

Pacientes naive de tratamiento previo con EMRR en etapa temprana mostraron una baja actividad de la enfermedad después de 2 años de terapia con ocrelizumab: Estudio ENSEMBLE de fase IIIb

HP Hartung,^{1,2,3} B Brochet,⁴ MS Freedman,⁵ T Vollmer,⁶ T Holmøy,^{7,8} R Karabudak,⁹ C Nos,¹⁰ L Vanopdenbosch,¹¹ T Kuenzel,¹² K Kadner,¹² I Kulyk,¹² J Killestein¹³

¹Department of Neurology, UKD, Centre of Neurology and Neuropsychiatry and LVR-Klinikum, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; ²Brain and Mind Center, University of Sydney, Australia; ³Department of Neurology, Medical University of Vienna, Austria; ⁴Université de Bordeaux, Neurocentre Magendie INSERM, Bordeaux, France;

⁵University of Ottawa, Department of Medicine and the Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada; ⁶Department of Neurology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; ⁷Department of Neurology, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway; ⁸Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway;

⁹Department of Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; ¹⁰Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Barcelona, Spain;

¹¹Department of Neurology, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende, Brugge, Belgium; ¹²F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland;

¹³Department of Neurology, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Para acceder a este Material, escanear el QR código o ir a la siguiente URL:
<https://bit.ly/3ShjX4h>



Background y Objetivos

El tratamiento temprano de alta eficacia en EM puede proporcionar beneficios clínicos a largo plazo y mejorar resultados de la enfermedad (1)

OCR es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 aprobado para el tratamiento de EMRR y EMPP (2,3)

Los datos de fase III mostraron un beneficio significativo en las medidas clínicas y de resonancia magnética (4,5) con una eficacia sostenida en la extensión de etiqueta abierta, donde los eventos adversos fueron consistentes con los informes anteriores y no surgieron nuevos eventos de seguridad con el tratamiento prolongado (6,7)

ENSEMBLE es un estudio de fase IIIb multicéntrico, abierto y de un solo grupo que evalúa la eficacia y la seguridad de la OCR en pacientes sin tratamiento previo con EMRR en etapa temprana



El objetivo de este estudio fue informar datos provisionales de eficacia y seguridad de 2 años de seguimiento de la cohorte completa de pacientes con EMRR en etapa temprana del ensayo ENSEMBLE (NCT03085810), utilizando NEDA-3 como endpoint primario

Métodos

Población de Pacientes

Diagnóstico de EM (McDonald 2010)¹

Edad 18–55 años, inclusive

Duración de la enfermedad ≤3 años (EM temprana)

EDSS 0–3.5 inclusive

Una recaída o lesión T1 Gd+
En los últimos 12 meses

Treatment naive

DISEÑO DEL ESTUDIO



ENDPOINTS

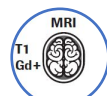
NEDA es una medida compuesta por la ausencia de:



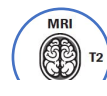
Recaídas



24-W CDP



Lesiones T1 -Gd+



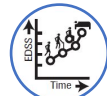
Nuevas o aumento de lesiones T2+

Las RMN fueron reevaluadas a la semana 8

ENDPOINTS ADICIONALES



ARR



Cambio promedio de EDSS respecto del basal



Seguridad

Fecha de corte: 10 de septiembre de 2021.

24W-CDP, progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas; ARR: tasa de recaída anualizada; EDSS, Escala Ampliada del Estado de la Discapacidad; EM, esclerosis múltiple; NEDA, sin evidencia de actividad de la enfermedad;

OCR, ocrelizumab; EMRR, esclerosis múltiple remitente-recurrente; T1 Gd+, realce de gadolinio T1; T2+, lesión ponderada en T2. 1. Polman CH, et al. Ann Neurol 2011;69:292–302.

Resultados: Características demográficas y de enfermedad

Parámetro	Todos los pacientes N=1,225
Edad media en años	32.0
Sexo femenino, n (%)	784 (64.0)
EDSS score basal, promedio	1.75
Pacientes con EDSS <2.5, n (%)	899 (73.4)
Lesiones T1 Gd+	0.00
Estado basal, yes/no, n (%)	568 (46.6)/652 (53.4)
Duración desde el comienzo de EM, promedio en años	0.74
Duración desde el diagnóstico de EM, promedio en años	0.22
Criterios para enrolamiento, n (%)	
Recaída sola	179 (14.6)
Actividad en MRI, sola	122 (10.0)
Recaída y MRI	924 (75.4)



Las características clínico radiológicas y demográficas de la población ENSEMBLE fueron consistentes con la enfermedad de EMRR en etapa temprana

^aBaseline EDSS is defined as the average of the EDSS scores at screening and baseline visit.

EDSS, Expanded Disability Status Scale; MS, multiple sclerosis; RRMS, relapsing-remitting multiple sclerosis; T1 Gd+, T1 gadolinium enhancing.

Resultados: Disposición del Paciente



La mayoría de los pacientes (n=1.173, 95,8 %) siguieron con el tratamiento del estudio hasta la semana 96

Las interrupciones del estudio por razones de seguridad fueron bajas

(n = 10, 0,8 %)

Resultados: NEDA a 2 años

NEDA^a
77.3%
(857/1,109)

Sin evidencia de actividad clínica

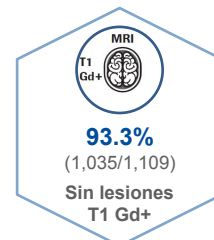
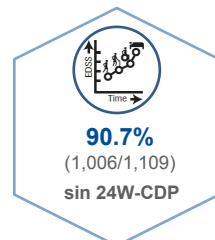
86.5%
(959/1,109)

Sin evidencia de actividad en RMN

88.9%
(986/1,109)

- Se observó 24W-CDP sin recaídas en el 6,9 % de los pacientes (77/1.109)




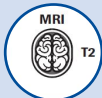
Componentes individuales del NEDA



En la semana 96, la mayoría de los pacientes (n = 857/1109, 77,3 %) tenían NEDA (usando el valor inicial de resonancia magnética de la semana 8).

^aAt Week 48, 83.5% of patients had NEDA using Week 8 MRI baseline, and 60.2% of patients had NEDA when MRI was measured at screening (Hartung HP, *et al.* ECTRIMS 2021;Poster P628). 24W-CDP, 24-week confirmed disability progression; NEDA, no evidence of disease activity; N/E T2w-L, new/enlarging T2-weighted lesion; T1 Gd+, T1 gadolinium-enhancing.

Resultados: Resultados de eficacia adicionales

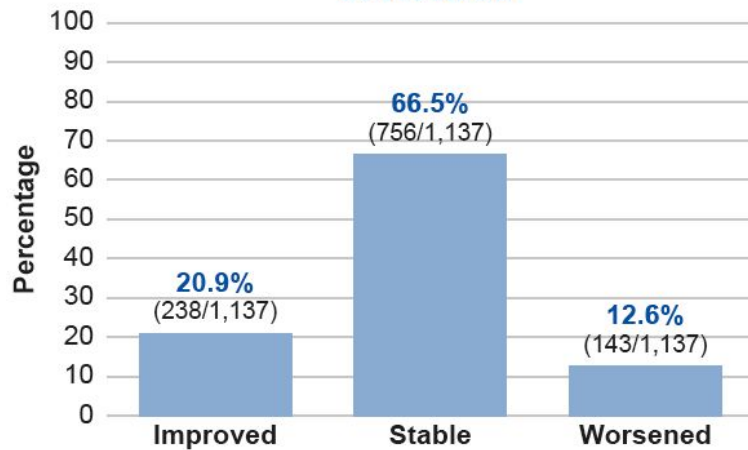
EDSS score promedio (SD)		1.80 (0.93)	-	1.67 (1.06)	1.67 (1.12)
ARR (95% CI)		1.23 (SD 0.71) ^a	-	0.04 (0.03–0.06)	0.03 (0.03–0.04)
lesiones T1 GD+ Promedio (SD)		2.3 (5.6)	0.3 (1.6)	0.0 (0.1)	0.0 (0.0)
lesiones T2 promedio (SD)		Number 37.5 (40.5)	Number 37.9 (40.9)	New/enlarging ^b 0.0 (0.2)	New/enlarging ^b 0.0 (0.1)
Momento de las evaluaciones		Inicio	Semana 8	1 año (Semana 48)	2 años (semana 96)



La actividad de la enfermedad fue mínima en la mayoría de los pacientes tratados con OCR, con puntajes EDSS estables observado hasta la semana 96

Resultados de eficacia adicionales

Absolute change from baseline in EDSS score at Week 96^a



La puntuación EDSS se mantuvo estable o mostró mejoras en la mayoría de los pacientes (n=994, 87,4%)

Cambio absoluto desde el inicio en la puntuación EDSS: mejorado, <-0,5; estable, ≤0,5 y ≥-0,5; empeoró, >0,5.

Se excluyeron los pacientes a los que les faltaban puntuaciones EDSS.

Fecha de corte, 10 de septiembre de 2021. EDSS, Escala Ampliada del Estado de Discapacidad.

Resultados: Seguridad

Parameter	Total number of patients (%)	Total number of AEs
AEs	1,112 (90.8)	8,130
AEs leading to drug discontinuation	18 (1.5)	20
AEs leading to modification/interruption	27 (2.2)	31
AEs Grade 3 and above	121 (9.9)	166
SAEs	103 (8.4)	123
SAEs leading to discontinuation	8 (0.7)	8
SAEs leading to modification/interruption	2 (0.2)	2
Infusion-related reactions	583 (47.6)	1,372
Serious infusion-related reactions	6 (0.5%)	N/A
Infections	760 (62.0)	1,941
Serious infections	33 (2.7)	34
Deaths	3 (0.2)	3

^aFatalities included two cases of COVID-19 and one case of bronchopneumonia (unrelated to COVID-19). AE, adverse event; N/A, not available; SAE, serious adverse event.



Los resultados de seguridad fueron consistentes con estudios previos de OCR

AE: eventos adversos

SAE: eventos adversos serios

Conclusiones



En el estudio ENSEMBLE de **pacientes sin tratamiento previo con EMRR en etapa temprana**, la **actividad de la enfermedad según las medidas clínicas y de resonancia magnética fue mínima** en la mayoría de los pacientes tratados con ocrelizumab durante 2 años.



La puntuación **EDSS se mantuvo estable o mostró mejoras** en la mayoría de los pacientes



Los **resultados de seguridad fueron consistentes con la experiencia previa con ocrelizumab**, sin nuevas señales de seguridad