

WYNIKI BADANIA KLINICZNEGO

Badanie oceniające skuteczność BIIB033 (opicinumabu) jako terapii dodanej oraz pozwalające uzyskać więcej informacji na temat bezpieczeństwa jego stosowania u osób z rzutową postacią stwardnienia rozsianego

- ♦ Lek badany: BIIB033
- ♦ Nr protokołu: 215MS202
- ♦ Czas trwania badania:
 - Rozpoczęcie: 14 listopada 2017 r.
 - Zakończenie: 21 października 2020 r.

Dziękujemy!

Dziękujemy uczestnikom, którzy wzięli udział w badaniu klinicznym dotyczącym stosowania BIIB033. Wszyscy uczestnicy pomogli naukowcom dowiedzieć się więcej o stosowaniu BIIB033 w celu pomagania chorym z rzutowymi postaciami stwardnienia rozsianego. Biogen był sponsorem badania i ocenił wyniki po jego zakończeniu. Biogen uważa, że ważne jest udostępnienie wyników uczestnikom i opinii publicznej.

Mamy nadzieję, że dzięki temu uczestnicy zrozumieją, jak ważną rolę odegrali w badaniu klinicznym. W przypadku pytań należy porozmawiać z lekarzem lub inną osobą z personelu prowadzącego badanie kliniczne w ośrodku.

W toku tego badania nie uzyskano wyników, jakich oczekiwali naukowcy. Badanie zostało zakończone przedwcześnie, a Biogen podjął decyzję o przerwaniu dalszych prac nad BIIB033. Decyzja ta nie wynikała z żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku badanego (BIIB033). Biogen w dalszym ciągu pozostaje zaangażowany w swoje badania mające na celu opracowanie nowych sposobów na leczenie stwardnienia rozsianego i regenerację uszkodzonych nerwów.

Jaki był cel tego badania?

Naukowcy chcieli uzyskać informacje dotyczące stosowania BIIB033 u osób z określonymi postaciami stwardnienia rozsianego. **Stwardnienie rozsiane określa się również jako SM (łac. sclerosis multiplex).** U osób z SM układ immunologiczny atakuje nerwy w mózgu i rdzeniu kręgowym. Powoduje to uszkodzenie **osłonki mielinowej** – powłoki ochronnej nerwów. Osłonka mielinowa pomaga też w przesyłaniu informacji do mózgu i z niego. Uszkodzenie osłonki mielinowej utrudnia mózgowi działanie i wysyłanie informacji do wszystkich części ciała.

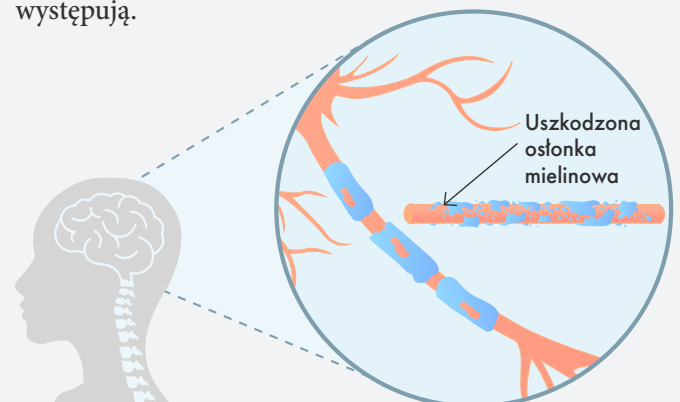
SM to choroba postępująca, co oznacza, że z upływem czasu powoli się nasila. Oznacza to też, że poziom niepełnosprawności pacjentów zwiększa się z upływem czasu. **Niepełnosprawność** to taki stan pacjentów, w którym wykonywanie określonych czynności i interakcja z otoczeniem są utrudnione.

Objawy SM to zmęczenie, uczucie drętwienia i mrowienia, osłabienie mięśni, jak również problemy z widzeniem, chodzeniem, myśleniem i korzystaniem z łazienki. W przypadku pacjentów z **rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego**, zwaną również **RRMS** (ang. relapsing-remitting multiple sclerosis), objawy te mogą się utrzymywać przez kilka godzin lub dni, a następnie ustąpić i pojawić się ponownie po pewnym czasie. Ustąpienie objawów nosi nazwę **remisji**. Pojawienie się różnych objawów SM nosi nazwę **rzutu**. U osób z RRMS niepełnosprawność może się pogłębiać z upływem czasu i każdym kolejnym rzutem. W końcu RRMS może przejść w postać **wtórnie postępującą stwardnienia rozsianego**, znaną również jako **SPMS** (ang. secondary progressive multiple sclerosis). U osób z SPMS nasilenie objawów stwardnienia rozsianego może się pogarszać z upływem czasu.

Obecnie stosowane metody leczenia stwardnienia rozsianego polegają na stosowaniu leków mających zapobiegać tak częstemu atakowaniu nerwów przez układ immunologiczny. Metody te nie prowadzą jednak do wyleczenia SM ani do regeneracji uszkodzonych nerwów. W tym badaniu naukowcy oceniali lek badany o nazwie **BIIB033**, znany również jako **opicinumab**. Uważano, że ten lek badany okaże się skuteczny dzięki blokowaniu białka występującego w nerwach, LINGO-1, które może uniemożliwiać tworzenie się osłonki mielinowej. Blokowanie białka LINGO-1 może pomóc w tworzeniu osłonki mielinowej i regeneracji nerwów uszkodzonych w przebiegu SM.

W tym badaniu naukowcy chcieli sprawdzić zastosowanie BIIB033 jako terapii dodanej u chorych z SM. Terapia dodana to stosowanie leku, który pacjenci przyjmują oprócz innych leków na daną chorobę. W tym badaniu udział wzięły osoby z RRMS i SPMS, które już stosowały inne terapie.

Naukowcy chcieli się dowiedzieć, czy BIIB033 może mieć wpływ na wyjściową niepełnosprawność uczestników. Wyjściowa niepełnosprawność to objawy, które zawsze występują.



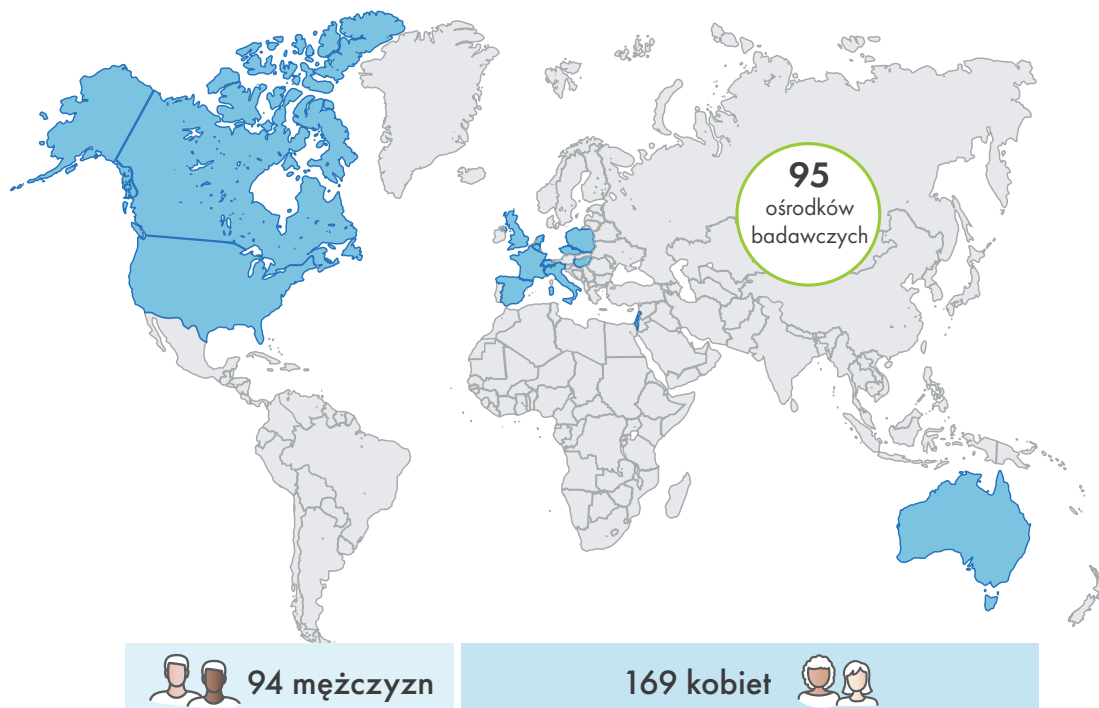
Oto główne pytania, na które naukowcy chcieli uzyskać odpowiedź:

- Czy poziom niepełnosprawności uczestników stosujących leczenie BIIB033 zmienił się w ciągu 72 tygodni w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo?
- Jakie problemy natury medycznej występowały u uczestników?

Kto wziął udział w badaniu?

W tym badaniu prowadzonym w **95 ośrodkach** na całym świecie wzięło udział **263 uczestników**. Było to **94 mężczyzn** i **169 kobiet**. Wszyscy uczestnicy mieli od **18 lat do 58 lat**.

Badanie było prowadzone w **Australii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Francji, Niemczech, Izraelu, Włoszech, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii, Stanach Zjednoczonych** i na **Węgrzech**.



Uczestnicy **brali udział** w tym badaniu, jeśli:



chorowali na RRMS
lub SPMS,



przyjmowali stabilną dawkę ich standardowego
leku na SM.

Więcej informacji na temat tego, kto mógł brać udział w badaniu, można znaleźć na stronach internetowych wymienionych na [ostatniej stronie niniejszego podsumowania](#).

Jak przebiegało badanie?

Badanie składało się z **dwóch części**: części 1 i części 2. Badanie rozpoczęło się w **listopadzie 2017 r.** i zostało przedwcześnie zakończone **21 października 2020 r.** Po przeanalizowaniu wyników z części 1 badania Biogen ustalił, że BIIB033 nie pomagał uczestnikom zgodnie z oczekiwaniami. W związku z tym Biogen podjął decyzję o przedwczesnym zakończeniu części 2. Powodem tej decyzji nie były żadne obawy dotyczące stosowania BIIB033 (leku badanego). Po zakończeniu badania Biogen sporządził sprawozdanie z wyników. Niniejszy dokument stanowi streszczenie tego sprawozdania.

Było to badanie **fazy II**. Faza II oznacza, że lek badany oceniano u względnie niewielkiej liczby uczestników:

- **część 1** była **randomizowana** i prowadzona metodą **podwójnie ślepej próby**. Określenie randomizowana oznacza, że program komputerowy losowo wybierał leczenie dla każdego uczestnika. Sformułowanie prowadzona metodą podwójnie ślepej próby oznacza, że żaden z uczestników, lekarzy ani innych osób z personelu prowadzącego badanie nie wiedział, czy dany uczestnik otrzymywał BIIB033, czy placebo. Według planu część 1 miała trwać 72 tygodnie.
- **Część 2** badania była prowadzona **metodą otwartej próby**. Oznacza to, że uczestnicy, badacze i inni członkowie personelu prowadzącego badanie wiedzieli, jakie leczenie otrzymywał każdy uczestnik. Uczestnicy biorący udział w części 2 otrzymywali BIIB033. Według planu część 2 miała trwać 96 tygodni.



Placebo wygląda jak lek badany, ale nie zawiera żadnych substancji czynnych. Placebo pozwala naukowcom ocenić, czy lek badany działa.

Uczestnicy otrzymywali BIIB033 lub placebo za pośrednictwem igły wprowadzonej do żyły. Taka procedura nosi nazwę **wlewu dożylnego**. Dawka BIIB033 była odmierzana w miligramach. W obu częściach badania uczestnicy otrzymywali 750 mg BIIB033 co 4 tygodnie.

Jak przeprowadzono badanie?

Na początku badania uczestnicy:

- odpowiadali na pytania związane z historią leczenia;
- zostali poddani badaniom przedmiotowym;
- oddali próbki krwi i moczu;
- byli poddawani kontroli stanu choroby przy użyciu różnych procedur badania.

Część 1

W trakcie części 1 uczestnicy zostali równomiernie przydzieleni w sposób losowy do 1 z 2 grup. Uczestnicy otrzymywali BIIB033 lub placebo przez 72 tygodnie, o ile nie wycofali się przedwcześnie z badania. W trakcie badania uczestnicy w dalszym ciągu również przyjmowali swoje standardowe leki na SM.

W trakcie badania lekarze prowadzący badanie:

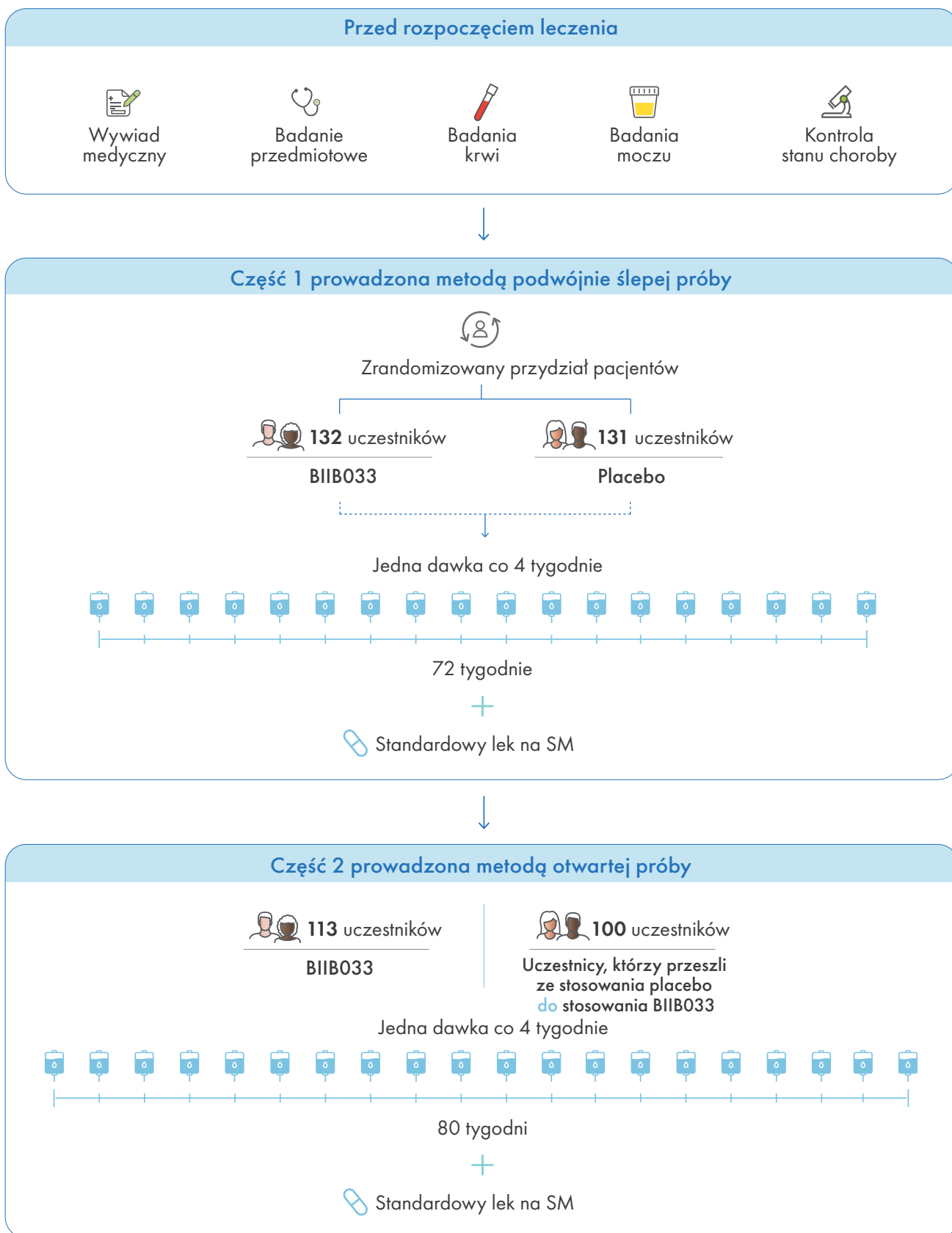
- zadawali uczestnikom pytania o wszelkie występujące u nich problemy natury medycznej;
- oceniali, czy u uczestników nie dochodziło do jakichkolwiek zmian w poziomie występującej u nich niepełnosprawności związanej z SM.

Część 2

Według planu część 2 miała być dłuższym okresem leczenia. Taki dłuższy okres leczenia nosi nazwę **długoterminowego badania kontynuacyjnego**. Miał on służyć obserwacji uczestników przyjmujących BIIB033 jako terapię dodaną. Głównym celem tej części badania była ocena, czy u uczestników przyjmujących BIIB033 przez dłuższy czas wystąpią problemy natury medycznej lub zmiany w poziomie występującej niepełnosprawności.

Spośród 263 uczestników części 1 na przejście do części 2 zdecydowało się 100 uczestników z grupy przyjmującej placebo i 113 uczestników z grupy przyjmującej BIIB033. Wszyscy uczestnicy otrzymywali BIIB033 w postaci wlewu dożylnego co 4 tygodnie aż do przerwania badania. Lekarze prowadzący badanie rejestrowali wszelkie problemy natury medycznej, jakie występowały u uczestników. Uczestnicy otrzymywali BIIB033 przez okres maksymalnie około 80 tygodni.

Dawki oraz liczbę uczestników dla każdej grupy w okresie badania prowadzonego **metodą podwójnie ślepej próby** i **metodą otwartej próby** przedstawiono poniżej.



Jakie wyniki badania uzyskano po jego zakończeniu?

Po zakończeniu badania Biogen przeanalizował dane i sporządził sprawozdanie z wyników. Niniejszy dokument stanowi streszczenie tego sprawozdania. Poniżej znajduje się ogólne streszczenie głównych wyników i kluczowe pytania, jakie naukowcy zadawali podczas badania.

W trakcie tego badania naukowcy zadawali również inne pytania. W niniejszym streszczeniu nie przedstawiono jednak tych wyników. Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z zawartością witryn internetowych podanych [na końcu niniejszego streszczenia](#).

Czy poziom niepełnosprawności uczestników stosujących leczenie BIIB033 zmienił się w ciągu 72 tygodni w stosunku do pacjentów przyjmujących placebo?

Aby uzyskać odpowiedź na to pytanie, na początku badania lekarze prowadzący badanie poddali każdego uczestnika czterem testom, aby zmierzyć poziom występującej niepełnosprawności. Lekarze prowadzący badanie następnie powtarzali te testy co 12 tygodni i rejestrowali uzyskane wyniki.

Były to następujące cztery testy:

- **Ocena w rozszerzonej skali niesprawności (ang. Expanded Disability Status Scale)**, która mierzy ogólny poziom niepełnosprawności uczestników.
- **Test szybkości chodzenia na dystansie 7,5 m**, który mierzy szybkość pokonywania przez uczestników 7,5 m.
- **Test 9 otworów i kołków (ang. 9-Hole Peg Test), ręka dominująca**, który mierzy poziom kontroli uczestników nad ich ręką dominującą. Ręka dominująca to ręka, której używa się podczas wykonywania codziennych czynności, takich jak pisanie, mycie zębów czy łapanie piłeczki.
- **Test 9 otworów i kołków, ręka niedominująca**, który mierzy poziom kontroli uczestników nad ich ręką niedominującą. Ręka niedominująca to ręka, która jest preferowana w mniejszym stopniu.

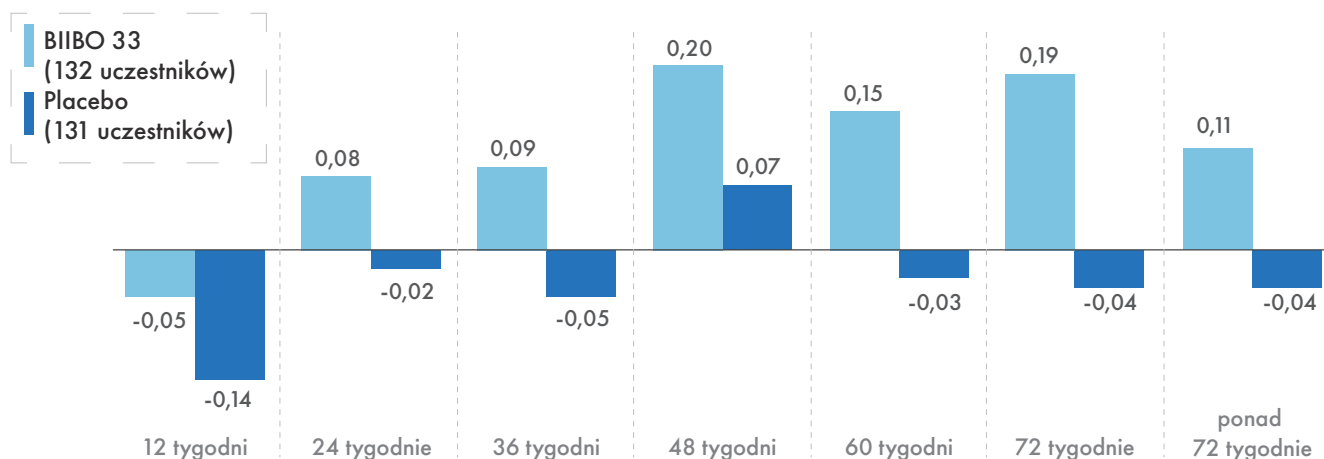
Testy te były wykonywane, aby dla każdego uczestnika uzyskać **ocenę odpowiedzi całkowitej**, zwaną również **ORS (ang. overall response score)**.

- Jeżeli wynik oceny uczestnika w zakresie danego testu uległ poprawie w trakcie badania, zapisywano to jako +1.
- Jeżeli wynik oceny uczestnika w zakresie danego testu uległ pogorszeniu w trakcie badania, zapisywano to jako -1.

Naukowcy następnie sumowali wyniki wszystkich czterech testów, aby uzyskać ocenę ORS dla każdego uczestnika. Składała się ona z liczby punktów uzyskanych przez każdego uczestnika we wszystkich czterech testach. W związku z tym wartość wyniku oceny ORS zawierała się w przedziale od +4 do -4.

Na poniższym schemacie przedstawiono wynik oceny ORS dla każdej grupy na podstawie wizyt każdego pacjenta w trakcie części 1. Wartość ujemna oznacza ogólne pogorszenie wyników testów. Wartość dodatnia oznacza ogólną poprawę wyników testów.

Wynik oceny ORS według wizyt w trakcie części 1 (liczba punktów)



Ogółem naukowcy ustalili, że pomiędzy grupami uczestników przyjmujących BIIB033 i placebo nie występowały różnice w poziomie niepełnosprawności. Biogen ustalił, że BIIB033 nie pomagał uczestnikom zgodnie z oczekiwaniami. W związku z tym Biogen podjął decyzję o przedwczesnym zakończeniu części 2.

Jakie problemy natury medycznej wystąpiły w trakcie badania?

W tej części przedstawiono zestawienie problemów natury medycznej, które wystąpiły u uczestników w trakcie badania. Aby ustalić, czy problem natury medycznej, zwany również **zdarzeniem niepożądanym**, jest wywoływany przez lek badany, wymagana jest duża liczba badań. Zdarzenie niepożądane jest uznawane za **ciężkie**, gdy skutkuje zgonem, zagraża życiu, powoduje długotrwałe problemy lub wymaga leczenia szpitalnego. Podczas badań nad nowymi lekami naukowcy śledzą wszystkie zdarzenia niepożądane występujące u uczestników w czasie badania. Nie u wszystkich występują te same zdarzenia niepożądane i niekoniecznie muszą one być związane ze stosowaniem leku badanego.

Jednym z celów tego badania było uzyskanie dodatkowych informacji na temat potencjalnych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem BIIB033.

Czy podczas tego badania wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane?

Naukowcy zarejestrowali wszystkie zdarzenia niepożądane, jakie wystąpiły u uczestników w części 1 i części 2 badania. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie części 1. W nawiasach podano liczbę uczestników.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych z części 1		
	BIIB033 (132 uczestników)	Placebo (131 uczestników)
U ilu uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane?	86% (113)	85% (111)
U ilu uczestników wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane?	7% (9)	5% (6)
Ilu uczestników przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych?	Mniej niż 1% (1)	2% (3)
Ilu uczestników zmarło w wyniku wystąpienia zdarzeń?	Mniej niż 1% (1)	0

W części 1 tego badania jeden uczestnik zmarł w następstwie wypadku drogowego.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w trakcie części 2.

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych w części 2		
	Uczestnicy, którzy przeszli ze stosowania placebo do stosowania BIIB033 (100 uczestników)	BIIB033 (113 uczestników)
U ilu uczestników wystąpiły zdarzenia niepożądane?	71% (71)	67% (76)
U ilu uczestników wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane?	9% (9)	2% (2)
Ilu uczestników przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych?	2% (2)	0
Ilu uczestników zmarło w wyniku wystąpienia zdarzeń?	0	0

Jakie zdarzenia niepożądane występowały najczęściej podczas badania?

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w części 1		
	BIIB033 (132 uczestników)	Placebo (131 uczestników)
Przeziębienie	20% (26)	23% (30)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	23% (31)	15% (20)
Rzut SM	17% (23)	15% (20)
Ból głowy	14% (19)	18% (23)
Zakażenie dróg moczowych	14% (18)	15% (19)
Upadek	13% (17)	9% (12)
Zmęczenie	11% (14)	11% (14)

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w części 2		
	Uczestnicy, którzy przeszli ze stosowania placebo do stosowania BIIB033 (100 uczestników)	BIIB033 (113 uczestników)
Rzut SM	12% (12)	12% (13)
Ból głowy	11% (11)	8% (9)
Zakażenie dróg moczowych	6% (6)	9% (10)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5% (5)	8% (9)
Upadek	4% (4)	7% (8)
Przeziębienie	4% (4)	6% (7)

Jakie ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły podczas badania?

Część 1

W części 1 **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u **6%** uczestników, czyli u 15 z 263 uczestników. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie części 1.

Ciężkie zdarzenia niepożądane w części 1		
	BIIB033 (132 uczestników)	Placebo (131 uczestników)
Zakażenie nerek	Mniej niż 1% (1)	Mniej niż 1% (1)
Nagromadzenie zakażonego płynu w obszarze miednicy	0	Mniej niż 1% (1)
Zapalenie płuc	Mniej niż 1% (1)	0
Rak odbytnicy (gruczolakorak odbytnicy)	0	Mniej niż 1% (1)
Zaburzenie związane ze spożywaniem alkoholu	0	Mniej niż 1% (1)
Rzut SM	0	Mniej niż 1% (1)
Pogorszenie stanu SM z powodu przegrzania	0	Mniej niż 1% (1)
Ból brzucha z powodu uciśnięcia tętnicy	Mniej niż 1% (1)	0
Zwężenie miejsca na kręgosłup w obrębie szyi	0	Mniej niż 1% (1)
Pogrubienie tkanki w obrębie macicy	Mniej niż 1% (1)	0
Wzrost tkanki macicy poza macicą	Mniej niż 1% (1)	0
Wada wrodzona	Mniej niż 1% (1)	0
Ból w klatce piersiowej	Mniej niż 1% (1)	0
Złamana kostka	Mniej niż 1% (1)	0
Upadek	Mniej niż 1% (1)	0
Wypadek drogowy	Mniej niż 1% (1)	0

Część 2

W części 2 badania **ciężkie zdarzenia niepożądane** wystąpiły u 5% uczestników, czyli u 11 z 213 uczestników. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie części 2.

Ciężkie zdarzenia niepożądane w części 2		
	Uczestnicy, którzy przeszli ze stosowania placebo do stosowania BIIB033 (100 uczestników)	BIIB033 (113 uczestników)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1% (1)	0
Zakażenie dróg moczowych	1% (1)	0
Zakażenie w obrębie całego ciała	1% (1)	0
Rak krwi i szpiku kostnego	1% (1)	0
Rak płuca	1% (1)	0
Guz w obrębie przystarczyc	0	Mniej niż 1% (1)
Duża depresja	0	Mniej niż 1% (1)
Pewien typ wady wrodzonej w obrębie rdzenia kręgowego	1% (1)	0
Utrata ciąży	1% (1)	0
Upadek	1% (1)	0
Złamanie kości (udowej)	1% (1)	0
Przerwanie tkanki łączącej kości ze sobą	1% (1)	0

Liczba uczestników ze zdarzeniami niepożądanymi była podobna w obu grupach. W trakcie tego badania nie zaobserwowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych.

Gdzie mogę uzyskać więcej informacji na temat badania?

Więcej informacji na temat badania można znaleźć na stronie internetowej www.clinicaltrials.gov.

Po wejściu na stronę internetową należy wpisać NCT03222973 w polu wyszukiwania i kliknąć przycisk **Search** (Szukaj).

Szczegółowe informacje można również znaleźć online w [Rejestrze badań klinicznych](#). Po wejściu na stronę internetową należy kliknąć przycisk **Home & Search** (Strona główna i wyszukiwanie), a następnie wpisać 2017-001224-22 w polu wyszukiwania i kliknąć przycisk **Search** (Szukaj).

W przypadku pytań dotyczących BIIB033 lub wyników omawianego badania należy porozmawiać z lekarzem lub inną osobą z personelu prowadzącego badanie w ośrodku.

Zaprezentowane tutaj wyniki dotyczą jednego badania. Nie należy wprowadzać zmian w leczeniu na podstawie tych wyników bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Tytuł badania: Wieloośrodkowe, randomizowane badanie, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z nieobowiązkową otwartą częścią będącą przedłużeniem leczenia, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BIIB033 jako terapii dodanej do leczenia przeciwpalnego modyfikującego przebieg choroby u pacjentów z rzutową postacią stwardnienia rozsianego

Amerykańska baza danych klinicznych

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

Europejska baza danych klinicznych

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

Dziękujemy.



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