

RESULTATEN VAN KLINISCH ONDERZOEK

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

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

Bedankt!

Wij willen de deelnemers bedanken die hebben meegedaan aan het klinische onderzoek naar BIIB033. Alle deelnemers hebben de onderzoekers geholpen om meer te weten te komen over het gebruik van BIIB033 om mensen met een recidiverende vorm van multiple sclerose te helpen. Biogen was de opdrachtgever van dit onderzoek en heeft de resultaten bekeken na afloop van dit onderzoek. Biogen vindt het belangrijk om de resultaten te delen met de deelnemers en het grote publiek.

We hopen dat dit de deelnemers helpt te begrijpen hoe belangrijk hun rol voor de medische wetenschap is en we hopen dat ze hier trots op zijn. Heeft u vragen? Praat dan met de arts of de medewerkers van het onderzoekscentrum.

Dit onderzoek heeft niet de resultaten opgeleverd die de onderzoekers ervan verwachtten. Het onderzoek werd vroegtijdig beëindigd en Biogen heeft besloten geen verder onderzoek te doen naar BIIB033. Deze beslissing is niet gebaseerd op veiligheidsoverwegingen. Biogen blijft in haar onderzoek toegewijd aan het vinden van nieuwe manieren om multiple sclerose te behandelen en beschadigde zenuwen te helpen herstellen.

Wat was het doel van dit onderzoek?

De onderzoekers wilden meer te weten komen over het gebruik van BIIB033 bij mensen met bepaalde soorten multiple sclerose. **Multiple sclerose wordt ook wel MS genoemd.** Bij MS tast het afweersysteem van het lichaam de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg aan. Dit veroorzaakt schade aan de **myeline**, een beschermend laagje op de zenuwen. Myeline helpt ook informatie van en naar de hersenen te sturen. De schade aan de myeline maakt het voor de hersenen moeilijk om te functioneren en berichten door het hele lichaam te sturen.

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

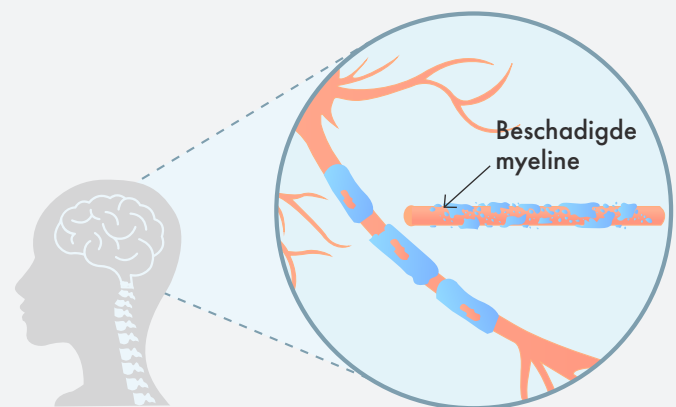
Symptomen van MS zijn vermoeidheid, gevoelloosheid en tintelingen, spierzwakte en problemen met zien, lopen, denken en naar de wc gaan. Bij mensen met **'relapsing remitting' MS**, ook wel bekend als **RRMS**, kunnen deze symptomen een paar uur of dagen duren, waarna ze weer verdwijnen en later terugkomen. Wanneer de symptomen verdwijnen, wordt dit **remissie** genoemd. De aanvang van verschillende MS-symptomen wordt een **terugval** genoemd. Bij mensen met RRMS kan de invaliditeit in de loop der tijd met elke terugval verslechteren. Uiteindelijk kan RRMS overgaan in **secundaire progressieve MS**, ook wel bekend als **SPMS**. Voor mensen met SPMS worden de symptomen van MS geleidelijk erger in de loop der tijd.

De huidige behandelingen voor MS bestaan uit medicijnen om te voorkomen dat het afweersysteem de zenuwen zo vaak aanvalt. Deze behandelingen genezen MS echter

niet en repareren geen beschadigde zenuwen. In dit onderzoek waren de onderzoekers geïnteresseerd in een onderzoeksmiddel genaamd **BIIB033**, ook wel bekend als **opicinumab**. Er werd verondersteld dat dit onderzoeksmiddel werkt door LINGO-1 te blokkeren, een eiwit in de zenuwen dat de aanmaak van myeline kan voorkomen. Het blokkeren van LINGO-1 kan helpen om myeline aan te maken en zenuwen te repareren die door MS zijn beschadigd.

In dit onderzoek wilden de onderzoekers te weten komen hoe ze BIIB033 konden gebruiken als aanvullende therapie bij mensen met MS. Een aanvullende therapie is een medicijn dat patiënten nemen naast andere behandelingen voor een medische aandoening. Aan dit onderzoek deden mensen mee met RRMS en SPMS die al andere behandelingen hiervoor kregen.

De onderzoekers wilden weten of BIIB033 een effect zou kunnen hebben op de basisinvaliditeit van de deelnemers. Basisinvaliditeit verwijst naar de symptomen die altijd aanwezig zijn.



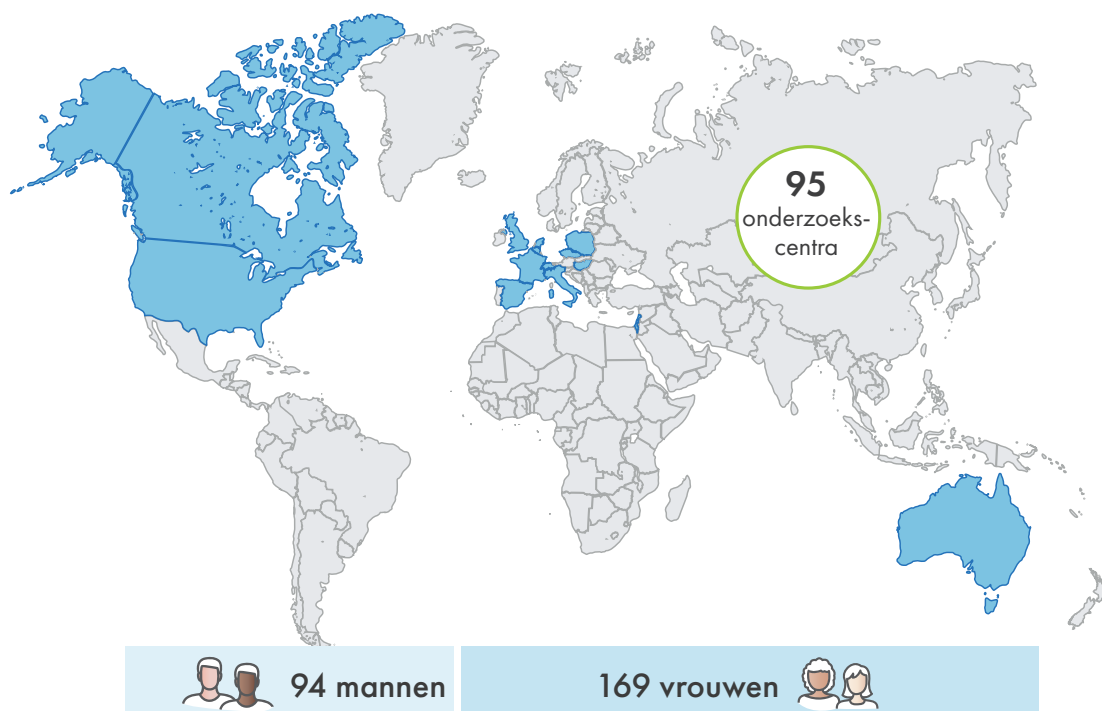
Dit waren de belangrijkste vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden:

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

Wie deden er mee aan het onderzoek?

Aan het onderzoek deden **263 deelnemers** mee uit **95 onderzoekscentra** over de hele wereld. Dit waren **94 mannen** en **169 vrouwen**. Alle deelnemers waren tussen de 18 en 58 jaar oud.

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



De deelnemers **deden mee** aan dit onderzoek als ze:



RRMS of SPMS hadden



een stabiele dosis van hun normale MS-medicatie gebruikten

Raadpleeg de websites die op de [laatste pagina van deze samenvatting](#) worden vermeld voor meer informatie over wie er konden meedoen aan dit onderzoek.

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Dit onderzoek bestond uit **2 delen**: Deel 1 en deel 2. Het onderzoek begon in **november 2017** en eindigde vroegtijdig op **21 oktober 2020**. Na het doornemen van de resultaten van deel 1 van het onderzoek, kwam Biogen tot de conclusie dat BIIB033 de deelnemers niet hielp zoals ze verwacht hadden. Daarom besloot Biogen deel 2 vroegtijdig te beëindigen. Het onderzoek werd niet vroegtijdig beëindigd vanwege veiligheidsproblemen. Na afloop van het onderzoek stelde Biogen een rapport op met de resultaten. Dit is een samenvatting van dat rapport.

Dit onderzoek was een **fase 2-onderzoek**. 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 heeft gekozen. Dubbelblind betekent dat de deelnemers, de artsen en het overige onderzoekspersoneel niet wisten of een deelnemer BIIB033 of een placebo kreeg. Deel 1 zou naar verwachting 72 weken duren.
- **Deel 2** was **open-label**. Dit betekent dat de deelnemers, het onderzoekspersoneel en de onderzoekers wisten welke behandeling elke deelnemer kreeg. De deelnemers in deel 2 kregen BIIB033. Deel 2 zou naar verwachting 96 weken duren.



Een **placebo** ziet er hetzelfde uit als het onderzoeksmiddel, maar bevat geen werkzame stof. Het gebruik van een placebo helpt onderzoekers te weten komen of het onderzoeksmiddel werkt.

De deelnemers ontvingen BIIB033 of de placebo via een naald in hun ader. Dit wordt ook wel een **infuustoediening** genoemd. De dosis BIIB033 werd gemeten in milligram, ook bekend als mg. In beide delen van het onderzoek ontvingen de deelnemers elke 4 weken 750 mg BIIB033.

Hoe is het onderzoek uitgevoerd?

Aan het begin van het onderzoek:

- beantwoordden de deelnemers vragen over hun medische voorgeschiedenis
- kregen ze een lichamelijk onderzoek
- stonden ze bloed- en urinemonsters af
- werd hun ziekte gecontroleerd aan de hand van diverse tests en methodes

Deel 1

Tijdens deel 1 werden de deelnemers in gelijke aantallen willekeurig in een van beide groepen geplaatst. De deelnemers ontvingen ofwel BIIB033 of de placebo gedurende 72 weken (tenzij ze het onderzoek vroegtijdig hadden verlaten). Tijdens het onderzoek bleven de deelnemers ook hun normale medicijnen voor MS gebruiken.

Tijdens het onderzoek deden de onderzoeksartsen het volgende:

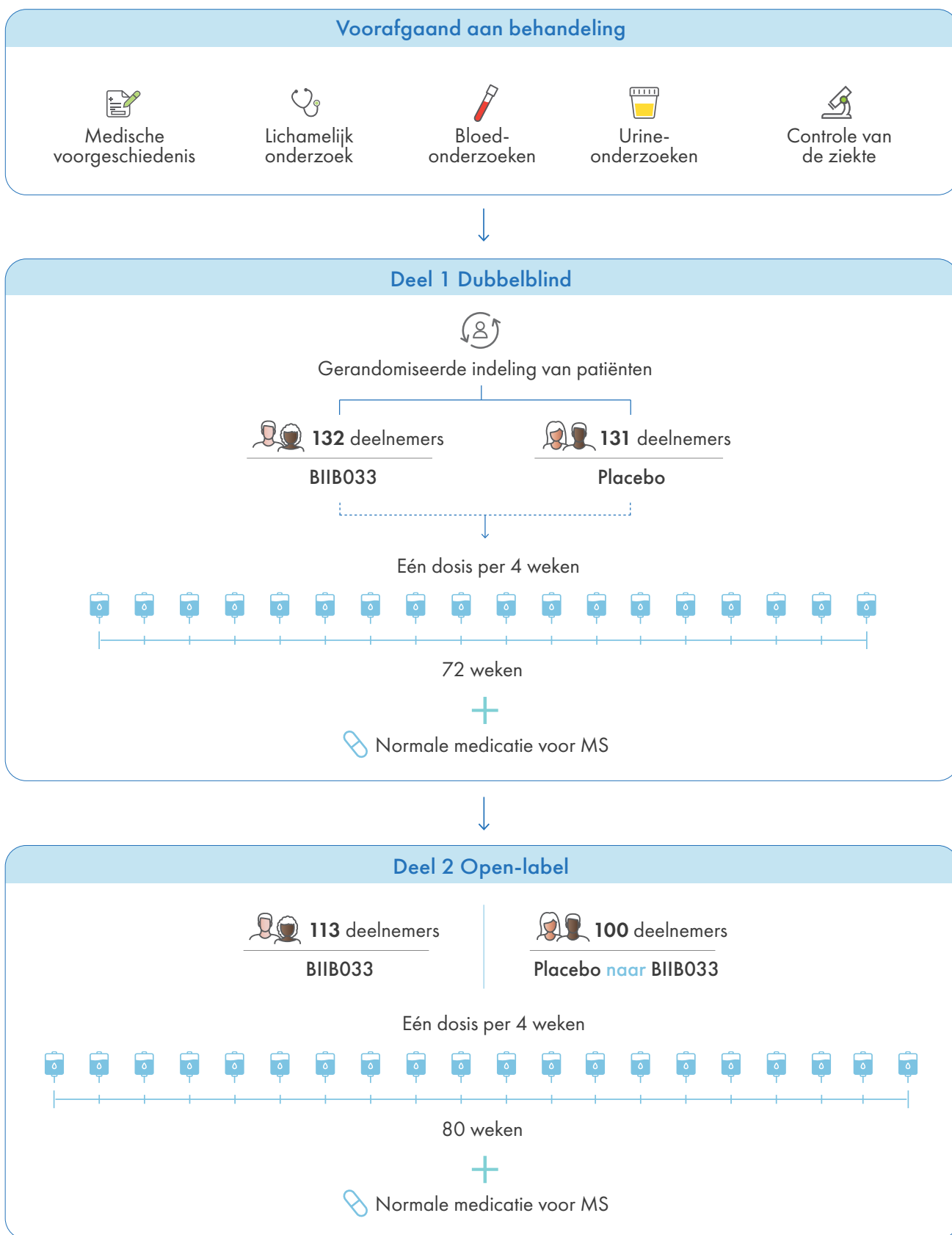
- de deelnemers vragen naar eventuele medische problemen die ze hadden
- controleren op veranderingen in het invaliditeitsniveau van de deelnemers als gevolg van MS

Deel 2

Deel 2 was gepland als een langere behandelingsperiode. Deze langere behandelingsperiode wordt de **langetermijnverlenging** van het onderzoek genoemd. De verlenging was bedoeld om deelnemers te observeren die BIIB033 kregen als aanvullende therapie. Het voornaamste doel van dit deel van het onderzoek was om na te gaan of de deelnemers medische problemen of veranderingen in hun invaliditeit hadden na langere tijd BIIB033 te hebben ontvangen.

Van de 263 deelnemers uit deel 1 kozen 100 deelnemers uit de placebogroep en 113 deelnemers uit de BIIB033-groep ervoor om deel te nemen aan deel 2. Alle deelnemers ontvingen eenmaal per 4 weken BIIB033 via een infuus totdat het onderzoek werd stopgezet. De onderzoekers registreerden alle mogelijke medische problemen die de deelnemers hadden. De deelnemers ontvingen BIIB033 gedurende ongeveer 80 weken.

De doses en het aantal deelnemers voor elke groep in de **dubbelblinde** en de **open-label** periode worden hieronder vermeld.



Wat waren de onderzoeksresultaten toen het onderzoek werd beëindigd?

Na afloop van het onderzoek heeft Biogen de gegevens bekeken en een rapport met de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van dat rapport. Hieronder staat een algemene samenvatting van de belangrijkste resultaten en de belangrijkste vraag die de onderzoekers tijdens dit onderzoek hebben gesteld.

Er waren andere vragen die de onderzoekers tijdens dit onderzoek stelden. Deze resultaten zijn echter niet in deze samenvatting opgenomen. 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 een BIIB033-behandeling in vergelijking met een placebobehandeling?

Om deze vraag te beantwoorden deden de onderzoeksartsen aan het begin van het onderzoek bij elke deelnemer 4 tests om hun invaliditeit te meten. De onderzoeksartsen herhaalden deze tests vervolgens om de 12 weken en registreerden de resultaten.

De 4 tests bestonden uit:

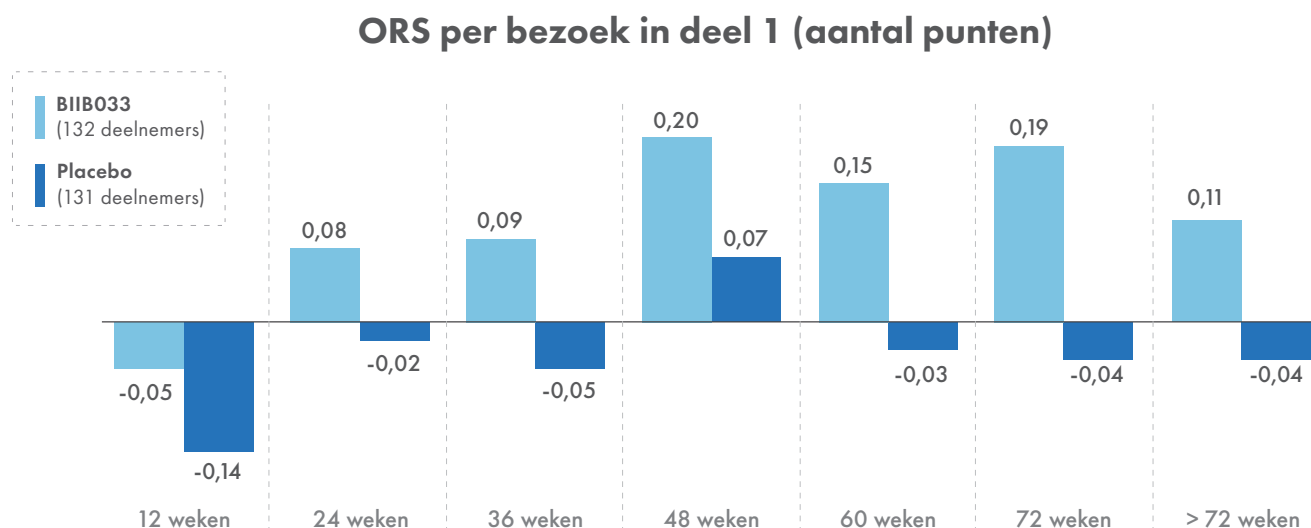
- **Expanded Disability Status Scale**, waarmee de totale hoeveelheid invaliditeit werd gemeten die de deelnemers ondervonden.
- **Timed 25-Foot Walk**, waarmee werd gemeten hoe snel de deelnemers 8 meter konden wandelen.
- **9-hole Peg Test, dominante hand**, waarmee de controle van de deelnemers over hun dominante hand werd gemeten. De dominante hand is de hand die wordt gebruikt voor 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 'niet-voorkeurs'-hand.

De onderzoekers gebruikten deze tests om elke deelnemer een **algemene respons score** te geven, ook wel bekend als de **ORS**.

- Als de score van een deelnemer bij een test in het onderzoek verbeterde, werd deze score als +1 genoteerd.
- Als de score van een deelnemer bij een test in het onderzoek verslechterde, werd deze score als -1 genoteerd.

Vervolgens telden de onderzoekers de resultaten van alle 4 de tests bij elkaar op om de ORS van elke deelnemer te verkrijgen. Dit omvatte het aantal punten dat elke deelnemer bij de 4 tests kreeg. Als gevolg daarvan varieerde de **ORS van +4 tot -4**.

In de onderstaande grafiek staat de ORS voor elke groep op basis van de bezoeken van de deelnemers in deel 1. Een negatief getal betekent een algehele verslechtering van de tests. Een positief getal betekent een algehele verbetering van de tests.



De onderzoekers concludeerden dat er over het algemeen geen verschil was in de invaliditeit van de deelnemers tussen de groepen met BIIB033 en placebo. Biogen concludeerde dat BIIB033 de deelnemers niet hielp zoals ze verwacht hadden. Daarom besloot Biogen deel 2 vroegtijdig te beëindigen.

Welke medische problemen deden zich voor tijdens dit onderzoek?

Deze paragraaf is een samenvatting van de medische problemen die de deelnemers tijdens het onderzoek kregen. Er is veel onderzoek nodig om te weten of een medisch probleem, ook wel een **bijwerking** genoemd, wordt veroorzaakt door een onderzoeksmiddel. Een bijwerking wordt als **ernstig** beschouwd als deze leidt tot overlijden, levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt of zorg in het ziekenhuis vereist. Als nieuwe geneesmiddelen worden onderzocht, houden de onderzoekers alle bijwerkingen bij die de deelnemers krijgen tijdens het onderzoek. Niet iedereen krijgt dezelfde bijwerkingen en de bijwerkingen worden niet altijd veroorzaakt door het onderzoeksmiddel.

Eén doel van dit onderzoek was om meer te weten te komen over de mogelijke bijwerkingen van BIIB033.

Zijn er bijwerkingen opgetreden tijdens dit onderzoek?

De onderzoekers registreerden alle bijwerkingen die de deelnemers hadden in deel 1 en deel 2 van het onderzoek. In de onderstaande tabel staat een samenvatting van de bijwerkingen in deel 1. Het aantal deelnemers wordt tussen haakjes aangegeven.

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

Eén deelnemer is overleden tijdens deel 1 van dit onderzoek als gevolg van een ongeval met een motorvoertuig.

In de onderstaande tabel staat een samenvatting van de bijwerkingen in deel 2.

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

Welke bijwerkingen zijn het meest opgetreden tijdens het onderzoek?

Meest 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)
Terugval van MS	17% (23)	15% (20)
Hoofdpijn	14% (19)	18% (23)
Urinaryweginfectie	14% (18)	15% (19)
Vallen	13% (17)	9% (12)
Vermoeidheid	11% (14)	11% (14)

Meest voorkomende bijwerkingen in deel 2		
	Placebo naar BIIB033 (100 deelnemers)	BIIB033 (113 deelnemers)
Terugval van MS	12% (12)	12% (13)
Hoofdpijn	11% (11)	8% (9)
Urinaryweginfectie	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 opgetreden tijdens het onderzoek?

Deel 1

In deel 1 had 6% van de deelnemers **ernstige bijwerkingen**. Dit waren 15 van de 263 deelnemers. In de onderstaande tabel staan alle ernstige bijwerkingen die tijdens deel 1 zijn opgetreden.

Ernstige bijwerkingen in deel 1		
	BIIB033 (132 deelnemers)	Placebo (131 deelnemers)
Nierinfectie	minder dan 1% (1)	minder dan 1% (1)
Ophoping van geïnfecteerd vocht in het bekken	0	minder dan 1% (1)
Longontsteking	minder dan 1% (1)	0
Rectale kanker (rectaal adenocarcinoom)	0	minder dan 1% (1)
Alcoholprobleem	0	minder dan 1% (1)
Terugval van MS	0	minder dan 1% (1)
Verergering van MS door oververhitting	0	minder dan 1% (1)
Maagpijn door een samengedrukte slagader	minder dan 1% (1)	0
Vernauwing van de ruimte van de ruggengraat 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
Geboortefwijking	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
Verkeersongeval	minder dan 1% (1)	0

Deel 2

In deel 2 van het onderzoek had 5% van de deelnemers **ernstige bijwerkingen**. Dit waren 11 van de 213 deelnemers. In de onderstaande tabel staan alle ernstige bijwerkingen die tijdens deel 2 zijn opgetreden.

Ernstige bijwerkingen in deel 2		
	Placebo naar BIIB033 (100 deelnemers)	BIIB033 (113 deelnemers)
Ontsteking van de blindedarm (appendicitis)	1% (1)	0
Urineweginfectie	1% (1)	0
Infectie door 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)
Klinische depressie	0	minder dan 1% (1)
Een geboortefwijking in het ruggenmerg	1% (1)	0
Zwangerschapsverlies	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 in beide groepen gelijk. Er zijn geen nieuwe bijwerkingen waargenomen tijdens dit onderzoek.

Waar kan ik meer te weten komen over het onderzoek?

Meer informatie over het onderzoek vindt u online op www.clinicaltrials.gov. Typ op de website NCT03222973 in het zoekveld en klik op **Search (Zoeken)**.

U kunt online ook meer informatie vinden op [Clinical Trials Register](http://ClinicalTrialsRegister). Klik op de website op **Home & Search** (Home en Zoeken), typ **2017-001224-22** in het zoekveld en klik op **Search (Zoeken)**.

Als u vragen heeft over BIIB033 of de resultaten van dit onderzoek, kunt u met uw arts of de medewerkers in het onderzoekscentrum praten.

Officiële titel van het onderzoek: Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met optionele open-label verlenging bij deelnemers met recidiverende multiple sclerose ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van BIIB033 als aanvullende therapie bij ontstekingsremmende ziektemodificerende therapieën

De hier gepresenteerde resultaten zijn de resultaten van één onderzoek. Verander niets aan uw behandeling op basis van deze resultaten zonder eerst te overleggen met uw arts.

Amerikaanse database voor klinisch onderzoek

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

Europese database voor klinisch onderzoek

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

Hartelijk dank.



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