

RISULTATI DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

Uno studio per comprendere
l'efficacia di BIIB033
(opicinumab) come terapia
aggiuntiva e per ottenere
maggiori informazioni sulla sua
sicurezza nelle persone con forme
recidivanti di sclerosi multipla

- ♦ Farmaco studiato: BIIB033
- ♦ N. di protocollo: 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 contribuito affinché i ricercatori potessero 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 al termine. Biogen ritiene importante condividere i risultati con i partecipanti e con il pubblico.

Ci auguriamo che questo aiuti i partecipanti a capire il loro importante ruolo nella ricerca medica e sentirsene orgogliosi. In caso di domande, la preghiamo di rivolgersi al medico o al personale del centro dello studio.

Questo studio non ha prodotto i risultati attesi dai ricercatori. Lo studio è stato concluso in anticipo e Biogen ha deciso di interrompere la ricerca su BIIB033. Questa decisione non è stata motivata da problemi di sicurezza. Biogen continua a dedicarsi alla ricerca di nuovi modi per trattare la sclerosi multipla e concorrere alla riparazione dei nervi danneggiati.

Qual era l'obiettivo di questo studio?

Scopo dei ricercatori era approfondire le conoscenze sull'uso di BIIB033 in persone affette da certe forme di sclerosi multipla. **La sclerosi multipla è nota anche come SM.** Nella SM, il sistema immunitario attacca i nervi del cervello e del midollo spinale. Questo provoca dei danni alla **mielina**, un rivestimento protettivo dei nervi. La mielina contribuisce anche all'invio e alla ricezione di informazioni da parte del cervello. Il danno alla mielina si ripercuote sulla funzionalità cerebrale e sulla capacità, da parte del cervello, di inviare messaggi all'intero corpo.

La SM è una malattia progressiva, cioè peggiora lentamente nel tempo. Ciò significa, di conseguenza, che il grado di disabilità dei pazienti aumenta nel tempo. Per **disabilità** si intende una condizione in cui i pazienti hanno più difficoltà a svolgere determinate attività e a interagire con il mondo circostante.

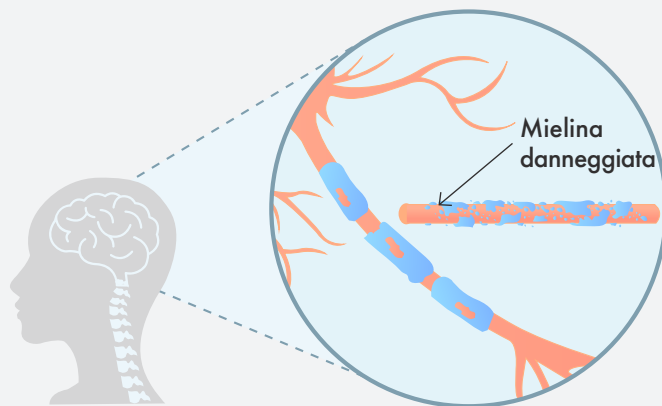
Tra i sintomi della SM vi sono stanchezza, intorpidimento e formicolio, debolezza muscolare, oltre che problemi di vista, di deambulazione, di pensiero e nell'uso del bagno. Nelle persone affette da **SM recidivante-remittente**, nota anche come **SMRR**, questi sintomi possono durare poche ore o giorni, per poi scomparire e ripresentarsi in seguito. Quando i sintomi spariscono, la malattia è detta **remittente**. L'insorgere di sintomi diversi di SM è definito come **una recidiva**. Per le persone affette da SMRR la disabilità può peggiorare nel tempo a ogni recidiva della malattia. Con il tempo, la SMRR può diventare **una SM secondaria progressiva**, nota anche come **SMSP**. Nelle persone affette da SMSP i sintomi della SM peggiorano costantemente nel tempo.

Tra gli attuali trattamenti della SM vi sono dei medicinali 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 chiamato **BIIB033**, noto anche come **opicinumab**. Si è ritenuto che il farmaco in studio agisca bloccando una proteina denominata LINGO-1, che si trova nei nervi e che può impedire la formazione della mielina. Il blocco della proteina LINGO-1 potrebbe favorire la sintesi della mielina e la conseguente riparazione dei nervi danneggiati dalla SM.

In questo studio, i ricercatori si proponevano di approfondire le conoscenze sull'uso di BIIB033 come terapia aggiuntiva in persone affette da SM. Per terapia aggiuntiva si intende un farmaco che i pazienti assumono in aggiunta ad altri trattamenti per una patologia. Questo studio ha coinvolto persone affette da SMRR e SMSP che stavano già seguendo altri trattamenti.

Scopo dei ricercatori era scoprire se BIIB033 potesse avere un effetto sull'entità della disabilità dei partecipanti rilevata al basale. La disabilità al basale si riferisce ai sintomi sempre presenti.



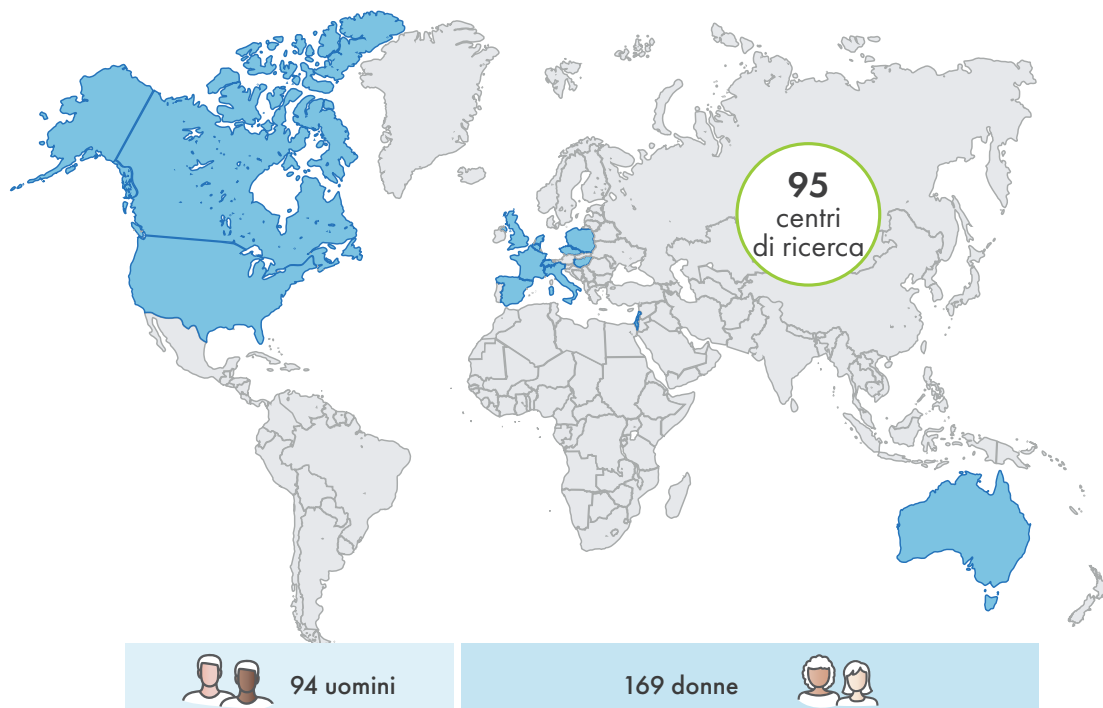
Le domande principali a cui i ricercatori volevano rispondere erano:

- L'entità della disabilità dei partecipanti è cambiata nel corso di 72 settimane grazie al trattamento con BIIB033 rispetto al placebo?
- Quali problemi medici hanno riscontrato i partecipanti?

Chi ha partecipato a questo studio?

Allo studio hanno partecipato **263 persone** in **95 centri di ricerca** in tutto il mondo. Hanno partecipato **94 uomini** e **169 donne**. Tutti i partecipanti avevano un'età compresa tra **18 e 58 anni**.

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



I partecipanti hanno potuto **prendere parte** a questo studio perché:



Erano affetti da SMRR o SMSP



Stavano assumendo una dose stabile dei loro normali medicinali per la SM

Per ulteriori informazioni su chi poteva partecipare a questo studio, consultare i siti web elencati nell'[ultima pagina di questo riepilogo](#).

Cosa è accaduto durante questo studio?

Questo studio si componeva di **2 parti**: Parte 1 e Parte 2. Lo studio ha avuto inizio a **novembre 2017** ed è terminato, anticipatamente rispetto a quanto previsto, il **21 ottobre 2020**. Dopo aver esaminato i risultati della Parte 1 dello studio, Biogen ha dedotto che BIIB033 non stava aiutando i partecipanti come previsto. Di conseguenza, ha deciso di terminare anticipatamente la Parte 2. La conclusione anticipata dello studio non è dipesa da problemi di sicurezza. Al termine dello studio, Biogen ha stilato una relazione sui risultati. Questo documento ne è un riepilogo.

È stato condotto uno **studio di fase 2**. Fase 2 significa che un trattamento viene testato in un numero relativamente piccolo di partecipanti:

- La **Parte 1** era **randomizzata e in doppio cieco**. Randomizzato significa che un programma informatico ha stabilito in modo casuale il trattamento per ogni partecipante. Doppio cieco significa che nessuno dei partecipanti, dei medici o altro personale dello studio sapeva se un partecipante stesse ricevendo BIIB033 o un placebo. La Parte 1 è stata pianificata per una durata di 72 settimane.
- La **Parte 2** era **in aperto**. Ciò significa che i partecipanti, il personale dello studio e i ricercatori sapevano quale trattamento stava ricevendo ciascun partecipante. I partecipanti alla Parte 2 hanno ricevuto BIIB033. La Parte 2 è stata pianificata per una durata di 96 settimane.



Un **placebo** assomiglia al farmaco in studio ma non contiene alcun principio attivo. L'uso di un placebo aiuta i ricercatori a capire se il farmaco in studio ha effetto.

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

In che modo si è svolto lo studio?

All'inizio dello studio, i partecipanti:

- hanno risposto a domande sulla loro anamnesi
- sono stati sottoposti a esami obiettivi
- hanno fornito campioni ematici e urinari
- sono stati sottoposti a un controllo della loro malattia attraverso vari test e metodi

Parte 1

Durante la Parte 1 i partecipanti sono stati assegnati in modo casuale e in egual numero a uno di 2 gruppi. I partecipanti hanno ricevuto BIIB033 o il placebo per 72 settimane, a meno che non abbiano abbandonato lo studio in anticipo. Per tutta la durata dello studio i partecipanti hanno continuato ad assumere i loro normali medicinali per la SM.

Durante lo studio i medici dello studio:

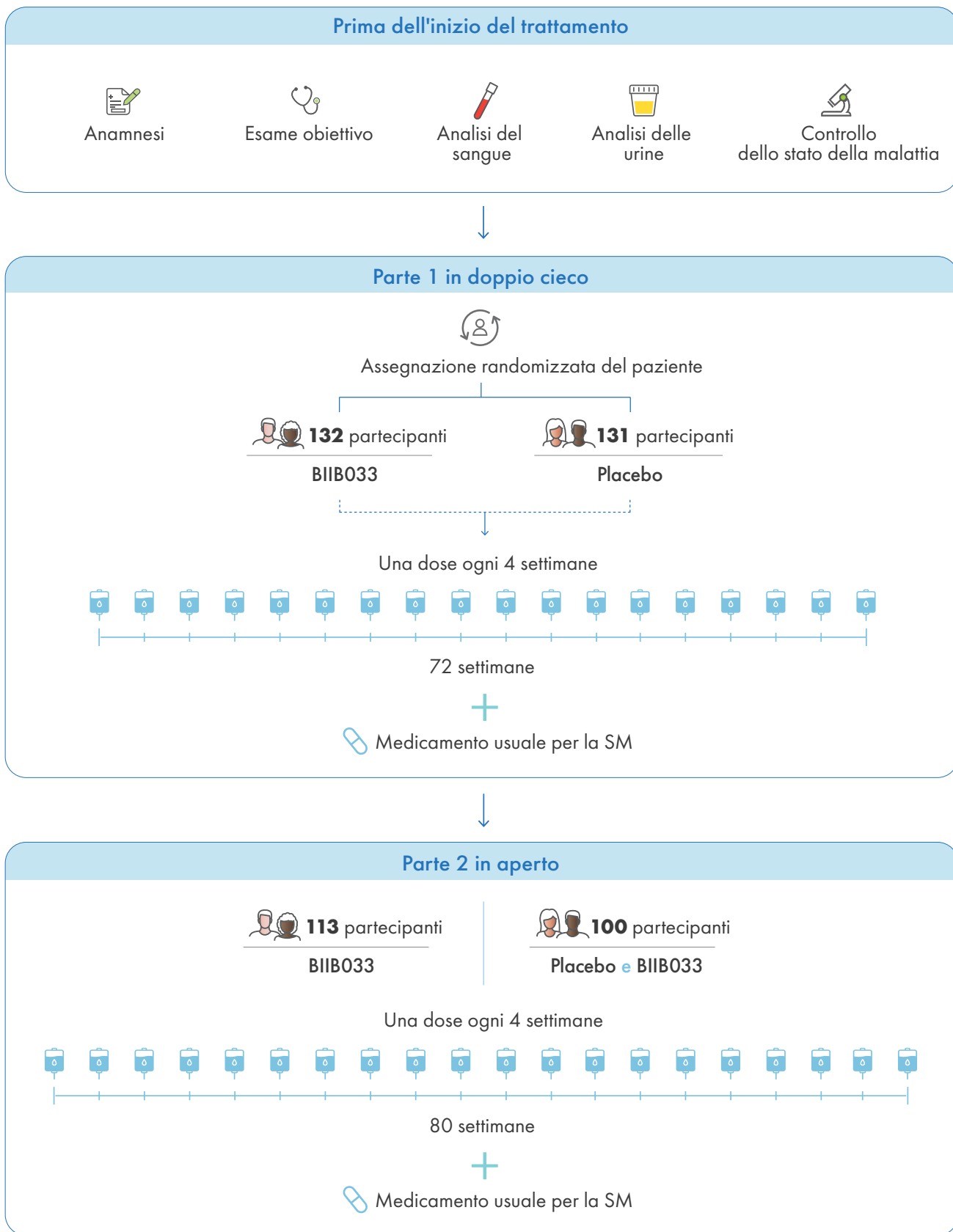
- hanno chiesto ai partecipanti di riferire sugli eventuali problemi medici riscontrati
- hanno verificato se l'entità della loro disabilità dovuta alla SM variasse

Parte 2

La Parte 2 è stata pianificata su un periodo di trattamento più lungo. Il periodo di trattamento più lungo è chiamata **parte di estensione a lungo termine** dello studio. Lo scopo era quello di osservare i partecipanti durante l'assunzione di BIIB033 come terapia aggiuntiva. L'obiettivo principale di questa parte dello studio era verificare se i partecipanti manifestassero problemi medici o variazioni nell'entità della loro disabilità dopo aver ricevuto BIIB033 per un periodo di tempo più lungo.

Dei 263 partecipanti alla Parte 1 dello studio, 100 del gruppo placebo e 113 del gruppo BIIB033 hanno scelto di prendere parte anche 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 registrato gli 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 suo termine?

Al termine dello studio, Biogen ha esaminato i dati e stilato una relazione sui risultati. Questo documento ne è un riepilogo. Di seguito è riportato un riepilogo generale dei risultati principali e delle domande chiave che i ricercatori si sono posti durante lo studio.

Nel corso dello studio sono stati formulati altri quesiti. Tuttavia, i relativi risultati non sono riportati in questo riepilogo. Per ulteriori informazioni, visitare i siti web indicati alla [fine del presente riepilogo](#).

La disabilità dei partecipanti ha subito cambiamenti nel corso di 72 settimane grazie al trattamento con BIIB033 rispetto al placebo?

Per rispondere a questo quesito, all'inizio dello studio i medici dello studio hanno sottoposto ogni partecipante a 4 test per misurarne la disabilità. I medici dello studio hanno poi ripetuto questi test ogni 12 settimane e hanno registrato i risultati.

I 4 test erano:

- **Expanded Disability Status Scale**, che misurava l'entità complessiva della disabilità dei partecipanti.
- **Timed 25-Foot Walk**, che misurava la velocità con cui i partecipanti percorrevano 7,62 metri (25 piedi) camminando.
- **9-Hole Peg Test, dominant hand**, che misurava il controllo dei partecipanti sulla mano dominante. La mano dominante è quella che si utilizza durante le attività quotidiane, come scrivere, lavarsi i denti o anche afferrare una palla.
- **9-Hole Peg Test, non-dominant hand**, che misurava il controllo dei partecipanti sulla mano non dominante. La mano non dominante è la mano «meno preferita».

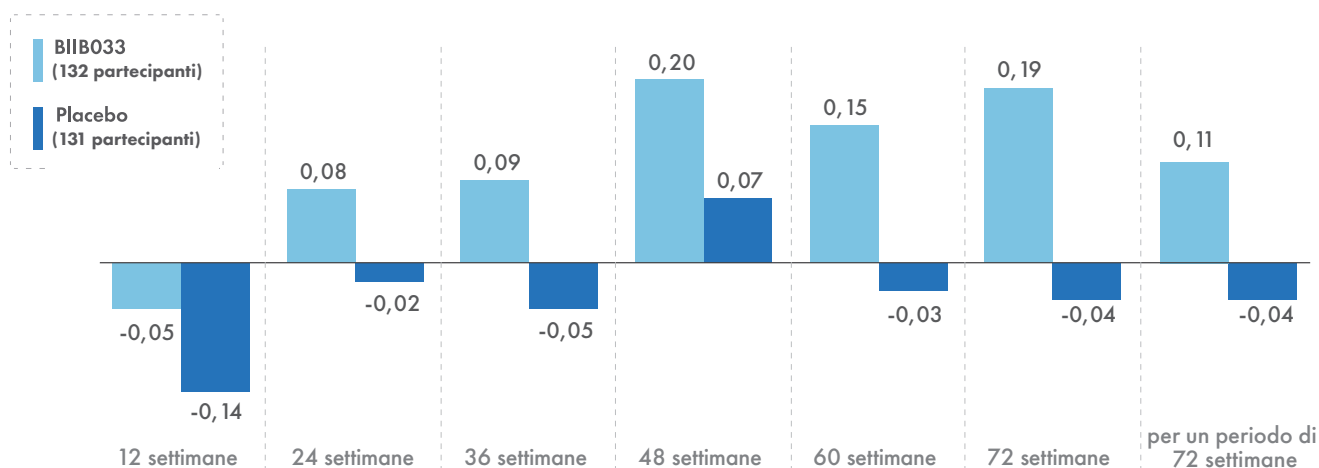
I ricercatori si sono serviti di questi test per attribuire a ciascun partecipante un **punteggio complessivo di risposta**, noto anche come **ORS** (overall response score).

- Se il punteggio di un partecipante migliorava in un test dello studio, gli veniva assegnato un punteggio di +1.
- Se il punteggio di un partecipante peggiorava in un test dello studio, gli veniva assegnato un punteggio di -1.

I ricercatori hanno poi sommato i risultati di tutti e 4 i test per ottenere l'ORS di ciascun partecipante. L'ORS consisteva nel numero di punti ottenuti da ciascun partecipante nei 4 test. Il risultato totale dell'ORS **poteva quindi variare da +4 a -4**.

Di seguito viene illustrato l'ORS per ciascun gruppo, calcolato in base alla visita effettuata su ciascun partecipante, nella Parte 1. Un numero negativo indica un peggioramento complessivo nei test. Un numero positivo indica un miglioramento complessivo nei test.

ORS per visita nella Parte 1 (numero di punti)



Complessivamente, i ricercatori hanno riscontrato che non vi erano differenze nel grado di disabilità dei partecipanti tra il gruppo BIIB033 e il gruppo placebo. Biogen ha quindi constatato che BIIB033 non stava aiutando i partecipanti come previsto. Di conseguenza, ha deciso di terminare anticipatamente la Parte 2.

Quali problemi medici si sono verificati durante lo studio?

Questa sezione consiste nel riepilogo dei problemi medici manifestati dai partecipanti durante lo studio. Per sapere se un problema medico, noto anche come **evento avverso**, sia causato o meno da un farmaco in studio, sono necessarie molte ricerche. Un evento avverso è considerato **grave** quando provoca il decesso del paziente, ne mette in pericolo la vita, causa problemi duraturi o richiede cure ospedaliere. Quando si studiano dei nuovi medicinali, i ricercatori tengono traccia di tutti gli eventi avversi che i partecipanti manifestano durante lo studio. Non tutti presentano gli stessi eventi avversi, che possono essere o meno correlati al farmaco in studio.

Uno degli obiettivi di questo studio era quello di conoscere meglio i potenziali eventi avversi di BIIB033.

Si sono verificati eventi avversi durante lo studio?

I ricercatori hanno registrato tutti gli eventi avversi dei partecipanti nella Parte 1 e nella Parte 2 dello studio. Nella tabella che segue è riportato il riepilogo degli eventi avversi riscontrati nella Parte 1. Il numero di partecipanti è indicato tra parentesi.

Riepilogo degli eventi avversi nella Parte 1		
	BIIB033 (132 partecipanti)	Placebo (131 partecipanti)
Quanti partecipanti hanno manifestato degli eventi avversi?	86% (113)	85% (111)
Quanti partecipanti hanno manifestato degli eventi avversi gravi?	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 un qualche evento?	Meno dell'1% (1)	0

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

Nella tabella che segue è riportato il riepilogo degli eventi avversi riscontrati nella Parte 2.

Riepilogo degli eventi avversi nella Parte 2		
	Placebo e BIIB033 (100 partecipanti)	BIIB033 (113 partecipanti)
Quanti partecipanti hanno manifestato degli eventi avversi?	71% (71)	67% (76)
Quanti partecipanti hanno manifestato degli eventi avversi gravi?	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 un qualche evento?	0	0

Quali sono gli eventi avversi più comuni che si sono verificati 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 respiratorie superiori	23% (31)	15% (20)
Recidiva della SM	17% (23)	15% (20)
Cefalea	14% (19)	18% (23)
Infezione del tratto urinario	14% (18)	15% (19)
Caduta	13% (17)	9% (12)
Stanchezza	11% (14)	11% (14)

Eventi avversi più comuni nella Parte 2		
	Placebo e BIIB033 (100 partecipanti)	BIIB033 (113 partecipanti)
Recidiva della SM	12% (12)	12% (13)
Cefalea	11% (11)	8% (9)
Infezione del tratto urinario	6% (6)	9% (10)
Infezione delle vie respiratorie superiori	5% (5)	8% (9)
Caduta	4% (4)	7% (8)
Raffreddore comune	4% (4)	6% (7)

Quali eventi avversi gravi si sono verificati durante lo studio?

Parte 1

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

Eventi avversi gravi nella Parte 1		
	BIIB033 (132 partecipanti)	Placebo (131 partecipanti)
Infezione renale	Meno dell'1% (1)	Meno dell'1% (1)
Raccolta di liquido infetto nell'area pelvica	0	Meno dell'1% (1)
Polmonite	Meno dell'1% (1)	0
Cancro rettale (adenocarcinoma rettale)	0	Meno dell'1% (1)
Disturbo da consumo di alcool	0	Meno dell'1% (1)
Recidiva della SM	0	Meno dell'1% (1)
Peggioramento della SM per surriscaldamento	0	Meno dell'1% (1)
Dolore allo stomaco per compressione di un'arteria	Meno dell'1% (1)	0
Restringimento dello spazio della colonna vertebrale a livello del collo	0	Meno dell'1% (1)
Ispessimento dei tessuti dell'utero	Meno dell'1% (1)	0
Crescita di tessuto uterino al di fuori dell'utero	Meno dell'1% (1)	0
Difetto congenito	Meno dell'1% (1)	0
Dolore toracico	Meno dell'1% (1)	0
Frattura della caviglia	Meno dell'1% (1)	0
Caduta	Meno dell'1% (1)	0
Incidente automobilistico	Meno dell'1% (1)	0

Parte 2

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

Eventi avversi gravi nella Parte 2		
	Placebo e BIIB033 (100 partecipanti)	BIIB033 (113 partecipanti)
Appendicite (infiammazione dell'appendice)	1% (1)	0
Infezione del tratto urinario	1% (1)	0
Infezione di tutto l'organismo	1% (1)	0
Cancro del sangue e del midollo osseo	1% (1)	0
Cancro ai polmoni	1% (1)	0
Tumore della ghiandola paratiroidea	0	Meno dell'1% (1)
Depressione grave	0	Meno dell'1% (1)
Un tipo di difetto congenito del midollo spinale	1% (1)	0
Perdita di gravidanza	1% (1)	0
Caduta	1% (1)	0
Frattura dell'osso (femore)	1% (1)	0
Rottura del tessuto che collega un osso all'altro	1% (1)	0

Il numero di partecipanti che ha manifestato eventi avversi è stato simile in entrambi i gruppi. Non sono stati osservati nuovi eventi avversi durante questo studio.

Dove posso ottenere maggiori informazioni su questo studio?

È possibile ottenere maggiori informazioni su questo studio online sul sito www.clinicaltrials.gov. Una volta collegati al sito, digitare NCT03222973 all'interno della casella di ricerca e cliccare su **Search**.

Ulteriori informazioni sono disponibili, sempre online, nel [Registro degli studi clinici](#). Una volta collegati al sito, cliccare su **Home & Search**, digitare 2017-001224-22 nella casella di ricerca e quindi cliccare su **Search**.

Se ha domande su BIIB033 o sui risultati di questo studio, si rivolga al medico o al personale del centro di ricerca dello studio.

Titolo ufficiale dello studio: Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 1 soggetti con sclerosi multipla recidivante per valutare l'efficacia e la sicurezza di BIIB033 come 2 terapia aggiuntiva alle terapie antinfiammatorie modificanti la malattia

I risultati qui presentati si riferiscono a un singolo studio. Non modificare la propria terapia sulla base di questi risultati senza aver prima consultato il proprio medico.

Database degli studi clinici degli Stati Uniti

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03222973>
- www.clinicaltrials.gov
- N. dello studio: NCT03222973

Database degli studi clinici dell'UE

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

Grazie.



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