

VÝSLEDKY KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Klinické hodnocení s cílem zjistit, jak dobře působí přípravek BII033 (opicinumab) jako doplňková léčba, a také získat další informace o bezpečnosti tohoto přípravku u lidí s relabujícími formami roztroušené sklerózy

- ♦ Hodnocený přípravek: BII033
- ♦ Protokol č.: 215MS202
- ♦ Doba provádění klinického hodnocení:
 - Zahájení: 14. listopadu 2017
 - Ukončení: 21. října 2020

Děkujeme Vám!

Děkujeme účastníkům, kteří se zapojili do výzkumného klinického hodnocení přípravku BIIB033. Všichni účastníci pomohli výzkumným pracovníkům získat další poznatky o používání přípravku BIIB033 s cílem pomoci lidem, kteří mají relabující formy roztroušené sklerózy. Zadavatelem tohoto klinického hodnocení byla společnost Biogen, která po jeho ukončení posoudila výsledky. Podle jejího názoru je důležité seznámit s výsledky klinického hodnocení účastníky i veřejnost.

Doufáme, že tento přehled pomůže účastníkům pochopit, jak důležitou roli hrají v lékařském výzkumu, a že mají dobrý důvod být na svou účast hrdí. S případnými otázkami se prosím obraťte na lékaře nebo další pracovníky centra klinického hodnocení.

Toto klinické hodnocení nevedlo k výsledkům, které výzkumní pracovníci očekávali. Klinické hodnocení bylo ukončeno předčasně a společnost Biogen se rozhodla zastavit další práci na přípravku BIIB033. Toto rozhodnutí nebylo učiněno v důsledku jakýchkoli obav ohledně bezpečnosti přípravku. Společnost Biogen se i nadále zabývá výzkumem s cílem najít nové způsoby léčby roztroušené sklerózy a pomoci regeneraci poškozených nervů.

Co bylo účelem tohoto klinického hodnocení?

Výzkumní pracovníci chtěli zjistit více informací o používání přípravku BIIB033 u lidí s určitými typy roztroušené sklerózy. **Roztroušená skleróza se také označuje zkratkou RS.** Při tomto onemocnění imunitní systém napadá nervy v mozku a míše. To způsobuje poškození **myelinu**, který je ochranným obalem nervů. Myelin také pomáhá posílat informace do mozku a z mozku. Poškození myelinu ztěžuje práci mozku a rozesílání informací po celém těle.

RS je progredujícím onemocněním, což znamená, že se v průběhu času pomalu zhoršuje. To také znamená, že se postupně zvyšuje i zdravotní postižení pacienta. **Zdravotní postižení** představuje zdravotní stav, při němž je pro pacienta obtížnější provádět určité činnosti a komunikovat s okolním světem.

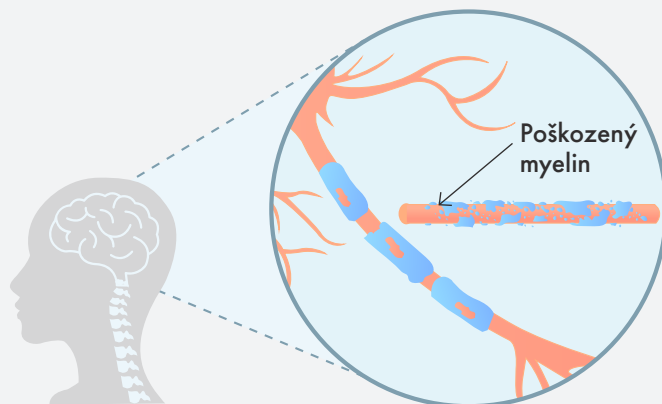
K příznakům RS patří únava, znecitlivění a mravenčení, svalová slabost, a také problémy se zrakem, chůzí, myšlením a osobní hygienou. U lidí s **relaps-remitentní RS**, označovanou také zkratkou **RRRS**, mohou tyto příznaky trvat několik hodin nebo dnů, poté na určitou dobu vymizet a později se opět vrátit. Období vymizení příznaků se říká **remise**. Začátek různých příznaků RS se nazývá **relaps**. U lidí s **RRRS** se může s každým relapsem zdravotní postižení v průběhu času zhoršovat. **RRRS** se nakonec může změnit v **sekundární progresivní RS**, označovanou také zkratkou **SPRS**. U lidí s **SPRS** se příznaky RS v průběhu času neustále zhoršují.

Současná léčba RS zahrnuje léky, jejichž cílem je zabránit častým útokům imunitního systému na nervy. Tato léčba však nedokáže RS vyléčit, ani zregenerovat poškozené nervy.

V tomto klinickém hodnocení se výzkumní pracovníci zajímali o hodnocený přípravek pod názvem **BIIB033**, nazývaný také **opicinumab**. Předpokládalo se, že hodnocený přípravek bude působit tak, že bude blokovat LINGO-1, což je bílkovina, která se nachází v nervech a může bránit tvorbě myelinu. Blokování LINGO-1 může pomáhat vytvářet myelin a regenerovat nervy poškozené onemocněním RS.

V tomto klinickém hodnocení chtěli výzkumní pracovníci získat další poznatky o používání přípravku BIIB033 jako doplňkové léčby u lidí s RS. Doplňková léčba je lék, který pacienti užívají navíc k jiným druhům léčby zdravotních obtíží. Do klinického hodnocení byli zařazeni lidé s **RRRS** a **SPRS**, kteří už užívali jiné druhy léčby.

Výzkumní pracovníci chtěli zjistit, zda by přípravek BIIB033 mohl mít dopad na výchozí úroveň zdravotního postižení účastníků. Výchozí úroveň zdravotního postižení představuje příznaky, které jsou přítomny neustále.



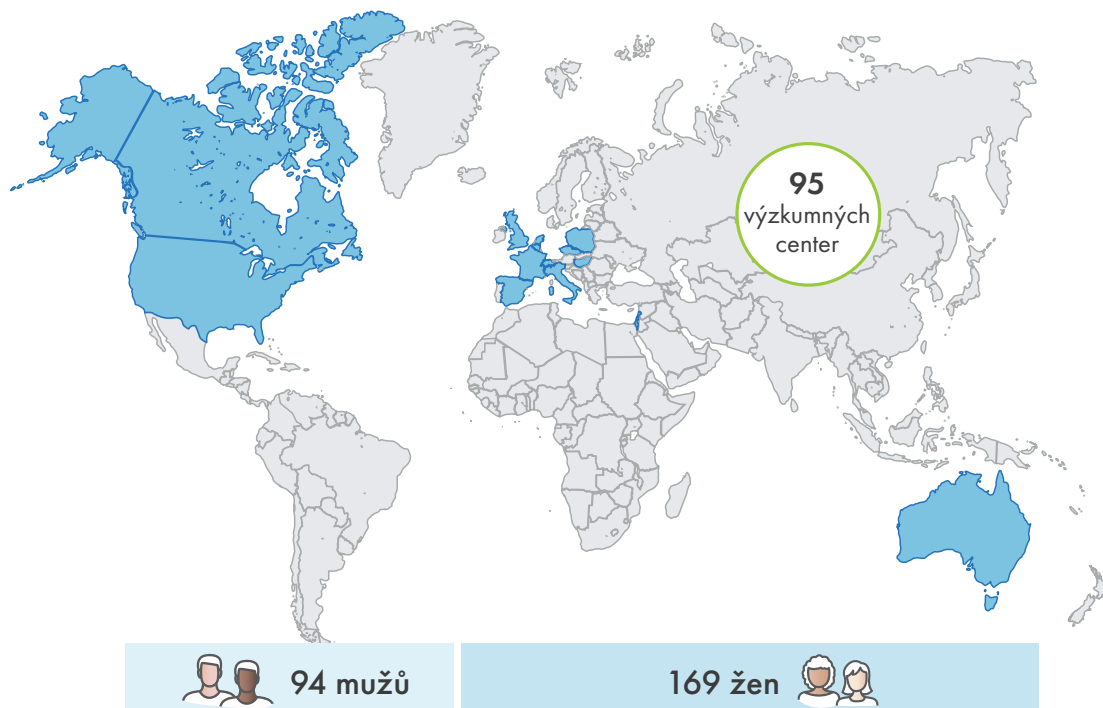
Hlavní otázky, na které výzkumní pracovníci hledali odpověď, byly:

- Změnilo se zdravotní postižení účastníků za 72 týdnů v důsledku léčby přípravkem BIIB033 ve srovnání s podáváním placeba?
- Jaké zdravotní problémy se u účastníků vyskytly?

Kdo se klinického hodnocení zúčastnil?

Do klinického hodnocení bylo zapojeno **263 účastníků** v **95 výzkumných centrech** po celém světě. Bylo mezi nimi **94 mužů** a **169 žen**. Všichni účastníci byli ve věku mezi **18 a 58 lety**.

Klinické hodnocení se konalo v **Austrálii, Belgii, Kanadě, České republice, Francii, Německu, Maďarsku, Izraeli, Itálii, Nizozemsku, Polsku, Španělsku, Švýcarsku, Spojeném království a Spojených státech amerických**.



Tohoto klinického hodnocení se **účastnili** lidé, kteří:



měli RRRS nebo SPRS



užívali stabilní dávku svého běžného léku na RS

Bližší informace o tom, kdo se mohl tohoto klinického hodnocení zúčastnit, naleznete na webových adresách uvedených na [poslední stránce tohoto přehledu](#).

Jak klinické hodnocení probíhalo?

Toto klinické hodnocení mělo **2 části**: 1. a 2. část. Klinické hodnocení začalo v **listopadu 2017** a bylo ukončeno předčasně dne **21. října 2020**. Po posouzení výsledků 1. části klinického hodnocení společnost Biogen zjistila, že přípravek BIIB033 účastníkům nepomáhal tak, jak se očekávalo. Společnost Biogen se proto rozhodla 2. část předčasně ukončit. Toto klinické hodnocení nebylo ukončeno předčasně z důvodu jakýchkoli obav ohledně bezpečnosti přípravku. Po skončení klinického hodnocení společnost Biogen vypracovala zprávu s výsledky. Tento dokument obsahuje souhrn této zprávy.

Jednalo se o **klinické hodnocení fáze 2**. Fáze 2 znamená, že léčba je zkoumána u relativně malého počtu účastníků:

- **1. část** byla **randomizovaná a dvojitě zaslepená**. Randomizace znamená, že každému účastníkovi léčbu vybral náhodně počítačový program. Dvojitě zaslepení znamená, že nikdo z účastníků, lékařů ani jiných pracovníků klinického hodnocení nevěděl, zda jednotlivý účastník užívá přípravek BIIB033 nebo placebo. 1. část byla naplánována tak, aby trvala 72 týdnů.
- Ve **2. části** se jednalo o **otevřené klinické hodnocení**. To znamená, že účastníci, tým klinického hodnocení i výzkumní pracovníci věděli, jakou léčbu jednotliví účastníci dostávají. Ve 2. části dostávali účastníci přípravek BIIB033. Tato 2. část byla naplánována tak, aby trvala 96 týdnů.



Placebo vypadá jako hodnocený přípravek, ale neobsahuje žádný skutečný lék. Používání placeba pomáhá výzkumným pracovníkům zjistit, zda hodnocený přípravek působí.

Účastníci dostávali buď přípravek BIIB033 nebo placebo, a to jehlou do žíly. Tento způsob podání se také nazývá **infuze**. Dávka přípravku BIIB033 byla měřena v miligramech, označovaných také zkratkou mg. V obou částech klinického hodnocení dostávali účastníci 750 mg přípravku BIIB033 jednou za 4 týdny.

Jak se klinické hodnocení provádělo?

Na začátku klinického hodnocení účastníci:

- odpovídali na dotazy o svém dosavadním zdravotním stavu
- podstupovali lékařské prohlídky
- poskytli vzorky krve a moči
- podstoupili kontrolu stavu onemocnění pomocí různých vyšetření a metod

1. část

V 1. části byli účastníci náhodně zařazeni do jedné ze dvou skupin o stejném počtu osob. Účastníci dostávali buď přípravek BIIB033 nebo placebo po dobu 72 týdnů, pokud klinické hodnocení neopustili předčasně. V průběhu klinického hodnocení účastníci také nadále užívali své běžné léky na RS.

Během klinického hodnocení lékaři provádějící klinické hodnocení:

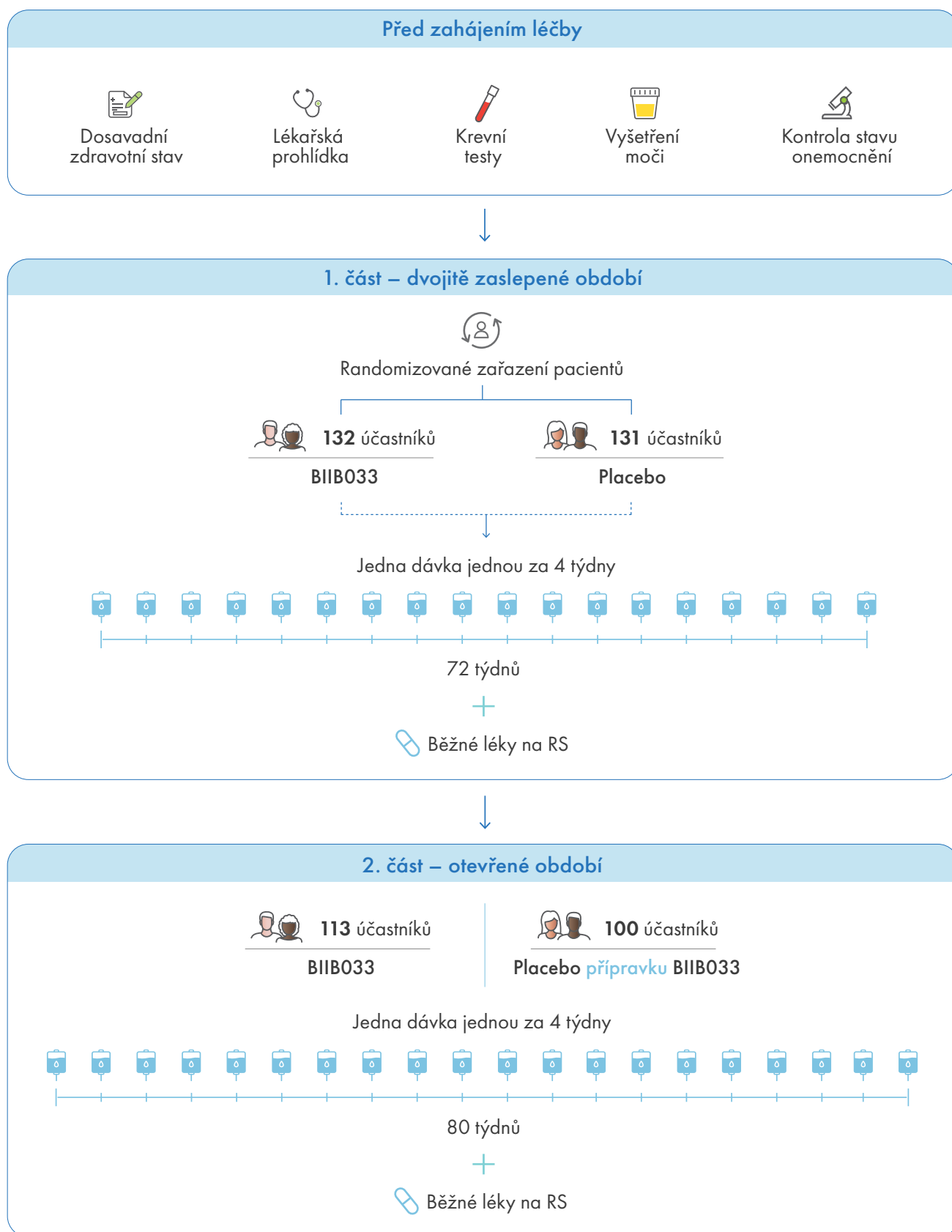
- kladli účastníkům otázky ohledně všech zdravotních problémů, které se u nich vyskytly
- zjišťovali veškeré změny úrovně zdravotního postižení v důsledku RS

2. část

2. část byla naplánována jako delší období léčby. Toto delší období léčby se nazývá **dlouhodobá pokračovací** část klinického hodnocení. Účelem bylo pozorování účastníků, kteří dostávali přípravek BIIB033 jako doplňkovou léčbu. Hlavním cílem této části klinického hodnocení bylo zjistit, zda účastníci měli zdravotní problémy nebo změny zdravotního postižení poté, co jim byl přípravek BIIB033 podáván po delší dobu.

Z 263 účastníků z 1. části se 100 účastníků ze skupiny s placebem a 113 účastníků ze skupiny s přípravkem BIIB033 rozhodlo k účasti ve 2. části. Všichni účastníci dostávali infuze BIIB033 vždy jednou za 4 týdny až do ukončení klinického hodnocení. Výzkumní pracovníci zaznamenávali veškeré zdravotní problémy, které se u účastníků vyskytly. Účastníci dostávali přípravek BIIB033 po dobu až (přibližně) 80 týdnů.

Dávky a počet účastníků v každé skupině v obdobích **dvojitěho zaslepení** a **otevřeného klinického hodnocení** jsou uvedeny níže.



Jaké byly výsledky klinického hodnocení v době jeho ukončení?

Po skončení klinického hodnocení společnost Biogen vyhodnotila údaje a vypracovala zprávu s výsledky. Tento dokument obsahuje přehledný souhrn této zprávy. Zde je celkový přehled výsledků a hlavní otázka, kterou si výzkumní pracovníci během klinického hodnocení kladli.

Výzkumní pracovníci si během tohoto klinického hodnocení kladli také jiné otázky. Tyto výsledky však nebyly zahrnuty do tohoto přehledu. Další informace najdete na webových stránkách na [konci tohoto přehledu](#).

Změnilo se zdravotní postižení účastníků za 72 týdnů v důsledku léčby přípravkem BIIB033 ve srovnání s podáváním placeba?

Aby mohli lékaři provádějící klinické hodnocení na tuto otázku odpovědět, provedli u každého účastníka při zahájení klinického hodnocení 4 testy měřící jeho úroveň zdravotního postižení. Tyto testy pak opakovali každých 12 týdnů a výsledky zaznamenávali.

Jednalo se o tyto 4 testy:

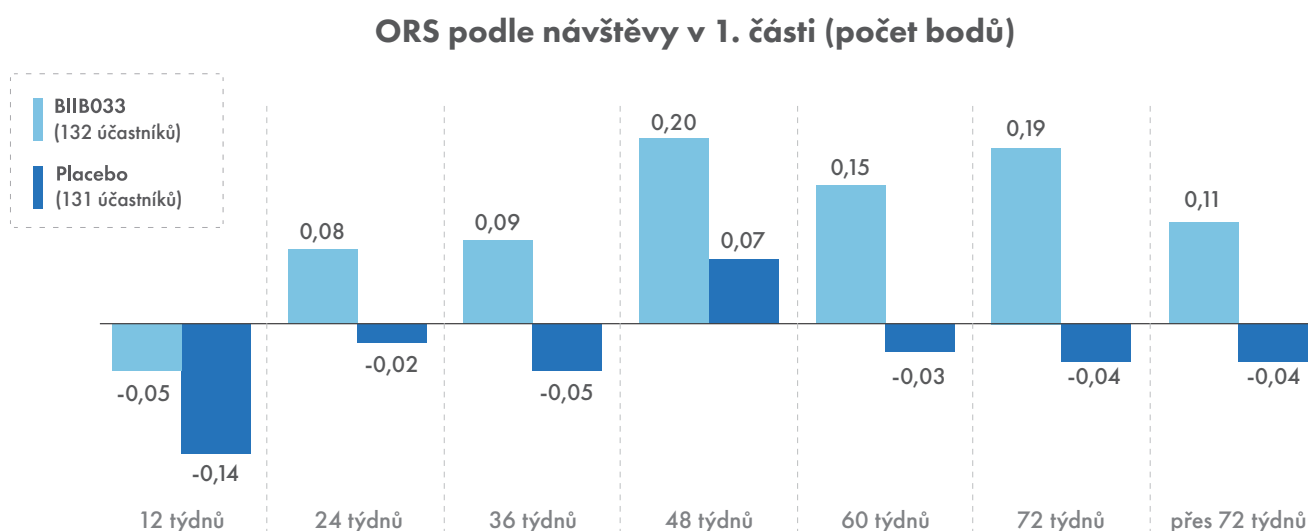
- **Rozšířená škála stavu postižení** k měření celkové úrovně zdravotního postižení u účastníků.
- **Test chůze na čas na vzdálenost 25 stop** k měření toho, jak rychle účastníci ušli tuto vzdálenost (přibližně 8 metrů).
- **Devítikolíkový test pro dominantní ruku** k měření toho, nakolik účastníci ovládali svoji dominantní ruku. Dominantní ruka je ruka, která se používá při vykonávání běžných každodenních činností, jako je psaní, čištění zubů, nebo chycení míče.
- **Devítikolíkový test pro nedominantní ruku** k měření toho, nakolik účastníci ovládali svoji nedominantní ruku. Nedominantní ruka je „méně upřednostňovaná“ ruka.

Při těchto testech výzkumní pracovníci přidělovali každému účastníkovi **celkové skóre odpovědi**, označované také jako **ORS**.

- Pokud se skóre účastníka v testu v rámci klinického hodnocení zlepšilo, bylo to bodově ohodnoceno jako +1.
- Pokud se skóre účastníka v testu v rámci klinického hodnocení zhoršilo, bylo to bodově ohodnoceno jako -1.

Sečtením výsledků všech 4 testů pak výzkumní pracovníci získali celkové skóre odpovědi (ORS) u každého účastníka. To představovalo počet bodů získaných každým účastníkem v těchto 4 testech. Výsledná skóre ORS byla v rozmezí +4 až -4.

Diagram uvedený níže ukazuje ORS pro každou skupinu na základě návštěv každého účastníka v 1. části. Záporné číslo znamená, že v testech došlo k celkovému zhoršení. Kladné číslo znamená celkové zlepšení v testech.



Celkově výzkumní pracovníci shledali, že ve zdravotním postižení účastníků ve skupinách s přípravkem BIIB033 a s placebem nebyl žádný rozdíl. Společnost Biogen zjistila, že přípravek BIIB033 účastníkům nepomáhá tak, jak se očekávalo. Společnost Biogen se proto rozhodla 2. část předčasně ukončit.

K jakým zdravotním potížím během tohoto klinického hodnocení docházelo?

V této části uvádíme přehled zdravotních potíží, které se u účastníků během klinického hodnocení projevily. Abychom zjistili, zda jsou určité zdravotní potíže, také nazývané **nežádoucí účinky**, způsobeny hodnoceným přípravkem, je zapotřebí rozsáhlý výzkum. Nežádoucí účinek je považován za **závažný**, pokud vede k úmrtí, ohrožuje život, způsobuje trvalé potíže nebo vyžaduje pobyt v nemocnici. Při zkoumání nových léčivých přípravků sledují výzkumní pracovníci během klinického hodnocení všechny nežádoucí účinky, které se u účastníků vyskytnou. Případné nežádoucí účinky nemusejí být stejné u všech účastníků. Pokud se vyskytnou, mohou, ale nemusejí souviset s hodnoceným přípravkem.

Jedním z cílů tohoto klinického hodnocení bylo zjistit více o možných nežádoucích účincích přípravku BIIB033.

Vyskytly se během tohoto klinického hodnocení nějaké nežádoucí účinky?

Výzkumní pracovníci zaznamenali všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly u účastníků v 1. a 2. části klinického hodnocení. Přehled nežádoucích účinků v 1. části je uveden v tabulce níže. Počet účastníků je uveden v závorkách.

Přehled nežádoucích účinků v 1. části		
	BIIB033 (132 účastníků)	Placebo (131 účastníků)
U kolika účastníků se vyskytly nežádoucí účinky?	86 % (113)	85 % (111)
U kolika účastníků se vyskytly závažné nežádoucí účinky?	7 % (9)	5 % (6)
Kolik účastníků ukončilo léčbu v důsledku nežádoucích účinků?	méně než 1 % (1)	2 % (3)
Kolik účastníků v důsledku nežádoucích účinků zemřelo?	méně než 1 % (1)	0

Jeden účastník během 1. části tohoto klinického hodnocení zemřel v důsledku dopravní nehody.

Přehled nežádoucích účinků ve 2. části je uveden v tabulce níže.

Přehled nežádoucích účinků ve 2. části		
	Placebo přípravku BIIB033 (100 účastníků)	BIIB033 (113 účastníků)
U kolika účastníků se vyskytly nežádoucí účinky?	71 % (71)	67 % (76)
U kolika účastníků se vyskytly závažné nežádoucí účinky?	9 % (9)	2 % (2)
Kolik účastníků ukončilo léčbu v důsledku nežádoucích účinků?	2 % (2)	0
Kolik účastníků v důsledku nežádoucích účinků zemřelo?	0	0

Jaké byly nejčastější nežádoucí účinky v klinickém hodnocení?

Nejčastější nežádoucí účinky v 1. části		
	BIIB033 (132 účastníků)	Placebo (131 účastníků)
Běžné nachlazení	20 % (26)	23 % (30)
Infekce horních dýchacích cest	23 % (31)	15 % (20)
Relaps RS	17 % (23)	15 % (20)
Bolest hlavy	14 % (19)	18 % (23)
Infekce močových cest	14 % (18)	15 % (19)
Pády	13 % (17)	9 % (12)
Únava	11 % (14)	11 % (14)

Nejčastější nežádoucí účinky ve 2. části		
	Placebo přípravku BIIB033 (100 účastníků)	BIIB033 (113 účastníků)
Relaps RS	12 % (12)	12 % (13)
Bolest hlavy	11 % (11)	8 % (9)
Infekce močových cest	6 % (6)	9 % (10)
Infekce horních dýchacích cest	5 % (5)	8 % (9)
Pády	4 % (4)	7 % (8)
Běžné nachlazení	4 % (4)	6 % (7)

Jaké závažné nežádoucí účinky se vyskytly během tohoto klinického hodnocení?

1. část

Závažné nežádoucí účinky se v 1. části vyskytly u 6 % účastníků. To představovalo 15 z 263 účastníků. Tabulka níže ukazuje všechny závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly v 1. části.

Závažné nežádoucí účinky v 1. části		
	BIIB033 (132 účastníků)	Placebo (131 účastníků)
Infekce ledvin	méně než 1 % (1)	méně než 1 % (1)
Hromadění infikované tekutiny v oblasti pánve	0	méně než 1 % (1)
Zánět plic	méně než 1 % (1)	0
Nádorové onemocnění konečníku (rektální adenokarcinom)	0	méně než 1 % (1)
Zneužívání alkoholu	0	méně než 1 % (1)
Relaps RS	0	méně než 1 % (1)
Zhoršení RS v důsledku přehřátí	0	méně než 1 % (1)
Bolest břicha v důsledku stlačené tepny	méně než 1 % (1)	0
Zúžení páteřního kanálu v oblasti krční páteře	0	méně než 1 % (1)
Ztlustění děložní tkáně	méně než 1 % (1)	0
Růst děložní tkáně mimo dělohu	méně než 1 % (1)	0
Vrozená vada	méně než 1 % (1)	0
Bolest na hrudi	méně než 1 % (1)	0
Zlomený kotník	méně než 1 % (1)	0
Pády	méně než 1 % (1)	0
Dopravní nehoda	méně než 1 % (1)	0

2. část

Závažné nežádoucí účinky se ve 2. části klinického hodnocení vyskytly u 5 % účastníků. To představovalo 11 z 213 účastníků. Tabulka níže ukazuje všechny závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly ve 2. části.

Závažné nežádoucí účinky ve 2. části		
	Placebo přípravku BIIB033 (100 účastníků)	BIIB033 (113 účastníků)
Zánět slepého střeva (apendicitida)	1 % (1)	0
Infekce močových cest	1 % (1)	0
Celková infekce	1 % (1)	0
Nádorové onemocnění krve a kostní dřeně	1 % (1)	0
Nádorové onemocnění plic	1 % (1)	0
Nádor v příštítném tělisku	0	méně než 1 % (1)
Těžká deprese	0	méně než 1 % (1)
Typ vrozené vady v míše	1 % (1)	0
Ztráta těhotenství	1 % (1)	0
Pády	1 % (1)	0
Zlomená kost (stehenní kost)	1 % (1)	0
Natržení tkáně, která spojuje jednu kost s jinou kostí	1 % (1)	0

Počet účastníků s nežádoucími účinky byl v obou skupinách podobný. Během tohoto klinického hodnocení nebyly pozorovány žádné nové nežádoucí účinky.

Kde mohu získat další informace o tomto klinickém hodnocení?

Další informace o klinickém hodnocení naleznete na webu www.clinicaltrials.gov. Do vyhledávacího pole zadejte **NCT03222973** a klikněte na **Search** (Vyhledat).

Další informace najdete také online v **Registru klinických hodnocení (Clinical Trials Register)**. Na této webové stránce klikněte na **Home & Search** (Hlavní stránka a vyhledávání). Do vyhledávacího pole zadejte **2017-001224-22** a klikněte na **Search** (Vyhledat).

Máte-li otázky ohledně přípravku BIIB033 nebo výsledků tohoto klinického hodnocení, obraťte se prosím na lékaře nebo další pracovníky výzkumného centra klinického hodnocení.

Zde uvedené výsledky pocházejí z jediného klinického hodnocení. Neměňte léčbu na základě těchto výsledků, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem.

Oficiální název klinického hodnocení: Randomizované multicentrické dvojité zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení s nepovinným otevřeným pokračováním hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku BIIB033 jako doplňkové terapie k protizánětlivé chorobu modifikující léčbě u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou

Databáze klinických hodnocení v USA

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03222973>
- www.clinicaltrials.gov
- Klinické hodnocení č.: NCT03222973

Databáze klinických hodnocení v EU

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001224-22>
- www.clinicaltrialsregister.eu
- Klinické hodnocení č.: 2017-001224-22

Děkujeme Vám!



225 Binney Street
Cambridge, MA 02142
USA
ClinicalTrials@Biogen.com