

# Eficacia a largo plazo y seguridad de ocrelizumab en pacientes sin tratamiento previo con esclerosis múltiple recurrente temprana: Datos de 7 años de la OPERA

## Pruebas de extensión de etiqueta abierta

**J Cerqueira,<sup>1</sup> A Berthele,<sup>2</sup> BAC Cree,<sup>3</sup> M Filippi,<sup>4,5,6,7,8</sup> G Pardo,<sup>9</sup> OR Pearson,<sup>10</sup> A Traboulsee,<sup>11</sup> T Ziemssen,<sup>12</sup> T Vollmer,<sup>13</sup> C Bernasconi,<sup>14</sup> C Mandel,<sup>15</sup> J Overell,<sup>14</sup> EK Havrdova<sup>16</sup>**

<sup>1</sup>Life and Health Sciences Research Institute, School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal; <sup>2</sup>Department of Neurology, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany;

<sup>3</sup>Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; <sup>4</sup>Neuroimaging Research Unit, Division of Neuroscience, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; <sup>5</sup>Neurology Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; <sup>6</sup>Neurorehabilitation Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; <sup>7</sup>Neurophysiology Service, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; <sup>8</sup>Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; <sup>9</sup>Multiple Sclerosis Center of Excellence, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, USA; <sup>10</sup>Department of Neurology, Morriston Hospital, Swansea, UK; <sup>11</sup>Department of Neurology, University of British Columbia, Vancouver, CA,

Canada; <sup>12</sup>Centre of Clinical Neuroscience, Department of Neurology, University Clinic Carl Gustav Carus, Dresden University of Technology, Dresden, Germany; <sup>13</sup>Department of Neurology, Rocky Mountain Multiple Sclerosis Center at Anschutz Medical Campus, University of Colorado Denver, Denver, CO, USA; <sup>14</sup>F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; <sup>15</sup>Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA; <sup>16</sup>Department of Neurology and Centre of Clinical Neuroscience, General University Hospital and Charles University, Prague, Czech Republic



# Introducción y objetivos



- La EM es una enfermedad crónica y progresiva desde el principio; sin embargo, la acumulación de daño en el sistema nervioso central generalmente permanece subclínica en las primeras etapas de la EM (1)



- La intervención temprana en la EM representa la mayor oportunidad para retrasar la acumulación de discapacidad, retrasar la progresión de la enfermedad y preservar la función del paciente (2)



- En la amplia población de pacientes con RMS de los ensayos de fase III OPERA I/II (NCT01247324/NCT01412333), OCR mostró un beneficio significativo a largo plazo en medidas clínicas y de MRI (3,4)



**El objetivo de este análisis de subgrupos OPERA OLE fue explorar los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo con OCR como terapia de primera línea en una subpoblación de EMR temprana sin tratamiento previo.**

SNC, sistema nervioso central; EM, esclerosis múltiple; OCR, ocrelizumab; OLE, extensión de etiqueta abierta; RMS, esclerosis múltiple recurrente.

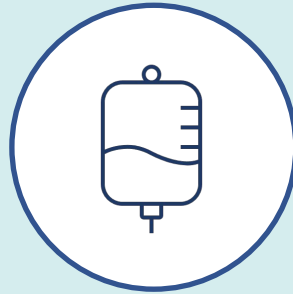
1. De Stefano N, et al. Neurología 2010;74:1868–1876; 2. Ontaneda D, et al. Lancet Neurol 2019;18:973–980; 3. Hauser SL, et al. N Engl J Med 2017;376:221–234;

4. Hauser SL, et al. Neurología 2020;95:e1854–e1867;

# Métodos



Los ensayos OPERA I/II (NCT01247324/ NCT01412333) son estudios de Fase III, aleatorizados, doble ciego y double dummy que evalúan la eficacia y la seguridad de OCR frente a IFN  $\beta$ -1a en pacientes con EMR

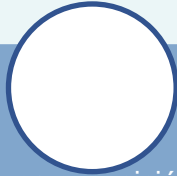


OCR es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige selectivamente a las células B CD20+ y reduce las tasas de actividad y progresión de la enfermedad en pacientes con RMS o EM progresiva primaria 1,2



Este subgrupo de pacientes se definió como sin tratamiento previo (sin tratamiento previo para la EM) con EMR temprana (diagnóstico  $\leq 2$  años), tratado con OCR durante  $>7$  años (n=756) en la ÓPERA período OLE

# Resultados: disposición del paciente, datos demográficos y características basales



Se registró una exposición total de 4.695 PY (n=668) para pacientes que recibieron OCR durante la fase DBP y/o OLE del ensayo, la tasa de interrupción relacionada con AE fue del 9 %.

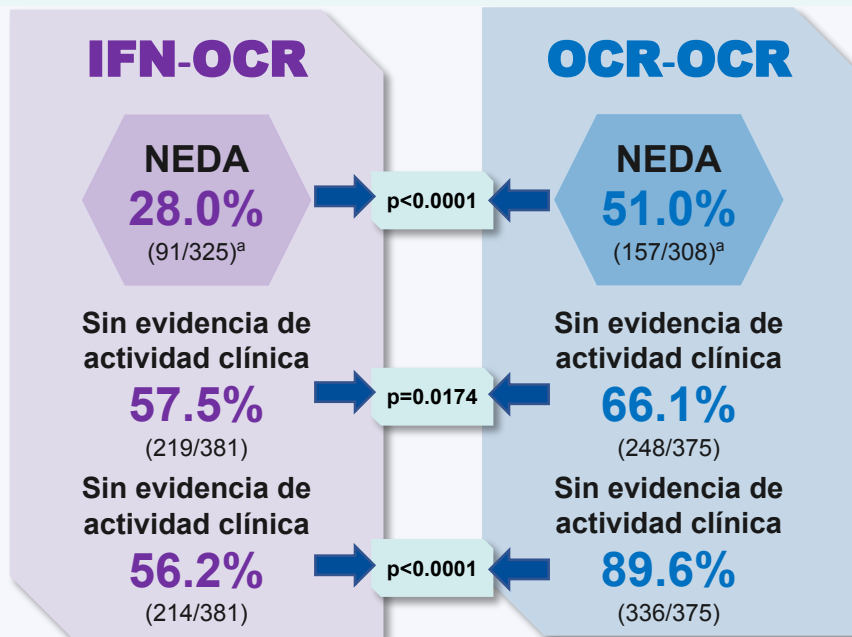
De los pacientes sin tratamiento previo con diagnóstico temprano de EMR de los estudios principales OPERA, el 70 % continuó recibiendo tratamiento OCR (IFN  $\beta$ -1a-OCR, 33 %; OCR-OCR, 27 %)

Características demográficas	IFN $\beta$ -1a (n=381)	OCR (n=375)
<b>Edad basal, promedio, (SD), años</b>	<b>36.3 (9.4)</b>	<b>35.5 (9.3)</b>
<b>Sexo, n (%)</b>		
Mujer	250 (65.6)	240 (64.0)
Hombre	131 (34.4)	135 (36.0)
<b>Duración desde el diagnóstico, promedio (SD), años</b>	0.6 (0.5)	0.5 (0.5)
<b>Duración desde el comienzo de síntomas, promedio(SD), años</b>	3.3 (4.1)	3.1 (4.0)
<b>EDSS basal, promedio (SD)</b>	2.4 (1.2)	2.4 (1.1)
<b>Lesiones basales T1 Gd+ , n (%)</b>		
0	218 (58.0)	209 (56.5)
1	61 (16.2)	57 (15.4)
2	35 (9.3)	29 (7.8)
3	12 (3.2)	19 (5.1)
$\geq 4$	50 (13.3)	56 (15.1)
<b>Lesiones basales en T2 , promedio (SD)</b>	44.9 (36.3)	44.8 (38.8)

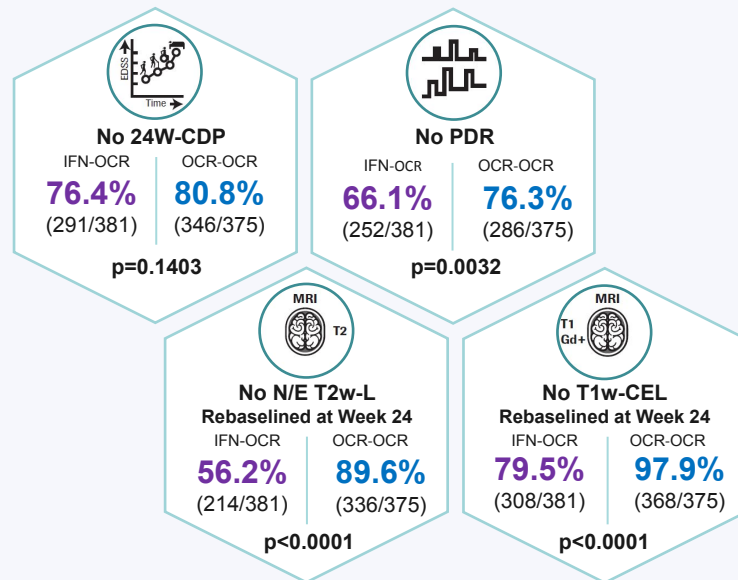


**Las características iniciales fueron similares entre los brazos de tratamiento en el subgrupo EMR temprano sin tratamiento previo**

# Resultados: NEDA a 7 años



## Componentes individuales del NEDA

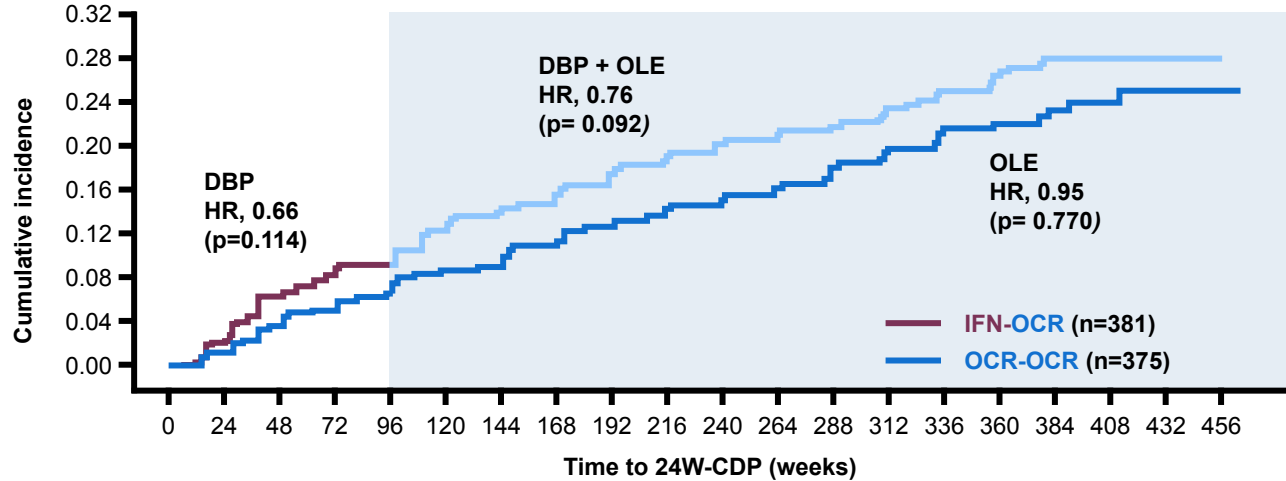


**Patients initiating OCR treatment at the study onset had favourable outcomes for NEDA over 7 years of treatment vs IFN-OCR switchers**

4W-CDP, progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas; CCOD: fecha de corte clínico; DBP, periodo doble ciego; EDSS, Escala Ampliada del Estado de la Discapacidad; IFN, interferón; N/E T2w-L, lesiones ponderadas en T2 nuevas/que aumentan de tamaño; NEDA, sin evidencia de actividad de la enfermedad; OCR, ocrelizumab; OLE, extensión de etiqueta abierta; PDR, recaída definida por protocolo; EMR, esclerosis múltiple recurrente; T1 Gd+, lesión realizada con gadolinio ponderada en T1; T1w-CEL, lesión realizada con contraste ponderada en T1.

a) Se excluyen los pacientes que se retiraron prematuramente del tratamiento por motivos distintos al fracaso de la eficacia o la muerte y sin un evento previo de actividad de la enfermedad. CCOD: 27 de noviembre de 2020.

# Resultados: progresión de la discapacidad confirmada (24W-CDP) durante un período de 7 Años



No. at risk	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336	360	384	408	432	456
IFN-OCR (n=381)	381	350	321	297	288	256	250	244	233	222	215	210	205	199	189	183	166	114	51	9
OCR-OCR (n=375)	375	353	339	327	317	294	288	277	270	265	257	247	239	230	225	207	192	145	65	13



- Durante >7 años, los pacientes que recibieron tratamiento continuo con OCR mostraron beneficios sostenidos a los resultados de 24W-CDP frente a los que rotaron IFN-OCR
- Durante la OLE, se observaron tasas similares de progresión entre los pacientes cambiaron a OCR continuo

# Resultados: AE y SAEs

AE cada 100 PY (95% CI)	Pacientes con EMRR temprana, vírgenes de tratamiento			OCR análisis conjunto de exposición (n=5688; 21,675 PY)
	DBP		DBP + OLE	
	IFN $\beta$ -1a (n=381; 659.7 PY)	OCR (n=374, 663.7 PY)	OCR (n=668; 4178.7 PY)	
<b>Algun AEs</b>	298 (285–311)	289 (277–303)	<b>201 (197–205)</b>	238 (236–240)
<b>AEs que motiven a discontinuar</b>	4.4 (2.9–6.3)	1.8 (0.9–3.2)	<b>1.2 (0.8–1.6)</b>	1.0 (0.8–1.1)
<b>AEs serios</b>	4.7 (3.2–6.7)	4.2 (2.8–6.1)	<b>6.0 (5.3–6.8)</b>	7.3 (7.0–7.7)
<b>Muertes</b>	0.2 (0.0–0.8)	0.0 (0.0–0.6)	<b>0.1 (0.0–0.3)</b>	0.2 (0.2–0.3)
<b>Tumores</b>	0.2 (0.0–0.8)	0.3 (0.04–1.1)	<b>0.5 (0.31–0.8)</b>	0.5 (0.4–0.6)
<b>Infecciones</b>	66.9 (60.8–73.4)	84.1 (77.3–91.4)	<b>69.8 (67.3–72.3)</b>	72.7 (71.6–73.8)
<b>Infecciones serias</b>	2.0 (1.0–3.4)	0.30 (0.0–1.1)	<b>1.4 (1.03–1.8)</b>	2.0 (1.8–2.2)

Durante 7 años de tratamiento, el perfil de seguridad de los pacientes fue similar al de la población de exposición total a OCR, con una tasa reducida de infecciones graves

Las tasas de IS fueron numéricamente más bajas en los pacientes tratados con OCR frente a IFN durante la DBP y se mantuvieron bajas durante la OLE, manteniéndose similares a las tasas en la población de exposición total a OCR durante el mismo período.



# Resultados: Proporción de pacientes con IgG<LIN e infecciones serias asociadas

Infecciones serias <sup>a</sup>	Todos las EMR tempranas tratadas con OCR y subgrupo sin tratamiento previo (n=668)	
	IgG<LLN (n=74) <sup>b</sup>	IgG≥LLN (n=594)
<b>No. de AEs</b>	3 <sup>c</sup>	54
<b>AEs cada 100 PY</b>	2.15	1.33
<b>95% CI</b>	0.44–6.27	1.00–1.73

- Durante el estudio, una pequeña proporción de pacientes tratados con OCR tenían IgG <LIN, alcanzando el 9,6 % (37/385) en el año 8 (Semana 408)
- Las Infecciones Serias observadas en los pacientes tratados con OCR durante episodios de IgG <LIN fueron infecciones del tracto urinario, infecciones dentales y neumonía.

**Las infecciones serias fueron poco comunes en pacientes tratados con OCR con inmunoglobulina G (IgG) <límite inferior normal (LIN)**

**Las 3 infecciones serias (IS) observadas fueron de carácter típico, no limitantes del tratamiento y consistentes con las IS informadas en pacientes sin niveles disminuidos de IgG; los casos fueron resueltos sin secuelas**



Las IS se definen utilizando AE en la clasificación de órganos del sistema MedDRA "Infecciones e infestaciones" y utilizando "¿Es el evento grave o no grave?" desde la página del CRF de eventos de AE; bn es el número de pacientes con ≥1 episodio de IgG<LIN; Las IS observadas en los pacientes tratados con OCR durante los episodios de IgG<LLN fueron infecciones del tracto urinario, infecciones dentales y neumonía.

EA, evento adverso; CCOD: fecha de corte clínico; CRF, formulario de reporte de caso; IgG, inmunoglobulina G; LIN, límite inferior de la normalidad; MedDRA, Diccionario médico para actividades regulatorias; OCR, ocrelizumab; PY, años-paciente; RMS, esclerosis múltiple recurrente; SI, infección grave. CCOD: 27 de noviembre de 2020.



# Conclusiones



La reducción de la actividad de la enfermedad, observada en los pacientes tratados con ocrelizumab continuo en comparación con los pacientes tratados con IFN durante el DBP que cambiaron a ocrelizumab durante la OLE, se mantuvo durante los 7 años de seguimiento.



El 81 % de los pacientes sin tratamiento previo con EM temprana no tuvieron progresión de la discapacidad durante 7 años en tratamiento con ocrelizumab



Durante 7 años, las tasas de AE en la población de EMR temprana de ocrelizumab se mantuvieron consistentes con las de la DBP y con el perfil de seguridad conocido de ocrelizumab



Después de 7 años de tratamiento con ocrelizumab, los niveles de IgG permanecieron por encima del LIN en la mayoría de los pacientes



El 81 % de los pacientes sin tratamiento previo con EM temprana no tuvieron progresión de la discapacidad durante 7 años en tratamiento con ocrelizumab



Durante 7 años, las tasas de AE en la población de EMR temprana de ocrelizumab se mantuvieron consistentes con las de la DBP y con el perfil de seguridad conocido de ocrelizumab



Después de 7 años de tratamiento con ocrelizumab, los niveles de IgG permanecieron por encima del LIN en la mayoría de los pacientes