

Souhrn studijních výsledků pro laiky

Studie hodnotící ocrelizumab z hlediska bezpečnosti a schopnosti potlačovat aktivitu onemocnění u pacientů s roztroušenou sklerózou s nedostatečnou odpovědí na dosavadní léčbu roztroušené sklerózy

Úplný název studie je uveden na konci souhrnu.

O souhrnu

Tento souhrn výsledků klinického hodnocení (dále jen „studie“) je určen pro:

- veřejnost a
- účastníky studie.

Základem souhrnu jsou informace, které byly při vypracování (říjen 2020) k dispozici. V současnosti mohou být k dispozici další informace.

Studie byla zahájena v září 2016 a skončila v říjnu 2019. Souhrn byl vypracován po skončení studie.

Všechna rizika a přínosy léku nelze zjistit jedinou studií. K získání všech potřebných údajů je zapotřebí velký počet účastníků v celé řadě studií. Výsledky této studie se mohou lišit od jiných studií se stejným přípravkem.

Při rozhodování se neřídte pouze tímto jediným souhrnem a před veškerými rozhodnutími o léčbě se vždy poraďte s lékařem.

Obsah souhrnu

1. Obecné informace o studii
2. Kdo se studie účastnil?
3. Jak studie probíhala?
4. Jaké měla studie výsledky?
5. Měla studie nežádoucí účinky?
6. Čím studie přispěla k výzkumu?
7. Jsou plánovány další studie?
8. Kde získám další informace?

Děkujeme všem, kdo se studie účastnili!

Účastníci studie pomohli výzkumným pracovníkům s odpovědí na důležité otázky týkající se roztroušené sklerózy (RS) – onemocnění, které ovlivňuje přenos signálů z mozku do zbylé části nervové soustavy – a hodnoceního léčivého přípravku.

Hlavní informace o studii

- Studie měla za účel zhodnotit schopnost ocrelizumabu potlačovat aktivitu onemocnění u pacientů předléčených jinými léky na RS.
- Dále hodnotila bezpečnost ocrelizumabu u těchto pacientů.
- Hodnocený léčivý přípravek ocrelizumab užívali v rámci studie všichni pacienti.
- Do studie bylo zařazeno 681 účastníků v 16 zemích.
- Hlavním výsledkem studie bylo zjištění, že většina pacientů byla po užívání ocrelizumabu v rámci 96týdenního studijního období bez aktivního onemocnění.
- Závažné nežádoucí účinky se vyskytly přibližně u 7,2 % (49 ze 680) pacientů užívajících ocrelizumab.

1. Obecné informace o studii

Proč se studie prováděla?

RS je onemocnění, které ovlivňuje přenos signálů z mozku do zbylé části nervové soustavy. RS může vést k omezení funkcí mozku s následnou poruchou hybnosti a mozkové činnosti. K léčbě RS sice existuje několik registrovaných přípravků, ty ale u celé řady pacientů nezabírají. U pacientů tak dochází k dalšímu rozvoji (progresi) RS, který může časem vyústit do invalidity. Je proto důležité převést takové pacienty na přípravky, které u nich budou zabírat.

Ocrelizumab je registrovaný přípravek k léčbě RS.

Ve studii výzkumní pracovníci hodnotili odpověď pacientů na ocrelizumab po předchozí neúspěšné léčbě jinými přípravky na RS.

Jaký léčivý přípravek studie hodnotila?

Ocrelizumab je registrovaný přípravek k léčbě RS.

- Jedná se o bílkovinu, která se váže na určité druhy buněk (B lymfocyty) v obranném (imunitním) systému podílející se na narušení ochranného obalu nervů (tzv. myelinová pochva). Ocrelizumab se zaměřuje a váže na některé konkrétní druhy B lymfocytů, a tím brání obrannému systému v narušování myelinové pochvy. To vede k omezení relapsů a zpomalení progresu onemocnění.
 - Relaps je stav, při kterém dochází ke znovuzplanutí onemocnění. Trvá nejméně 24 hodin a vyskytují se při něm nové příznaky nebo se při něm zhoršují původní příznaky RS.

Ve studii výzkumní pracovníci hodnotili aktivitu RS po léčbě ocrelizumabem u pacientů neúspěšně předlčených jinými léky na RS.

Co chtěli výzkumní pracovníci zjistit?

- Výzkumní pracovníci chtěli zhodnotit, nakolik bude ocrelizumab účinný v léčbě RS u pacientů, u kterých nezabraly předchozí léky na RS (viz bod 4 „Jaké má studie výsledky?“).
- Zároveň chtěli zjistit, nakolik je přípravek bezpečný. Kontrolovali proto, u kolika pacientů užívajících ocrelizumab se během studie vyskytly nežádoucí účinky (viz bod 5 „Měla studie nežádoucí účinky?“).

Výzkumní pracovníci chtěli zejména zjistit:

1. U kolika lidí povede léčba ocrelizumabem k neaktivnímu onemocnění – tj. počet pacientů bez detekovatelného onemocnění.

Výzkumní pracovníci dále chtěli zjistit:

2. Jaký vliv má charakteristika pacientů, způsob detekce aktivity onemocnění a počet a druh předchozích léků na počet pacientů bez detekovatelného onemocnění.
3. Nakolik je ocrelizumab účinný z hlediska jiných parametrů – počet relapsů, progresu onemocnění a úroveň poškození mozku měřená pomocí magnetické rezonance.

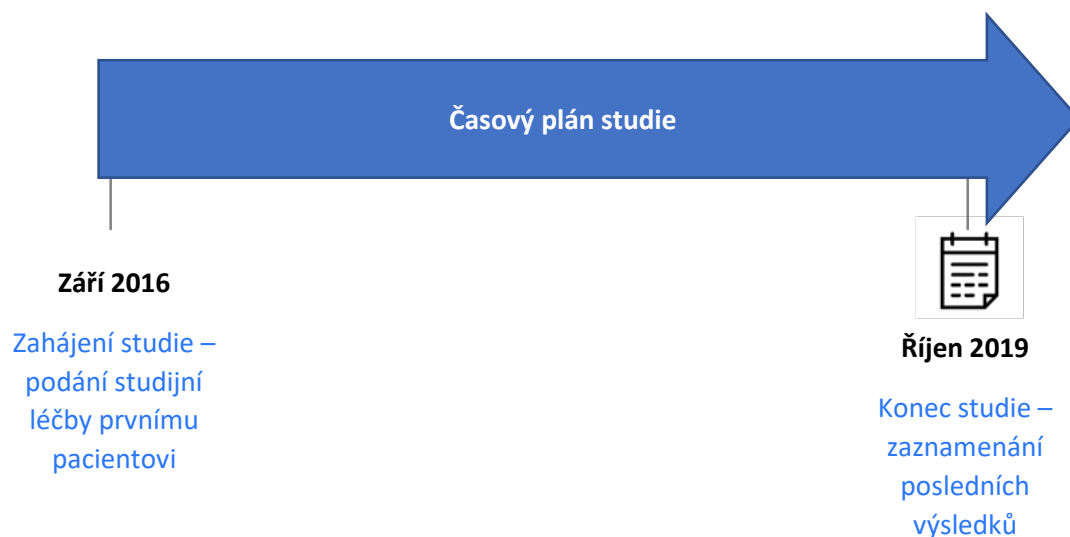
O jaký druh studie se jednalo?

Jednalo se o tzv. studii fáze 3b. Ocrelizumab v léčbě relabující formy RS již hodnotily dvě velké studie fáze 3. Tato studie fáze 3b měla za účel zjistit další informace o ocrelizumabu. Ve studii užívali ocrelizumab pacienti s relabující-remitující formou RS po předchozí léčbě jinými přípravky, aby se zjistilo, nakolik ocrelizumab dokáže ovlivnit aktivitu RS. Většina přípravků, ze kterých byli převedeni na ocrelizumab, nebyla v době provádění předchozích studií k dispozici. Proto se účinek předléčení těmito přípravky dosud nehodnotil. Studie dále hodnotila bezpečnost ocrelizumabu pro danou studijní populaci.

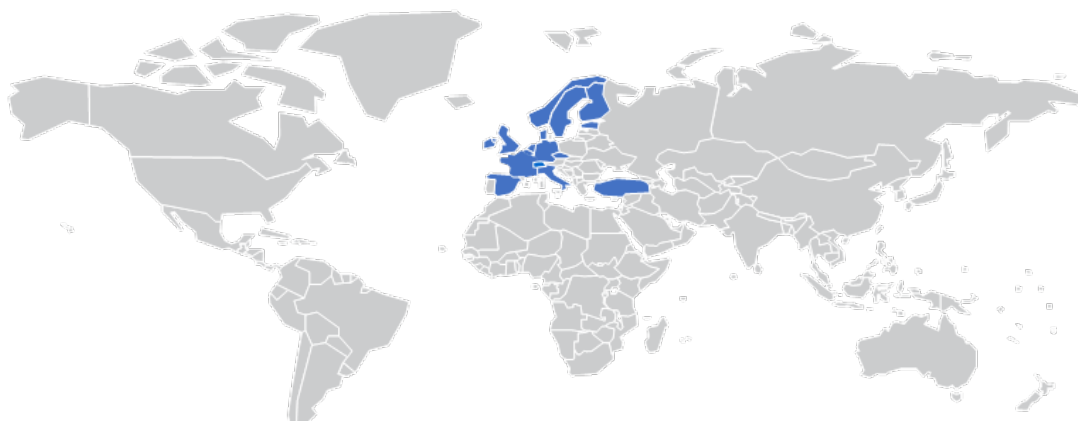
Jednalo se o tzv. otevřenou studii s jedním ramenem. To znamená, že pacient i zkoušející lékař věděli, že pacient užívá daný hodnocený léčivý přípravek.

Kdy a kde se studie prováděla?

Studie byla zahájena v září 2016 a skončila v říjnu 2019. Souhrn byl vypracován po skončení studie.



Studie probíhala ve 157 studijních centrech v 16 zemích.

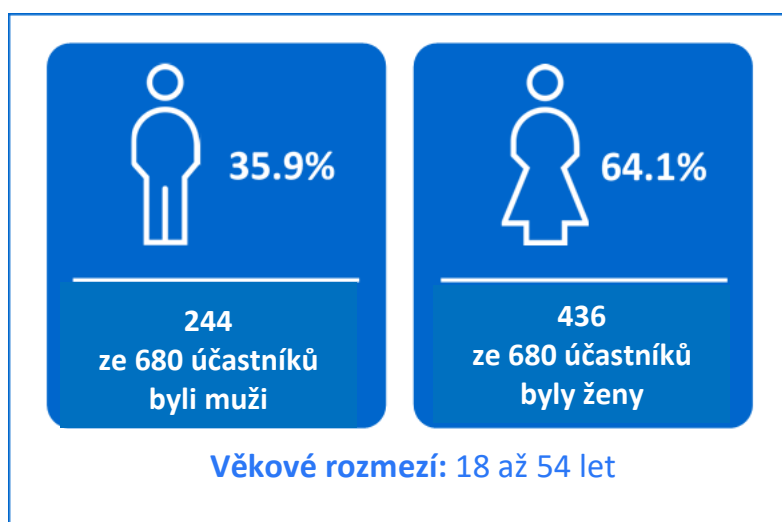


- Belgie
- Česká republika
- Dánsko
- Estonsko
- Finsko
- Francie
- Německo
- Irsko
- Itálie
- Nizozemsko
- Norsko
- Španělsko
- Švédsko
- Švýcarsko
- Turecko
- Velká Británie

2. Kdo se studie účastnil?

Studie se účastnilo 681 pacientů s RS. Jeden pacient léčbu neabsolvoval, a účast ve studii proto ukončil.

Pacienti byli ve věku od 18 do 54 let. Počet žen ve studii převyšoval počet mužů. To odpovídá skutečnosti, že RS postihuje častěji ženy než muže. Podrobnosti o účastnících studie jsou uvedeny níže.



Podmínkami pro zařazení byly:

- věk od 18 do 55 let
- relabující-remitující forma RS
 - Relabující formy RS zahrnují období s výskytem nových příznaků nebo zhoršením původních příznaků (relapsy), které se střídají s obdobími se zlepšením příznaků (remise).
- diagnóza RS stanovená nejdéle 10 let před zahájením studie
- předchozí léčba nejvýše dvěma přípravky k léčbě RS bez uspokojivého výsledku
- skóre na rozšířené stupnici míry dysability (EDSS) od 0,0 do 4,0 při vstupní návštěvě EDSS je stupnice od 0 do 10, která měří poruchu hybnosti (fyzická dysabilita) u pacientů s RS.
 - Vyšší skóre odpovídá horší dysabilitě. Skóre EDSS 0,0 například znamená nulovou poruchu hybnosti. Skóre 4,0 znamená středně těžkou poruchu jedné oblasti (např. oči, rovnováha, močový měchýř nebo střeva, paměť) a větší než minimální poruchu několika jiných oblastí, ale bez poruchy chůze.
 - Všichni pacienti měli určité počáteční skóre, které jim výrazně neznemožňovalo účast ve studii.

Studie se nemohli účastnit:

- pacienti s jiným onemocněním mozku nebo míchy
- těhotné nebo kojící ženy.

3. Jak studie probíhala?

Během 96-týdenního otevřeného léčebného období dostávali pacienti ocrelizumab každých 24 týdnů kapačkou do žíly (intravenózní infuze). Nejvýše dostali čtyři dávky. První dávka byla rozložena do dvou infuzí s odstupem 14 dnů.

Na začátku studie a v týdnech 8 (pouze magnetická rezonance, MR), 24, 48 a 96 se provádělo měření EDSS a vyšetření MR.

Vstupní vyšetření MR se provádělo k získání vstupního nálezu. Po 8 týdnech léčby se vyšetření MR zopakovalo a výsledky tohoto vyšetření se použily jako výchozí nález, se kterým se porovnávaly výsledky všech následujících vyšetření MR. Mohly se tak porovnat účinky ocrelizumabu na onemocnění mozku po určité době, během které mohl lék působit.

Po absolvování studijní léčby se pacienti mohli zúčastnit samostatné prodlužovací studie, ve které se dále hodnotila účinnost a bezpečnost ocrelizumabu. Pacienti, kteří se prodlužovací studie nezúčastnili, přešli do následného období, ve kterém se po dobu dalších 96 týdnů hodnotila bezpečnost ocrelizumabu.

Po absolvování studijní léčby zkoušející lékař požádal pacienta, aby se dostavil do studijního centra k dalším kontrolám zdravotního stavu. Následující část uvádí podrobnější informace o průběhu studie.

4. Jaké měla studie výsledky?

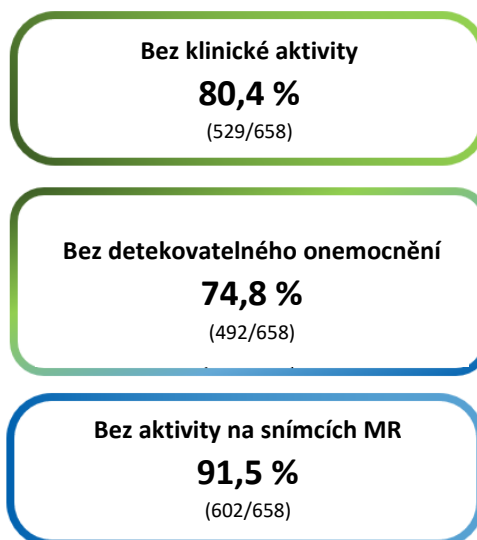
1. otázka: U kolika lidí povede léčba ocrelizumabem k neaktivnímu onemocnění – tj. počet pacientů bez detekovatelného onemocnění ?

Výzkumní pracovníci hodnotili počet pacientů bez detekovatelného onemocnění po 96týdenním užívání ocrelizumabu. Pacienti byli po předchozí léčbě RS jinými přípravky, které nedokázaly aktivitu RS snížit.

Aktivita onemocnění se hodnotila na základě klinických relapsů, zhoršení dysability, zánětlivé aktivity a poškození mozku stanoveného pomocí MR.

Vyšetření MR provedené po 8 týdnech léčby prokázalo, že vysoký počet pacientů z celé studijní populace byl bez detekovatelného onemocnění.

- Na konci léčebného období bylo bez detekovatelného onemocnění (tzn. bez aktivity na snímcích MR nebo bez klinické aktivity) 74,8 % pacientů.
- Bez klinické aktivity (tj. bez relapsů a bez progresu onemocnění) bylo 80,4 % pacientů a bez aktivity na snímcích MR bylo 91,5 % pacientů.



Výzkumní pracovníci dále hodnotili úroveň aktivity onemocnění po počátečních 24 týdnech a 48 týdnech léčby.

- Po počátečních 24 týdnech byl bez detekovatelného onemocnění vysoký počet pacientů – bez aktivního onemocnění bylo 87,1 % pacientů. Podobně po počátečních 48 týdnech bylo bez detekovatelného onemocnění 82,6 % pacientů.

2. otázka: Jaký vliv má charakteristika pacientů, způsob detekce aktivity onemocnění a počet a druh předchozích léků na počet pacientů bez detekovatelného onemocnění ?

Dalším bodem, na který se výzkumní pracovníci zaměřili, byl vliv charakteristiky pacientů na počet pacientů bez detekovatelného onemocnění.

Počet pacientů bez detekovatelného onemocnění byl vysoký ve všech podskupinách studijní populace.

- Nejvyšší zastoupení pacientů bez detekovatelného onemocnění (80,6 %) bylo v podskupině pacientů, kteří byli do studie zařazeni na základě aktivního onemocnění doloženého snímkováním mozku.
- Zastoupení pacientů bez detekovatelného onemocnění v podskupině pacientů, kteří byli do studie zařazeni na základě relapsu RS během předchozí léčby jiným přípravkem, bylo 75,1 %, z toho 70,5 % představovali pacienti zařazení do studie na základě relapsu a zároveň aktivity na snímcích mozku.
- Bez detekovatelného onemocnění bylo:
 - 77,2 % pacientů se vstupním skóre EDSS < 2,5
 - 78,2 % pacientů se žádným nebo s jedním relapsem před zařazením do studie
 - 75,8 % pacientů, u kterých příhoda použitá k zařazení do studie nastala nejméně 6 měsíců před zahájením studie
 - 77,6 % pacientů po předchozí léčbě jedním přípravkem ve srovnání se 70,3 % pacientů po předchozí léčbě dvěma přípravky.
- Nejvyšší zastoupení pacientů bez detekovatelného onemocnění po převodu na ocrelizumab bylo 81,1 %; jednalo se o podskupinu pacientů předléčených interferony. Ve srovnání s tím bylo zastoupení pacientů bez detekovatelného onemocnění po převodu na ocrelizumab po předchozí léčbě fingolimodem 68,9 %.

3. otázka: Nakolik je ocrelizumab účinný z hlediska jiných parametrů – počet relapsů, progresse onemocnění a úroveň poškození mozku ?

Výzkumní pracovníci používali k hodnocení účinnosti ocrelizumabu i další parametry.

- Jedním z nich bylo skóre EDSS.
 - Průměrné skóre EDSS se během léčebného období prakticky nezměnilo. Skóre zůstala nízká; u 72,2 % pacientů se změnila v rozsahu od 0,5 do –0,5 bodu.
- Zlepšení dysability bylo definováno jako pokles skóre EDSS nejméně o 0,5 bodu.
 - Během léčebného období došlo ke zlepšení onemocnění u 14,4 % pacientů.
- Zhoršení dysability bylo definováno zvýšením skóre EDSS nejméně o 0,5 bodu.
 - Během léčebného období došlo ke zhoršení onemocnění u 13,4 % pacientů.
- Zlepšení dysability prokázané po 24 týdnech od výchozího měření bylo definováno jako pokles skóre EDSS nejméně o 1,0 bodu.
 - Ke zlepšení onemocnění došlo u 17,3 % pacientů (s výchozím skóre EDSS ≥ 2).
- Relapsy byly definovány jako nové příznaky RS nebo jako zhoršení příznaků RS.
- Na konci studie bylo bez relapsu více než 89 % pacientů.

Výzkumní pracovníci hodnotili i vliv ocrelizumabu na poškození mozku měřené pomocí MR.

- Po zhodnocení všech různých druhů zjištění, ke kterému může při RS docházet, se zjistilo, že od 24. týdne léčby ocrelizumabem do konce studie u většiny pacientů nedošlo k žádnému poškození mozku.

Webové stránky, kde lze nalézt všechny ostatní výsledky, jsou uvedeny na konci souhrnu (viz bod 8).

5. Měla studie nežádoucí účinky?

Nežádoucí účinky nebo nežádoucí příhody jsou zdravotní problémy (např. bolest hlavy), které se vyskytnou během studie.

- Nežádoucí účinky jsou v tomto souhrnu uvedeny tehdy, jestliže se zkoušející lékař domníval, že souvisely se studijní léčbou.
- Ne každý účastník studie měl všechny nežádoucí účinky.

Závažné a časté nežádoucí účinky jsou uvedeny níže.

Závažné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinek je závažný, jestliže ohrožuje život, vyžaduje pobyt v nemocnici nebo vyvolává trvalé potíže.

Během studie se u 49 ze 680 pacientů (7,2 %) vyskytl nejméně jeden závažný nežádoucí účinek. Jednalo se o potíže s psychikou, náladou nebo chováním (0,4 %), potíže s mozkem a nervovým systémem (0,1 %), srdeční potíže (0,1 %), potíže s kostmi, svaly a jinými tkáněmi (0,1 %), potíže s krevními cévami a krevním oběhem (0,1 %) a jaterní potíže (0,1 %).

Jeden pacient zemřel (spáchal sebevraždu).

Někteří pacienti se kvůli nežádoucím účinkům rozhodli studijní léčbu předčasně:

- kvůli nežádoucím účinkům ukončilo léčbu 7 ze 680 pacientů (1 %).

Nejčastější nežádoucí účinky

Alespoň jeden nežádoucí účinek hlásilo během studie celkem 606 pacientů (89,1 %). Většinou (77,2 %) se jednalo o mírné až středně těžké nežádoucí účinky, které se podobaly nežádoucím účinkům zjištěným v ostatních studiích ocrelizumabu.

Nejčastější nežádoucí účinky uvádí následující tabulka:

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené ve studii	Pacienti léčeni ocrelizumabem (celkem 680 pacientů)
reakce na infuzi	43,2 % (294 z 680)
otok horních cest dýchacích (rýma)	30,9 % (210 ze 680)
bolest hlavy	22,6 % (154 ze 680)
chřipka	13,5 % (92 ze 680)
infekce ledvin, močového měchýře nebo močových cest	10,3 % (70 ze 680)

Jiné nežádoucí účinky

Informace o jiných nežádoucích účincích, které nejsou uvedeny výše, jsou k dispozici na webových stránkách uvedených na konci přehledu (viz část 8).

6. Čím studie přispěla k výzkumu?

Souhrn uvádí informace z otevřené jednoramenné studie se 681 pacienty s relabující-remitující formou RS. Výsledky pomohly výzkumným pracovníkům lépe pochopit RS a ocrelizumab. Studijní výsledky na základě MR a klinických měření prokázaly, že ocrelizumab vedl u většiny pacientů neúspěšně předléčených jinými přípravky k omezení aktivity onemocnění.

Studijní výsledky celkově prokázaly, že ocrelizumab omezil aktivitu onemocnění u většiny pacientů s relabující-remitující formou RS, u kterých se nepodařilo RS uspokojivě léčit pomocí jiných přípravků. Zastoupení pacientů bez aktivního onemocnění bylo vysoké ve všech podskupinách studijní populace bez ohledu na druh přípravků užívaný při předchozí léčbě. Profil nežádoucích účinků zjištěný ve studii byl stejný jako v jiných studiích ocrelizumabu a studie přinesla další údaje o celkové bezpečnosti ocrelizumabu v léčbě RS.

Jediným omezením studie byla skutečnost, že se jednalo o otevřenou a jednoramennou studii. Všichni pacienti i zkoušející lékaři tak věděli, že pacienti užívají ocrelizumab, a nebylo možné srovnat účinky ocrelizumabu s jiným přípravkem.

Všechna rizika a přínosy léku nelze zjistit jedinou studií. K získání všech potřebných údajů je zapotřebí velký počet účastníků v celé řadě studií. Výsledky této studie se mohou lišit od jiných studií se stejným přípravkem.

- Při rozhodování se neřídte pouze tímto jediným souhrnem a před veškerými rozhodnutími o léčbě se vždy poradte s lékařem.

7. Jsou plánovány další studie?

V současnosti probíhají další studie, které hodnotí dlouhodobou bezpečnost a účinnost ocrelizumabu.

8. Kde získám další informace?

Další informace o studii lze nalézt na následujících webových stránkách:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02861014>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005597-38>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/multiple-sclerosis/a-study-of-ocrelizumab-in-participants-with-relapsing-r-56554.html>

V případě zájmu o další výsledky studie použijte úplný název příslušného odborného článku (v angličtině): Ocrelizumab Phase IIIb efficacy and safety: Results from the CASTING study in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies. Autory odborného článku jsou: Vermersch P, Oreja-Guevara C, Siva A, Van Wijmeersch B, Wiendl H, et al. Článek vyšel v odborném časopise <uved'te název časopisu>, vydání <uved'te číslo vydání> na stranách <uved'te rozsah stran>.

Na koho se lze obrátit v případě dotazů týkajících se studie?

V případě dalších dotazů po seznámení se s tímto souhrnem:

- vyplňte kontaktní formulář na webových stránkách pro pacienty – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/multiple-sclerosis/a-study-of-ocrelizumab-in-participants-with-relapsing-r-56554.html>
- nebo se obraťte na pracovníka místní pobočky Roche.

V případě dotazů o výsledcích studie ze strany účastníků studie:

- obraťte se na zkoušejícího lékaře nebo pracovníky studijního centra.

V případě dotazů týkajících se Vaší léčby:

- obraťte se na ošetřujícího lékaře.

Kdo studii zadával a financoval?

Studii zadává a financuje společnost F. Hoffmann-La Roche Ltd se sídlem v Bazileji, Švýcarsko.

Úplný název studie a další identifikační údaje

Úplný název studie: „Otevřená studie hodnotící účinnost a bezpečnost ocrelizumabu u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou se suboptimální odpovědí na onemocnění modifikující léčbu“.

Studie se zkráceně označuje jako studie CASTING.

- Číslo protokolu studie: MA30005.
- Číslo v registru ClinicalTrials.gov: NCT02861014.
- Číslo v registru EudraCT: 2015-005597-38.