

RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Studio volto a scoprire in che misura BII033 (opicinumab) funziona come terapia aggiuntiva e ottenere maggiori informazioni sulla sua sicurezza in persone affette da forme recidivanti di sclerosi multipla

- ♦ Farmaco studiato: BII033
- ♦ Protocollo n.: 215MS202
- ♦ Date dello studio:
 - Inizio: 14 novembre 2017
 - Fine: 21 ottobre 2020

Grazie!

Ringraziamo i partecipanti che hanno preso parte allo studio sperimentale su BIIB033. Tutti i partecipanti hanno aiutato i ricercatori ad approfondire le conoscenze sull'uso di BIIB033 per aiutare le persone con forme recidivanti di sclerosi multipla. Biogen ha sponsorizzato questo studio e ne ha esaminato i risultati una volta terminato. Biogen ritiene che sia importante condividere i risultati con i partecipanti e il pubblico.

Ci auguriamo che ciò aiuti i partecipanti a comprendere e a sentirsi orgogliosi del loro importante ruolo nella ricerca medica. In caso di domande, rivolgersi al medico o al personale del centro dello studio.

Questo studio non ha prodotto i risultati previsti dai ricercatori. Lo studio è stato concluso anticipatamente e Biogen ha deciso di interrompere l'ulteriore lavoro su BIIB033. Tale decisione non è dipesa da problemi relativi alla sicurezza. Biogen mantiene il suo impegno nella ricerca finalizzata a trovare nuovi modi per trattare la sclerosi multipla e aiutare a riparare i nervi danneggiati.

Qual era l'obiettivo di questo studio?

I ricercatori desideravano acquisire informazioni sull'uso di BIIB033 in persone che presentano alcuni tipi di sclerosi multipla. **La sclerosi multipla viene indicata anche con l'acronimo SM.** Nella SM, il sistema immunitario attacca i nervi nel cervello e nel midollo spinale. Ciò provoca danni alla **mielina**, un rivestimento protettivo che copre i nervi. La mielina aiuta anche il cervello a inviare e ricevere informazioni. Il danno alla mielina rende difficile per il cervello svolgere le proprie funzioni e inviare messaggi in tutto il corpo.

La SM è una malattia progressiva, il che significa che peggiora lentamente nel tempo. Ciò implica che anche la disabilità dei pazienti aumenta nel tempo. Una **disabilità** è una condizione in cui i pazienti trovano più difficile svolgere determinate attività e interagire con il mondo che li circonda.

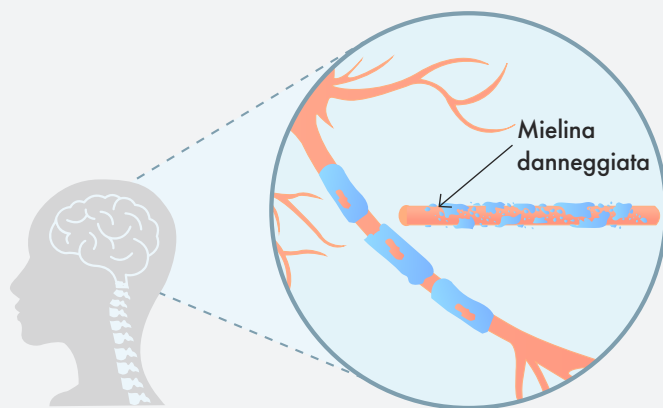
I sintomi della SM includono stanchezza, intorpidimento e formicolio, debolezza muscolare, nonché problemi di vista e nel camminare, pensare e andare in bagno. Nelle persone affette da **SM recidivante-remittente**, indicata come **SMRR**, questi sintomi possono durare alcune ore o giorni; quindi, scompaiono solo per ripresentarsi in un secondo momento. Quando i sintomi scompaiono si parla di **remissione**. La ricomparsa di vari sintomi della SM è detta **recidiva**. Nelle persone affette da SMRR la disabilità può peggiorare nel tempo ad ogni recidiva. Alla fine la SMRR può diventare una **SM secondariamente progressiva**, indicata come **SMSP**. Per le persone affette da SMSP, i sintomi della SM peggiorano costantemente nel tempo.

Gli attuali trattamenti per la SM includono farmaci che impediscono al sistema immunitario di attaccare i nervi

con la stessa frequenza. Tuttavia, questi trattamenti non curano la SM né riparano i nervi danneggiati. In questo studio i ricercatori erano interessati a un farmaco dello studio chiamato **BIIB033**, noto anche come **opicinumab**. Si riteneva che questo farmaco dello studio agisse bloccando LINGO-1, una proteina presente nei nervi che può prevenire la formazione della mielina. Il blocco di LINGO-1 può contribuire a produrre mielina e riparare i nervi danneggiati dalla SM.

In questo studio i ricercatori desideravano acquisire informazioni sull'uso di BIIB033 come terapia aggiuntiva nelle persone affette da SM. Una terapia aggiuntiva è un farmaco che i pazienti assumono in aggiunta ad altri trattamenti per una malattia. Questo studio ha incluso persone affette da SMRR e SMSP che stavano già assumendo altri trattamenti.

I ricercatori desideravano sapere se BIIB033 potesse avere un effetto sulla disabilità al basale dei partecipanti. Per disabilità al basale si intende quell'insieme di sintomi che sono sempre presenti.



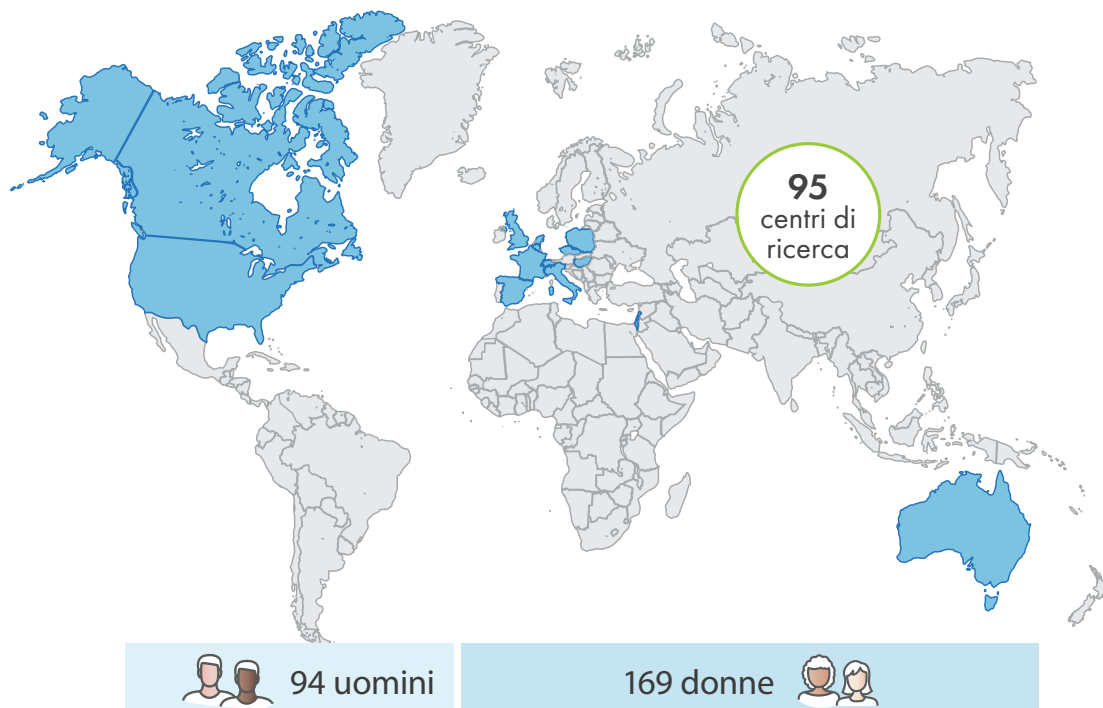
Le domande principali a cui i ricercatori hanno voluto rispondere erano:

- La disabilità dei partecipanti è cambiata nell'arco di 72 settimane a causa del trattamento con BIIB033 rispetto al trattamento con placebo?
- Quali problemi medici hanno manifestato i partecipanti?

Chi ha partecipato allo studio?

Lo studio ha incluso **263 partecipanti** presso **95 centri di ricerca** in tutto il mondo. Si trattava di **94 uomini** e **169 donne**. Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra **18 e 58 anni**.

Lo studio si è svolto in **Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Israele, Italia, Paesi Bassi, Polonia, Repubblica Ceca, Spagna, Svizzera, Regno Unito, Stati Uniti e Ungheria**.



I partecipanti **potevano prendere parte** a questo studio se:



Erano affetti da SMRR o SMSP



Stavano assumendo una dose stabile del loro abituale farmaco per la SM

Per ulteriori informazioni su chi ha potuto partecipare a questo studio, fare riferimento ai siti Web elencati nell'[ultima pagina della presente sintesi](#).

Che cosa è accaduto durante lo studio?

Questo studio prevedeva **2 parti**: Parte 1 e Parte 2. Lo studio è iniziato a **novembre 2017** e si è concluso anticipatamente il **21 ottobre 2020**. Dopo aver esaminato i risultati della Parte 1 dello studio, Biogen ha appreso che BIIB033 non stava aiutando i partecipanti come previsto. Di conseguenza, Biogen ha deciso di porre fine anticipatamente alla Parte 2. Lo studio non è stato interrotto anticipatamente per problemi di sicurezza. Al termine dello studio Biogen ha redatto una relazione sui risultati. Il presente è un riepilogo di tale relazione.

Si trattava di uno **studio di Fase 2**. Per Fase 2 si intende che un trattamento viene valutato in un numero relativamente esiguo di partecipanti:

- La **Parte 1** era **randomizzata e in doppio cieco**. Per randomizzata si intende che un programma informatico ha scelto in modo casuale il trattamento per ciascun partecipante. Per doppio cieco si intende che nessuno dei partecipanti, dei medici o altro personale dello studio sapeva se ciascun partecipante stava ricevendo BIIB033 o un placebo. La durata prevista della Parte 1 era 72 settimane.
- La **Parte 2** era **in aperto**. Ciò significa che i partecipanti, il personale dello studio e i ricercatori sapevano quale trattamento stesse ricevendo ogni partecipante. Nella Parte 2 i partecipanti hanno ricevuto BIIB033. La durata prevista della Parte 2 era 96 settimane.



Un placebo ha lo stesso aspetto del farmaco dello studio, ma non contiene alcun farmaco reale. L'uso di un placebo aiuta i ricercatori a capire se il farmaco dello studio funziona.

I partecipanti hanno ricevuto BIIB033 o il placebo attraverso un ago inserito in una vena. Questa procedura è nota anche come **infusione**. La dose di BIIB033 veniva misurata in milligrammi, un'unità di misura espressa anche come mg. In entrambe le parti dello studio i partecipanti hanno ricevuto 750 mg di BIIB033 ogni 4 settimane.

Come è stato condotto lo studio?

All'inizio dello studio i partecipanti:

- hanno risposto a domande sulla loro anamnesi;
- sono stati sottoposti a esami obiettivi;
- hanno fornito campioni di sangue e urine;
- sono stati sottoposti a una verifica della loro malattia utilizzando vari esami e metodologie.

Parte 1

Durante la Parte 1 i partecipanti sono stati randomizzati a 1 dei 2 gruppi in egual misura. I partecipanti hanno ricevuto BIIB033 o il placebo per 72 settimane, purché non avessero abbandonato lo studio anticipatamente. Per tutta la durata dello studio, i partecipanti hanno inoltre continuato ad assumere i loro farmaci abituali per la SM.

Durante lo studio i medici dello studio:

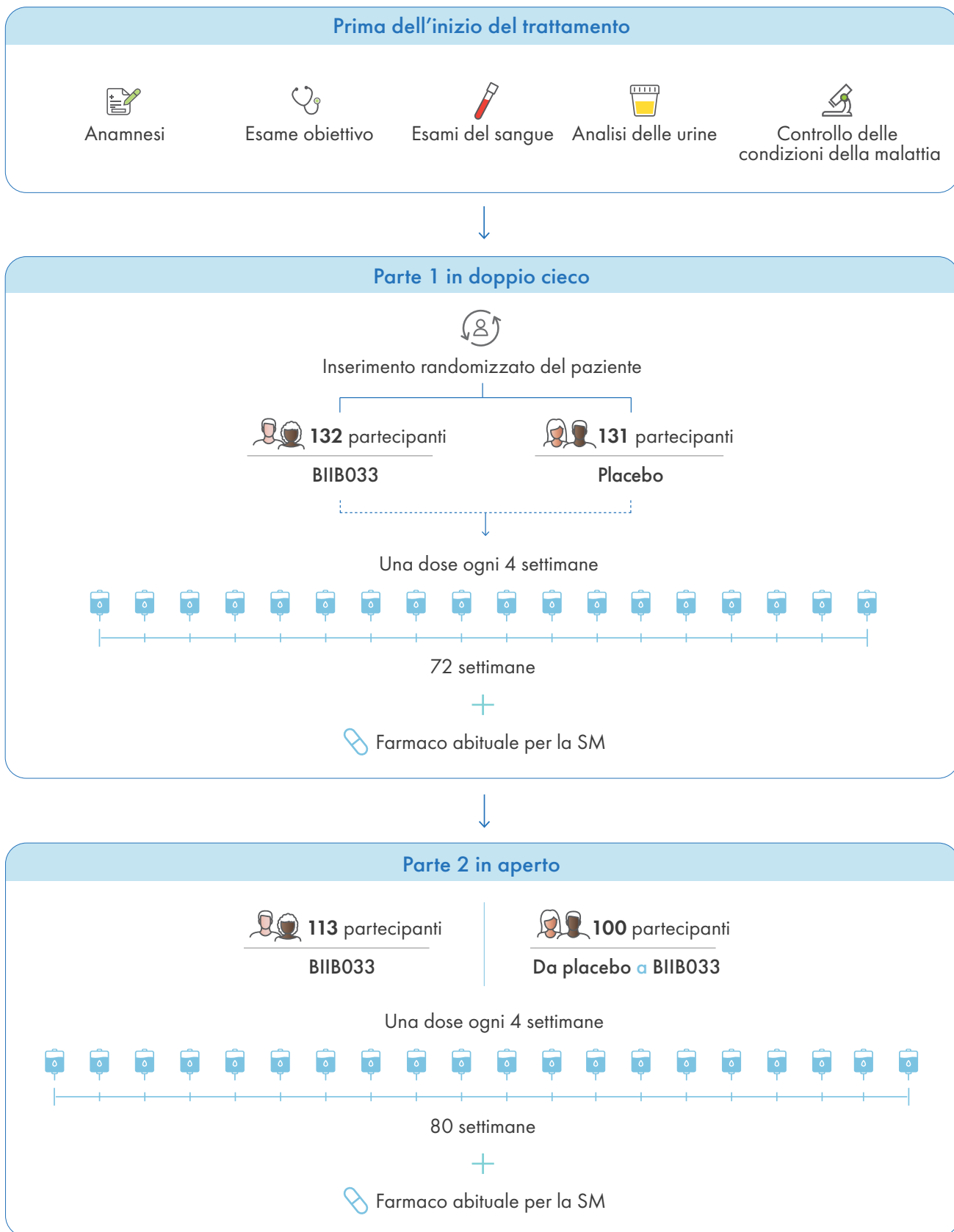
- hanno chiesto ai partecipanti informazioni su eventuali problemi medici che stavano manifestando;
- hanno controllato l'eventuale presenza di cambiamenti nel loro livello di disabilità dovuta alla SM.

Parte 2

La Parte 2 era programmata come periodo di trattamento più lungo. Questo periodo di trattamento più lungo è anche indicato come parte di **estensione a lungo termine** dello studio. Lo scopo era sottoporre a osservazione i partecipanti che ricevevano BIIB033 come terapia aggiuntiva. L'obiettivo principale di questa parte dello studio era controllare se i partecipanti avrebbero manifestato problemi medici o cambiamenti nella loro disabilità dopo aver ricevuto BIIB033 per un periodo di tempo più lungo.

Dei 263 partecipanti della Parte 1, 100 partecipanti del gruppo placebo e 113 partecipanti del gruppo BIIB033 hanno scelto di accedere alla Parte 2. Tutti i partecipanti hanno ricevuto l'infusione di BIIB033 una volta ogni 4 settimane fino all'interruzione dello studio. I ricercatori hanno documentato eventuali problemi medici manifestati dai partecipanti. I partecipanti hanno ricevuto BIIB033 per un massimo di circa 80 settimane.

Di seguito sono riportate le dosi e il numero di partecipanti per ciascun gruppo nei periodi **in doppio cieco** e **in aperto**.



Quali sono stati i risultati dello studio al termine dello stesso?

Al termine dello studio Biogen ha esaminato i dati e ha redatto una relazione sui risultati. Il presente è un riepilogo di tale relazione. Di seguito è riportato un riepilogo generale dei risultati principali e delle domande chiave poste dai ricercatori durante lo studio.

Vi sono state altre domande che i ricercatori si sono posti durante questo studio. Tuttavia, questi risultati non sono inclusi nel presente riepilogo. Per ulteriori informazioni, consultare i siti Web alla [fine di questo riepilogo](#).

La disabilità dei partecipanti è cambiata nell'arco di 72 settimane a causa del trattamento con BII033 rispetto al trattamento con placebo?

Per rispondere a questa domanda, i medici dello studio hanno sottoposto ciascun partecipante a 4 test all'inizio dello studio per misurare la loro disabilità. I medici dello studio hanno quindi ripetuto questi test ogni 12 settimane e hanno registrato i risultati.

I 4 test erano:

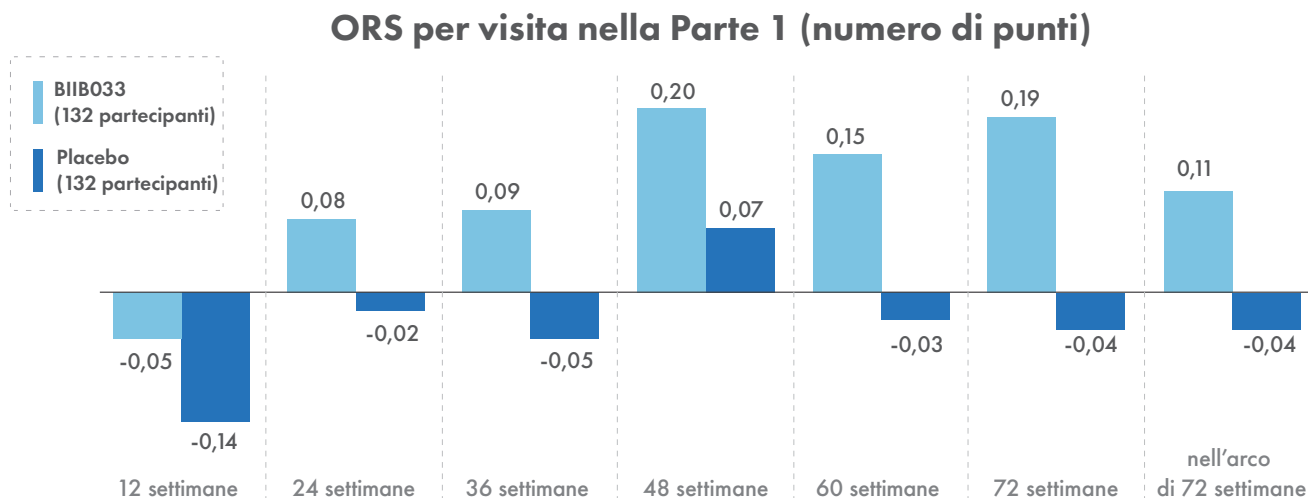
- **Scala estesa dello stato di disabilità**, che ha misurato l'entità complessiva della disabilità che i partecipanti manifestavano.
- **Camminata cronometrata di 25 piedi**, che ha misurato la velocità con cui i partecipanti camminavano su una distanza di 25 piedi (circa 7,6 metri).
- **Test dei 9 pioli con mano dominante**, che ha misurato il livello di controllo della mano dominante dei partecipanti. La mano dominante è la mano che viene utilizzata durante le attività quotidiane, come scrivere e lavarsi i denti, o afferrare una palla.
- **Test dei 9 pioli con mano non dominante**, che ha misurato il livello di controllo della mano non dominante dei partecipanti. La mano non dominante è la mano "meno preferita".

I ricercatori hanno utilizzato questi test per assegnare a ciascun partecipante un **punteggio di risposta complessivo** (Overall Response Score, **ORS**).

- Se il punteggio di un partecipante fosse migliorato in un test dello studio, sarebbe stato valutato come +1.
- Se il punteggio di un partecipante fosse peggiorato in un test dello studio, sarebbe stato valutato come -1.

I ricercatori hanno quindi sommato i risultati di tutti e 4 i test per ottenere l'ORS di ciascun partecipante. Esso includeva il numero di punti ottenuti da ciascun partecipante nei 4 test. Di conseguenza, l'ORS variava da +4 a -4.

Il diagramma seguente mostra l'ORS per ciascun gruppo in base alla visita di ogni partecipante nella Parte 1. Un numero negativo indica un peggioramento complessivo nei test. Un numero positivo indica un miglioramento complessivo nei test.



In generale i ricercatori hanno scoperto che non vi era alcuna differenza nella disabilità dei partecipanti tra i gruppi BIIB033 e placebo. Biogen ha appreso che BIIB033 non stava aiutando i partecipanti come previsto. Di conseguenza, Biogen ha deciso di porre fine anticipatamente alla Parte 2.

Quali problemi medici si sono verificati durante lo studio?

Questa sezione è una sintesi dei problemi medici che i partecipanti hanno manifestato durante lo studio. Sono necessarie molte ricerche per sapere se un problema medico, detto anche **evento avverso**, sia causato da un farmaco dello studio. Un evento avverso è considerato **serio** quando causa il decesso, è potenzialmente letale, causa problemi duraturi o richiede cure ospedaliere. Quando vengono studiati nuovi farmaci, i ricercatori documentano tutti gli eventi avversi che i partecipanti manifestano durante lo studio. Non tutte le persone manifestano gli stessi eventi avversi, i quali potrebbero essere correlati o meno al farmaco dello studio.

Un obiettivo di questo studio era acquisire maggiori informazioni sui potenziali eventi avversi di BIIB033.

Si sono verificati eventi avversi durante questo studio?

I ricercatori hanno registrato tutti gli eventi avversi che i partecipanti hanno manifestato nella Parte 1 e nella Parte 2 dello studio. La tabella seguente mostra una sintesi degli eventi avversi nella Parte 1. Il numero di partecipanti è indicato tra parentesi.

Sintesi degli eventi avversi nella Parte 1		
	BIIB033 (132 partecipanti)	Placebo (131 partecipanti)
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi?	86% (113)	85% (111)
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi seri?	7% (9)	5% (6)
Quanti partecipanti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi?	meno dell'1% (1)	2% (3)
Quanti partecipanti sono deceduti a causa di eventi?	meno dell'1% (1)	0

Un partecipante è deceduto durante la Parte 1 di questo studio a causa di un incidente automobilistico.

La tabella seguente mostra una sintesi degli eventi avversi nella Parte 2.

Sintesi degli eventi avversi nella Parte 2		
	Da placebo a BIIB033 (100 partecipanti)	BIIB033 (113 partecipanti)
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi?	71% (71)	67% (76)
Quanti partecipanti hanno manifestato eventi avversi seri?	9% (9)	2% (2)
Quanti partecipanti hanno interrotto il trattamento a causa di eventi avversi?	2% (2)	0
Quanti partecipanti sono deceduti a causa di eventi?	0	0

Quali eventi avversi si sono verificati più comunemente durante lo studio?

Eventi avversi più comuni nella Parte 1		
	BIIB033 (132 partecipanti)	Placebo (131 partecipanti)
Raffreddore comune	20% (26)	23% (30)
Infezione delle vie aeree superiori	23% (31)	15% (20)
Recidiva della SM	17% (23)	15% (20)
Mal di testa	14% (19)	18% (23)
Infezione del tratto urinario	14% (18)	15% (19)
Cadute	13% (17)	9% (12)
Stanchezza	11% (14)	11% (14)

Eventi avversi più comuni nella Parte 2		
	Da placebo a BIIB033 (100 partecipanti)	BIIB033 (113 partecipanti)
Recidiva della SM	12% (12)	12% (13)
Mal di testa	11% (11)	8% (9)
Infezione del tratto urinario	6% (6)	9% (10)
Infezione delle vie aeree superiori	5% (5)	8% (9)
Cadute	4% (4)	7% (8)
Raffreddore comune	4% (4)	6% (7)

Quali eventi avversi seri si sono verificati durante lo studio?

Parte 1

Nella Parte 1, il 6% dei partecipanti ha manifestato **eventi avversi seri**. Si trattava di 15 partecipanti su 263. La tabella seguente mostra tutti gli eventi avversi seri che si sono verificati durante la Parte 1.

Eventi avversi seri nella Parte 1		
	BIIB033 (132 partecipanti)	Placebo (131 partecipanti)
Infezione renale	meno dell'1% (1)	meno dell'1% (1)
Accumulo di liquido infetto nella zona pelvica	0	meno dell'1% (1)
Polmonite	meno dell'1% (1)	0
Carcinoma rettale (adenocarcinoma rettale)	0	meno dell'1% (1)
Disturbo da uso di alcol	0	meno dell'1% (1)
Recidiva della SM	0	meno dell'1% (1)
Peggioramento della SM dovuto a sensibilità al calore	0	meno dell'1% (1)
Mal di stomaco a causa della compressione di un'arteria	meno dell'1% (1)	0
Restringimento dello spazio della colonna vertebrale nel collo	0	meno dell'1% (1)
Ispessimento del tessuto nell'utero	meno dell'1% (1)	0
Crescita di tessuto uterino al di fuori dell'utero	meno dell'1% (1)	0
Difetto alla nascita	meno dell'1% (1)	0
Dolore toracico	meno dell'1% (1)	0
Frattura della caviglia	meno dell'1% (1)	0
Cadute	meno dell'1% (1)	0
Incidente stradale	meno dell'1% (1)	0

Parte 2

Nella Parte 2 dello studio, il 5% dei partecipanti ha manifestato **eventi avversi seri**. Si trattava di 11 partecipanti su 213. La tabella seguente mostra tutti gli eventi avversi seri che si sono verificati durante la Parte 2.

Eventi avversi seri nella Parte 2		
	Da placebo a BIIB033 (100 partecipanti)	BIIB033 (113 partecipanti)
Infiammazione dell'appendice (appendicite)	1% (1)	0
Infezione del tratto urinario	1% (1)	0
Infezione diffusa in tutto il corpo	1% (1)	0
Tumore del sangue e del midollo osseo	1% (1)	0
Carcinoma polmonare	1% (1)	0
Tumore nella ghiandola paratiroidea	0	meno dell'1% (1)
Depressione maggiore	0	meno dell'1% (1)
Un tipo di difetto alla nascita nel midollo spinale	1% (1)	0
Aborto spontaneo	1% (1)	0
Cadute	1% (1)	0
Frattura ossea (femore)	1% (1)	0
Rottura del tessuto che collega un osso all'altro	1% (1)	0

Il numero di partecipanti con eventi avversi era simile in entrambi i gruppi. Durante questo studio non sono stati osservati nuovi eventi avversi.

Dove posso ottenere maggiori informazioni sullo studio?

Ulteriori informazioni sullo studio sono reperibili online alla pagina www.clinicaltrials.gov. Una volta sul sito, digitare NCT03222973 nella casella di ricerca e fare clic su **Search (Trova)**.

Ulteriori informazioni sono disponibili online anche sul [Registro delle sperimentazioni cliniche](#). Una volta sul sito, fare clic su **Home & Search**, quindi digitare 2017-001224-22 nella casella di ricerca e fare clic su **Search**.

In caso di domande su BIIB033 o sui risultati di questo studio, rivolgersi al medico o al personale del centro di ricerca dello studio.

Titolo ufficiale dello studio: Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo con estensione in aperto facoltativa in soggetti affetti da sclerosi multipla recidivante per valutare l'efficacia e la sicurezza di BIIB033 come terapia aggiuntiva alle terapie antinfiammatorie modificanti la malattia

I risultati qui presentati riguardano un singolo studio. Non apportare modifiche alla propria terapia in base a questi risultati senza aver prima consultato il medico.

Banca dati degli studi clinici negli Stati Uniti

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

Registro europeo delle sperimentazioni cliniche

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

Grazie.



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