal Fc

receptor (FcRn), a molecule ubiquitously present on different cell types, also in adults. FcRn has important function in preventing IgG degradation, as it chaperones IgG's bound to it through the cell, protecting them from destruction, and releases them again in the circulation.

Drug under study, efgartigimod, looks a lot like the part of the IgG that binds to FcRn (Fc part - crystallized fragment). Moreover, it has been modified so it binds much stronger than IgG's. Thus, all FcRn are occupied by efgartigimod, IgG's can no longer bind, and their degradation is no longer prevented.

Efgartigimod has been studied in healthy volunteers, and patients with myasthenia gravis and immune thrombocytopenia, both IgG-mediated autoimmune diseases. Efgartigimod administration consistently led to lowering of IgG levels in blood.

The current study investigates if reduction of IgG and Ab in blood of patients with immune thrombocytopenia caused by efgartigimod, will lead to less platelet destruction, more production, and better functionality, resulting in sustained higher platelet counts, and hence less bleeding

Main Objective

To evaluate the long-term safety of efgartigimod in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP).

Primary Endpoints

Frequency and severity of AEs, vital signs, and laboratory assessments.

Temporary moments of secondary assessment

Frequency and severity of AEs - at each visit

Vital signs - at baseline visit (week 1), followed by every even week (week 2 to week 52) and Early discontinuation, follow-up 1 and 2, unscheduled visits.

Laboratory assessments - please refer to protocol Table 1 Schedule of Assessments for various laboratory assessments

Secondary Objective

- ¿ To evaluate the long-term efficacy of efgartigimod on overall platelet count response.
- ¿ To explore the potential for reduction in concurrent ITP therapy.
- ¿ To evaluate the effects of efgartigimod treatment on quality-of-life (QoL) measures and patient-reported outcomes (PRO).
- ¿ To assess the pharmacodynamic (PD) effects of efgartigimod.
- ¿ To evaluate the pharmacokinetics (PK) of efgartigimod.
- ¿ To assess the immunogenicity of efgartigimod.

Secondary Endpoints

1. Extent of disease control defined as the number of cumulative weeks over the planned 52-week treatment period with platelet counts of $\geq 50 \times 10^9/L$. 2. Percentage of patients with overall platelet count response defined as achieving a platelet count of $\geq 50 \times 10^9/L$ on at least 4 occasions at any time during the 52-week treatment period. 3. Mean change from baseline in platelet count at each visit. 4. For patients rolling-over from the ARGX-113-1801 trial

with a platelet count of $<30 \times 10^9/L$: time to response is defined as the time to achieve 2 consecutive platelet counts of $\geq 50 \times 10^9/L$. 5. The number of cumulative weeks over the planned 52-week treatment period with platelet counts of $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least $20 \times 10^9/L$ above baseline. 6. In patients with baseline platelet count of $<15 \times 10^9/L$ in the current trial (ARGX-113-1803), the number of cumulative weeks over the planned 52-week treatment period with platelet counts of $\geq 30 \times 10^9/L$ and at least $20 \times 10^9/L$ above baseline. 7. In patients with first exposure to efgartigimod: proportion of patients who achieve a sustained platelet response defined as achieving platelet counts of at least $50 \times 10^9/L$ for at least 4 of the 6 visits between visit 19 and 24 of the trial. 8. In patients with first exposure to efgartigimod: proportion of patients in the overall population achieving platelet counts of at least $50 \times 10^9/L$ for at least 6 of the 8 visits between visits 17 and 24 of the trial. 9. Rate of receipt of rescue therapy (rescue per patient per month). 10. Reduction in concurrent ITP therapy. 11. Incidence and severity of the WHO-classified bleeding events. 12. Change from baseline in PRO (FACIT-Fatigue, Fact-Th6) and QoL (SF-36) at planned visits. 13. Incidence of anti-drug antibodies (ADA) to efgartigimod. 14. Pharmacodynamics markers: total IgG, IgG isotypes (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).

Temporary moments of secondary assessment

1. Over the 52-week treatment period
2. Over the 52-week treatment period
3. At each visit
4. At each visit
5. Over the 52-week treatment period
6. Over the 52-week treatment period
7. Between visit 19 and 24
8. Between visits 17 and 24
9. At each visit
10. At each visit
11. At each visit
12. PRO: Weeks 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 47, 49, 52 of Treatment period, Early Discontinuation
QoL: Weeks 1, 9, 17, 25, 33, 41, 49, 52 of Treatment period, Early Discontinuation
13. Weeks 1, 5, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 of Treatment period, Early Discontinuation, Follow-up 2, Unscheduled Visit
14. Weeks 1, 5, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 of Treatment period, Early Discontinuation, Follow-up 1/2, Unscheduled Visit

Inclusion criteria

1. Ability to understand the requirements of the trial, to provide written informed consent (including consent for the use and disclosure of research-related health information), and to comply with the trial protocol procedures (including required trial visits). 2. Patients enrolled in the ARGX-113-1801 trial who completed the 24-week trial period. 3. Women of childbearing potential must have a negative urine pregnancy test at baseline before trial medication (infusion) can be administered. Women are considered of childbearing potential unless they are post-menopausal (defined by continuous amenorrhea) for at least 1 year with a FSH of >40 IU/L or are surgically sterilized (i.e. women who had a hysterectomy, both ovaries surgically removed, or have a documented permanent female sterilization procedure including tubal ligation). Follicle-stimulating hormone can be used to confirm post-menopausal status in amenorrheic patients not on hormonal replacement therapy. 4. Women of childbearing potential should use a highly effective method of contraception (i.e. pregnancy rate of less than 1% per year) during the trial and for 90 days after the last administration of the IMP. They must be on a stable regimen, for at least 1 month: \geq combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation - oral - intravaginal - transdermal \geq progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation: - oral - injectable - implantable \geq intrauterine device (IUD) \geq intrauterine hormone-releasing system \geq bilateral tubal occlusion \geq vasectomized partner (provided that the partner is the sole sexual partner of the trial participant and that aspermia was documented post procedure) \geq continuous abstinence from heterosexual sexual contact. Sexual abstinence is only allowable if it is the preferred and usual lifestyle of the patient. Periodic abstinence (calendar, symptothermal, post-ovulation methods) is not acceptable. 5. Non-sterilized male patients who are sexually active with a female

partner of childbearing potential must use effective double contraception, being a condom for male patients and a highly effective form of contraception for the female partner of childbearing potential (same as for female patients described in inclusion criterion 4). Male patients practicing true sexual abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the participant) can be included. Sterilized male patients who have had vasectomy with documented aspermia post procedure can be included. In addition, male patients are not allowed to donate sperm during this period from signing of informed consent form, throughout the duration of the trial, and for 90 days after the last administration of IMP.

Exclusion criteria

1. Introduction or continuation of non-permitted medications during the ARGX-113-1801 trial (such as anti-CD20 therapy, romiplostim, fostamatinib, monoclonal antibodies, or Fc fusion proteins).
2. Pregnant or lactating women, and those intending to become pregnant during the trial or within 90 days after the last dosing.
3. Patients with known medical history of hypersensitivity to any of the ingredients of efgartigimod.
4. Use of any other investigational drug or participation in any other investigational trial.

Calendar

(Last Update: 10/06/2020)

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Authorization 09/04/2020 | Start of Trial Not aported | First patient inclusion Not aported | Halted Not aported | Restarted Not aported |
| End of recruitment Not aported | Premature end (Spain) Not aported | Premature End (Global) Not aported | Trial end (Spain) Not aported | Trial end (Global) Not aported |

Sponsor

argenx BVBA Bélgica

Industriepark Zwijnaarde 7 B-9052 Zwijnaarde

Contact Person

argenx BVBA - Regulatory

0034 93 2483341

+32 9 310 3499

regulatory@argenx.com

Monetary support: argenx BVBA|

Sites

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL DE MANISES

Manises

VALENCIA

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL DEL MAR.

Barcelona

BARCELONA

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL SON LLATZER

Palma de Mallorca

BALEARES

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

not initialized (09/04/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

not initialized (09/06/2020)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y
POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Medication

Efgartigimod

Concentrado para solución para perfusión

-

Active Principles: Efgartigimod alfa|

Experimental

No results