

Basilea, 8 de octubre de 2015

## **El ocrelizumab, de Roche, es el primer medicamento en investigación con resultados positivos en estudios fundamentales en las formas recidivante y primaria progresiva de la esclerosis múltiple**

- El ocrelizumab ha demostrado ser superior al interferón  $\beta$ -1a (Rebif®) en dos estudios idénticos de fase III en personas con esclerosis múltiple (EM) recidivante, la forma más frecuente de la enfermedad
- El ocrelizumab es el primer medicamento en investigación que ha evidenciado ser eficaz en personas con EM primaria progresiva en un estudio de fase III a gran escala
- Los datos de fase III del ocrelizumab se presentarán en el 31.º congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS), que tendrá lugar del 7 al 10 de octubre en Barcelona

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) ha dado hoy a conocer datos positivos de tres estudios fundamentales de fase III sobre el ocrelizumab en personas con esclerosis múltiple (EM) recidivante y EM primaria progresiva (EMPP). Los datos de dos estudios idénticos (OPERA I y OPERA II) en personas con EM recidivante —una forma de esta enfermedad que afecta aproximadamente al 85 % de las personas con EM en el momento del diagnóstico— mostraron que el ocrelizumab era superior al interferón  $\beta$ -1a (Rebif®), un tratamiento establecido contra la EM, a la hora de reducir los tres principales marcadores de actividad de la enfermedad a lo largo de los dos años del periodo de tratamiento controlado.

En otro estudio (ORATORIO) realizado en personas con EMPP, una forma de la enfermedad marcada por un empeoramiento continuo de los síntomas sin que generalmente existan periodos claros de recaída o remisión, el ocrelizumab redujo significativamente respecto a un placebo la progresión de la discapacidad clínica durante un periodo sostenido de al menos 12 semanas (la variable principal de valoración) y 24 semanas (una de las variables secundarias). Además, en el estudio se satisficieron otras variables secundarias de valoración: el tiempo empleado en caminar 25 pies (unos 7,6 metros), el volumen de lesiones cerebrales inflamatorias crónicas y la pérdida de volumen cerebral.

«Los resultados de estos tres estudios fundamentales albergan el potencial de transformar el tratamiento de la EM —ha señalado Sandra Horning, directora médica y responsable de Desarrollo Internacional de Roche—. El ocrelizumab es el primer medicamento en investigación que reduce significativamente la progresión de la discapacidad en personas con EM recidivante y también en las afectadas por EM primaria progresiva, una forma de EM para la que actualmente no existen tratamientos autorizados. Tenemos muchos deseos de colaborar con los organismos reguladores para llevar lo antes posible a la comunidad de la EM este medicamento en investigación».

«Estos resultados redefinen nuestra comprensión de la EM subrayando el papel crucial de los linfocitos B — explica el Dr. Stephen Hauser, presidente del Comité Científico de Dirección de los estudios OPERA y jefe del departamento de Neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad de California en San Francisco—. Los hallazgos también pueden alentar a la comunidad de la EM a replantearse un tratamiento más temprano de la enfermedad. Actualmente, muchos médicos reservan medicamentos contra la EM considerados muy eficaces hasta etapas más avanzadas de la enfermedad. Los pacientes y sus médicos necesitan nuevas opciones terapéuticas que ofrezcan potencialmente una mayor eficacia que el interferón de uso habitual, con un perfil de seguridad similar».

«Es un momento importante para la comunidad de la EM —afirma el Dr. Xavier Montalbán, presidente del Comité Científico de Dirección del estudio ORATORIO y catedrático de Neurología y Neuroinmunología del Hospital Universitario e Instituto de Investigación Vall d'Hebron de Barcelona—. Durante décadas se han venido sucediendo estudios con distintos medicamentos sin que ninguno pudiera demostrar un beneficio para las personas con EM primaria progresiva. Ahora, por primera vez tenemos resultados positivos de fase III en personas con esta forma debilitante de la enfermedad».

Roche prevé solicitar la autorización de comercialización del ocrelizumab en EM recidivante y en EMPP. Los datos de los estudios sobre el ocrelizumab OPERA I, OPERA II y ORATORIO se remitirán a los organismos reguladores de todo el mundo a principios de 2016.

### **Acerca de los estudios OPERA I y OPERA II en EM recidivante**

Los resultados de los estudios OPERA I y OPERA II serán presentados por el Dr. Hauser el viernes 9 de octubre (resumen n°. 246, 14.40-14.52 horas). OPERA I y OPERA II son estudios internacionales multicéntricos aleatorizados de fase III, doblemente enmascarados y con doble simulación, destinados a evaluar la eficacia y la seguridad del ocrelizumab (en dosis de 600 mg administradas por infusión intravenosa cada seis meses) comparándola con las del interferón  $\beta$ -1a (44 microgramos administrados por inyección subcutánea tres veces a la semana) en personas con formas recidivantes de EM (a saber, EM recidivante-remitente y EM secundaria progresiva con recaídas)<sup>1</sup>.

En los estudios OPERA I y OPERA II, el ocrelizumab redujo significativamente la tasa anualizada de recaídas (TAR) —la variable principal de valoración de ambos estudios— en casi un 50 % respecto al interferón  $\beta$ -1a a lo largo de un periodo de dos años. Además, el ocrelizumab satisfizo variables secundarias de valoración al disminuir significativamente un 40 % respecto al interferón  $\beta$ -1a el riesgo de progresión confirmada de la discapacidad (PCD: pérdida de capacidades física medida según la escala de discapacidad ampliada EDSS) en análisis agrupados preespecificados de ambos estudios ( $p=0,0006$  y  $p=0,0025$  respectivamente). En comparación con el interferón  $\beta$ -1a, el ocrelizumab también redujo significativamente en más de un 90 % la inflamación y lesiones cerebrales agudas relacionadas con la EM (número total de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio detectadas mediante resonancia magnética) a las 24, 48 y 96 semanas y aproximadamente en un 80 % la aparición o crecimiento de lesiones cerebrales crónicas relacionadas con la EM (lesiones hiperintensas en T2) a las 24, 48 y 96 semanas.

Los estudios de fase III en pacientes con EM recidivante arrojaron los siguientes resultados:

- Reducción del 46 % y el 47 % con respecto al interferón  $\beta$ -1a en la tasa anualizada de recaídas a lo largo de los dos años en los estudios OPERA I y OPERA II respectivamente ( $p<0,0001$  y  $p<0,0001$ ).
- Reducción sostenida durante 12 semanas en el riesgo de la pérdida de capacidades física del 43 % y el 37 % con respecto al interferón  $\beta$ -1a en los estudios OPERA I y OPERA II respectivamente ( $p=0,0139$  y  $p=0,0169$ ).
- Reducción sostenida durante 24 semanas en el riesgo de la pérdida de capacidades física del 43 % y el 37 % con respecto al interferón  $\beta$ -1a en los estudios OPERA I y OPERA II respectivamente ( $p=0,0278$  y  $p=0,0370$ ).
- Reducción del 94 % y el 95 % con respecto al interferón  $\beta$ -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 del 77 % y el 83 % con respecto al interferón  $\beta$ -1a en el número total de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o con aumento de tamaño en los estudios OPERA I y OPERA II respectivamente ( $p < 0,0001$  y  $p < 0,0001$ ).

En un análisis agrupado de ambos estudios, la proporción total de pacientes del grupo tratado con ocrelizumab en los que se registraron acontecimientos adversos fue similar a la del grupo tratado con interferón  $\beta$ -1a (83,3 % en ambos casos); el acontecimiento adverso más frecuente asociado con el ocrelizumab fue la aparición de reacciones relacionadas con la infusión (el 34,3 % de los pacientes que recibieron ocrelizumab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, frente al 9,7 % en el caso del interferón  $\beta$ -1a). La proporción de pacientes en el grupo del ocrelizumab que sufrieron acontecimientos adversos graves, incluidas infecciones graves, también fue similar a la registrada con el interferón  $\beta$ -1a (6,9 % y 8,7 % respectivamente).

#### **Acerca del estudio ORATORIO en EMPP**

Los resultados del estudio ORATORIO serán presentados como resumen de última hora por el profesor Montalbán el sábado 10 de octubre (resumen n.º 2368, 8.52-9.03 horas). ORATORIO es un estudio multicéntrico global de fase III, aleatorizado y doblemente enmascarado, que evalúa en 732 personas con EMPP la eficacia y la seguridad del ocrelizumab (en dosis de 600 mg administradas por infusión intravenosa cada seis meses mediante dos infusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas) en comparación con un placebo<sup>2</sup>. A diferencia de los estudios OPERA I y OPERA II, en los que el periodo de tratamiento enmascarado fue de dos años, el periodo de tratamiento enmascarado del estudio ORATORIO se prolongó durante más tiempo, hasta que todos los pacientes hubieran recibido ocrelizumab o placebo durante al menos 120 semanas y se hubiese alcanzado un número predefinido de acontecimientos de la pérdida de capacidades físicas en el conjunto del estudio.

El estudio ORATORIO satisfizo su variable principal de valoración al demostrar que el tratamiento con ocrelizumab reducía significativamente un 24 % con respecto al placebo el riesgo de progresión de la discapacidad clínica medida según la escala EDSS ( $p = 0,0321$ ) durante al menos 12 semanas. Además, el ocrelizumab fue superior al placebo al reducir significativamente un 25 % el riesgo de progresión de la discapacidad clínica durante al menos 24 semanas ( $p = 0,0365$ ) y un 29 % el valor de T25-FW (tiempo requerido para caminar 25 pies, equivalentes a unos 7,6 metros) tras 120 semanas ( $p = 0,0404$ ). En los pacientes tratados con

ocrelizumab, el volumen de las lesiones hiperintensas en T2 disminuyó un 3,4 % a las 120 semanas, mientras que en quienes recibieron placebo aumentó un 7,4 % ( $p < 0,0001$ ). El ocrelizumab redujo un 17,5 % respecto al placebo la tasa de pérdida total de volumen cerebral tras 120 semanas ( $p = 0,0206$ ).

En conjunto, la proporción de pacientes del grupo del ocrelizumab que experimentó acontecimientos adversos fue similar a la del grupo del placebo (95,1 % frente a 90,0 % respectivamente); el acontecimiento adverso más frecuente asociado con el ocrelizumab fue la aparición de reacciones relacionadas con la infusión (39,9 % frente a 25,5 % en el grupo del placebo). La proporción de pacientes del grupo del ocrelizumab que sufrieron acontecimientos adversos graves, incluidas infecciones graves, también fue similar a la registrada con el placebo (20,4 % y 22,2 % respectivamente).

Sigan a Roche en Twitter a través de @Roche y permanezcan al tanto de todas las noticias y novedades sobre el congreso de 2015 delECTRIMS utilizando la etiqueta #ECTRIMS2015.

### **Acerca del ocrelizumab**

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, en fase de investigación, diseñado para actuar selectivamente sobre los linfocitos B CD20-positivos. Los linfocitos B CD20-positivos son un tipo específico de célula inmunitaria que, según se piensa, contribuyen de forma clave a los daños en la mielina (que aísla y soporta las células nerviosas o neuronas) y en los axones (una parte de las neuronas), daños que pueden provocar discapacidad en las personas con EM. Los estudios preclínicos indican que el ocrelizumab se liga 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.

El programa de desarrollo clínico de fase III para el ocrelizumab incluye los tres estudios OPERA I, OPERA II y ORATORIO.

### **Acerca de la esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica para la que actualmente no existe cura; se estima que afecta a unos 2,3 millones de personas en todo el mundo<sup>3,4</sup>. La EM 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 cerebro, 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<sup>5,6,7</sup>. La mayoría de los afectados experimentan sus primeros síntomas entre los 20 y los 40 años de edad, y de hecho la EM constituye la primera causa no traumática de discapacidad en los adultos jóvenes<sup>8</sup>.

La EM recidivante es la forma más habitual de la enfermedad. A pesar de los tratamientos existentes contra la EM, la enfermedad puede estar activa y progresar incluso aunque no se observen signos ni síntomas. La EM primaria progresiva (EMPP) es una forma debilitante de la enfermedad marcada por un empeoramiento continuo de los síntomas, pero generalmente sin periodos claros de recaída y remisión<sup>9</sup>. La forma primaria progresiva de la enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 10 personas con EM. Actualmente no existe ningún medicamento autorizado para la EMPP.

### **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 potencialmente devastadoras. 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, el síndrome de Down y el autismo.

### **Acerca de Roche**

Roche, cuya sede central se halla en Basilea (Suiza), es una compañía líder del sector de la salud, centrada en la investigación y con la potencia combinada de la integración farmacéutica-diagnóstica. Roche es la mayor empresa biotecnológica del mundo y tiene medicamentos auténticamente diferenciados en las áreas de oncología, inmunología, enfermedades infecciosas, oftalmología y neurociencias. 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. La estrategia de Roche en medicina personalizada tiene como fin proporcionar medicamentos y pruebas diagnósticas que hagan posibles mejoras tangibles de la salud, la calidad de vida y la esperanza de vida de los pacientes. Fundada en 1896, Roche lleva más de un siglo contribuyendo de manera importante a mejorar la salud en todo el mundo. La Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud contiene 29 medicamentos desarrollados por Roche, entre ellos antibióticos, antipalúdicos y quimioterápicos que salvan vidas.

En el año 2014, el Grupo Roche tenía 88 500 empleados, invirtió 8900 millones de francos suizos en Investigación y Desarrollo y sus ventas alcanzaron la cifra de 47 500 millones de francos suizos. Genentech, en 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 [roche.com](http://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: [roche.mediarelations@roche.com](mailto:roche.mediarelations@roche.com)

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

### Referencias

---

<sup>1</sup> F. Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov NCT01247324 and NCT01412333. National Library of Medicine. Disponible en: <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. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570>.

<sup>3</sup> Multiple Sclerosis International Federation. (2013). Atlas of MS 2013. Disponible en: <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. Disponible en: [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? Disponible en <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>. Last accessed January 2015.

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