

Souhrn studijních výsledků pro laiky

Studie hodnotící dlouholeté užívání ocrelizumabu 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 s názvem LIBERTO (dále jen „prodlužovací studie“) je určen pro:

- veřejnost a
- účastníky studie.

Základem souhrnu jsou informace, které byly při vypracování (listopad 2022) k dispozici. V současnosti mohou být k dispozici další informace.

Studie LIBERTO je prodlužovací studií základní studie CASTING, která byla zahájena v září 2016 a skončila v říjnu 2019. Prodlužovací studie LIBERTO byla zahájena v červenci 2018 a skončila v listopadu 2021.

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 proto neřídte pouze tímto jediným souhrnem a před veškerými rozhodnutími o léčbě se vždy poradte 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 studijní léčba 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

- Všichni účastníci prodlužovací studie LIBERTO, kteří byli do studie LIBERTO zařazeni po absolvování základní studie CASTING, užívali ve studii LIBERTO stejný hodnocený léčivý přípravek ocrelizumab.
- Studie LIBERTO měla za účel zhodnotit dlouhodobou účinnost ocrelizumabu při omezení aktivity RS u pacientů s RS bez odpovědi na jiné možnosti léčby RS.
- Studie LIBERTO dále hodnotila dlouhodobou bezpečnost ocrelizumabu.
- Studie LIBERTO se účastnilo 439 pacientů s relaps-remitentní formou roztroušené sklerózy (RRRS) ve 12 zemích.
- Studie především prokázala absenci detekovatelného onemocnění u většiny pacientů během nejméně čtyřleté léčby ocrelizumabem. Absence detekovatelného onemocnění znamená, že u pacientů nedošlo k žádným relapsům ani ke zhoršení celkové invalidity a že magnetická rezonance (MR) nezachytila žádné známky aktivity ani zhoršení onemocnění.
- Přibližně u 91 % (401 ze 439) pacientů užívajících ocrelizumab po dobu 4 let se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky.

1. Obecné informace o studii

Proč se studie prováděla?

RS je autoimunitní onemocnění, při kterém obranný systém organismu (tzv. imunitní systém) napadá vlastní organismus. Při RS určité buňky obranného systému napadají nervové buňky. Poškození nervových buněk vede k poruchám vedení vzruchů mezi mozkem a ostatními částmi těla. K možným příznakům patří poruchy funkcí mozku a hybnosti. Neléčená RS nebo RS, která neodpovídá na léčbu, může vést ke zhoršení příznaků vyvolaných dalším poškozováním nervových buněk a zánikem nervových spojů. K léčbě RS se používá několik léků, které nemusí být účinné u všech pacientů. Je proto velice důležité najít nové účinné a bezpečné léky, na které by pacienti bez odpovědi na předchozí léčbu bylo možné převést.

Ocrelizumab je přípravek registrovaný k léčbě RS. Předchozí dvouletá základní studie CASTING prokázala, že ocrelizumab omezuje aktivitu RS a je bezpečný pro pacienty s RS po předchozí léčbě RS, která u nich nebyla dostatečně účinná. Studie LIBERTO hodnotila dlouhodobou účinnost a bezpečnost ocrelizumabu u pacientů, kteří absolvovali základní studii, po dobu dalších 2 let.

Jaký léčivý přípravek studie hodnotila?

Ocrelizumab je registrovaný přípravek k léčbě RS.

Při RS napadají určité buňky obranného systému ochranný obal nervů (tzv. myelinovou pochvu). To vyvolává poruchu vedení vzruchů mezi mozkem a ostatními částmi těla. Ocrelizumab je bílkovina, která se váže na určité druhy buněk (B lymfocyty) v obranném systému a brání jim v další činnosti. Obranný systém tak přestane napadat myelinovou pochvu, která obaluje a chrání nervy. Tím klesá pravděpodobnost relapsu a rychlost progresu (zhoršování) RS. Relapsem RS se rozumí výskyt nových příznaků nebo zhoršení stávajících příznaků RS během nejméně 24 hodin. Všichni pacienti ve studii LIBERTO měli relaps-remitentní formu roztroušené sklerózy (RRRS).

Výzkumní pracovníci ve studii LIBERTO hodnotili dlouhodobou schopnost ocrelizumabu zabránit zhoršení RS u pacientů po předchozí neúspěšné léčbě jinými léky na RS.

Co chtěli výzkumní pracovníci zjistit?

Výzkumní pracovníci chtěli získat informace o dlouhodobé účinnosti ocrelizumabu u pacientů s RS po předchozí neúspěšné léčbě jinými léky na RS. Za tímto účelem proto někteří pacienti, kteří absolvovali dvouletou základní studii, pokračovali v léčbě ocrelizumabem po dobu dalších 2 let.

Výzkumní pracovníci chtěli zejména zjistit:

1. u kolika pacientů nebylo onemocnění během dlouhodobé (4 roky) léčby ocrelizumabem aktivní?

Výzkumní pracovníci dále chtěli zjistit:

2. jaké měl ocrelizumab dlouhodobé účinky na invalidizaci, počet relapsů a úroveň poškození mozku u pacientů účastnících se studie?
3. jaké změny příznaků a dopad na práci a kvalitu života udávali pacienti během léčby ocrelizumabem?
4. je dlouhodobá léčba ocrelizumabem bezpečná?

O jaký druh studie se jednalo?

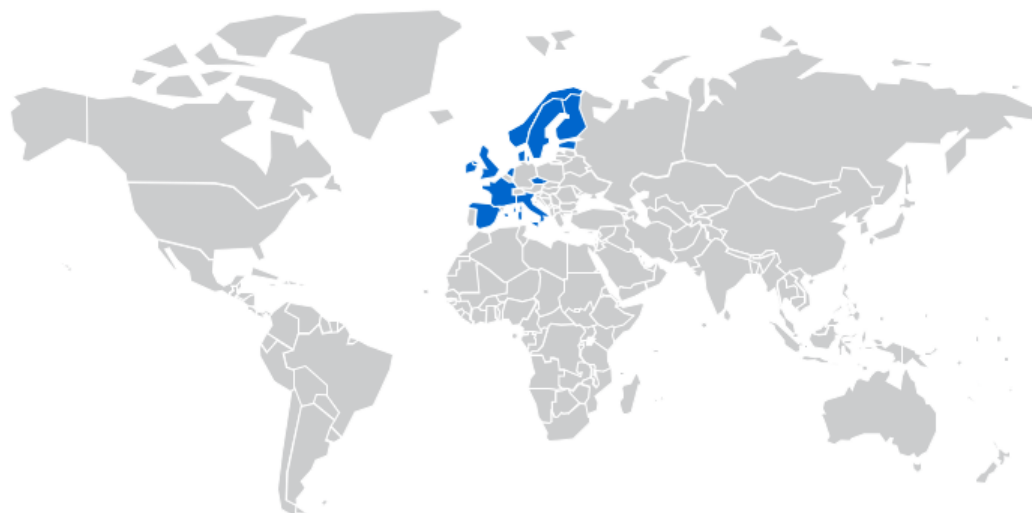
Studie LIBERTO byla prodlužovací studie základní dvouleté studie fáze 3b. Studie LIBERTO měla za účel získat dodatečné informace o dlouhodobém účinku ocrelizumabu na aktivitu RS a o dlouhodobé bezpečnosti u pacientů po předchozí neúspěšné léčbě jinými léky na RS. V rámci základní studie a prodlužovací studie tak pacienti užívali ocrelizumab celkem po dobu přibližně 4 let. Základní studie i prodlužovací studie byly tzv. otevřené a jednoramenné studie. Otevřená studie znamená, že jak pacienti, tak zkoušející lékaři vědí, který přípravek pacient užívá. Jednoramenná studie znamená, že studie hodnotí pouze hodnocený léčivý přípravek a ve studii se nepoužívá žádný jiný srovnávací přípravek.

Kdy a kde se studie prováděla?

Základní studie CASTING byla zahájena v září 2016 a skončila v říjnu 2018. Do prodlužovací studie LIBERTO byli zařazováni pacienti po absolvování základní studie CASTING. První pacient začal užívat ocrelizumab v červenci 2018 a poslední pacient ukončil účast v listopadu 2021. Tento souhrn byl vypracován po skončení účasti posledního pacienta v prodlužovací studii.



Prodlužovací studie probíhala v 95 studijních centrech ve 12 evropských zemích. Země, kde se studie prováděla, jsou uvedeny na následující mapě.

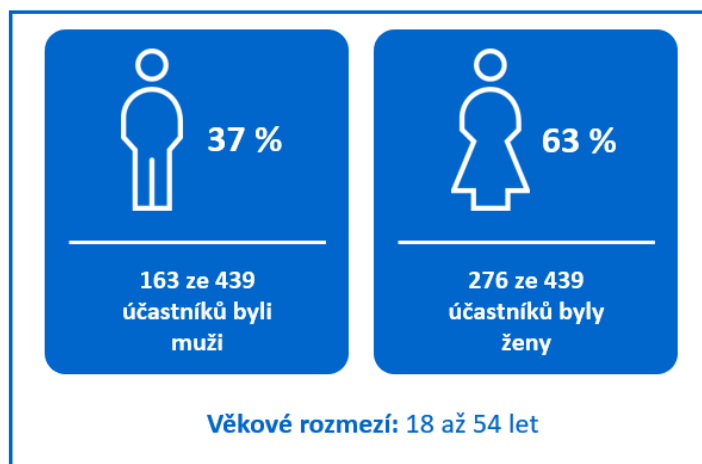


- Česká republika
- Dánsko
- Estonsko
- Finsko
- Francie
- Irsko
- Itálie
- Nizozemsko
- Norsko
- Španělsko
- Švédsko
- Spojené království

2. Kdo se studie účastnil?

Prodlužovací studie se účastnilo 439 pacientů s RRRS.

Pacienti byli ve věku od 18 do 54 let při podpisu informovaného souhlasu s účastí v základní studii. Z uvedených 439 pacientů bylo 163 (37 %) mužů a 276 (63 %) žen. RRRS postihuje vyšší procento žen než mužů, a proto bylo do studie zařazeno více žen.



Do studie mohli být zařazeni pacienti, kteří splňovali následující kritéria:

- absolvování základní studie CASTING
- neurologický nález, který u konkrétního pacienta prokazoval větší přínosy než rizika ocrelizumabu.

Účast ve studii byla vyloučena:

- v případě pacientů, pro které mohl být ocrelizumab škodlivý – například u pacientů, u kterých se během základní studie vyskytl závažný nežádoucí účinek nebo alergická reakce na ocrelizumab, nebo u pacientů s velmi oslabeným obranným systémem
- v případě pacientek, které plánovaly těhotenství během studie nebo do 6 měsíců od poslední dávky ocrelizumabu v základní studii
- v případě předčasného ukončení léčby ocrelizumabem v základní studii – výjimku tvořily pacientky, které léčbu v základní studii předčasně ukončily kvůli otěhotnění nebo kojení, ale absolvovaly bezpečnostní sledování.

3. Co se dělo během studie?

Všichni pacienti absolvovali během 2 týdnů před zahájením prodlužovací studie vstupní návštěvu. Všechny dávky ocrelizumabu byly podány infuzí (podání léku do žíly). První dávka byla podána při první návštěvě, která se konala 6 měsíců (\pm 2 týdny) po poslední dávce v základní studii.

V rámci prodlužovací studie dostávali pacienti ocrelizumab každých 6 měsíců (\pm 2 týdny) po dobu 2 let. Většina pacientů dostala celkem osm infuzí (dávky podané v prodlužovací studii a dávky podané v základní studii).

Po 6 měsících, 1 roce a 2 letech účasti v prodlužovací studii absolvovali pacienti vyšetření magnetickou rezonancí (MR) ke kontrole případného nového poškození mozku nebo zhoršení již existujícího poškození mozku jako projevu progresu (zhoršení) RS.

Po 6 měsících, po jednom roce, po roce a půl a po dvou letech dále absolvovali měření skóre na stupnici postižení nervového systému (EDSS z anglického *Expanded Disability Status Scale*). EDSS je stupnice od 0 do 10, která měří poruchu hybnosti (invalidity) u pacientů s RS:

- například skóre EDSS rovné 0 znamená, že pacient je bez potíží, zatímco skóre EDSS rovné 4 odpovídá těžšímu postižení, pacient je ale schopen života bez závislosti na pomoci druhé osoby přibližně po dobu 12 hodin denně a je schopen chůze bez pomoci a odpočinku na vzdálenost 500 metrů.

Na začátku studie bylo dále pořízeno výchozí měření funkcí mozku pomocí testu SDMT (z anglického *Symbol-Digit Modalities Test*). Kontrolní testy SDMT proběhly po 1 roce a po 2 letech. SDMT je jednoduchý test, ve kterém se pomocí symbolů a číslic měří rychlost schopnosti pacienta zpracovat dané informace.

Výzkumní pracovníci měli dále zájem o informace udávané přímo pacienty. Pacienti proto v rámci studie vyplňovali následující dotazníky:

- dotazník WPAI (z anglického *Work Productivity And Activity Impairment*) týkající se dopadu RS na schopnost práce pacienta
- dotazník SymptoMScreen k popisu příznaků RS pacientem
- dotazník MSIS (z anglického *Multiple Sclerosis Impact Scale*) se 29 položkami týkající se tělesných a emočních hledisek kvality života při RS.

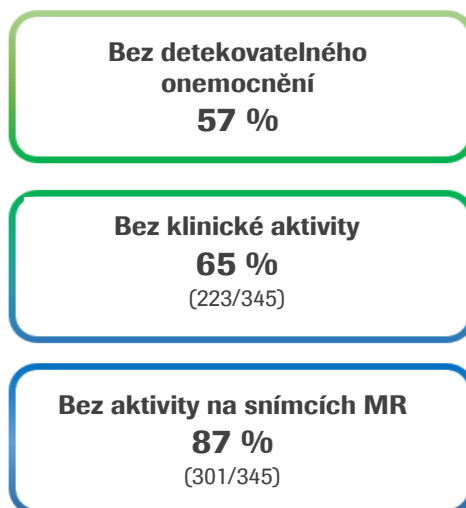
Při převodu na jiný lék na RS nebo při ukončení léčby ocrelizumabem po absolvování prodlužovací studie požádal zkoušející lékař pacienta, aby se dostavil na několik následných návštěv ke kontrole celkového zdravotního stavu. Následující část uvádí podrobnější informace o průběhu studie.

4. Jaké měla studie výsledky?

1. otázka: U kolika pacientů nebylo onemocnění během dlouhodobé léčby ocrelizumabem aktivní?

Výzkumní pracovníci hodnotili počet pacientů bez aktivního onemocnění:

- pacienti bez aktivního onemocnění zahrnovali pacienty bez klinicky aktivního onemocnění (bez relapsů a bez zhoršení invalidity) a bez známek zánětu nebo dalšího poškození mozku na snímcích MR; počet pacientů bez detekovatelného onemocnění během čtyřleté léčby ocrelizumabem byl vysoký
- po 4 letech léčby bylo 57 % pacientů bez detekovatelného onemocnění (bez klinické aktivity a bez známek aktivity RS na snímcích MR)
- po 4 letech léčby nemělo 65 % pacientů klinicky aktivní RS
- po 4 letech léčby nemělo 87 % pacientů žádné známky aktivity RS na snímcích MR (do uvedené doby nejsou započteny první 2 měsíce léčby potřebné k dosažení plného účinku ocrelizumabu).



Celkový počet 345 pacientů uvedený na předchozím obrázku je nižší než počet 439 pacientů zařazených do studie. Někteří pacienti totiž účast ve studii ukončili předčasně:

- a pokračovali v léčbě ocrelizumabem mimo rámec studie (po předčasném ukončení studie v jedné zemi)
- kvůli nežádoucímu účinku
- kvůli převodu na jiný lék na RS.

2. otázka: Jaké měl ocrelizumab dlouhodobé účinky na invalidizaci, počet relapsů a úroveň poškození mozku u pacientů účastnících se studie?

Výzkumní pracovníci používali k hodnocení účinnosti ocrelizumabu i další parametry.

Jedním z nich bylo skóre EDSS používané k měření zhoršení postižení (invalidizace) během léčby ocrelizumabem:

- průměrné skóre EDSS se během čtyřletého léčebného období téměř nezměnilo a zůstávalo nízké
 - celkové postižení se nezměnilo u 66 % pacientů
- zlepšení postižení bylo definováno jako pokles skóre EDSS nejméně o 0,5 bodu
 - během léčebného období došlo ke zlepšení postižení u 15 % pacientů
- zhoršení postižení bylo definováno jako zvýšení skóre EDSS nejméně o 0,5 bodu
 - během léčebného období došlo ke zhoršení postižení u 19 % pacientů.

Relapsy byly pro účely studie definovány jako období, kdy došlo k výskytu nových nebo zhoršení stávajících příznaků RS:

- na konci studie bylo bez relapsu více než 84 % pacientů.

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

- zjišťovala se přítomnost dvou různých druhů zjizvení mozku způsobeného RS na výchozích snímcích MR pořízených při návštěvě 2 měsíce od zahájení studie – tyto druhy poškození mozku nebyly zjištěny u 97 %, resp. 87 % pacientů.

Výzkumní pracovníci dále zjišťovali skóre SDMT používané k měření zhoršení postižení během léčby ocrelizumabem:

- při každé návštěvě během 4 let se skóre SDMT zlepšovalo; celkově došlo k 8% zlepšení funkcí mozku na konci studie ve srovnání se stavem při zahájení základní studie.

3. otázka: Jaké změny příznaků a dopad na práci a kvalitu života udávali pacienti během léčby ocrelizumabem?

Z hlediska hodnocení účinnosti ocrelizumabu byly důležité i informace týkající se změn příznaků RS a dopadu na každodenní život během léčby ocrelizumabem udávané přímo pacienty:

- podle dotazníků WPAI se za 4 roky léčby ocrelizumabem zmenšil dopad RS na schopnost pacientů pracovat
- při hodnocení dopadu příznaků RS na každodenní činnosti pomocí dotazníku SymptoMScreen pacienti udávali při každé návštěvě nižší dopad
- podle dotazníků MSIS se 29 položkami došlo celkově ke zlepšení kvality života pacientů s RS po 4 letech léčby ocrelizumabem.

4. otázka: Je dlouhodobá (4 roky) léčba ocrelizumabem bezpečná?

Další zaznamenávané informace se týkaly nežádoucích účinků, které se u pacientů během 4 let léčby ocrelizumabem vyskytly. Výzkumní pracovníci získali na základě zaznamenaných informací představu o dlouhodobé bezpečnosti ocrelizumabu. Podrobnější popis nežádoucích účinků je uveden dále. Dlouhodobá léčba ocrelizumabem je celkově bezpečná.

5. Měla studijní léčba 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 podle úsudku zkoušejícího lékaře 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.

Nejméně jeden závažný nežádoucí účinek mělo během 4 let léčby ocrelizumabem 38 (9 %) ze 439 pacientů.

Nejčastější závažné nežádoucí účinky u pacientů během účasti ve studii uvádí následující tabulka.

| Závažné nežádoucí účinky hlášené ve studii | Pacienti léčení ocrelizumabem (celkem 439 pacientů) |
|--|--|
| Infekce | 3 % (12 ze 439) |
| Poruchy mozku a nervového systému | 1 % (6 ze 439) |
| Žaludeční a střevní poruchy | 1 % (5 ze 439) |
| Nádorová onemocnění | méně než 1 % (4 ze 439) |

Někteří pacienti se kvůli nežádoucím účinkům rozhodli studijní léčbu v prodlužovací studii předčasně ukončit:

- studijní léčbu v prodlužovací studii předčasně ukončilo 5 (1 %) ze 439 pacientů.

Nejčastější nežádoucí účinky

Nejméně jeden nezávažný nežádoucí účinek mělo během 4 let léčby ocrelizumabem 407 (93 %) ze 439 pacientů.

Během 2 let prodlužovací studie nebyly zjištěny žádné nové druhy nežádoucích účinků ve srovnání se základní studií.

Nejčastější nežádoucí účinky uvádí následující tabulka. Jedná se o pět nejčastějších nežádoucích účinků, které se vyskytly u více než 10 % pacientů.

| Nejčastější nežádoucí účinky hlášené ve studii | Pacienti léčení ocrelizumabem (celkem 439 pacientů) |
|---|--|
| Reakce na infuzi | 44 % (194 ze 439) |
| Otok horních cest dýchacích a krku (rýma) | 29 % (126 ze 439) |
| Bolest hlavy | 23 % (100 ze 439) |
| Chřipka (infekční onemocnění nosu, krku a plic) | 19 % (81 ze 439) |
| Infekce ledvin, močového měchýře nebo močových cest | 16 % (70 ze 439) |

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?

Výsledky studie rozšířily poznatky o RS a použití ocrelizumabu u pacientů s nedostatečnou odpovědí na předchozí léčbu RS.

Dlouhodobá léčba ocrelizumabem po dobu 4 let vedla u většiny pacientů k omezení aktivity RS. Závažné nežádoucí účinky se během 4 let léčby vyskytly pouze u několika pacientů; většina nežádoucích účinků závažná nebyla. Během dalších 2 let léčby ocrelizumabem v rámci prodlužovací studie nebyly ve srovnání se základní studií zjištěny žádné nové bezpečnostní obavy. Dlouhodobé (4 roky) užívání ocrelizumabu k léčbě RS je prokazatelně účinné a bezpečné.

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. Výzkumní pracovníci tak nemohli zjistit, zda by byly účinky ocrelizumabu lepší nebo horší ve srovnání s jiným způsobem léčby RS nebo s neléčenou RS.

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

7. Jsou plánovány další studie?

Bezpečnost a účinnost ocrelizumabu v léčbě RS hodnotí či hodnotily i další studie. Další informace jsou uvedeny níže. Tento souhrn obsahuje výsledky prodlužovací studie pro pacienty ze základní studie CASTING. Prodlužovací studie nadále probíhá s pacienty z jiné základní studie.

8. Kde získám další informace?

Další informace o studii lze nalézt na následujících webových stránkách:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03599245>
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004886-29/HR>
- <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/multiple-sclerosis/this-is-an-extension-study-of-the-roche-p-trial-to-inve-91061.html>

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/this-is-an-extension-study-of-the-roche-p-trial-to-inve-91061.html>
- nebo se obraťte na pracovníka místní pobočky Roche.

V případě dotazů týkajících se výsledků 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 zadávala a financovala společnost F. Hoffmann-La Roche Ltd se sídlem v Bazileji, Švýcarsko.

Úplný název studie a další identifikační údaje

Úplný název studie: „Jednoramenná, otevřená, multicentrická, prodlužovací studie hodnotící účinnost a bezpečnost ocrelizumabu u pacientů s roztroušenou sklerózou po předchozí účasti ve studiích fáze IIIB/IV zadavatele F. Hoffmann-La Roche“.

Studie se zkráceně označuje jako studie LIBERTO.

- Číslo protokolu studie: MN39158.
- Číslo v registru ClinicalTrials.gov: NCT03599245.
- Číslo v registru EudraCT: 2017-004886-29.

Úplný název základní 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.
- Souhrn výsledků základní studie v anglickém jazyce je dostupný na adrese: https://forpatients.roche.com/content/dam/patient-platform/CASTING%20Lay%20Person%20Summary_final.pdf.
- Další informace o základní studii lze nalézt na následujících webových stránkách: [Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis with suboptimal response to prior disease-modifying therapies: A primary analysis from the phase 3b CASTING single-arm, open-label trial - PubMed \(nih.gov\)](#)