

Bâle, le 12 janvier 2018

OCREVUS (ocrelizumab), médicament de Roche, homologué dans l'Union européenne pour la sclérose en plaques récurrente et primaire progressive

- **Premier et seul médicament de fond homologué dans l'Union européenne (UE) pour les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) primaire progressive de stade précoce**
- **Nouvelle option thérapeutique importante pour les patients atteints de SEP récurrente active, qui a permis de réduire de manière significative trois marqueurs majeurs de l'activité pathologique et de la progression de l'invalidité, par comparaison avec Rebif (interféron bêta-1a).**
- **Profil bénéfico-risque favorable démontré dans trois vastes études de phase III menées auprès d'une population diversifiée, dans laquelle figuraient notamment des patients à un stade précoce de la maladie.**
- **OCREVUS est administré en perfusion intraveineuse tous les six mois, sans analyses systématiques entre deux administrations.**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a annoncé aujourd'hui avoir reçu de la Commission européenne (CE) une autorisation de mise sur le marché d'OCREVUS® (ocrelizumab) pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente active, définie par des éléments cliniques et d'imagerie, et des patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive de stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau d'invalidité, et présentant des éléments d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. En Europe, la sclérose en plaques (SEP) touche quelque 700 000 personnes, parmi lesquelles environ 96 000 présentent une SEP primaire progressive, forme hautement invalidante de la maladie.^{1,2} La plupart des personnes souffrant de SEP présentent une forme récurrente (SEP récurrente) ou primaire progressive (SEP primaire progressive) lors du diagnostic.³

Sandra Horning, MD, Chief Medical Officer et Head of Global Product Development de Roche: «Pour les patients atteints de SEP dans l'Union européenne, l'homologation accordée aujourd'hui à OCREVUS par la Commission européenne représente une avancée importante dans le traitement de leur maladie. Premier médicament homologué pour la SEP primaire progressive, forme lors de laquelle une invalidité irréversible progresse rapidement, OCREVUS constitue également une option thérapeutique hautement efficace pour les patients atteints de SEP récurrente. Nous travaillons sans relâche avec les Etats membres afin de rendre OCREVUS accessible aussi rapidement que possible aux patients atteints de SEP récurrente et de SEP primaire progressive pour lesquels ce médicament pourrait être bénéfique.»

«Je me réjouis d'apprendre qu'OCREVUS, médicament ayant le potentiel de révolutionner la façon dont nous appréhendons et traitons la SEP, a été homologué aujourd'hui dans l'Union européenne, a déclaré Gavin Giovannoni, Professeur de neurologie, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University de Londres. Jusqu'à l'arrivée d'OCREVUS, les patients atteints de SEP primaire progressive, souvent contraints d'utiliser une canne ou un fauteuil roulant, de renoncer à leur travail ou de faire appel à des soignants pour s'occuper d'eux, ne disposaient d'aucun traitement homologué pour ralentir la progression de leur maladie. Les patients souffrant de SEP récurrente devaient quant à eux souvent faire des compromis difficiles entre sécurité et efficacité supérieure. OCREVUS est administré tous les six mois et ne nécessite pas de surveillance lourde, ce qui, nous l'espérons, permettra aux patients de vivre leur vie sans penser chaque jour ou chaque semaine à leur traitement.»

L'homologation de l'UE repose sur des données issues de trois études pivot de phase III appartenant au programme d'études ORCHESTRA, menées auprès de 2388 patients. Ces études ont satisfait à leurs critères d'évaluation primaires et à la quasi-totalité de leurs critères d'évaluation secondaires. Les données de deux études de phase III identiques portant sur la SEP récurrente (OPERA I et OPERA II) ont montré qu'OCREVUS s'était avéré plus efficace (environ 80% des patients n'ont pas présenté de poussées) et avait ralenti de manière significative la progression de la maladie, par comparaison avec l'interféron bêta-1a à haute dose (Rebif®) sur la période de traitement contrôlé de deux ans. OCREVUS a également augmenté de manière significative (de 64% dans l'étude OPERA I et de 89% dans l'étude OPERA II; $p < 0,0001$ et $p < 0,0001$, respectivement) la probabilité pour un patient de ne présenter aucun signe d'activité de la maladie (*no evidence of disease activity*, NEDA), tel que lésions cérébrales, poussées et aggravation de l'invalidité, par comparaison avec l'interféron bêta-1a à haute dose.

Dans une étude de phase III distincte portant sur la SEP primaire progressive (ORATORIO), OCREVUS a été le premier et seul traitement capable de ralentir de manière significative la progression de la maladie et de réduire les signes d'activité de la maladie au niveau cérébral (lésions révélées par IRM), par comparaison avec un placebo, sur une durée médiane de suivi de trois ans. Pour les patients traités par OCREVUS, la probabilité de voir leur invalidité progresser a diminué de 24% sur trois mois et de 25% sur six mois ($p=0,0321$ et $p=0,0365$, respectivement). OCREVUS a également ralenti de manière significative (29,4%) la progression des troubles de la marche, mesurée par le test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (environ 7,62 mètres), par comparaison avec le placebo ($p=0,0404$).

Dans toutes les études de phase III évaluant OCREVUS, les effets secondaires les plus fréquemment observés ont été les réactions à la perfusion et les infections des voies respiratoires supérieures, d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas.

OCREVUS a été homologué pour une utilisation dans des pays d'Amérique du Nord, d'Amérique du Sud, du Moyen-Orient, d'Europe de l'Est, ainsi qu'en Australie et en Suisse. Plus de 30 000 patients ont été traités par OCREVUS à ce jour.

A propos d'OCREVUS (ocrelizumab)

OCREVUS est un anticorps monoclonal humanisé conçu pour cibler les lymphocytes B CD20-positifs, type spécifique de cellules immunitaires dont on pense qu'elles contribuent de manière déterminante à la dégradation de la myéline (support et isolation de la cellule nerveuse) et de l'axone (cellule nerveuse). Chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP), ces lésions peuvent conduire à une invalidité. D'après des études précliniques, OCREVUS se lie aux protéines cellulaires de surface CD20 exprimées sur certains lymphocytes B, mais pas aux cellules souches ni aux plasmocytes, ce qui peut permettre de préserver d'importantes fonctions du système immunitaire.

OCREVUS est administré en perfusion intraveineuse tous les six mois. La dose initiale est administrée en deux perfusions de 300 mg à deux semaines d'intervalle. Les doses suivantes sont administrées en perfusions uniques de 600 mg.

A propos des études OPERA I et OPERA II dans le traitement de la SEP récurrente

Les études OPERA I et II sont des études multicentriques internationales de phase III randomisées, menées en double insu avec double placebo qui visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OCREVUS (600 mg administrés en perfusion intraveineuse tous les six mois) par rapport à l'interféron bêta-1a (44 mcg administrés par injection sous-cutanée trois fois par semaine) chez 1656 patients atteints de SEP récurrente. Dans ces études, la définition de la SEP récurrente englobait la SEP récurrente/rémittente et la SEP secondaire progressive avec poussées. Dans ces études, le pourcentage de patients présentant des événements indésirables graves et des infections graves a été similaire dans le groupe traité par OCREVUS et dans le groupe recevant une dose élevée d'interféron bêta-1a.

A propos de l'étude ORATORIO dans le traitement de la SEP primaire progressive

ORATORIO est une étude multicentrique internationale de phase III, randomisée et menée en double insu, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OCREVUS (600 mg administrés en perfusion intraveineuse tous les six mois, sous la forme de deux perfusions de 300 mg à deux semaines d'intervalle) par rapport à un placebo, auprès de 732 patients atteints de SEP primaire progressive. La période de traitement en insu de l'étude ORATORIO s'est poursuivie jusqu'à ce que tous les patients aient reçu OCREVUS ou le placebo pendant au moins 120 semaines et qu'un nombre prédéfini d'événements de progression de l'invalidité ait été atteint globalement dans l'étude. Dans cette étude, le pourcentage de patients présentant des événements indésirables et des événements indésirables graves a été similaire dans le groupe traité par OCREVUS et dans le groupe recevant le placebo.

A propos des résultats des études pivot de phase III évaluant OCREVUS

Un résumé des données des études OPERA I, OPERA II et ORATORIO, sur lesquelles repose cette homologation, est présenté ci-dessous.

Les principales données concernant des patients atteints de SEP récurrente traités par OCREVUS ont montré:

- des réductions relatives de respectivement 46% et 47% du taux de poussées annualisé (*annualised relapse rate*, ARR) pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1a sur les deux ans des études ($p < 0,0001$ et $p < 0,0001$);
- une réduction de 40% du risque relatif de progression confirmée de l'invalidité (*confirmed disability progression*, CDP), telle que mesurée par l'Echelle de cotation du handicap (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS), persistant sur 12 semaines, par rapport à l'interféron bêta-1a ($p = 0,0006$), dans une analyse groupée des études OPERA I et II;

- des réductions relatives de respectivement 94% et 95% du nombre total de lésions en T1 après injection de gadolinium pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1a ($p < 0,0001$ et $p < 0,0001$);
- des réductions relatives de respectivement 77% et 83% du nombre total de lésions nouvelles et/ou en progression en T2 pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1a ($p < 0,0001$ et $p < 0,0001$);
- des augmentations relatives de respectivement 64% et 89% du pourcentage de patients ne présentant aucun signe d'activité de la maladie (*No Evidence of Disease Activity*, NEDA) pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1a ($p < 0,0001$ et $p < 0,0001$).

Les principales données concernant des patients atteints de SEP primaire progressive traités par OCREVUS ont montré:

- une réduction de 24% du risque relatif de progression confirmée de l'invalidité, telle que mesurée par l'EDSS, persistant sur 12 semaines au moins, par rapport au placebo ($p = 0,0321$);
- une réduction de 25% du risque relatif de progression confirmée de l'invalidité, telle que mesurée par l'EDSS, persistant sur 24 semaines au moins, par rapport au placebo ($p = 0,0365$);
- une réduction relative de 29,4% du taux de progression des troubles de la marche, tel que mesuré par le test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds (environ 7,62 mètres), sur une période de 120 semaines, par rapport au placebo ($p = 0,0404$);
- une réduction de 3,4% du volume des lésions cérébrales hyperintenses en T2, contre une augmentation de 7,4% de ce volume chez les patients ayant reçu le placebo, sur une période de 120 semaines ($p < 0,0001$).

Dans toutes les études de phase III évaluant OCREVUS, les effets secondaires les plus fréquemment observés ont été les réactions à la perfusion et les infections des voies respiratoires supérieures, d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas.

A propos de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie chronique qui, selon les estimations, affecte 2,3 millions de personnes dans le monde et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement curatif.^{4,5} Dans la SEP, le système immunitaire attaque de manière anormale la gaine de myéline qui isole et protège les cellules nerveuses du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques, entraînant une inflammation et des lésions.

Ces lésions peuvent engendrer un grand nombre de symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, de la fatigue et des troubles de la vision, et entraîner au final une invalidité.^{6,7,8} La plupart des patients souffrant de SEP ressentent leurs premiers symptômes entre 20 et 40 ans, ce qui fait de cette maladie l'une des principales causes d'invalidité d'origine non traumatique chez l'adulte jeune.⁵

Expression la plus courante de la maladie, la SEP récurrente-rémittente se caractérise par des épisodes d'apparition ou d'aggravation des signes ou symptômes (poussées) suivis de périodes de rémission.^{9,10} La SEP récurrente-rémittente constitue le diagnostic initial chez environ 85% des patients souffrant de SEP.³ La majorité des patients chez qui une SEP récurrente-rémittente est diagnostiquée évoluent à terme vers une SEP secondaire progressive, au cours de laquelle leur invalidité s'aggrave de manière constante au fil du temps.³ On parle de SEP récurrente pour les patients atteints de SEP récurrente-rémittente et ceux atteints de SEP secondaire progressive qui continuent à présenter des poussées.

La SEP primaire progressive est une forme invalidante de la maladie, qui se caractérise par une aggravation constante des symptômes, généralement sans alternance distincte de poussées et de rémissions.¹¹ Environ 15% des patients atteints de SEP présentent la forme primaire progressive de la maladie.³ L'invalidité s'aggrave deux fois plus vite lors de SEP primaire progressive que lors de SEP récurrente. Autrement dit, les patients atteints de SEP primaire progressive peuvent avoir besoin d'accessoires d'aide à la mobilité ou d'un fauteuil roulant, être incapables de travailler et avoir besoin de soignants pour s'occuper d'eux plus tôt que les patients atteints de SEP récurrente.¹² De plus, un récent article du *Multiple Sclerosis Journal* indiquait que la qualité de vie d'une personne atteinte de SEP et présentant une invalidité sévère (EDSS > 7), telle que mesurée par les scores moyens obtenus au questionnaire de santé EuroQol-5D (EQ-5D), est classée parmi les plus médiocres en ce qui concerne les maladies chroniques.¹³ La SEP primaire progressive représente un fardeau considérable pour les personnes touchées et il apparaît clairement nécessaire, pour des raisons cliniques, d'instaurer un traitement le plus tôt possible afin de maîtriser l'activité de la maladie et la progression de l'invalidité.

Les patients souffrant de SEP, quelle que soit la forme de la maladie, présentent une activité pathologique – inflammation du système nerveux et perte définitive de cellules nerveuses cérébrales – même lorsque leurs symptômes cliniques ne sont pas visibles ou ne semblent pas s'aggraver.¹⁴ L'un des objectifs importants du traitement de la SEP consiste à réduire l'activité de la maladie le plus tôt possible, de manière à ralentir la vitesse de progression de l'invalidité.¹⁵ Certains patients continuent de présenter une activité pathologique et de voir progresser leur invalidité malgré les traitements de fond disponibles.

A propos de Roche en neurosciences

Les neurosciences sont un axe de recherche et développement majeur chez Roche. L'objectif de l'entreprise est de développer des options thérapeutiques basées sur la biologie du système nerveux afin de contribuer à l'amélioration de la vie des personnes atteintes de maladies chroniques et potentiellement dévastatrices. Roche possède plus d'une douzaine de médicaments expérimentaux en phase de développement clinique pour lutter contre des maladies comme la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer, l'amyotrophie spinale, la maladie de Parkinson et l'autisme.

A propos de Roche

Roche est une entreprise internationale à l'avant-garde de la recherche et du développement de produits pharmaceutiques et diagnostiques. L'amélioration de la qualité et de la durée de vie des patients, grâce aux progrès de la science, est au cœur de ses préoccupations. Rassemblant des compétences pharmaceutiques et diagnostiques sous un même toit, Roche est le leader de la médecine personnalisée, approche permettant de proposer le meilleur traitement possible à chaque patient.

Roche est la plus grande entreprise de biotechnologie dans le monde avec des médicaments différenciés dans les domaines de l'oncologie, de l'immunologie, des maladies infectieuses, de l'ophtalmologie et des affections du système nerveux central. Roche est également le numéro un mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise de pointe dans la gestion du diabète.

Depuis sa fondation en 1896, Roche mène des recherches pour prévenir, identifier et traiter au mieux des maladies, et apporter une contribution durable à la société. L'entreprise a également l'ambition d'améliorer l'accès des patients aux innovations médicales en travaillant avec toutes les parties prenantes concernées. Trente médicaments développés par Roche font aujourd'hui partie de la Liste modèle de médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé, notamment des antibiotiques, des traitements antipaludéens et des anticancéreux permettant de sauver des vies. Pour la neuvième fois consécutive, dans le cadre des Dow Jones Sustainability Indexes (DJSI), Roche a été désignée entreprise la plus durable dans le secteur des produits pharmaceutiques, des biotechnologies et des sciences de la vie.

Le groupe Roche, dont le siège est à Bâle, Suisse, opère dans plus de cent pays. En 2016, Roche comptait plus de 94 000 employés dans le monde et a consacré 9,9 milliards de CHF à la recherche et au développement, son chiffre d'affaires s'élevant à 50,6 milliards de CHF.

Genentech, aux Etats-Unis, appartient entièrement au groupe Roche, qui est par ailleurs l'actionnaire majoritaire de Chugai Pharmaceutical, Japon. Pour de plus amples informations, veuillez consulter www.roche.com.

Tous les noms de marque mentionnés sont protégés par la loi. Rebif est une marque déposée de Merck KGaA and EMD Serono, Inc.

Relations avec les médias au niveau du groupe Roche

Téléphone: +41 -61 688 8888 / e-mail: media.relations@roche-global.com

- Nicolas Dunant (directeur des relations médias)
- Patrick Barth
- Ulrike Engels-Lange
- Simone Oeschger
- Anja von Treskow

Références

¹ European Multiple Sclerosis Platform. MS Facts. Disponible à l'adresse: <http://www.emsp.org/about-ms/>

² Estimé selon le document <http://www.emsp.org/wp-content/uploads/2015/08/MS-in-EU-access.pdf> as 15% of total MS cases per country.

³ National Multiple Sclerosis Society. Types of MS. Disponible à l'adresse: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Types-of-MS>.

⁴ National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Multiple Sclerosis: Hope Through Research. Disponible à l'adresse: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Multiple-Sclerosis-Hope-Through-Research>.

⁵ Multiple Sclerosis International Federation. (2013). *Atlas of MS 2013*. Disponible à l'adresse: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ Hadjimichael O. et al. (2007). Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis. *Pain*, 127(1-2):35-41.

⁹ Lublin F.D., Reingold S.C. (1996) Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, 46(4):907-11.

¹⁰ Lublin F.D. et al. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*, 83(3):278-86.

¹¹ Fédération internationale de la sclérose en plaques. Types of MS. Disponible à l'adresse: <https://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.

¹² Raghavan K., et al. (2015). Progression rates and sample size estimates for PPMS based on the CLIMB study population. *Mult Scler*, 21(2):180-8.

¹³ Kobelt, Gisela New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe 2017 Disponible à l'adresse: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1352458517694432>

¹⁴ Erbayat A, et al. (2013). Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. *JAMA Neurol*, 70(3):338-44.

¹⁵ MS Brain Health. Time Matters in Multiple Sclerosis. Available at <http://msbrainhealth.org/perch/resources/time-matters-in-ms-report-may16.pdf>.