

Basel, 8. Oktober 2015

## **Ocrelizumab von Roche zeigt als erstes Prüfmedikament positive Studienresultate in entscheidenden Phase-III-Studien sowohl bei schubförmiger als auch bei primär progredienter Form von multipler Sklerose**

- **Ocrelizumab zeigte Überlegenheit gegenüber Interferon beta-1a (Rebif®) in zwei identischen Phase-III-Studien bei Menschen mit schubförmiger multipler Sklerose, der häufigsten Form der Erkrankung**
- **Ocrelizumab erweist sich als erstes wirksames Prüfmedikament in einer grossen Phase-III-Studie bei Menschen mit primär progredienter multipler Sklerose**
- **Phase-III-Daten für Ocrelizumab werden auf dem 31. Kongress des European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) vom 7. bis 10. Oktober in Barcelona, Spanien, vorgestellt**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) gab heute die Daten von drei positiven entscheidenden Phase-III-Studien mit Ocrelizumab bei Menschen mit schubförmiger multipler Sklerose (MS) und primär progredienter multipler Sklerose bekannt. Wie die Daten von zwei identischen Studien (OPERA I und OPERA II) bei Menschen mit schubförmiger MS, von der zum Zeitpunkt der Diagnose rund 85 Prozent der Menschen mit MS betroffen sind, zeigten, war Ocrelizumab während der zweijährigen kontrollierten Behandlungsphase dem Medikament Interferon beta-1a (Rebif®), einer etablierten MS-Therapie, in der Reduktion von drei wichtigsten Merkmalen der Krankheitsaktivität überlegen.

In einer weiteren Studie (ORATORIO) bei Menschen mit primär progredienter MS, einer Form der Erkrankung, die durch einen kontinuierlich fortschreitenden Verlauf ohne klar erkennbare Schübe oder Phasen mit nachlassenden Symptomen gekennzeichnet ist, reduzierte Ocrelizumab signifikant das Fortschreiten der klinischen Behinderung über mindestens 12 Wochen (primärer Endpunkt) und 24 Wochen (ein sekundärer Endpunkt) im Vergleich zum Placebo. Zusätzlich erfüllte die Studie die Kriterien für weitere sekundäre Endpunkte; die Behandlung mit Ocrelizumab reduzierte die 25-Fuss-Gehzeit, das Volumen der chronischen Entzündungsherde (Läsionen) im Gehirn sowie den Hirnvolumenverlust.

„Die Resultate dieser drei entscheidenden Studien könnten die MS-Therapie grundlegend verändern“, so Sandra Horning, Chief Medical Officer und Leiterin der globalen Produktentwicklung von Roche.

„Ocrelizumab ist das erste Prüfmedikament, welches das Fortschreiten der Behinderung bei Menschen mit schubförmiger MS sowie bei Menschen mit primär progredienter MS – einer Form von MS, für die es keine zugelassenen Medikamente gibt – signifikant reduzierte. Wir freuen uns darauf, dieses Prüfmedikament bei den Zulassungsbehörden zur Prüfung einzureichen und es so bald wie möglich Menschen mit MS zur Verfügung zu stellen.“

„Diese Resultate zeigen die zentrale Rolle der B-Zellen auf und führen zu einem völlig neuen Verständnis von MS“, so Dr. Stephen Hauser, Vorsitzender des wissenschaftlichen Komitees für die OPERA-Studien und Leiter der Abteilung für Neurologie der University of California San Francisco School of Medicine. „Die Erkenntnisse könnten dazu beitragen, die frühzeitigere Behandlung der Erkrankung stärker in den Vordergrund zu rücken. Zurzeit setzen viele Ärzte die als hochwirksam geltenden MS-Medikamente erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ein. Deshalb benötigen Patienten und Ärzte neue Behandlungsmöglichkeiten, die wirksamer sind als eine Interferon-Standardtherapie und einen ähnlichen Sicherheitsprofil haben.“

„Dies ist ein wichtiger Zeitpunkt für die gesamte MS-Gemeinschaft“, erklärte Dr. Xavier Montalban, Vorsitzender des wissenschaftlichen Komitees für die ORATORIO-Studie und Professor für Neurologie und Neuroimmunologie am Vall d’Hebron Universitätsspital und Forschungsinstitut, Barcelona, Spanien. „Seit Jahrzehnten hat eine Studie nach der anderen keinen Nutzen des jeweils geprüften Medikaments für Menschen mit primär progredienter MS gezeigt. Jetzt haben wir zum ersten Mal positive Phase-III-Studienergebnisse für Menschen mit dieser stark beeinträchtigenden Form der Erkrankung.“

Roche wird die Zulassung für Ocrelizumab bei schubförmiger MS und bei primär progredienter MS beantragen. Die Daten der OPERA I und II-Studien sowie der ORATORIO-Studie werden Anfang 2016 bei Zulassungsbehörden weltweit zur Prüfung eingereicht.

### **Über die Studien OPERA I und OPERA II bei schubförmiger MS**

Die Resultate der Studien OPERA I und OPERA II werden von Dr. Hauser am Freitag, 9. Oktober 2015, vorgestellt (Abstract Nr. 246, 14:40–14:52 Uhr). OPERA I und II sind weltweite randomisierte, doppelblinde, multizentrische Double-Dummy-Studien der Phase III zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab (600 mg verabreicht durch intravenöse Infusion alle sechs Monate) verglichen mit Interferon

beta-1a (44 µg verabreicht durch subkutane Injektion dreimal wöchentlich) bei 1656 Menschen mit schubförmiger MS (schubförmig-remittierende MS und sekundär progrediente MS mit Schüben).<sup>1</sup> In den Studien OPERA I und II reduzierte Ocrelizumab während der zweijährigen Behandlungsphase signifikant die annualisierte Schubrate (ARR) – primärer Endpunkt beider Studien – um fast 50 Prozent, verglichen mit Interferon beta-1a. Ausserdem erfüllte Ocrelizumab die Kriterien für die sekundären Endpunkte der Studie und verzögerte in einer vorgegebenen, gepoolten Analyse der beiden Studien signifikant das bestätigte Fortschreiten der Behinderung (CDP; Verlust von körperlichen Fähigkeiten, der mit Hilfe der Beurteilungsskala Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen wurde) um rund 40 Prozent über 12 und 24 Wochen verglichen mit Interferon beta-1a ( $p=0,0006$  bzw.  $p=0,0025$ ). Zudem reduzierte Ocrelizumab signifikant die akute MS-bedingte Entzündung und Hirnschädigung (Gesamtzahl der T1-gewichteten Gadolinium-anreichernden Läsionen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gemessen wurden) nach 24, 48 und 96 Wochen um über 90 Prozent und das Auftreten von neuen chronischen oder wachsenden MS-Herden (T2-hyperintense Läsionen) nach 24, 48 und 96 Wochen um rund 80 Prozent, verglichen mit Interferon beta-1a.

Die Daten der Phase-III-Studien bei Patienten mit schubförmiger MS zeigten:

- Eine 46-prozentige und 47-prozentige Reduktion der Schubrate (ARR) verglichen mit Interferon beta-1a über die zweijährige Behandlungsphase in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils  $p<0,0001$ ).
- Eine 43-prozentige und 37-prozentige Reduktion des Risikos für das Fortschreiten der Behinderung (CDP) über 12 Wochen verglichen mit Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II ( $p=0,0139$  und  $p=0,0169$ ).
- Eine 43-prozentige und 37-prozentige Reduktion des Risikos für das Fortschreiten der Behinderung (CDP) über 24 Wochen verglichen mit Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II ( $p=0,0278$  und  $p=0,0370$ ).
- Eine 94-prozentige und 95-prozentige Reduktion der Gesamtzahl an T1-gewichteten Gadolinium-anreichernden Läsionen verglichen mit Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils  $p<0,0001$ ).
- Eine 77-prozentige und 83-prozentige Reduktion der Gesamtzahl an neuen und/oder sich vergrößernden T2-hyperintensiven Läsionen verglichen mit Interferon beta-1a in OPERA I bzw. OPERA II (jeweils  $p<0,0001$ ).

In einer gepoolten Analyse beider Studien entsprach der Anteil der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe mit Nebenwirkungen insgesamt demjenigen unter Interferon beta-1a (83,3 Prozent in jeder

Behandlungsgruppe). Die häufigste Nebenwirkung unter Ocrelizumab waren infusionsbedingte Reaktionen (bei 34,3 Prozent der Patienten unter Ocrelizumab trat mindestens eine infusionsbedingte Reaktion auf, verglichen mit 9,7 Prozent unter Interferon beta-1a). Der Anteil der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Infektionen, war ebenfalls vergleichbar mit Interferon beta-1a (6,9 Prozent bzw. 8,7 Prozent).

### **Über die ORATORIO-Studie bei primär progredienter MS**

Die Resultate der ORATORIO-Studie werden als Late-Breaking-Abstract von Professor Montalban am Samstag, 10. Oktober vorgestellt (Abstract Nr. 2368, 8:52-9:03 Uhr). ORATORIO ist eine weltweite randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrelizumab (600 mg verabreicht durch intravenöse Infusion alle sechs Monate in Form von zwei 300-mg-Infusionen im Abstand von zwei Wochen) verglichen mit Placebo bei 732 Patienten mit primär progredienter MS.<sup>2</sup> Im Gegensatz zu den Studien OPERA I und II, in denen die verblindete Behandlungsphase zwei Jahre betrug, dauerte die verblindete Behandlungsphase der ORATORIO-Studie noch länger, bis alle Patienten über mindestens 120 Wochen entweder Ocrelizumab oder Placebo erhalten hatten und eine vorgegebene Anzahl an Ereignissen des bestätigten Fortschreitens der Behinderung in der Studie erreicht war.

Die ORATORIO-Studie erfüllte die Kriterien für den primären Endpunkt. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Ocrelizumab das mit Hilfe der EDSS-Skala gemessene Risiko des Fortschreitens der klinischen Behinderung über mindestens 12 Wochen signifikant um 24 Prozent reduzierte, verglichen mit Placebo ( $p=0,0321$ ). Ausserdem war Ocrelizumab dem Placebo überlegen, indem es das Risiko des Fortschreitens der klinischen Behinderung über mindestens 24 Wochen signifikant um 25 Prozent ( $p=0,0365$ ) und die 25-Fuss-Gehzeit (Timed 25-Foot Walk bzw. T25-FW) über 120 Wochen um 29 Prozent reduzierte ( $p=0,0404$ ). Ocrelizumab verminderte das Volumen der hyperintensiven T2-Läsionen um 3,4 Prozent über 120 Wochen, während das Placebo das Volumen der T2-Läsionen um 7,4 Prozent vergrösserte ( $p<0,0001$ ). Ocrelizumab reduzierte die Geschwindigkeit des gesamten Hirnvolumenverlustes über 120 Wochen um 17,5 Prozent verglichen mit Placebo ( $p=0,0206$ ).

Der Anteil der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe mit Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem Placebo (95,1 Prozent gegenüber 90,0 Prozent). Die häufigste Nebenwirkung mit Ocrelizumab waren infusionsbedingte Reaktionen (39,9 Prozent gegenüber 25,5 Prozent für Placebo). Der Anteil der Patienten in der Ocrelizumab-Gruppe mit schwerwiegenden Nebenwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden

Infektionen, war ebenfalls vergleichbar mit Placebo (20,4 Prozent bzw. 22,2 Prozent).

Folgen Sie Roche auf Twitter über @Roche und halten Sie sich mit dem Hashtag #ECTRIMS2015 über Nachrichten und aktuelle Informationen zum ECTRIMS-Kongress 2015 auf dem Laufenden.

### **Über Ocrelizumab**

Ocrelizumab ist ein in der klinischen Prüfung befindlicher humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv und gezielt gegen CD20-positive B-Zellen gerichtet ist. CD20-positive B-Zellen sind spezielle Immunzellen, die vermutlich wesentlich zur Schädigung der Myelinscheide (Isolations- und Stützstruktur um Nervenfasern) und der Axone (Nervenzellfortsätze) und der daraus resultierenden Behinderung bei Menschen mit MS beitragen. Wie präklinische Studien gezeigt haben, bindet Ocrelizumab an CD20-Oberflächenproteine, die auf bestimmten B-Zellen, nicht jedoch auf Stammzellen oder Plasmazellen, exprimiert werden. Deshalb bleiben wichtige Funktionen des Immunsystems erhalten.

Das klinische Phase-III-Entwicklungsprogramm für Ocrelizumab umfasst die drei Studien OPERA I, OPERA II und ORATORIO.

### **Über multiple Sklerose**

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, bislang unheilbare Erkrankung, von der schätzungsweise 2,3 Millionen Menschen weltweit betroffen sind.<sup>3,4</sup> MS wird durch eine Fehlfunktion des Immunsystems verursacht, wobei es die Isolations- und Stützschicht um die Nervenzellen (Myelin- oder Markscheide) im Gehirn, im Rückenmark und im Sehnerv angreift. Dies führt zur Entzündung und irreversiblen Schädigung der betroffenen Nerven. Die Nervenschädigung kann ein breites Spektrum von Symptomen, wie z.B. Muskelschwäche, Müdigkeit und Sehstörungen, verursachen und schliesslich zu Behinderungen führen.<sup>5,6,7</sup> Bei den meisten Menschen mit MS treten die ersten Symptome im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf. Daher ist die Erkrankung die Hauptursache für nicht traumatisch bedingte Behinderungen bei jüngeren Erwachsenen.<sup>8</sup>

Die häufigste Form der Erkrankung ist die schubförmige MS. Trotz der verfügbaren Therapien für schubförmige MS kann die Erkrankung weiter aktiv fortschreiten, obwohl die Patienten keine Zeichen oder Symptome von MS zeigen. Die primär progrediente MS ist eine stark beeinträchtigende Form der Erkrankung, die durch einen kontinuierlich fortschreitenden Verlauf ohne klar erkennbare Schübe oder Zeiten mit nachlassenden Symptomen gekennzeichnet ist.<sup>9</sup> Bei etwa jedem zehnten Menschen mit MS wird

die primär progrediente Form der Erkrankung diagnostiziert. Es gibt noch keine zugelassenen Medikamente zur Behandlung von primär progredienter MS.

### **Über Roche in den Neurowissenschaften**

Die Neurowissenschaften ein Schwerpunkt der Forschung und Entwicklung bei Roche. Das Ziel des Unternehmens ist, Behandlungsmöglichkeiten auf der Grundlage der Biologie des Nervensystems zu entwickeln, um das Leben von Patienten mit chronischen und potenziell verheerenden Erkrankungen zu verbessern. Roche hat über ein Dutzend Prüfmedikamente für Krankheiten wie multiple Sklerose, Alzheimer-Krankheit, spinale Muskelatrophie, Parkinson-Krankheit, Down-Syndrom und Autismus in der klinischen Entwicklung.

### **Über Roche**

Roche mit Hauptsitz in Basel, Schweiz, ist eines der führenden Unternehmen im forschungsorientierten Gesundheitswesen. Es vereint die Stärken der beiden Geschäftsbereiche Pharma und Diagnostics und entwickelt als weltweit grösstes Biotech-Unternehmen differenzierte Medikamente für die Onkologie, Immunologie, Infektionskrankheiten, Augenheilkunde und Neurowissenschaften. Roche ist auch der weltweit bedeutendste Anbieter von Produkten der *In-vitro*-Diagnostik und gewebebasierten Krebstests und ein Pionier im Diabetesmanagement. Medikamente und Diagnostika, welche die Gesundheit, die Lebensqualität und die Überlebenschancen von Patienten entscheidend verbessern, sind Ziel der Personalisierten Medizin, eines zentralen strategischen Ansatzes von Roche. Seit der Gründung des Unternehmens im Jahr 1896 hat Roche über einen Zeitraum von mehr als hundert Jahren wichtige Beiträge zur Gesundheit in der Welt geleistet. Auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation stehen 29 von Roche entwickelte Medikamente, darunter lebensrettende Antibiotika, Malariamittel und Chemotherapeutika.

Die Roche-Gruppe beschäftigte 2014 weltweit 88 500 Mitarbeitende, investierte 8,9 Milliarden Schweizer Franken in Forschung und Entwicklung und erzielte einen Umsatz von 47,5 Milliarden Schweizer Franken. Genentech in den USA gehört vollständig zur Roche-Gruppe. Roche ist Mehrheitsaktionär von Chugai Pharmaceutical, Japan. Weitere Informationen finden Sie unter [roche.com](http://roche.com).

Alle erwähnten Markennamen sind gesetzlich geschützt. Rebif ist eine eingetragene Marke von Merck KGaA und EMD Serono, Inc.

## Medienstelle Roche-Gruppe

Telefon: +41 61.688 8888 / E-Mail: [roche.mediarelations@roche.com](mailto:roche.mediarelations@roche.com)

- Nicolas Dunant (Leiter)
- Ulrike Engels-Lange
- Štěpán Kráčala
- Nicole Rüppel
- Claudia Schmitt

## Literatur

---

<sup>1</sup>F. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov NCT01247324 und NCT01412333. National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324> and <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412333>.

<sup>2</sup>F. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov NCT01194570. National Library of Medicine. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570>.

<sup>3</sup>Multiple Sclerosis International Federation. (2013). Atlas of MS 2013. Verfügbar unter: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.

<sup>4</sup>National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2015). Multiple Sclerosis: Hope Through Research. Verfügbar unter: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple\\_sclerosis/detail\\_multiple\\_sclerosis.htm#280373215](http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/detail_multiple_sclerosis.htm#280373215).

<sup>5</sup>Ziemssen T. (2005). Modulating processes within the central nervous system is central to therapeutic control of multiple sclerosis. *J Neurol*, 252(Suppl 5), v38-v45.

<sup>6</sup>Hauser S.L. et al. (2012). Multiple sclerosis and other demyelinating diseases. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* (pp.3395-3409). New York, NY: McGraw Hill Medical.

<sup>7</sup>Hadjimichael O. et al. (2007). Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*, 127(1-2), 35-41.

<sup>8</sup>Multiple Sclerosis International Federation. What is MS? Verfügbar unter: <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>. Letzter Zugriff im Januar 2015.

<sup>9</sup>MS International Federation. Types of MS. Verfügbar unter: <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.