

Basilea, 12 de enero de 2018

La Unión Europea aprueba OCREVUS (ocrelizumab) de Roche para la esclerosis múltiple recurrente y la esclerosis múltiple primaria progresiva

- **Primer y único medicamento modificador de la enfermedad autorizado para las personas con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) en la Unión Europea**
- **Importante nueva opción terapéutica para las personas con esclerosis múltiple recurrente (EMR) activa: inhibió de forma significativa tres importantes marcadores de actividad de la enfermedad y la progresión de la discapacidad en comparación con Rebif (interferón β -1a)**
- **Perfil beneficio-riesgo favorable demostrado en tres grandes estudios de fase III con diversas poblaciones, incluidos pacientes con esclerosis múltiple incipiente**
- **OCREVUS se administra en infusión intravenosa (i.v.) cada 6 meses, sin análisis de rutina entre una dosis y la siguiente**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha comunicado hoy que la Comisión Europea ha concedido la autorización de comercialización a OCREVUS® (ocrelizumab) para los pacientes con EMR activa definida por signos clínicos o de imagen y para los pacientes con EMPP incipiente en términos de duración de la enfermedad y nivel de discapacidad, y con signos de imagen característicos de actividad inflamatoria. La esclerosis múltiple (EM) afecta en Europa a unas 700 000 personas, de las cuales cerca de 96 000 padecen la forma primaria progresiva, muy discapacitante.^{1,2} La mayor parte de los pacientes con EM presentan en el momento del diagnóstico una forma recurrente (EMR) o primaria progresiva (EMPP).³

«Para los europeos con EM, el hecho de que la Comisión Europea haya autorizado hoy OCREVUS supone un avance notable en el tratamiento de su enfermedad —explica Sandra Horning, directora médica y máxima responsable de Desarrollo Internacional de Roche—. OCREVUS es el primer medicamento autorizado para la EMPP, una forma debilitante que evoluciona rápidamente a incapacidad irreversible, y ofrece una opción terapéutica sumamente eficaz para los pacientes con EM recurrente. Nos comprometemos a colaborar con los estados miembros para facilitar lo antes posible el acceso al nuevo medicamento a las personas con EMR y EMPP que puedan beneficiarse de OCREVUS».

«Es una gran noticia que OCREVUS, que podría llegar a revolucionar el modo en que entendemos y tratamos la EM, haya recibido hoy la autorización en la UE —opina el profesor Gavin Giovannoni, catedrático de neurología en la Facultad de Medicina y Odontología Barts and The London, Universidad Queen Mary de Londres—. Hasta la llegada de OCREVUS, los pacientes con EMPP (que a menudo usan bastón o silla de ruedas, dejan de trabajar o dependen de un cuidador) no disponían de ningún medicamento autorizado para frenar la progresión de su enfermedad. Los pacientes con EMR se ven obligados con frecuencia a una difícil elección entre menor toxicidad o mayor eficacia. OCREVUS se administra cada seis meses sin necesidad de onerosos análisis de seguimiento, por lo que confiamos en que ello permitirá a los pacientes vivir su vida sin tener que estar pendientes de su tratamiento cada día o cada semana».

La autorización en la Unión Europea se basa en los datos obtenidos en tres estudios fundamentales de fase III pertenecientes al programa ORCHESTRA de investigación clínica, con participación de 2388 pacientes y en los que se cumplieron los criterios fundamentales y casi todos los criterios secundarios de eficacia. Los datos obtenidos en dos estudios idénticos de fase III en la EMR (estudios OPERA I y OPERA II) pusieron de manifiesto la mayor eficacia de OCREVUS, con aproximadamente un 80% de los pacientes exentos de recaída y una progresión de la enfermedad significativamente más lenta en comparación con interferón β -1a (Rebif®) en dosis altas, en el transcurso del período de tratamiento comparativo de 2 años. Con OCREVUS aumentó también de forma significativa la probabilidad de que un paciente no presentara indicios de actividad de la EM (lesiones encefálicas, recidivas o empeoramiento de la discapacidad): un 64% en el estudio OPERA I y un 89% en el estudio OPERA II, en comparación con el interferón β -1a en dosis altas ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$).

En otro estudio distinto de fase III en EMPP (ORATORIO), OCREVUS fue el primer y único medicamento que demostró frenar significativamente la progresión de la discapacidad y reducir los signos de actividad encefálica de la enfermedad (lesiones visibles por resonancia magnética [RM]) en comparación con un placebo, con una mediana de seguimiento de 3 años. En los pacientes tratados con OCREVUS, la probabilidad de presentar progresión de la discapacidad fue un 24% menor en un plazo de 3 meses ($p = 0,0321$) y un 25% en un plazo de 6 meses ($p = 0,0365$). Además, con OCREVUS se frenó también de forma significativa la progresión de la dificultad para la deambulación en un 29,4%, medida con la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies, en comparación con el placebo ($p = 0,0404$).

Los efectos secundarios más habituales asociados con OCREVUS en todos los estudios de fase III fueron reacciones a la infusión i.v. e infecciones de las vías respiratorias superiores, de intensidad leve o moderada en la mayoría de los casos.

El uso de OCREVUS está autorizado en múltiples países de Norteamérica, Suramérica, Oriente Próximo y Europa Oriental, así como en Australia y Suiza. Hasta la fecha, han recibido tratamiento con OCREVUS más de 30 000 personas.

Acerca de OCREVUS (ocrelizumab)

OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado diseñado para actuar sobre los linfocitos B CD20+, un tipo específico de célula inmunitaria que, según se piensa, contribuye de forma clave a los daños en la mielina (que constituye el aislamiento y soporte de las neuronas) y en los axones de las neuronas. Estos daños en las neuronas pueden provocar discapacidad en los pacientes con esclerosis múltiple. Los estudios preclínicos indican que OCREVUS se une a las proteínas CD20 de la superficie celular expresadas en ciertos linfocitos B, pero no en las células madre ni en las células plasmáticas, lo que podría preservar funciones importantes del sistema inmunitario.

OCREVUS se administra mediante infusión i.v. cada seis meses. La dosis inicial se administra en forma de dos infusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas. Las dosis posteriores se administran en infusión única de 600 mg.

Acerca de los estudios OPERA I y OPERA II en la esclerosis múltiple recurrente (EMR)

OPERA I y OPERA II son estudios de fase III internacionales, multicéntricos, aleatorizados, doblemente enmascarados y con doble simulación, destinados a evaluar la eficacia y seguridad de OCREVUS (en dosis de 600 mg administrados por infusión i.v. cada seis meses) en comparación con las del interferón β -1a (44 μ g administrados por inyección subcutánea tres veces a la semana) en 1656 pacientes con EMR. En dichos estudios se definió como EMR la esclerosis múltiple recurrente-remitente y la esclerosis múltiple secundaria progresiva con recidivas. En los estudios en pacientes con EMR, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos graves e infecciones graves fue similar en el grupo tratado con OCREVUS y en el que recibió interferón β -1a en dosis altas.

Acerca del estudio ORATORIO en la esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP)

ORATORIO es un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado y doblemente enmascarado, destinado a evaluar la eficacia y seguridad de OCREVUS (en dosis de 600 mg administrados por infusión i.v. cada seis meses, en forma de dos infusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas) en comparación con un placebo en 732 pacientes con EMPP. El período de tratamiento enmascarado del estudio ORATORIO se prolongó hasta que todos los pacientes hubieran recibido OCREVUS o placebo durante al menos 120 semanas y se hubiese alcanzado un número predefinido de sucesos de progresión confirmada de la discapacidad en el conjunto del estudio. En este estudio en pacientes con EMPP, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos y eventos adversos graves fue similar en el grupo tratado con OCREVUS y en el que recibió el placebo.

Acerca de los resultados obtenidos con OCREVUS en los ensayos fundamentales de fase III

A continuación se resumen los datos obtenidos en los estudios OPERA I, OPERA II y ORATORIO que respaldan esta autorización.

Datos clave en pacientes con EMR tratados con OCREVUS:

- Reducción relativa del 46% y el 47% con respecto al interferón β -1a en la tasa anualizada de recidivas en dos años en los estudios OPERA I y OPERA II, respectivamente ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$).
- Reducción relativa del 40% con respecto al interferón β -1a en el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad (PCD; medida según la escala de discapacidad ampliada EDSS) en un análisis agrupado de los estudios OPERA I y OPERA II ($p = 0,0006$).
- Reducción relativa del 94% y el 95% con respecto al interferón β -1a en el número total de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio en los estudios OPERA I y OPERA II, respectivamente ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$).
- Reducción relativa del 77% y el 83% con respecto al interferón β -1a en el número total de lesiones en T2 nuevas o con aumento de tamaño en los estudios OPERA I y OPERA II, respectivamente ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$).
- Reducción relativa del 64% y el 89% con respecto al interferón β -1a en la proporción de pacientes sin indicios de actividad de la EM en los estudios OPERA I y OPERA II, respectivamente ($p < 0,0001$ y $p < 0,0001$).

Datos clave en pacientes con EMPP tratados con OCREVUS:

- Reducción relativa del 24% con respecto al placebo en el riesgo de PCD (medida según la escala EDSS) durante al menos 12 semanas ($p = 0,0321$).
- Reducción relativa del 25% con respecto al placebo en el riesgo de PCD (medida según la escala EDSS) durante al menos 24 semanas ($p = 0,0365$).
- Reducción relativa del 29,4% con respecto al placebo en el ritmo de progresión de la dificultad para la deambulación (medida con la prueba de la marcha cronometrada de 25 pies) durante 120 semanas ($p = 0,0404$).
- Reducción en un 3,4% del volumen de las lesiones cerebrales hiperintensas en T2 al cabo de 120 semanas, frente a un aumento del 7,4% en los pacientes que recibieron el placebo ($p < 0,0001$).

Los efectos secundarios más habituales asociados con OCREVUS en todos los estudios de fase III fueron reacciones a la infusión i.v. e infecciones de las vías respiratorias superiores, de intensidad leve o moderada en la mayoría de los casos.

Acerca de la esclerosis múltiple (EM)

La EM es una enfermedad crónica para la que actualmente no existe cura y que, según las estimaciones, afecta a unos 2,3 millones de personas en todo el mundo.^{4,5} Se produce cuando, por un trastorno del sistema inmunitario, este ataca a las vainas mielínicas (estructuras de aislamiento y apoyo que rodean las neuronas) del encéfalo, la médula espinal y el nervio óptico, provocando inflamación y posteriores daños. Estos daños neuronales pueden dar lugar a un amplio abanico de síntomas —como debilidad muscular, cansancio y dificultades visuales— y acabar provocando discapacidad.^{6,7,8} La mayoría de los afectados experimentan sus primeros síntomas entre los 20 y los 40 años de edad, y de hecho la EM constituye una de las primeras causas no traumáticas de discapacidad en los adultos jóvenes.⁵

La esclerosis múltiple recurrente-remitente (EMRR) es la forma más habitual de la enfermedad, y se caracteriza por brotes de aparición de nuevos signos o síntomas o empeoramiento de los existentes (recidivas) seguidos por períodos de remisión.^{9,10} A aproximadamente el 85% de los pacientes con esclerosis múltiple se les diagnostica inicialmente EMRR.³ La mayoría de los pacientes a quienes se diagnostica EMRR acaban padeciendo esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), en la que la discapacidad va empeorando de forma continua con el tiempo.³ La esclerosis múltiple recurrente (EMR) abarca la EMRR y los casos de EMSP en los que siguen produciéndose recidivas.

La esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) es una forma debilitante de la enfermedad marcada por un empeoramiento continuo de los síntomas, pero generalmente sin períodos claros de recidiva y remisión.¹¹ Aproximadamente el 15% de las personas a quienes se diagnostica esclerosis múltiple padecen EMPP.³ El ritmo de progresión de la discapacidad es el doble de rápido en la EMPP que en la EMR, lo cual significa que los pacientes con EMPP necesitan antes ayudas de movilidad o silla de ruedas, dejan de trabajar antes, o pasan a depender antes de un cuidador.¹² Además, en un artículo publicado recientemente en la revista *Multiple Sclerosis Journal*, la calidad de vida de los pacientes con EM y discapacidad importante (EDSS > 7), medida por la puntuación EQ-5D media, se sitúa entre las peores de todas las enfermedades crónicas estudiadas.¹³ Los pacientes con EMPP soportan una pesada carga, y existe una clara necesidad clínica de iniciar el tratamiento lo antes posible para controlar la actividad de la enfermedad y la progresión de la discapacidad.

En todas las formas de la esclerosis múltiple, los pacientes presentan actividad de la enfermedad —inflamación del sistema nervioso y destrucción permanente de neuronas encefálicas— incluso cuando los síntomas clínicos no se manifiestan o no parecen agravarse.¹⁴ Un objetivo importante en el tratamiento de la esclerosis múltiple es reducir la actividad de la enfermedad lo antes posible para reducir la velocidad de progresión de la discapacidad.¹⁵ A pesar de los tratamientos modificadores de la enfermedad de que se dispone, algunos pacientes con EMR siguen presentando actividad de la enfermedad y progresión de la discapacidad.

Roche en neurociencias

Las neurociencias son una de las principales líneas de investigación y desarrollo de Roche. El objetivo de la empresa es desarrollar opciones terapéuticas basadas en la biología del sistema nervioso a fin de ayudar a mejorar la vida de las personas afectadas por enfermedades crónicas que pueden ser especialmente graves. La línea de desarrollo clínico de Roche abarca más de una docena de fármacos en investigación para enfermedades como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la atrofia muscular espinal, la enfermedad de Parkinson y el autismo.

Acerca de Roche

Roche es una empresa internacional, pionera en la investigación y el desarrollo de medicamentos y productos de diagnóstico para hacer avanzar la ciencia y mejorar la vida de las personas. La potencia combinada de la integración farmacéutica-diagnóstica bajo un mismo techo ha convertido a Roche en el líder de la medicina personalizada, una estrategia orientada a proporcionar a cada paciente el mejor tratamiento posible.

Roche es la mayor empresa biotecnológica del mundo, con medicamentos auténticamente diferenciados en las áreas de oncología, inmunología, enfermedades infecciosas, oftalmología y enfermedades del sistema nervioso central. Roche también es el líder mundial en diagnóstico *in vitro* y diagnóstico histológico del cáncer, y se sitúa a la vanguardia en el control de la diabetes.

Fundada en 1896, Roche busca mejores vías de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades, así como de contribuir al desarrollo sostenible de la sociedad. La empresa también tiene como objetivo mejorar el acceso de los pacientes a las innovaciones médicas trabajando con todas las partes interesadas pertinentes. La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud contiene 30 medicamentos desarrollados por Roche, entre ellos antibióticos, antipalúdicos y medicamentos contra el cáncer que salvan vidas. Por noveno año consecutivo, Roche ha sido reconocida en los Índices de Sostenibilidad Dow Jones (DJSI) como la empresa más sostenible dentro de la categoría «Industria farmacéutica, biotecnología y ciencias de la vida».

El Grupo Roche tiene la sede central en Basilea (Suiza) y está presente operativamente en más de 100 países. En el año 2016, daba empleo a más de 94 000 personas, invirtió 9900 millones de CHF en I+D y sus ventas alcanzaron la cifra de 50 600 millones de CHF. Genentech (Estados Unidos) es un miembro de plena propiedad del Grupo Roche. Roche es el accionista mayoritario de Chugai Pharmaceutical (Japón). Para más información, consulte la página www.roche.com.

Todas las marcas comerciales mencionadas en este comunicado de prensa están protegidas por la ley. Rebif es una marca registrada de Merck KGaA y EMD Serono, Inc.

Relaciones con la Prensa del Grupo Roche

Teléfono: +41 61 688 8888 / correo electrónico: <mailto:media.relations@roche-global.com>

- Nicolas Dunant (director)
- Patrick Barth
- Ulrike Engels-Lange
- Simone Oeschger
- Anja von Treskow

Referencias

- ¹ European Multiple Sclerosis Platform. MS Facts. <http://www.emsp.org/about-ms/>
- ² Cifras estimadas a partir de: <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2015/08/MS-in-EU-access.pdf> (15% de casos totales de EM por país).
- ³ National Multiple Sclerosis Society (EE.UU.). Types of MS. <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.
- ⁴ National Institutes of Health – National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Multiple Sclerosis: Hope Through Research. <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research>.
- ⁵ Multiple Sclerosis International Federation (2013). Atlas of MS 2013. <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.
- ⁶ Ziemssen T (2005). Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis. *J Neurol*, 252 (supl 5): v38-45.
- ⁷ Hauser SL *et al.* (2012). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (págs. 3395-409). Nueva York: McGraw Hill Medical.
- ⁸ Hadjimichael O *et al.* (2007). Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*, 127 (1-2): 35-41.
- ⁹ Lublin FD, Reingold SC (1996). Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46 (4): 907-11.
- ¹⁰ Lublin FD, *et al.* (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 83 (3): 278-86.
- ¹¹ Multiple Sclerosis International Federation. Types of MS. <https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.
- ¹² Raghavan K, *et al.* (2015). Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population. *Mult Scler*, 21 (2): 180-8.
- ¹³ Kobelt G (2017). New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517694432>
- ¹⁴ Erbayat A, *et al.* (2013). Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. *JAMA Neurol*, 70 (3): 338-44.
- ¹⁵ MS Brain Health. Time Matters in Multiple Sclerosis. <http://msbrainhealth.org/perch/resources/time-matters-in-ms-report-may16.pdf>.