

Bâle, le 8 octobre 2015

L'ocrelizumab constitue le premier médicament expérimental à enregistrer, dans le cadre d'études pivots, des résultats positifs tant dans la forme récurrente que dans la forme primaire progressive de la sclérose en plaques

- L'ocrelizumab s'est avéré supérieur à l'interféron bêta-1 (Rebif) dans deux études de phase III identiques menées chez des personnes souffrant de sclérose en plaques (SEP) récurrente, forme la plus courante de la maladie.
- L'ocrelizumab constitue en outre le premier médicament expérimental efficace chez des personnes atteints de SEP primaire progressive, comme le montrent les résultats d'une vaste étude de phase III.
- Les résultats des études de phase III sur l'ocrelizumab seront présentés à l'occasion du 31^e congrès du Comité européen pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ECTRIMS), qui se tiendra du 7 au 10 octobre à Barcelone, Espagne.

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a révélé aujourd'hui des données positives issues de trois études pivots de phase III consacrées à l'ocrelizumab et menées chez des patients souffrant de sclérose en plaques (SEP) récurrente ou de sclérose en plaques primaire progressive. Il ressort de deux études identiques (OPERA I et OPERA II) conduites auprès de patients atteints de SEP récurrente (qui représente environ 85% des cas de SEP diagnostiqués) une supériorité de l'ocrelizumab sur l'interféron bêta-1 (Rebif), traitement bien établi de la SEP, en termes de réduction des trois principaux marqueurs de l'activité de la SEP sur les deux années de traitement.

Dans le cadre d'une étude distincte (ORATORIO) menée chez des personnes atteints de SEP primaire progressive, forme de la maladie qui se caractérise par une aggravation constante des symptômes, généralement sans alternance de poussées et de périodes de rémission, l'ocrelizumab a significativement ralenti la progression de l'invalidité clinique pendant au moins 12 semaines (critère d'évaluation primaire) et 24 semaines (l'un des critères d'évaluation secondaires) par rapport au placebo. En outre, l'étude a rempli d'autres critères d'évaluation secondaires en entraînant une réduction du temps requis pour faire 25 pas, du volume des lésions

inflammatoires cérébrales chroniques et de la perte de volume cérébral.

«Les résultats de ces trois études pivots pourraient métamorphoser le traitement de la SEP, a déclaré Sandra Horning, M.D., Chief Medical Officer et Head of Global Product Development chez Roche. L'ocrelizumab est le premier médicament expérimental à réduire de manière significative la progression de l'invalidité chez des patients atteints de SEP récurrente, mais aussi chez des personnes présentant une SEP primaire progressive, forme pour laquelle il n'existe aujourd'hui aucun traitement homologué. Nous avons hâte de collaborer avec les autorités réglementaires pour mettre dès que possible ce traitement expérimental à disposition des personnes atteints de SEP.»

«Ces résultats redéfinissent notre compréhension de la SEP en mettant en évidence le rôle central joué par les cellules B, a pour sa part ajouté Stephen Hauser, M.D., président du comité de pilotage scientifique des études OPERA et chef du service de neurologie de la faculté de médecine de l'Université de Californie-San Francisco. Ces résultats pourraient également inciter les professionnels de santé traitant la SEP à s'intéresser de plus près au traitement précoce de la maladie. En effet, à l'heure actuelle, de nombreux médecins préfèrent attendre que la maladie atteigne un stade avancé avant d'administrer aux patients des médicaments considérés comme très efficaces contre la SEP. Les patients comme les médecins ont besoin de nouvelles options thérapeutiques potentiellement plus efficaces que l'interféron, qui constitue le traitement de référence de cette maladie, pour un profil d'innocuité comparable.»

«C'est un grand moment pour tous ceux qui luttent contre la SEP, a déclaré Xavier Montalban, M.D., Ph.D., président du comité de pilotage scientifique de l'étude ORATORIO et professeur de neurologie et de neuro-immunologie au centre hospitalier universitaire et centre de recherche du Vall d'Hebron à Barcelone, Espagne. Depuis des décennies, aucune étude sur aucun médicament n'était parvenue à faire état d'un bénéfice contre la SEP primaire progressive. Aujourd'hui, pour la première fois, nous disposons de résultats d'étude de phase III encourageants pour les personnes atteints de cette forme invalidante de la maladie.»

Roche prévoit de déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché de l'ocrelizumab pour les deux indications SEP récurrente et SEP primaire progressive. Les résultats des études OPERA I et II et ORATORIO sur l'ocrelizumab seront soumises aux autorités réglementaires internationales début 2016.

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

Les résultats des études OPERA I et II seront présentés par Stephen Hauser le vendredi 9 octobre (abstract n°246, 14h40 - 14h52). 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 de l'ocrelizumab (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 sclérose en plaques (SEP) de forme récurrente (c'est-à-dire de SEP récurrente/rémittente ou de SEP secondaire progressive avec poussées).¹

Dans le cadre des études OPERA I et II, l'ocrelizumab a significativement réduit le taux de poussées par année-patient (*annualised relapse rate* ou ARR), qui constituait le critère d'évaluation primaire des deux études, en l'occurrence de près de 50% par rapport à l'interféron bêta-1 sur une période de deux ans. En outre, la molécule a rempli plusieurs critères d'évaluation secondaires de l'étude, notamment en retardant de manière significative la progression confirmée de l'invalidité (*Confirmed Disability Progression*, CDP, perte de capacités physiques telle que mesurée par l'Echelle de cotation du handicap [*Expanded Disability Status Scale* ou EDSS]), d'environ 40% à la fois sur une période de 12 semaines et sur une période de 24 semaines, par comparaison avec l'interféron bêta-1, dans le cadre d'analyses groupées prédéterminées des résultats des deux études (respectivement $p=0,0006$ et $p=0,0025$). L'ocrelizumab a également significativement réduit l'inflammation aiguë liée à la SEP ainsi que les lésions cérébrales (nombre total de lésions en T1 après injection de gadolinium révélées par imagerie à résonance magnétique [IRM]), dans des proportions de plus de 90% à 24, 48 et 96 semaines, ainsi que l'émergence de davantage de zones chroniques ou en croissance de lésions cérébrales liées à la SEP (lésions hyperintenses en T2), à hauteur de 80% environ à 24, 48 et 96 semaines par rapport à l'interféron bêta-1.

Les résultats des études de phase III menées chez des patients atteints de SEP récurrente ont révélé:

- des réductions de respectivement 46% et 47% du taux de poussées par année-patient pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1 sur les deux ans des études ($p<0,0001$ et $p<0,0001$);
- des réductions de respectivement 43% et 37% du risque de progression confirmée de l'invalidité persistant sur 12 semaines pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1 ($p=0,0139$ et $p=0,0169$);
- des réductions de respectivement 43% et 37% du risque de progression confirmée du handicap persistant sur 24 semaines pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1 ($p=0,0278$ et $p=0,0370$);

- des réductions 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-1 ($p=0,0001$ et $p=0,0001$);
- des réductions de respectivement 77% et 83% du nombre total de lésions hyperintenses nouvelles et/ou en progression en T2 pour les études OPERA I et II par rapport à l'interféron bêta-1 ($p<0,0001$ et $p<0,0001$).

Dans l'ensemble, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables était comparable dans le groupe sous ocrelizumab et dans celui sous interféron bêta-1, selon une analyse groupée des deux études (83,3% dans les deux groupes). L'événement indésirable le plus fréquent associé à la prise d'ocrelizumab consistait en des réactions liées à la perfusion (34,3% des patients sous ocrelizumab ont présenté au moins une réaction liée à la perfusion, contre 9,7% dans le cas de l'interféron bêta-1). La proportion de patients du groupe sous ocrelizumab ayant présenté des événements indésirables graves, y compris des infections graves, était également comparable à celle du groupe sous interféron bêta-1 (respectivement 6,9% et 8,7%).

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

Les résultats de l'étude ORATORIO seront présentés sous forme d'abstract de dernière minute par le Pr Montalban, le samedi 10 octobre (abstract n°2368, 8h52-9h03). ORATORIO est une étude multicentrique internationale randomisée et menée en double insu visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ocrelizumab (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.² Contrairement aux études OPERA I et II, pour lesquelles la période de traitement en insu était de deux ans, la durée de traitement en insu de l'étude ORATORIO s'est poursuivie au-delà, jusqu'à ce que tous les patients aient reçu au moins 120 semaines d'ocrelizumab ou de placebo et jusqu'à ce que se soit produit un nombre prédéterminé de progressions confirmées de l'invalidité pour l'ensemble de l'étude.

L'étude ORATORIO a rempli son critère d'évaluation primaire en montrant que le traitement par l'ocrelizumab avait réduit significativement le risque de progression de l'invalidité, pendant au moins 12 semaines, à hauteur de 24% par rapport au placebo, tel que mesuré par l'EDSS ($p=0,0321$). En outre, l'ocrelizumab s'est révélé supérieur au placebo en réduisant significativement le risque de progression confirmée de l'invalidité pendant au moins 24 semaines, à hauteur de 25% ($p= 0,0365$), ainsi que le temps requis pour effectuer 25 pas sur 120 semaines, à hauteur de 29% ($p=0,0404$). L'ocrelizumab a permis de réduire le volume des lésions hyperintenses en T2 sur

120 semaines, à hauteur de 3,4% par rapport au placebo, avec lequel ce volume a augmenté de 7,4% ($p < 0,0001$). L'ocrelizumab a réduit la perte de volume cérébral total sur 120 semaines de 17,5% par rapport au placebo ($p = 0,0206$).

Au total, la proportion de patients ayant présenté des événements indésirables était comparable sous ocrelizumab et sous placebo (respectivement 95,1% contre 90,0%), l'effet indésirable le plus fréquemment associé à cette molécule correspondant à des réactions liées à la perfusion (39,9%, contre 25,5% pour le placebo). La proportion de patients du groupe sous ocrelizumab ayant présenté des événements indésirables graves, y compris des infections graves, était également comparable à celle du placebo (respectivement 20,4% et 22,2%).

Suivez Roche sur Twitter via @Roche et recevez toutes les nouvelles et informations du congrèsECTRIMS 2015 en utilisant le hashtag #ECTRIMS2015.

A propos de l'ocrelizumab

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé expérimental conçu pour cibler sélectivement les cellules B CD20-positives, 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) qui peut être à l'origine d'une invalidité chez les personnes atteintes de SEP. D'après les études précliniques, l'ocrelizumab se lie aux protéines cellulaires de surface CD20 exprimées dans certaines cellules B, mais ni dans les cellules souches ni dans les plasmocytes, ce qui peut permettre de préserver d'importantes fonctions du système immunitaire.

Le programme de développement clinique de phase III de l'ocrelizumab comporte trois études: OPERA I, OPERA II et ORATORIO.

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.^{3,4} 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 du nerf optique, entraînant une inflammation et des lésions. Une altération des nerfs concernés peut engendrer un grand nombre de symptômes tels qu'une faiblesse musculaire, une fatigue

et des troubles de la vision, et entraîner finalement une invalidité.^{5,6,7} La plupart des patients souffrant de SEP ressentent leurs premiers symptômes entre 20 et 40 ans, ce qui fait de cette maladie la première cause d'invalidité d'origine non traumatique chez l'adulte jeune.⁸

La SEP récurrente constitue la forme la plus courante de la maladie. L'activité et la progression de la maladie peuvent être observées même en l'absence de tout signe ou symptôme de SEP, malgré l'existence de traitements contre cette forme de la maladie. 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.⁹ Environ un patient atteint de SEP sur dix présente la forme primaire progressive de la maladie, pour laquelle il n'existe aucun traitement homologué.

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, la trisomie 21 et l'autisme.

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 l'oncologie, l'immunologie, les maladies infectieuses, l'ophtalmologie et les neurosciences. Roche est aussi le leader mondial du diagnostic in vitro ainsi que du diagnostic histologique du cancer, et une entreprise d'avant-garde dans la gestion du diabète. Sa stratégie des soins personnalisés vise à mettre à disposition des médicaments et des produits diagnostiques permettant d'améliorer de façon tangible la santé ainsi que la qualité et la durée de vie des patients. Depuis sa fondation, en 1896, Roche n'a cessé d'apporter une contribution majeure dans le domaine de la santé, au niveau mondial. Vingt-neuf médicaments développés par Roche font partie de la Liste modèle de Médicaments Essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé, notamment des antibiotiques, des traitements antipaludéens et des agents chimiothérapeutiques permettant de sauver des vies.

En 2014, le groupe Roche, qui comptait 88 500 employés dans le monde, a consacré 8,9 milliards de francs suisses à la recherche et au développement. Son chiffre d'affaires s'est élevé à 47,5 milliards de francs suisses. 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 et d'EMD Serono, Inc.

Relations avec les médias, groupe Roche

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

- Nicolas Dunant (responsable du bureau des médias)
- Ulrike Engels-Lange
- Štěpán Kráčala
- Nicole Rüppel
- Claudia Schmitt

Bibliographie

¹ F. Hoffmann-La Roche ClinicalTrials.gov NCT01247324 and NCT01412333. National Library of Medicine. Disponible à l'adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247324> and <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412333>.

² F. Hoffmann-La Roche ClinicalTrials.gov NCT01194570. National Library of Medicine. Disponible à l'adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194570>.

³ Fédération internationale de la sclérose en plaques. (2013). *Atlas of MS 2013*. Disponible à l'adresse: <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>.

⁴ National Institutes of Health-National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2015). *Multiple Sclerosis: Hope Through Research*. Disponible à l'adresse: http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/detail_multiple_sclerosis.htm#280373215.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Hadjimichael O. et al. (2007). *Persistent pain and uncomfortable sensations in persons with multiple sclerosis*. *Pain*, 127(1-2), 35-41.

⁸ Fédération internationale de la sclérose en plaques. *What is MS?* Disponible à l'adresse: <http://www.msif.org/about-ms/what-is-ms/>. (Dernière consultation en janvier 2015)

⁹ Fédération internationale de la sclérose en plaques, *Types of MS*. Disponible à l'adresse: <http://www.msif.org/about-ms/types-of-ms/>.