

Bâle, 18 avril 2011

La FDA homologue Actemra dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS)

Nouvelle option thérapeutique pour les enfants présentant cette forme rare et sévère d'arthrite

Roche (SIX: RO, ROG, OTCQX: RHHBY) a annoncé aujourd'hui que la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis avait homologué Actemra dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique évolutive (AJIS) chez les patients âgés de deux ans et plus. Actemra peut être administré seul ou en association au méthotrexate chez les patients avec AJIS.

Actemra (tocilizumab, connu sous le nom de marque RoActemra dans l'Union européenne) est le premier médicament approuvé par la FDA pour le traitement de l'AJIS, forme rare et sévère d'arthrite survenant chez l'enfant. De toutes les formes d'arthrite infantile, l'AJIS est celle qui a le plus mauvais pronostic à long terme.

Hal Barron, M.D., Chief Medical Officer et responsable de Global Product Development: "L'homologation octroyée aujourd'hui par la FDA marque une avancée importante dans le traitement de l'AJIS, maladie invalidante qui affecte l'enfant. En tant que premier et seul traitement homologué de l'AJIS, Actemra propose une nouvelle option thérapeutique face à cette maladie difficile à traiter. Aussi l'agrément de la FDA témoigne-t-il de notre engagement en faveur de la science et de notre volonté de trouver des solutions à des besoins médicaux non encore satisfaits, maladies orphelines comprises."

L'AJIS est la forme la plus rare d'arthrite juvénile idiopathique(AJI), laquelle est également appelée arthrite rhumatoïde juvénile.ⁱ L'AJIS survient chez 10 à 20 pour cent des enfants avec AJI,ⁱⁱ le plus souvent entre 18 mois et deux ans;^{2,iii} bien qu'étant une maladie de l'enfant, l'AJIS peut persister chez l'adulte. L'AJIS a un taux de mortalité globale dont on estime qu'il se situe entre deux et quatre pour cent, et elle est responsable de près de deux tiers des décès chez les enfants arthritiques.^{iv} La sévérité de l'AJIS varie d'une personne à l'autre et est caractérisée par des symptômes allant de l'inflammation articulaire s'accompagnant de fièvre intermittente à une éruption cutanée, une anémie, une hépatomégalie ou une splénomégalie ainsi qu'une inflammation de la membrane entourant le cœur et/ou les poumons.^v Dans les cas les plus sévères d'AJIS,

jusqu'à deux-tiers des enfants présentent une arthrite chronique, environ la moitié d'entre eux développant un handicap articulaire significatif.^{vi,vii}

A propos de l'étude TENDER

L'homologation s'appuie sur les résultats positifs de l'étude de phase III TENDER. Ces résultats ont montré que 85 pour cent (64/75) des enfants avec AJIS recevant Actemra présentaient une régression de 30 pour cent (AJI ACR30) des signes et symptômes de la maladie en l'absence de fièvre après 12 semaines de traitement, contre 24 pour cent des enfants (9/37) recevant un placebo ($p < 0,0001$).

Des résultats supplémentaires provenant de l'étude randomisée de phase III TENDER, menée en double insu chez 112 patients, ont montré qu'un nombre significativement plus important d'enfants recevant Actemra présentaient des améliorations au niveau des signes et symptômes de l'AJIS. Dans l'étude, 71 pour cent (53/75) des enfants traités par Actemra ont présenté une réponse AJI ACR70 à la semaine 12 contre huit pour cent (3/37) des enfants recevant un placebo ($p < 0,0001$).

Aucun événement indésirable nouveau ou inattendu n'a été observé avec Actemra. Les effets indésirables les plus courants (fréquence d'au moins 5 pour cent) observés pendant l'étude au cours de la période contrôlée de 12 semaines chez les patients traités par Actemra ont été les suivants: infection du haut appareil respiratoire, céphalées, rhinopharyngite et diarrhée. Les infections sévères le plus fréquemment observées ont consisté en pneumonie, gastro-entérite, varicelle et otite moyenne. Seize pour cent des patients du groupe Actemra et cinq pour cent des patients du groupe placebo ont présenté une réaction à la perfusion. Une anaphylaxie a été signalée chez un des 112 patients traités par Actemra durant la période contrôlée de l'étude et la période d'extension en mode ouvert. Ces données sur la sécurité d'emploi du médicament sont conformes aux résultats enregistrés dans le programme clinique japonais sur l'AJIS (englobant 149 patients traités par Actemra pendant plus de deux ans en moyenne), qui ont été inclus dans le dossier d'enregistrement à titre de données de soutien.

L'étude internationale de phase III TENDER a été menée dans 43 centres de 17 pays. Elle a évalué l'efficacité et l'innocuité d'Actemra contre placebo pendant 12 semaines chez 112 enfants avec AJIS. Elle constitue la première partie d'une étude s'étalant sur cinq ans.

Des patients âgés de deux à 17 ans souffrant d'AJIS évolutive depuis au moins six mois (la durée moyenne de la maladie était de cinq ans) et ne tolérant pas ou ne répondant pas bien à leur traitement actuel (AINS ou

corticostéroïdes systémiques) ont été randomisés en vue de recevoir Actemra (8 mg/kg si poids \geq 30 kg ou 12 mg/kg si poids <30 kg). Les patients qui prenaient des AINS, des corticostéroïdes et du méthotrexate au début de l'étude ont poursuivi leur traitement. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients traités par Actemra présentant une réponse AJI ACR30 en l'absence de fièvre à la semaine 12 par rapport à ceux recevant un placebo.

A propos d'Actemra

Actemra est le fruit de travaux de recherche menés en commun avec Chugai et fait l'objet d'un développement conjoint avec cette société à l'échelle mondiale. Actemra est le premier anticorps monoclonal humanisé inhibant le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6).

Actemra a été d'abord homologué au Japon et lancé par Chugai en juin 2005 au titre du traitement du syndrome de Castleman; en avril 2008, des indications supplémentaires concernant la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et l'arthrite juvénile idiopathique à début systémique ont également été approuvées au Japon. Actemra a été homologué dans l'Union européenne en janvier 2009 au titre du traitement de la PR chez les patients n'ayant pas répondu de manière adéquate ou ayant présenté une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-inflammatoires de fond (DMARD) ou inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF). Il est également homologué dans plus de 90 autres pays, dont l'Inde, le Brésil, la Suisse et l'Australie. En janvier 2010, Actemra a été approuvé aux Etats-Unis dans le traitement de patients adultes souffrant de PR évolutive modérée à sévère n'ayant pas répondu de manière adéquate à un ou plusieurs inhibiteurs du TNF. De plus, Actemra est désormais homologué aux Etats-Unis dans le traitement de l'AJIS évolutive chez les patients âgés de deux ans et plus.

L'efficacité et l'innocuité d'Actemra dans le traitement de la PR a été établie dans le cadre d'un vaste programme clinique comprenant cinq études de phase III auxquelles ont participé plus de 4000 personnes souffrant de PR dans 41 pays, y compris les Etats-Unis. Le profil général d'Actemra/RoActemra en termes d'innocuité se retrouve dans toutes les études cliniques menées dans le monde. Les événements indésirables graves rapportés dans le cadre des études cliniques avec Actemra/RoActemra ont consisté notamment en infections sévères, perforations gastro-intestinales et réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie. Les événements indésirables les plus courants observés lors des études cliniques ont été les suivants: infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalées, hypertension et augmentation de l'ALT. Des majorations des taux d'enzymes hépatiques (ALT et AST) ont également été observées chez certains patients; ces augmentations ont été généralement bénignes et réversibles, sans lésions du foie ni répercussions sur la fonction hépatique. Des modifications des paramètres biologiques, telles qu'augmentation de la lipidémie

(cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) et diminutions du nombre de neutrophiles et de plaquettes, ont été enregistrées chez quelques patients, sans retentissement sur le résultat clinique. Les traitements immunosuppresseurs tels que Actemra/RoActemra peuvent entraîner un risque accru de tumeurs malignes.

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 2010, Roche, qui comptait plus de 80 000 employés dans le monde, a consacré à la R&D plus de 9 milliards de francs. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 47,5 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.

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

Informations complémentaires

- Roche en oncologie: www.roche.com/pages/downloads/company/pdf/mboncology05e_b.pdf

Relations avec les médias au niveau du groupe Roche

Téléphone: +41 -61 688 8888 / e-mail: basel.mediaoffice@roche.com

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

Références

- ⁱ Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998;102:1369-1376.
- ⁱⁱ Rabinovich CE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Medscape eMedicine Rheumatology. <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-overview>. Updated June 1, 2010. Accessed March 1, 2010.
- ⁱⁱⁱ Symmons DP et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatology*. 1996; 23: 1975-1980.
- ^{iv} Cassidy JT, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. Cassidy JT, Petty RE, eds. Textbook of pediatric rheumatology 2001:218-322.
- ^v Woo, P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nature Clinical Practice: Rheumatology*. 2006. 2:1
- ^{vi} Lomater C, Gerloni V, Gattinara M, Mazzotti J, Cimaz R, Fantini F. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a retrospective study of 80 consecutive patients followed for 10 years. *J Rheumatol*. 2000;27(2):491-6.
- ^{vii} Prieur AM, Brémard-Oury C, Griscelli C, Mozziconacci P. Prognosis of the systemic forms of juvenile chronic arthritis. Apropos of 100 cases. *Arch Fr Pediatr*. 1984;41(2):91-7.