

RESULTATEN KLINISCHE STUDIE

Een studie om te ontdekken hoe goed BIIB033 (opicinumab) werkt als aanvullende therapie en om meer te weten te komen over de veiligheid ervan bij mensen met recidiverende vormen van multiple sclerose

- ♦ Onderzocht geneesmiddel: BIIB033
- ♦ Protocolnr.: 215MS202
- ♦ Onderzoeksperiode:
 - Start: 14 november 2017
 - Einde: 21 oktober 2020

Dank u!

Wij willen de deelnemers aan de onderzoeksstudie voor BIIB033 bedanken. Alle deelnemers hebben de onderzoekers geholpen meer te weten te komen over het gebruik van BIIB033 om mensen met recidiverende vormen van multiple sclerose te helpen. Biogen was de opdrachtgever van deze studie en beoordeelde de resultaten na beëindiging van deze studie. Biogen vindt het belangrijk om de resultaten te delen met de deelnemers en het publiek.

We hopen dat dit de deelnemers helpt om hun belangrijke rol in medisch onderzoek te begrijpen en er trots op te zijn. Als u vragen hebt, kunt u contact opnemen met de arts of het personeel in het onderzoekscentrum.

Deze studie leverde niet de resultaten op die onderzoekers verwachtten. De studie werd voortijdig beëindigd en Biogen besloot om verder werk aan BIIB033 stop te zetten. Deze beslissing was niet gebaseerd op veiligheidsproblemen. Biogen blijft toegewijd aan haar onderzoek om nieuwe manieren te vinden om multiple sclerose te behandelen en beschadigde zenuwen te helpen herstellen.

Wat was het doel van deze studie?

De onderzoekers wilden meer te weten komen over het gebruik van BIIB033 bij mensen met bepaalde soorten multiple sclerose. **Multiple sclerose is ook gekend als MS.** Bij MS valt het immuunsysteem de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg aan. Dit veroorzaakt schade aan het **myeline**, een beschermende laag op de zenuwen. Myeline helpt ook bij het verzenden van informatie van en naar de hersenen. De schade aan het myeline maakt het voor de hersenen moeilijk om te functioneren en signalen door het hele lichaam te sturen.

MS is een progressieve ziekte, wat betekent dat het langzaam erger wordt in de loop der tijd. Dit betekent ook dat de invaliditeit van patiënten in de loop der tijd toeneemt. **Invaliditeit** is een toestand waarbij patiënten het moeilijker vinden om bepaalde activiteiten uit te voeren en met de wereld om hen heen te communiceren.

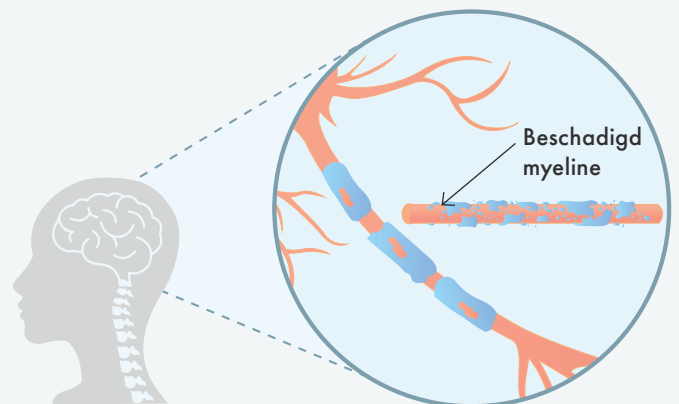
Symptomen van MS zijn onder meer vermoeidheid, gevoelloosheid en tintelingen, spierzwakte en problemen met het gezichtsvermogen, lopen, denken en het gebruik van het toilet. Bij mensen met **relapsing-remitting MS**, ook gekend als **RRMS**, kunnen deze symptomen een paar uur of dagen duren en dan verdwijnen om later weer terug te komen. Wanneer de symptomen verdwijnen, wordt dit **remissie** (remitting) genoemd. Het begin van verschillende MS-symptomen wordt **een relaps** genoemd. Bij mensen met RRMS kan invaliditeit in de loop der tijd verergeren bij elke relaps. Uiteindelijk kan RRMS **secundair progressieve MS worden, ook gekend als SPMS**. Personen met SPMS vertonen een geleidelijk progressieve invaliditeit zonder uitgesproken relapsen

De huidige behandelingen voor MS omvatten geneesmiddelen om te voorkomen dat het immuunsysteem de zenuwen zo vaak aanvalt. Deze behandelingen genezen MS echter niet en herstellen beschadigde zenuwen niet.

In deze studie waren onderzoekers geïnteresseerd in een studiegeneesmiddel genaamd **BIIB033**, ook gekend als **opicinumab**. Het werd aangenomen dat dit studiegeneesmiddel werkte door LINGO-1 te blokkeren, een eiwit dat in de zenuwen wordt aangetroffen en myelinevorming kan voorkomen. Het blokkeren van LINGO-1 kan helpen bij het aanmaken van myeline en het herstellen van zenuwen die door MS zijn beschadigd.

In deze studie wilden de onderzoekers meer te weten komen over het gebruik van BIIB033 als aanvullende behandeling bij mensen met MS. Een aanvullende therapie is een geneesmiddel dat patiënten naast andere behandelingen voor een medische aandoening gebruiken. In deze studie werden mensen geïnccludeerd met RRMS en SPMS die al andere behandelingen kregen.

Onderzoekers wilden weten of BIIB033 een effect zou kunnen hebben op de invaliditeit van de deelnemers bij de baseline. Invaliditeit bij de baseline verwijst naar de status van de invaliditeit op het ogenblik dat de deelnemers in de studie geïnccludeerd worden



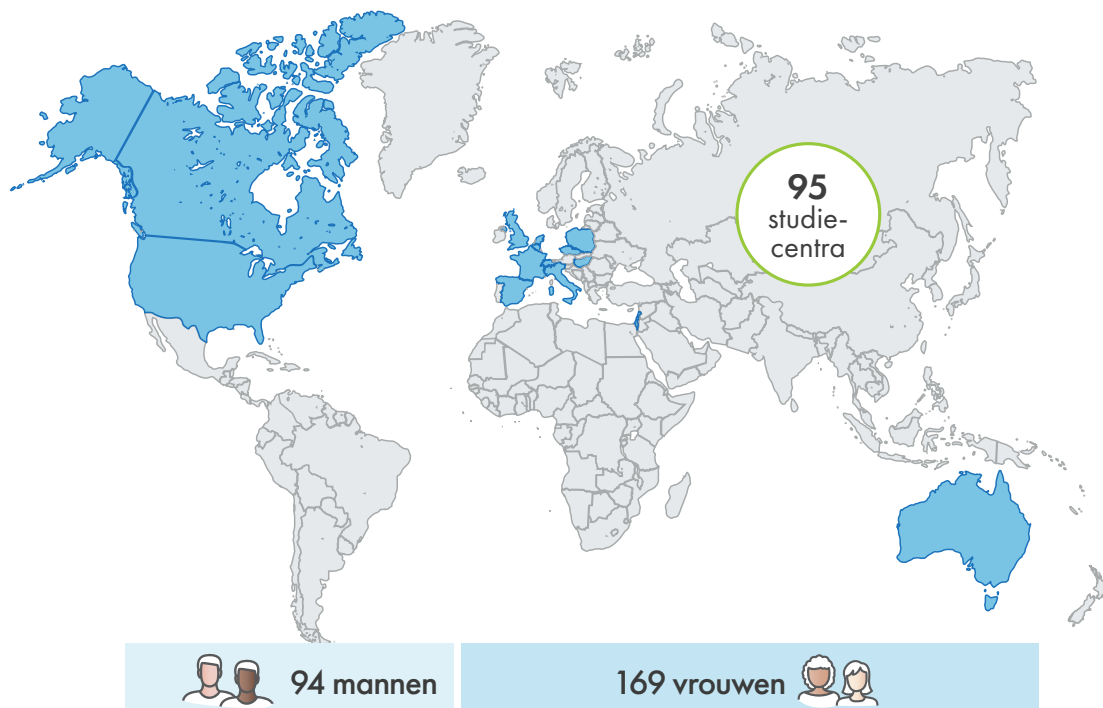
De belangrijkste vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden waren:

- Is de invaliditeit van de deelnemers na 72 weken veranderd als gevolg van behandeling met BIIB033 in vergelijking met behandeling met placebo?
- Welke medische problemen ondervonden de deelnemers?

Wie heeft aan de studie deelgenomen?

In de studie werden **263 deelnemers** in **95 studiecentra** over de hele wereld geïnccludeerd. Dit waren **94 mannen** en **169 vrouwen**. Alle deelnemers waren tussen de **18 en 58 jaar** oud.

De studie vond plaats in **Australië, België, Canada, Duitsland, Frankrijk, Hongarije, Israël, Italië, Nederland, Polen, Spanje, Zwitserland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten**.



Deelnemers **namen deel** aan deze studie als ze:



RRMS of SPMS hadden



Een stabiele dosis van hun normale MS-medicatie gebruikten

Voor meer informatie over wie aan deze studie kon deelnemen, verwijzen wij u naar de websites die op de [laatste pagina van deze samenvatting](#) vermeld staan.

Wat gebeurde er tijdens de studie?

Deze studie bestond uit **2 onderdelen**: deel 1 en deel 2. De studie begon in **november 2017** en eindigde vroegtijdig op **21 oktober 2020**. Na beoordeling van de resultaten van deel 1 van de studie, ontdekte Biogen dat BIIB033 de deelnemers niet hielp zoals verwacht. Als gevolg daarvan besloot Biogen deel 2 vroegtijdig te beëindigen. De studie werd niet voortijdig beëindigd vanwege veiligheidsproblemen. Aan het einde van de studie maakte de opdrachtgever een rapport van de resultaten. Dit is een samenvatting van dat rapport.

Deze studie was een **fase 2-studie**. Fase 2 betekent dat een behandeling wordt getest bij een relatief klein aantal deelnemers:

- **Deel 1** was **gerandomiseerd** en **dubbelblind**. Gerandomiseerd betekent dat een computerprogramma willekeurig de behandeling voor elke deelnemer kiest. Dubbelblind betekent dat geen van de deelnemers, artsen of ander studiepersoneel wist of een deelnemer BIIB033 of placebo kreeg. Deel 1 was gepland voor een duur van 72 weken.
- **Deel 2** was **open-label**. Dit betekent dat de deelnemers, het studiepersoneel en de onderzoekers wisten welke behandeling elke deelnemer kreeg. De deelnemers in deel 2 kregen BIIB033. Deel 2 was gepland voor een duur van 96 weken.



Een **placebo** ziet eruit zoals het studiegeneesmiddel, maar bevat geen echt medicijn. Het gebruik van een placebo helpt onderzoekers te weten te komen of het studiegeneesmiddel werkt.

De deelnemers kregen BIIB033 of de placebo via een naald in hun ader. Dit wordt ook wel een **infuus** genoemd. De dosis BIIB033 werd gemeten in milligram, ook gekend als mg. In beide delen van de studie kregen deelnemers om de 4 weken 750 mg BIIB033.

Hoe werd de studie uitgevoerd?

Aan het begin van de studie:

- beantwoordden de deelnemers vragen over hun medische voorgeschiedenis
- werd bij de deelnemers lichamelijk onderzoek uitgevoerd
- gaven de deelnemers bloed- en urinestalen af
- lieten zij hun ziekte-toestand controleren met behulp van verschillende tests en methoden

Deel 1

Tijdens Deel 1 werden de deelnemers willekeurig, in gelijke aantallen, in 1 van de 2 groepen geplaatst. De deelnemers kregen BIIB033 of placebo gedurende 72 weken (tenzij ze het onderzoek vroegtijdig hadden verlaten). Tijdens het hele onderzoek bleven de deelnemers ook hun normale medicatie voor MS gebruiken.

Tijdens de studie deden de studieartsen het volgende:

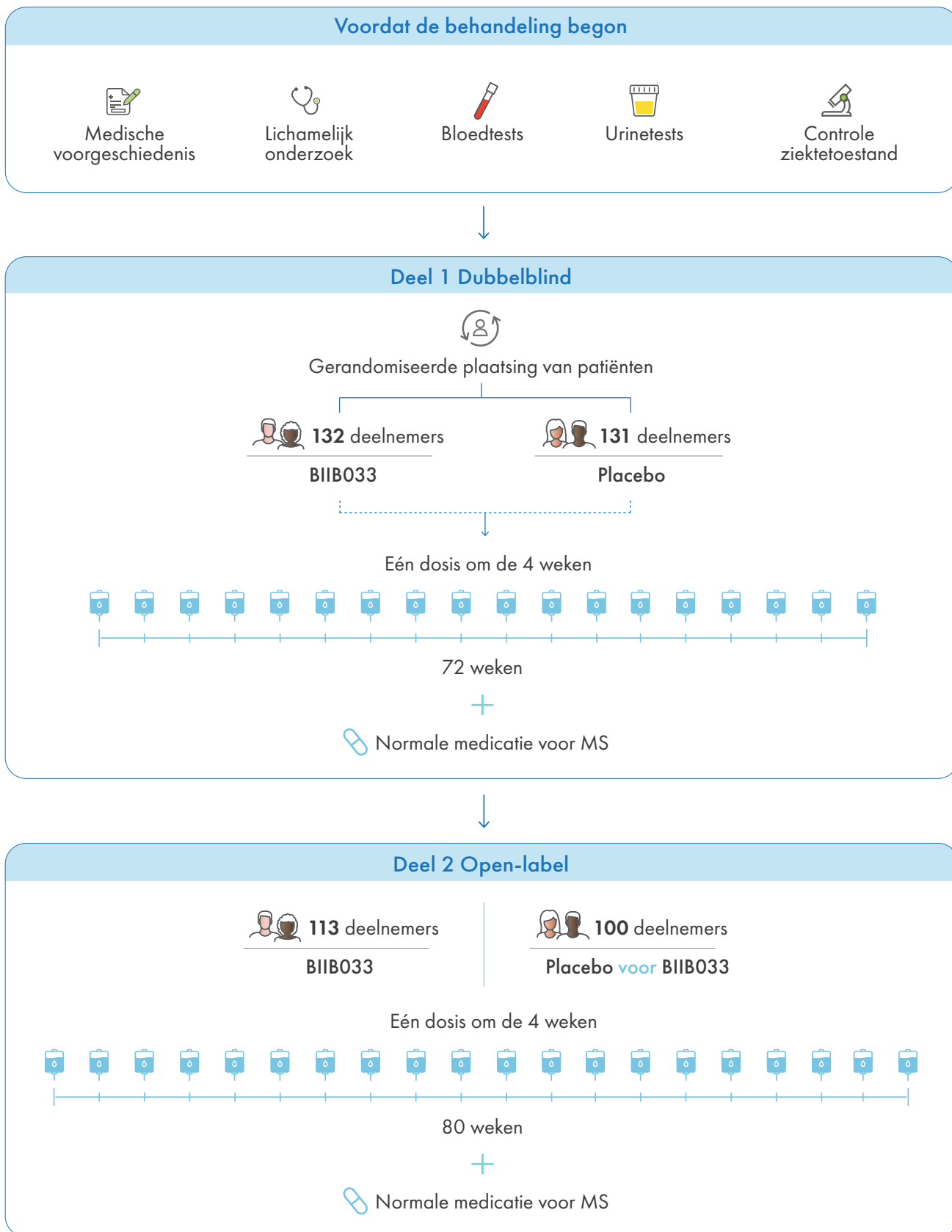
- De deelnemers vragen naar medische problemen die ze hadden
- De deelnemers controleren op veranderingen in de mate van invaliditeit als gevolg van MS

Deel 2

Deel 2 werd gepland als een langere behandelingsperiode. Deze langere behandelingsperiode wordt de uitbreidingsstudie op lange termijn van de studie genoemd. Het was bedoeld om deelnemers te observeren die BIIB033 kregen als aanvullende behandeling. Het hoofddoel van dit deel van de studie was controleren of deelnemers medische problemen of veranderingen in hun invaliditeit hadden na het krijgen van BIIB033 gedurende een langere periode.

Van de 263 deelnemers in deel 1 hebben 100 deelnemers uit de placebogroep en 113 deelnemers uit de BIIB033-groep ervoor gekozen om deel te nemen aan deel 2. Alle deelnemers kregen eens in de 4 weken een infuus met BIIB033, tot de studie werd stopgezet. Onderzoekers registreerden alle medische problemen die de deelnemers hadden. De deelnemers kregen BIIB033 gedurende maximaal ongeveer 80 weken.

De doses en het aantal deelnemers per groep in de **dubbelblinde** en **open-label**-periode worden hieronder weergegeven.



Wat waren de studieresultaten toen de studie eindigde?

Bij het einde van de studie beoordeelde Biogen de gegevens en werd er een rapport van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van dat rapport. Hieronder volgt een algemene samenvatting van de voornaamste resultaten en de belangrijkste vraag die de onderzoekers tijdens de studie hebben gesteld.

Er waren andere vragen die de onderzoekers tijdens deze studie stelden. Deze resultaten zijn echter niet opgenomen in deze samenvatting. Raadpleeg voor meer informatie de websites aan het [einde van deze samenvatting](#).

Is de invaliditeit van de deelnemers na 72 weken veranderd als gevolg van behandeling met BIIB033 in vergelijking met behandeling met placebo?

Om deze vraag te beantwoorden, gaven de studieartsen elke deelnemer aan het begin van de studie 4 tests om hun invaliditeit te meten. De studieartsen hebben deze tests vervolgens elke 12 weken herhaald en de resultaten vastgelegd.

De 4 tests waren:

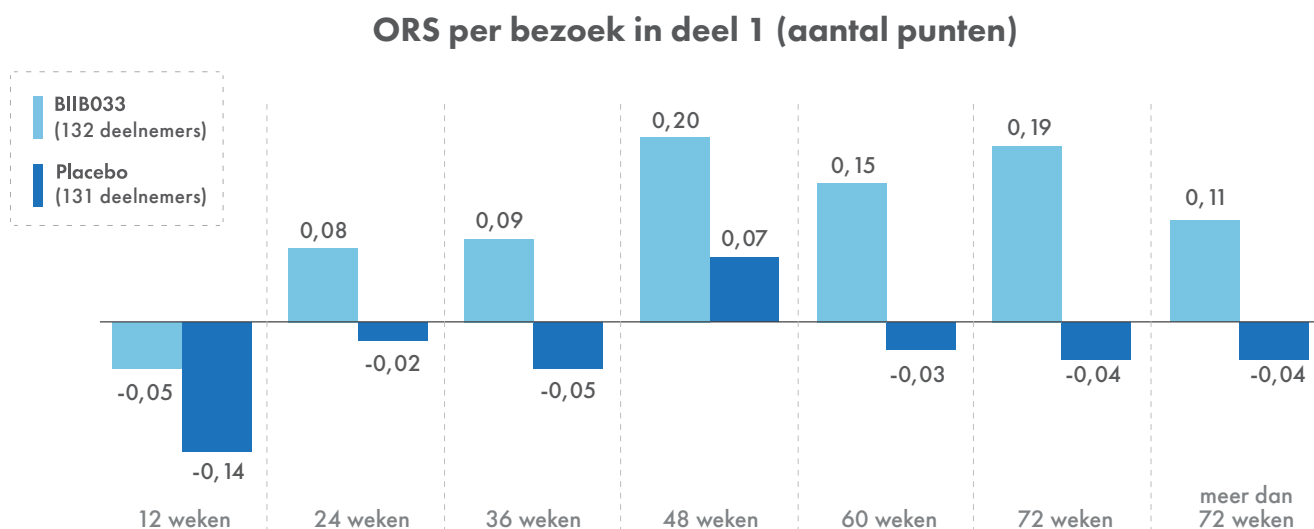
- **Expanded Disability Status Scale**, waarmee de totale mate van invaliditeit die de deelnemers ondervonden werd gemeten.
- **Timed 25-Foot Walk**, waarmee werd gemeten hoe snel de deelnemers 7,62 meter konden lopen.
- **9-Hole Peg Test, dominante hand**, waarmee de controle van de deelnemers over hun dominante hand werd gemeten. De dominante hand is de hand die wordt gebruikt bij het uitvoeren van dagelijkse taken, zoals schrijven, tandenpoetsen of een bal vangen.
- **9-Hole Peg Test, niet-dominante hand**, waarmee de controle van de deelnemers over hun niet-dominante hand werd gemeten. De niet-dominante hand is de 'minder gewenste' hand.

De onderzoekers gebruikten deze tests om elke deelnemer een **totale responscore te geven**, ook gekend als de **ORS**.

- Als de score van een deelnemer verbeterde bij een test in de studie, werd deze als een +1 gescoord.
- Als de score van een deelnemer verslechterde bij een test in de studie, werd deze als een -1 gescoord.

De onderzoekers hebben vervolgens de resultaten van alle 4 testen samengevoegd om de ORS van elke deelnemer te verkrijgen. Deze bestond uit het aantal punten dat door elke deelnemer werd verkregen in de 4 tests. Hierdoor varieerde de ORS van +4 tot -4.

Het onderstaande diagram toont de ORS per groep op basis van het bezoek van elke deelnemer in deel 1. Een negatief getal betekent een algehele verslechtering van de tests. Een positief getal betekent een algehele verbetering van de tests.



Over het algemeen constateerden de onderzoekers dat er geen verschil was in de invaliditeit van de deelnemers tussen de BIIB033- en de placebogroep. Biogen kwam erachter dat BIIB033 de deelnemers niet hielp zoals ze verwachtten. Als gevolg daarvan besloot Biogen deel 2 vroegtijdig te beëindigen.

Welke medische problemen zijn er tijdens de studie opgetreden?

Dit gedeelte is een samenvatting van de medische problemen die de deelnemers tijdens de studie hadden. Er is veel onderzoek nodig om te weten te komen of een studiegeneesmiddel een medisch probleem veroorzaakt, ook wel een **bijwerking** genoemd. Een bijwerking wordt als **ernstig** beschouwd als deze leidt tot de dood, levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt of een opname in het ziekenhuis vereist. Wanneer nieuwe geneesmiddelen worden onderzocht, houden de onderzoekers alle bijwerkingen bij die de patiënten tijdens de studie ervaren. Niet iedereen ervaart dezelfde bijwerkingen en ze kunnen al dan niet verband houden met het studiegeneesmiddel.

Meer te weten komen over bijwerkingen van BIIB033 was één van de doelen van deze studie.

Zijn er tijdens deze studie bijwerkingen opgetreden?

De onderzoekers noteerden alle bijwerkingen die de deelnemers hadden in deel 1 en deel 2 van de studie. Een samenvatting van de bijwerkingen in deel 1 wordt weergegeven in de onderstaande tabel. Het aantal deelnemers wordt tussen haakjes gegeven.

Samenvatting van bijwerkingen in deel 1		
	BIIB033 (132 deelnemers)	Placebo (131 deelnemers)
Hoeveel deelnemers hadden bijwerkingen?	86% (113)	85% (111)
Hoeveel deelnemers hadden ernstige bijwerkingen?	7% (9)	5% (6)
Hoeveel deelnemers stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen?	minder dan 1% (1)	2% (3)
Hoeveel deelnemers stierven als gevolg van voorvallen?	minder dan 1% (1)	0

Tijdens deel 1 van deze studie overleed één deelnemer als gevolg van een ongeluk met een motorvoertuig.

Een samenvatting van de bijwerkingen in deel 2 wordt weergegeven in de onderstaande tabel.

Samenvatting van bijwerkingen in deel 2		
	Placebo voor BIIB033 (100 deelnemers)	BIIB033 (113 deelnemers)
Hoeveel deelnemers hadden bijwerkingen?	71% (71)	67% (76)
Hoeveel deelnemers hadden ernstige bijwerkingen?	9% (9)	2% (2)
Hoeveel deelnemers stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen?	2% (2)	0
Hoeveel deelnemers stierven als gevolg van voorvallen?	0	0

Welke vaakst voorkomende bijwerkingen zijn er tijdens deze studie opgetreden?

Vaakst voorkomende bijwerkingen in deel 1		
	BIIB033 (132 deelnemers)	Placebo (131 deelnemers)
Verkoudheid	20% (26)	23% (30)
Infectie van de bovenste luchtwegen	23% (31)	15% (20)
MS-relaps	17% (23)	15% (20)
Hoofdpijn	14% (19)	18% (23)
Urineweginfectie	14% (18)	15% (19)
Vallen	13% (17)	9% (12)
Vermoeidheid	11% (14)	11% (14)

Vaakst voorkomende bijwerkingen in deel 2		
	Placebo voor BIIB033 (100 deelnemers)	BIIB033 (113 deelnemers)
MS-relaps	12% (12)	12% (13)
Hoofdpijn	11% (11)	8% (9)
Urineweginfectie	6% (6)	9% (10)
Infectie van de bovenste luchtwegen	5% (5)	8% (9)
Vallen	4% (4)	7% (8)
Verkoudheid	4% (4)	6% (7)

Welke ernstige bijwerkingen zijn er tijdens deze studie opgetreden?

Deel 1

In deel 1 had **6%** van de deelnemers **ernstige bijwerkingen**. Het ging om 15 van de 263 deelnemers. De tabel hieronder toont de ernstige bijwerkingen die tijdens deel 1 optraden.

Ernstige bijwerkingen in deel 1		
	BIIB033 (132 deelnemers)	Placebo (131 deelnemers)
Nierinfectie	minder dan 1% (1)	minder dan 1% (1)
Een ophoping van geïnfecteerd vocht in het bekkengebied	0	minder dan 1% (1)
Longontsteking	minder dan 1% (1)	0
Rectale kanker (rectaal adenocarcinoom)	0	minder dan 1% (1)
Alcoholverslaving	0	minder dan 1% (1)
MS-relaps	0	minder dan 1% (1)
MS verergerd als gevolg van oververhitting	0	minder dan 1% (1)
Maagpijn door een samengedrukte slagader	minder dan 1% (1)	0
Vernauwing van de ruimte van de wervelkolom in de nek	0	minder dan 1% (1)
Weefselverdikking in de baarmoeder	minder dan 1% (1)	0
Baarmoederweefsel dat buiten de baarmoeder groeit	minder dan 1% (1)	0
Aangeboren afwijking	minder dan 1% (1)	0
Pijn op de borst	minder dan 1% (1)	0
Gebroken enkel	minder dan 1% (1)	0
Vallen	minder dan 1% (1)	0
Verkeersongeluk	minder dan 1% (1)	0

Deel 2

In deel 2 van de studie had 5% van de deelnemers **ernstige bijwerkingen**. Het ging om 11 van de 213 deelnemers. De tabel hieronder toont de ernstige bijwerkingen die tijdens deel 2 optraden.

Ernstige bijwerkingen in deel 2		
	Placebo voor BIIB033 (100 deelnemers)	BIIB033 (113 deelnemers)
Ontsteking van de appendix (blindedarmonsteking)	1% (1)	0
Urineweginfectie	1% (1)	0
Infectie in het hele lichaam	1% (1)	0
Bloed- en beenmergkanker	1% (1)	0
Longkanker	1% (1)	0
Tumor in de bijschildklier	0	minder dan 1% (1)
Ernstige depressie	0	minder dan 1% (1)
Een type geboortefwijking in het ruggenmerg	1% (1)	0
Miskraam	1% (1)	0
Vallen	1% (1)	0
Gebroken bot (dijbeen)	1% (1)	0
Scheuring van het weefsel dat het ene bot met het andere verbindt	1% (1)	0

Het aantal deelnemers met bijwerkingen was vergelijkbaar in beide groepen. Er werden geen nieuwe bijwerkingen waargenomen tijdens deze studie.

Waar kan ik meer te weten komen over de studie?

Meer informatie over de studie kunt u online vinden op www.clinicaltrials.gov. Op de site typt u **NCT03222973** in het zoekvak en klikt u op **Search (Zoeken)**.

U kunt online ook meer informatie over de studie vinden op [Clinical Trials Register](http://ClinicalTrialsRegister). Als u op de site bent, klikt u op **Home & Search (Startpagina en zoeken)**, vervolgens typt u **2017-001224-22** in het zoekvak en klikt u op **Search (Zoeken)**.

Als u vragen hebt over BIIB033 of de resultaten van deze studie, kunt u contact opnemen met de arts of het personeel in het onderzoekscentrum.

Officiële titel van de studie: Een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met een optionele open-labeluitbreiding bij proefpersonen met recidiverende multiple sclerose om de werkzaamheid en veiligheid van BIIB033 te beoordelen als aanvullende behandeling bij anti-inflammatoire ziekteveranderende behandelingen

De resultaten die hier worden voorgesteld, komen van een enkele studie. U mag uw behandeling niet op basis van deze resultaten veranderen zonder eerst uw arts te raadplegen.

Amerikaanse database voor klinisch onderzoek

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03222973>
- www.clinicaltrials.gov
- Studienr.: NCT03222973

EU-database voor klinisch onderzoek

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

Dank u.



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