

Resultat av klinisk prövning – sammanfattning för

En studie för att undersöka om långtidsanvändning av okrelizumab var säkert och minskade sjukdomsaktiviteten hos personer med multipel skleros som inte svarat bra på andra typer av behandling för multipel skleros

Studiens fullständiga titel finns i slutet av sammanfattningen.

Om denna sammanfattning

Detta är en sammanfattning av resultaten av en klinisk prövning (i detta dokument kallad "förlängningsstudie") med namnet LIBERTO. Sammanfattningen är avsedd för:

- lekmän (allmänheten) och
- studiedeltagare.

Sammanfattningen bygger på information som var känd vid tidpunkten för sammanställningen (november 2022). Mer information kan finnas tillgänglig idag.

Denna studie är en förlängning av en tidigare studie, den så kallade huvudstudien. Huvudstudiens namn är CASTING och den inleddes i september 2016 och avslutades i oktober 2019. Förlängningsstudien (LIBERTO) inleddes i juli 2018 och avslutades i november 2021 för CASTING deltagarna.

Ingen enskild studie kan säga allt om risker och nytta med ett läkemedel. Det krävs ett stort antal deltagare i många olika studier för att ta reda på det vi behöver veta. Resultaten av den här studien kan skilja sig från andra studier av samma läkemedel.

- Det betyder att du inte ska fatta några beslut baserat på denna enda sammanfattning – tala alltid med din läkare innan du fattar några beslut om din behandling.

Tack till alla som har deltagit i studien

Deltagarna i denna studie har hjälpt forskarna få svar på viktiga frågor om multipel skleros (MS) – en sjukdom som påverkar nervsignalerna mellan hjärnan och kroppen – och om studieläkemedlet.

Sammanfattningens innehåll

1. Allmän information om denna studie
2. Vilka deltog i studien?
3. Vad hände under studien?
4. Vilka var resultaten av studien?
5. Vilka var biverkningarna?
6. Hur har studien bidragit till forskningen?
7. Finns det planer på fler studier?
8. Var hittar jag mer information?

Viktig information om denna studie

- I denna studie fick alla deltagare som gick med i förlängningsstudien efter att ha deltagit i huvudstudien CASTING studieläkemedel (okrelizumab).
- Denna studie gjordes för att bedöma hur väl okrelizumab minskar MS-aktiviteten under en längre period hos personer med multipel skleros som inte svarat bra på andra behandlingar mot multipel skleros.
- Studien syftade också till att fastställa säkerheten med långtidsbehandling med okrelizumab.
- I studien deltog 439 personer med skovvis förlöpande MS (RRMS) i 12 länder.
- Huvudresultatet var att de flesta studiedeltagarna inte uppvisade några tecken på sjukdomsaktivitet (vilket innebär att de inte hade några skov, ingen ökning av total funktionsnedsättning och inga tecken på aktiv eller förvärrad sjukdom vid undersökning med magnetkamera (MR)) under minst 4 år efter att de tagit okrelizumab.
- Omkring 91 % (401 av 439 personer) som tog okrelizumab i 4 år fick inga allvarliga biverkningar.

1. Allmän information om studien

Varför gjordes studien?

MS är en sjukdom som innebär att immunsystemet angriper den egna kroppen (autoimmun sjukdom). Vid MS angriper vissa celler i immunsystemet delar av personens egna nervceller, vilket leder till problem i kommunikationen mellan hjärnan och kroppen. Detta kan framkalla olika symtom, till exempel kan hjärnans funktion och rörelseförmågan påverkas, och om sjukdomen inte behandlas eller om en person inte svarar bra på behandlingen kan dessa symtom förvärras i takt med att nerverna skadas alltmer och dör. Flera olika läkemedel används för behandling av MS, men alla personer blir inte hjälpta av dessa. Därför är det mycket viktigt att hitta behandlingar som fungerar bra och som man utan risk kan börja använda istället.

Läkemedlet okrelizumab är godkänt för behandling av MS. I en tidigare utförd 2-årig studie, den så kallade huvudstudien, minskade okrelizumab sjukdomsaktiviteten vid MS. Det var säkert att använda för personer med MS som tidigare hade tagit MS-läkemedel som inte fungerat så bra. I den här studien testade vi effekten av och säkerheten med okrelizumab på lång sikt genom att låta deltagarna i huvudstudien få läkemedlet i ytterligare 2 år i denna förlängningsstudie.

Vad är studieläkemedlet?

Okrelizumab är ett godkänt läkemedel som ges till personer som har MS.

- Namnet uttalas "åh - kre - liz - ooh - mab"
- Vid MS börjar vissa immunceller i kroppen att attackera myelinet, det skyddande skikt som omger nerverna. Detta orsakar problem i signalöverföringen mellan hjärnan och kroppen. Okrelizumab är ett protein som fäster sig på en viss typ av celler (B-celler) i immunsystemet. Okrelizumab riktar in sig på och eliminerar dessa B-celler och på så sätt hindras immunsystemet från att attackera myelinet runt nervcellerna. Risken för skov minskar och försämringen (progressionen) av sjukdomen går långsammare. Ett MS-skov definieras som en period på minst 24 timmar under vilken nya symtom visar sig eller gamla förvärras. Alla personer i denna studie hade den form av MS som kallas skovvis förlöpande MS (RRMS).

I denna förlängningsstudie undersökte forskarna de långsiktiga effekterna av att ta okrelizumab för att förhindra att MS förvärras. Studiedeltagarna fick okrelizumab efter att tidigare ha behandlats med andra MS-läkemedel som inte fungerade för dem.

Vad ville forskarna ta reda på?

Forskarna genomförde denna förlängningsstudie för att samla in långtidsinformation om hur bra okrelizumab fungerar hos personer med MS som tidigare hade prövat andra läkemedel utan att få ett bra resultat. För att kunna besvara frågan fick några av de personer som deltog i den 2 år långa huvudstudien ta okrelizumab i ytterligare 2 år efter huvudstudiens slut.

Den viktigaste frågan som forskarna ville få svar på var:

1. Hur många studiedeltagare uppvisade ingen sjukdomsaktivitet efter långtidsanvändning (4 år) av okrelizumab?

Andra frågor som forskarna ville ha svar på var bland annat:

2. Vilka var de långsiktiga effekterna av okrelizumab när det gällde andra mätvärden hos de personer som studerades, t.ex. försämring av funktionsförmågan, antalet skov och hjärnskadornas omfattning?
3. Vilka förändringar rapporterade deltagarna medan de tog okrelizumab när det gällde symtom, påverkan på arbetsliv och livskvalitet?
4. Hur säkert är okrelizumab om det används under längre tid?

Vilken typ av studie var detta?

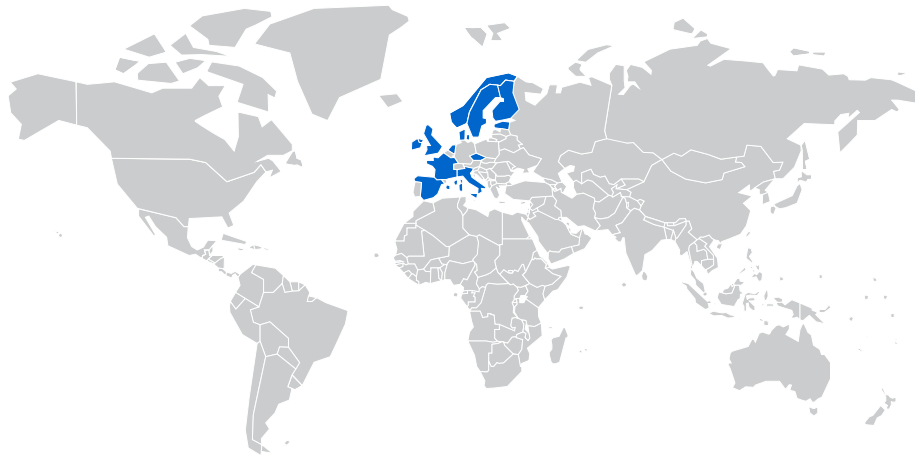
Denna studie var en förlängning av en 2-årig fas 3b-studie (huvudstudien) och gav ytterligare information om okrelizumabs långsiktiga effekt på sjukdomsaktiviteten vid MS samt om läkemedlets säkerhet, hos deltagare som tidigare hade tagit MS-läkemedel som inte fungerat bra. Totalt behandlades patienterna med okrelizumab i cirka 4 år. Huvudstudien och förlängningsstudien var så kallade öppna, enarmade studier. Det betyder att både de som deltog i studien och studieläkarna visste vad studieläkemedlet var och att ingen annan jämförande MS-behandling gavs till dem som deltog i studien.

När och var gjordes studien?

Huvudstudien (med namnet CASTING) startade i september 2016 och avslutades i oktober 2018. De första deltagarna som gick vidare i förlängningsstudien började ta läkemedlet i förlängningsstudien i juli 2018, och den sista patienten avslutade sitt deltagande i förlängningsstudien i november 2021. Denna sammanfattning skrevs efter att förlängningsstudien hade avslutats för deltagare som gick med i huvudstudien CASTING.



Förlängningsstudien utfördes på 95 studiekliniker i 12 länder i Europa. Följande karta visar vilka länder som deltog.

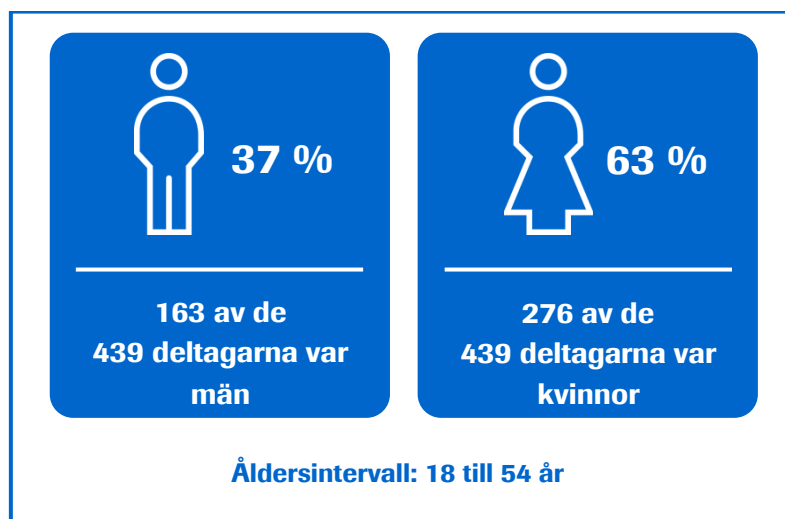


- Tjeckien
- Danmark
- Estland
- Finland
- Frankrike
- Irland
- Italien
- Nederländerna
- Norge
- Spanien
- Sverige
- Storbritannien

2. Vilka deltog i studien?

I denna förlängningsstudie deltog 439 personer med RRMS.

Personerna som deltog i studien var mellan 18 och 54 år när de gav sitt samtycke till att delta i huvudstudien. 163 av de 439 personerna i förlängningsstudien (37 %) var män och 276 av de 439 personerna (63 %) var kvinnor. Fler kvinnor än män rekryterades till studien eftersom RRMS drabbar fler kvinnor än män.



För att kunna delta i förlängningsstudien måste man:

- tidigare ha deltagit i huvudstudien (CASTING-studien) och genomfört hela den studien.
- ha undersökts av neurolog som konstaterade att nyttan med att ta okrelizumab var större än riskerna för varje enskild person.

Man fick inte delta i studien om:

- okrelizumab skulle kunna vara skadligt för personen, t.ex. om hen fick allvarliga biverkningar eller allergiska reaktioner mot okrelizumab under huvudstudien, eller om immunförsvaret var mycket nedsatt.
- man planerade att bli gravid under studien eller inom 6 månader efter den sista dosen okrelizumab i huvudstudien.
- man hade avbrutit okrelizumabbehandlingen i huvudstudien, undantaget patienter som blev gravida eller ammade men ändå deltog i säkerhetsuppföljningarna i huvudstudien.

3. Vad hände under studien?

Alla som gick med i förlängningsstudien fick komma på ett screeningbesök senast 2 veckor innan studien påbörjades. Alla doser okrelizumab gavs via dropp i en ven (så kallad infusion). Den första dosen gavs vid det första besöket, vilket ägde rum 6 månader (± 2 veckor) efter den sista dosen i huvudstudien.

Deltagarna i förlängningsstudien fick okrelizumab var 6:e månad (± 2 veckor) i 2 år. De flesta i studien fick totalt åtta infusioner (inräknat de doser som gavs i denna studie och de som gavs i huvudstudien).

Efter 6 månader, 1 år och 2 år i förlängningsstudien undersöktes deltagarna med magnetkamera (MR). Forskarna kunde då se om det fanns någon ny ärrbildning i hjärnan eller om ärrbildning som funnits sedan tidigare hade förvärrats, vilket är ett tecken på svårare MS.

Mätning av EDSS (Expanded Disability Status Scale) gjordes vid 6 månader, 1 år, 1,5 år och 2 år. Denna skala går från 0 till 10 och är ett mått på fysisk funktionsnedsättning vid MS, där högre poäng betyder sämre funktionsförmåga.

- En EDSS-poäng på 0,0 innebär till exempel att MS inte har någon inverkan på personen, medan 4,0 poäng innebär att personen i fråga har en betydande funktionsnedsättning men kan klara sig själv, är uppegående och aktiv i cirka 12 timmar per dag och kan gå 500 meter utan hjälp eller vila.

Hjärnfunktionen bedömdes också i början av studien (den så kallade baslinjen), följt av kontroller efter 1 år och 2 år med hjälp av "Symbol Digit Modalities Test" (SDMT). Detta enkla test använder symboler och siffror för att avgöra hur snabbt man kan bearbeta information som man har framför sig.

Det var också viktigt för forskarna att samla in information som rapporterats in direkt av studiedeltagarna. För att göra detta bad man studiedeltagarna att fylla i följande frågeformulär:

- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) som ger forskarna en uppfattning om hur MS påverkar människors arbetsförmåga.
- SymptoMScreen, ett digitalt verktyg med vars hjälp MS-patienter kan dokumentera sina symtom.
- Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS)-29, ett frågeformulär om personens fysiska förmåga och känsloliv och som ger en poäng på studiedeltagarens livskvalitet.

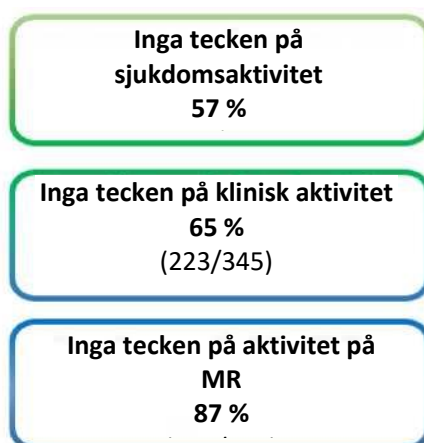
Studiedeltagare som skulle gå över till ett annat MS-läkemedel och de som hade avslutat förlängningsstudien och inte längre skulle få okrelizumab ombads komma på fler besök till studiecentrat för kontroll av deras allmänna hälsotillstånd. Mer information om vad som hände under studien finns nedan.

4. Vilka var resultaten av studien?

Fråga 1: Hur många studiedeltagare uppvisade ingen MS-aktivitet efter långtidsanvändning av okrelizumab?

Forskarna studerade hur många deltagare som inte hade aktiv MS, vilket innebär:

- De hade ingen klinisk aktivitet (såsom skov och förvärrad funktionsnedsättning) och ingen inflammatorisk aktivitet eller hjärnskada (konstaterat genom MR-undersökning där man inte såg några tecken på inflammatorisk aktivitet eller förvärrad hjärnskada). Ett stort antal deltagare hade inga tecken på aktiv sjukdom under de 4 åren med okrelizumabbehandling
- 57 % av deltagarna hade inga tecken på sjukdomsaktivitet efter 4 år, dvs. varken klinisk aktivitet eller aktivitet på MR.
- 65 % av deltagarna hade ingen klinisk MS-aktivitet efter 4 år
- 87 % av deltagarna hade ingen aktivitet på MR efter 4 år (de första 2 månaderna efter den första dosen okrelizumab i huvudstudien är inte inräknade eftersom det tar minst 2 månader innan okrelizumab får full effekt).



I beräkningen ovan ingår totalt 345 personer, vilket är färre än de 439 studiedeltagare som påbörjade förlängningsstudien. Det beror på att några deltagare valde att lämna studien i förtid:

- för att ta okrelizumab utanför studien (i ett land avslutades studien i förtid)
- på grund av biverkningar
- eftersom de gick över till ett annat MS-läkemedel.

Fråga 2: Vilka var de långsiktiga effekterna av okrelizumab när det gällde andra mätvärden hos de personer som studerades, t.ex. försämring av funktionsförmågan, antalet skov och hjärnskadornas omfattning?

Forskarna tittade även på hur okrelizumab påverkade andra mätvärden.

Forskarna studerade hur okrelizumab påverkar försämringen av funktionsförmågan med hjälp av EDSS-poäng:

- Genomsnittlig EDSS-poäng förändrades knappast alls under den 4 år långa behandlingsperioden, och poängen låg kvar på låga nivåer.
 - Total funktionsnedsättning förblev densamma hos 66 % av personerna.
- Förbättrad funktionsförmåga mättes som en minskning av EDSS-poängen med minst 0,5.
 - Hos 15 % av deltagarna förbättrades funktionsförmågan under behandlingsperioden.
- Försämrad funktionsförmåga mättes som en ökning av EDSS-poängen med minst 0,5.
 - Hos 19 % av deltagarna försämrades funktionsförmågan under behandlingsperioden.

I denna studie definierades skov som de tillfällen då personen fick nya MS-symtom eller när MS-symtomen förvärrades.

- Över 84 % av deltagarna var skovfria när studien avslutades.

Med hjälp av MR-undersökning studerade forskarna hur okrelizumab påverkar skadorna på hjärnan.

- Om man studerar två olika typer av ärrbildning som kan uppstå i hjärnan på grund av MS hade 97 % respektive 87 % av studiedeltagarna inga tecken på dessa typer av hjärnskador vid MR-undersökningar som gjordes vid det första besöket, 2 månader efter studiestarten.

Med hjälp av SDMT studerade forskarna hur okrelizumab påverkar hjärnans funktion.

- SDMT-poängen förbättrades vid varje besök under 4 år. I slutet av studien hade hjärnans funktion förbättrats med 8 % jämfört med i början av huvudstudien.

Fråga 3: Vilka förändringar rapporterade deltagarna medan de tog okrelizumab när det gällde symtom, påverkan på arbetsliv och livskvalitet?

Att samla in information direkt från studiedeltagarna om hur behandlingen med okrelizumab påverkade deras MS och vilken inverkan det hade på deras dagliga liv var också viktigt för att få en uppfattning om hur bra läkemedlet fungerar.

- Efter 4 års behandling med okrelizumab visade WPAI-frågeformulären att arbetsförmågan var mindre påverkad av MS än tidigare.
- Vid varje besök rapporterade deltagarna, med användning av SymptoMScreen, att deras MS hade mindre inverkan på deras dagliga aktiviteter.
- MSIS-29-frågeformulären visade att studiedeltagarna totalt sett fått bättre livskvalitet efter 4 års MS-behandling med okrelizumab.

Fråga 4: Hur säkert är det att ta okrelizumab under längre tid (4 år)?

Andra uppgifter som forskarna samlade in gällde vilka biverkningar deltagarna fick under 4 års behandling med okrelizumab. Detta skulle ge dem en uppfattning om läkemedlets säkerhet om det används under längre tid. Biverkningarna beskrivs närmare nedan. Totalt befanns okrelizumab vara säkert att använda under en längre tid.

5. Vilka var biverkningarna?

Biverkningar är oönskade medicinska problem (t.ex. huvudvärk) som inträffade under studien.

- De beskrivs i denna sammanfattning i de fall studieläkaren ansåg att biverkningarna hade samband med de behandlingar som gavs i studien.
- Alla som deltog i studien fick inte alla biverkningar som beskrivs.

Allvarliga och vanliga biverkningar listas i avsnitten nedan.

Allvarliga biverkningar

En biverkning bedöms som allvarlig om den är livshotande, kräver sjukhusvård eller orsakar varaktiga problem.

Under de 4 år som patienterna fick okrelizumab fick 38 av 439 personer (9 %) minst en allvarlig biverkning.

De vanligaste allvarliga biverkningarna visas i följande tabell – dessa är de allvarliga biverkningar som var vanligast hos studiedeltagarna:

Allvarliga biverkningar rapporterade i denna studie	Antal personer som fick okrelizumab (totalt 439 personer)
Infektion	3 % (12 av 439)
Problem med hjärnan och nervsystemet	1 % (6 av 439)
Mag- och tarmproblem	1 % (5 av 439)
Cancer	Färre än 1 % (4 av 439)

Under förlängningsstudien valde en del personer att sluta ta läkemedlet på grund av biverkningar:

- Av alla deltagare som tog okrelizumab i förlängningsstudien slutade 5 av 439 personer (1 %) att ta läkemedlet på grund av biverkningar.

De vanligaste biverkningarna

Under de 4 år som behandlingen med okrelizumab pågick fick 407 av 439 personer (93 %) en biverkning som inte bedömdes som allvarlig.

Inga nya typer av biverkningar tillkom under de 2 åren i förlängningsstudien jämfört med i huvudstudien.

De vanligaste biverkningarna visas i följande tabell – dessa är de fem vanligaste biverkningarna som förekom hos över 10 % av deltagarna i behandlingsgruppen:

De vanligaste biverkningarna i denna studie	Antal personer som fick okrelizumab (totalt 439 personer)
Infusionsrelaterad reaktion	44 % (194 av 439)
Svullnad i näsa och svalg (förkylning)	29 % (126 av 439)
Huvudvärk	23 % (100 av 439)
Influensa (infektion i näsa, svalg och lungor)	19 % (81 av 439)
Infektion i njurar, urinblåsa eller urinvägar (urinvägsinfektion)	16 % (70 av 439)

Andra biverkningar

Du hittar information om andra biverkningar (som inte visas i avsnittet ovan) på de webbplatser som listas i slutet av sammanfattningen – se avsnitt 8.

6. Hur har studien bidragit till forskningen?

Dessa resultat har gett forskarna mer kunskaper om MS och användning av okrelizumab hos personer som har MS och som inte fått tillräckligt bra behandlingsresultat med tidigare läkemedel.

Efter att ha fått okrelizumab under en längre period på 4 år hade sjukdomsaktiviteten minskat hos de flesta deltagarna. Allvarliga biverkningar vid användning av okrelizumab sågs endast hos ett fåtal personer under 4-årsperioden och de flesta biverkningarna bedömdes inte som allvarliga. Inga nya säkerhetssignaler observerades när patienter behandlades med okrelizumab under ytterligare 2 år i förlängningsstudien jämfört med i huvudstudien. Totalt sett visade sig långtidsanvändning av okrelizumab (4 år) för behandling av MS vara effektiv och säker.

En begränsning med studien var att det var en öppen, enarmad studie, vilket betyder att alla visste vilket läkemedel de tog och att det inte fanns något läkemedel som man kunde jämföra okrelizumab med. Det innebär att forskarna inte vet hur okrelizumabs effekt hade stått i sig i jämförelse med om några av deltagarna hade fått någon annan typ av MS-behandling eller inte fått något MS-läkemedel alls.

Ingen enskild studie kan säga allt om risker och nytta med ett läkemedel. Det krävs ett stort antal deltagare i många olika studier för att ta reda på det vi behöver veta. Resultaten av den här studien kan skilja sig från andra studier av samma läkemedel.

- Det betyder att du inte ska fatta några beslut baserat på denna enda sammanfattning – tala alltid med din läkare innan du fattar några beslut om din behandling.

7. Finns det planer på fler studier?

Andra studier som undersöker säkerhet och effekt av okrelizumab för behandling av MS pågår eller har redan avslutats. Mer information finns nedan. Denna sammanfattning innehåller resultat från förlängningsstudien där deltagarna hämtats från huvudstudien CASTING. Förlängningsstudien pågår fortfarande med deltagare från en annan huvudstudie.

8. Var hittar jag mer information?

Det finns mer information om den här studien på följande webbplatser:

- <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>

Vem kan jag kontakta om jag har frågor om studien?

Om du har fler frågor efter att ha läst denna sammanfattning:

- Besök plattformen ForPatients by Roche och fyll i kontaktformuläret – <https://forpatients.roche.com/en/trials/neurodegenerative-disorder/multiple-sclerosis/this-is-an-extension-study-of-the-roche-p-trial-to-inve-91061.html>
- Kontakta en representant vid ditt lokala Roche-kontor.

Om du deltog i studien och har frågor om resultaten:

- Tala med studieläkaren eller personalen på sjukhuset eller kliniken där studien genomfördes.

Om du har frågor om din egen behandling:

- Tala med läkaren som ansvarar för din behandling.

Vem anordnade och bekostade studien?

Denna studie anordnades och bekostades av F. Hoffmann-La Roche Ltd som har sitt huvudkontor i Basel i Schweiz.

Fullständig titel på studien och annan identifierande information

Studiens fullständiga titel är: "En studie för att utvärdera effekten och säkerheten för okrelizumab hos patienter med multipel skleros som tidigare deltagit i en klinisk prövning av okrelizumab sponsrad av F. Hoffmann-La Roche".

Studien har fått namnet LIBERTO.

- Studiens protokollnummer är: MN39158.
- Studiens ClinicalTrials.gov-identifierare är: NCT03599245.
- Studiens EudraCT-nummer är: 2017-004886-29.

Den fullständiga titeln på huvudstudien är: "En studie av okrelizumab hos deltagare med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med suboptimalt svar på en adekvat sjukdomsmodifierande behandling (DMT)".

Studiens namn är CASTING.

- Studiens protokollnummer är: MA30005.
- Studiens ClinicalTrials.gov-identifierare är: NCT02861014.
- Studiens EudraCT-nummer är: 2015-005597-38.
- En sammanfattning av studieresultaten finns här https://forpatients.roche.com/content/dam/patient-platform/CASTING%20Lay%20Person%20Summary_final.pdf
- Mer detaljerad information om denna studie finns här: [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 \(nih.gov\)](#)