

Bâle, le 6 décembre 2010

**Une étude de phase II sur une molécule expérimentale, première du genre, fait apparaître une amélioration de la symptomatologie négative de la schizophrénie**  
**Le RG1678, inhibiteur de la recapture de la glycine doté d'un nouveau mécanisme d'action, est la première molécule témoignant d'un impact notable sur les symptômes négatifs de la maladie**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a présenté aujourd'hui les résultats à huit semaines d'une étude de phase II sur le RG1678<sup>1</sup>, son inhibiteur expérimental de la recapture de la glycine (GRI), premier représentant d'une nouvelle classe de substances, destiné au traitement de la schizophrénie. Les données montrent une régression cliniquement significative des symptômes négatifs de la schizophrénie, s'accompagnant de changements bénéfiques dans le comportement personnel et social du patient. Les mesures réalisées pendant l'étude ont fait apparaître des améliorations chez des patients présentant principalement des symptômes négatifs de schizophrénie et ayant reçu le RG1678 en association à des antipsychotiques de seconde génération.

La schizophrénie touche environ 24 millions de personnes dans le monde et est généralement diagnostiquée chez l'adulte jeune, âgé de 15 à 35 ans. Les personnes souffrant de schizophrénie font preuve d'un manque d'intérêt et de motivation dans les relations sociales, se replient sur elles-mêmes et ont des difficultés à éprouver du plaisir dans les activités de la vie quotidienne. Ces traits caractéristiques correspondent à ce que l'on appelle les symptômes négatifs de la schizophrénie. Les traitements actuellement homologués de la schizophrénie ciblent en premier lieu les symptômes positifs de la maladie, tels qu'hallucinations et idées délirantes; ce faisant, ils laissent souvent les patients avec des symptômes négatifs qui perdurent et ne sont pas contrôlés.

Hal Barron, M.D., responsable de Global Development et Chief Medical Officer chez Roche: "Cette nouvelle molécule pourrait être le premier traitement s'attaquant aux symptômes négatifs de la schizophrénie et pourrait ainsi permettre aux personnes concernées d'accomplir plus efficacement les tâches de la vie quotidienne. Le but ultime du traitement de la schizophrénie est de ramener les patients le plus rapidement possible à une vie normale. Des discussions ont été engagées avec les autorités sanitaires et un programme de phase III a démarré pour confirmer l'efficacité du RG1678."

Le RG1678, inhibiteur de la recapture de la glycine, normalise la neurotransmission glutamatergique en augmentant les taux de glycine au niveau des synapses, ciblant ainsi une voie importante dans le traitement de troubles psychiatriques. Ce mécanisme d'action unique, propre au RG1678, pourrait avoir des applications thérapeutiques précieuses dans le traitement de troubles psychiatriques autres que la schizophrénie.

### **A propos de l'étude**

Au cours de l'étude, il a été procédé à l'évaluation du profil d'efficacité et d'innocuité de trois doses de RG1678 (10 mg, 30 mg et 60 mg). Le critère d'évaluation primaire de l'efficacité était la modification à la semaine 8 du Negative Symptom Factor Score par rapport à sa valeur initiale, sur la base de l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Des paramètres secondaires ont été mesurés à l'aide de l'échelle CGI-I (impression clinique globale sur l'amélioration des symptômes négatifs) et de l'échelle PSP (rendement et développement personnel et social). Pour cette analyse, la population de patients traitée conformément au protocole était scientifiquement pertinente pour cette étude de validation de concept.

- Les modifications du Negative Symptom Factor Score sur l'échelle PANSS ont mis en évidence une régression statistiquement significative des symptômes négatifs chez les patients prenant le RG1678 à raison de 10 mg et 30 mg par rapport à ceux prenant un placebo<sup>2</sup> (population per protocole [PP]).
- Les différences en termes d'amélioration des symptômes négatifs sur l'échelle CGI étaient statistiquement significatives entre le RG1678 10 mg et le placebo<sup>3</sup> (population PP).
- On a également noté une tendance à une amélioration fonctionnelle sur l'échelle PSP dans le groupe RG1678 10 mg<sup>4</sup> par rapport à un placebo (population PP).
- Comme c'était déjà le cas lors des études précliniques, aucune amélioration statistiquement significative n'a été enregistrée à la dose de 60 mg, pour quelque paramètre que ce soit.

Le RG1678 a été généralement bien toléré et le profil d'innocuité s'est révélé favorable. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement indésirable était similaire dans les groupes placebo, RG1678 10 mg et RG1678 30 mg. Le pourcentage de patients retirés de l'étude en raison d'événements indésirables a été de 1% dans le groupe placebo et le groupe RG1678 10 mg, de 9% dans le groupe RG1678 30 mg et de 10% dans le groupe RG1678 60 mg. Le pourcentage de retraits toutes raisons confondues a été similaire dans les trois groupes thérapeutiques (13%-20%).

## **Conception de l'étude**

- Etude multicentrique de phase II en double insu, randomisée avec groupes parallèles, menée en vue de comparer le RG1678 à un placebo chez 323 patients présentant une schizophrénie à symptômes principalement négatifs.
- Les patients ont reçu le RG1678 ou un placebo par voie orale une fois par jour pendant huit semaines, en association avec des antipsychotiques de seconde génération, puis ont été suivis pendant quatre semaines.
- Le critère d'évaluation primaire était l'efficacité mesurée sur la base de modifications du Negative Symptom Factor Score sur l'échelle PANSS à huit semaines par rapport à la valeur initiale.
- Les critères d'évaluation secondaires englobaient les effets thérapeutiques à la semaine 8 sur la base du pourcentage de répondeurs selon le Negative Symptom Factor Score sur l'échelle PANSS (réponse définie comme correspondant à une amélioration  $\geq 20\%$  par rapport à la valeur initiale), la notation de l'amélioration des symptômes négatifs sur l'échelle CGI et la modification moyenne du score total sur l'échelle PSP par rapport à la valeur initiale.

## **Protocole d'étude**

- La population de patients traités conformément au protocole (population per protocole) était scientifiquement pertinente pour cette étude de validation de concept et les résultats clés en termes d'efficacité recueillis dans cette population étaient statistiquement significatifs. Les résultats de l'analyse en intention de traiter (ITT) ont également fait apparaître une tendance statistique, bien qu'incluant des patients et des sites non conformes au protocole.

## **Innocuité**

- Au cours de l'étude, le RG1678 a été généralement bien toléré et le profil d'innocuité s'est révélé favorable.
- Trois cas d'événement indésirable sévère pour lesquels une relation avec le traitement n'a pu être exclue par l'investigateur sont apparus pendant l'étude et la période de suivi: un dans le groupe 10 mg (anxiété), un dans le groupe 30 mg (tentative de suicide) et un dans le groupe 60 mg (attaque de panique). Les événements indésirables de cette sorte ne sont pas rares chez les patients souffrant de cette pathologie et sont suivis de très près dans toutes les études cliniques.
- Une baisse dose-dépendante du taux d'hémoglobine a été observée pendant l'étude et n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

## **A propos des échelles utilisées dans cette étude**

### Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)

- La PANSS est une échelle à 30 items conçue pour recenser le degré de sévérité de nombreux symptômes de la schizophrénie. Le patient est évalué selon un score de un à sept pour 30 symptômes différents sur la base d'une interview et de rapports provenant de membres de la famille ou de personnes travaillant en milieu hospitalier.

### Echelle CGI d'amélioration (CGI = Clinical Global Impression)

- L'amélioration est évaluée sur la CGI chaque fois que le patient est vu après que le traitement a été initié. Le médecin compare l'état clinique général du patient à son état lors de la visite initiale à l'aide d'une échelle à sept points, allant de Très fortement amélioré (1) à Très fortement aggravé (7).

### Echelle de rendement et de développement personnel et social (PSP = Personal and Social Performance)

- L'échelle PSP est notée sur la base d'une interview clinique combinée à une observation clinique évaluant le fonctionnement du patient dans quatre domaines principaux: activités sociales usuelles, relations personnelles et sociales, entretien de soi et comportement dérangeant ou agressif. Le score va de 1 à 100 sur une échelle subdivisée en dix sections égales, permettant de déterminer de petits changements dans les niveaux de fonctionnement.

## **A propos de la schizophrénie**

La schizophrénie est un trouble mental sévère, caractérisé par une dislocation profonde de la personnalité avec désorganisation de la pensée et du comportement, qui empêche la personne de mener une vie normale. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), ce trouble touche environ 24 millions de personnes dans le monde et est généralement diagnostiqué chez l'adulte jeune, âgé de 15 à 35 ans. Les symptômes de la schizophrénie sont globalement catégorisés en symptômes positifs, symptômes négatifs et déficits cognitifs. Les symptômes positifs sont des symptômes psychotiques tels qu'hallucinations et idées délirantes. Les symptômes négatifs sont associés à des désordres comportementaux et émotionnels tels qu'apathie, repli sur soi, perte d'initiative et capacité réduite à éprouver du plaisir dans les activités de la vie quotidienne. Les déficits cognitifs englobent des difficultés à se concentrer et/ou à suivre des instructions, à accomplir des tâches et à mémoriser, de même qu'une désorganisation de la pensée.

## **A propos de Roche**

Roche, dont le siège est à Bâle, Suisse, figure parmi les leaders de l'industrie pharmaceutique et diagnostique axée sur la recherche. Numéro un mondial de la biotechnologie, Roche produit des médicaments

cliniquement différenciés pour le traitement du cancer, des maladies virales et inflammatoires ainsi que des maladies du métabolisme et du système nerveux central. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise pionnière dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des outils diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. En 2009, Roche, qui comptait plus de 80 000 employés dans le monde, a consacré à la R&D près de 10 milliards de francs. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 49,1 milliards de francs. Genentech, Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui détient en outre une participation majoritaire au capital de Chugai Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, consulter le site internet du groupe à l'adresse [www.roche.com](http://www.roche.com).

Tous les noms de marque mentionnés sont protégés par la loi.

### **Relations avec les médias au niveau du groupe Roche**

Téléphone: +41 -61 688 8888 / e-mail: [basel.mediaoffice@roche.com](mailto:basel.mediaoffice@roche.com)

- Alexander Klauser (responsable du bureau des médias)
- Silvia Dobry
- Claudia Schmitt
- Annette Walz

### **Références**

- 1] 'Glycine Transporter Type 1 (GLYT1) Inhibitor RG1678: Positive Results Of The Proof-Of-Concept Study For The Treatment Of Negative Symptoms In Schizophrenia', Umbricht D. et al., ACNP 2010
- 2] Valeur de P 0,049 et 0,034, population per protocole.
- 3] Valeur de P 0,025, population per protocole.
- 4] Valeur de P 0,072, population per protocole.