

Bâle, le 20 octobre 2011

## **Une étude de phase II a montré que l'ocrelizumab a permis de conserver une activité pathologique significativement réduite pendant près de deux ans chez des patients atteints de sclérose en plaques**

### **Des études de phase III sont en cours pour évaluer l'ocrelizumab dans deux formes de SEP**

Roche (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) a communiqué aujourd'hui les résultats à 96 semaines<sup>1</sup> d'une étude de phase II sur l'utilisation de l'ocrelizumab chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS), forme clinique<sup>2</sup> la plus courante de la maladie. L'étude a montré que la réduction significative de l'activité de la maladie, attestée par des mesures du nombre total de lésions cérébrales actives et de poussées sur une période préalable de 24 semaines, a été maintenue pendant 96 semaines. Les données sont présentées aujourd'hui lors de l'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS), conférence internationale annuelle la plus importante au monde consacrée à la recherche fondamentale et clinique sur la sclérose en plaques (SEP).

Les personnes avec RRMS souffrent de poussées et de symptômes invalidants dus à des lésions au niveau du système nerveux central (cerveau, moelle épinière et nerfs optiques), qui peuvent notablement dégrader leur qualité de vie. Les symptômes sont imprévisibles et varient d'un patient à l'autre. Dans la plupart des cas, les premiers symptômes apparaissent entre 20 et 40 ans.

Les résultats de l'étude ont montré qu'aucun patient ayant reçu une dose de 600 mg d'ocrelizumab n'a développé de nouvelles lésions cérébrales ou n'a vu ses lésions cérébrales progresser (tel qu'attesté par des mesures par imagerie par résonance magnétique [IRM]) au cours de la période de traitement allant de la semaine 24 à la semaine 96). Le taux de poussées par année-patient (*annualised relapse rate* [ARR]) était inférieur à 0,2 poussée par patient par année sur la période de 96 semaines. Les données ont également révélé que, parmi les patients qui ont achevé l'étude, aucune activité pathologique n'a été décelée (à l'aide de l'IRM; poussées ou progression neurologique) pendant la période de traitement de 96 semaines chez deux tiers des patients du groupe sous 600 mg d'ocrelizumab.

«Cette démonstration de l'efficacité de l'ocrelizumab à long terme confirme le bénéfice indiscutable attesté

lors de la première période thérapeutique de 24 semaines», a déclaré Hal Barron, M.D., responsable de Global Development et Chief Medical Officer chez Roche. «Ces résultats indiquent que le programme de phase III en cours chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente sera très probablement une réussite. Une étude est par ailleurs menée actuellement afin d'évaluer le bénéfice potentiel de l'ocrelizumab chez des patients présentant une sclérose en plaques primaire progressive.»

Le profil d'innocuité de l'ocrelizumab pendant les 96 semaines de l'étude était cohérent avec celui attesté par les données obtenues lors de la période précédente de 24 semaines. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée et le taux d'infections (et d'infections sévères) n'a pas augmenté au cours de la période de traitement. Les taux d'infections sévères enregistrés dans le groupe sous 600 mg d'ocrelizumab (1,97 événement/100 années-patients) et dans celui sous 1000 mg d'ocrelizumab (1,93 événement/100 années-patients) étaient similaires et n'ont pas augmenté avec le temps au cours du traitement par l'ocrelizumab.

### **A propos de l'étude**

- Il s'agissait d'une étude de phase II randomisée, multicentrique et contrôlée contre placebo qui a été menée chez 220 patients atteints de RRMS.
- Un groupe de comparaison traité par un principe actif, qui a été formé par randomisation, était constitué de patients recevant de l'interféron bêta-1a (30 mcg par semaine administrés par voie intramusculaire) en mode ouvert, avec évaluation à l'aveugle.
- Dans les analyses principales, les profils d'efficacité et d'innocuité des deux schémas posologiques de l'ocrelizumab ont été évalués par rapport à un placebo sur une période de 24 semaines.
- Les jours 1 et 15, les patients ont reçu des perfusions intraveineuses de 300 mg d'ocrelizumab, de 1000 mg d'ocrelizumab ou d'un placebo. Un groupe supplémentaire a été traité par l'interféron bêta-1a (30 mcg par semaine administrés par voie intramusculaire) en mode ouvert.
- Comme rapporté précédemment, le nombre total de lésions en T1 rehaussées par le gadolinium (basé sur l'IRM aux semaines 12, 16, 20 et 24) a diminué de manière significative par rapport au placebo et à l'interféron bêta-1a, cette baisse atteignant 89% dans le groupe traité par 2 x 300 mg d'ocrelizumab et 92% dans le groupe traité par 2 x 1000 mg d'ocrelizumab ( $p < 0,0001$  pour les deux doses).
- A la semaine 24, l'ARR était significativement abaissé par rapport au placebo, avec une réduction de 80% ( $p = 0,0005$ ) dans le groupe ayant reçu 2 x 300 mg d'ocrelizumab et de 73% ( $p = 0,0014$ ) dans le groupe ayant reçu 2 x 1000 mg d'ocrelizumab.
- Les effets indésirables sévères relevés à 24 semaines dans les groupes thérapeutiques en double insu (600 mg d'ocrelizumab, 2000 mg d'ocrelizumab vs placebo) étaient les suivants: syndrome de réponse

inflammatoire systémique (SRIS) (0,0%, 1,8% vs 0,0%), hypersensibilité (1,8%, 0,0% vs 0,0%), herpès buccal (0,0%, 0,0% vs 1,9%), épithélioma spinocellulaire de la peau (lésion préexistante) (0,0%, 1,8% vs 0,0%) et anxiété (0,0%, 1,8% vs 0,0%).

- A la semaine 24, les patients sous placebo et interféron bêta-1a sont passés à un traitement par l'ocrelizumab administré en deux perfusions de 300 mg jusqu'à la semaine 48 et en une perfusion de 600 mg jusqu'à la semaine 96.
- Les patients qui avaient commencé l'étude dans les groupes recevant 2 x 300 mg d'ocrelizumab et 2 x 1000 mg d'ocrelizumab ont continué l'étude avec 600 mg ou 1000 mg d'ocrelizumab administrés en une perfusion jusqu'à la semaine 72, puis ont reçu des perfusions uniques de 600 mg d'ocrelizumab jusqu'à la semaine 96.
- Tous les groupes ont été traités en mode ouvert après la semaine 24.
- D'une manière générale, aucune lésion en T1 rehaussée par le gadolinium n'a été constatée à la semaine 96 à l'aide de l'IRM cérébrale dans les groupes recevant 600 mg ou 1000 mg d'ocrelizumab.
- Aucune nouvelle lésion en T2, ni aucune progression d'une lésion en T2 n'a été observée des semaines 24 à 96 chez un quelconque patient du groupe sous 600 mg d'ocrelizumab.
- L'ARR pour les semaines 0 à 96 était de 0,18 (intervalle de confiance à 95%: 0,11–0,31) pour le groupe sous 600 mg d'ocrelizumab et de 0,22 (0,13–0,35) pour le groupe sous 1000 mg d'ocrelizumab.
- D'une manière générale, 67,3% des patients du groupe recevant 600 mg d'ocrelizumab et 76,4% du groupe recevant 1000 mg d'ocrelizumab n'ont présenté aucune poussée, ni aucune progression confirmée par l'EDSS des semaines 0 à 96 (absence d'activité pathologique [*«clinical disease activity free»*]); une absence de poussées a été constatée chez respectivement 78,2% et 80,0% des patients.
- Aucun déséquilibre au niveau du nombre total d'événements indésirables sévères n'a été relevé entre les groupes thérapeutiques jusqu'à la semaine 96.
- Comme rapporté précédemment, un décès, secondaire aux complications d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique, a été enregistré à la semaine 14 chez un patient qui recevait 2 x 1000 mg d'ocrelizumab.
- Les taux d'infections sévères enregistrés dans le groupe sous 600 mg d'ocrelizumab (1,97 événement/100 années-patients [intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,49–7,98]) et dans celui sous 1000 mg d'ocrelizumab (1,93 événement/100 années-patients [IC à 95%: 0,48–7,71]) étaient similaires et n'ont pas augmenté avec le temps au cours du traitement par l'ocrelizumab.
- Aucune infection opportuniste n'a été rapportée et le taux d'infections (et d'infections sévères) n'a pas augmenté au cours de la période de traitement.

### **A propos du programme clinique de phase III**

Le programme clinique de phase III sur l'ocrélizumab (Orchestra) consiste en deux études réalisées chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente (Opera I et II) et en une étude menée chez des patients présentant une sclérose en plaques primaire progressive (Oratorio). Des patients ont commencé à être recrutés pour toutes les études du programme. Il n'existe aucun traitement homologué pour la sclérose en plaques primaire progressive, forme beaucoup plus rare de la maladie qui touche environ 10% des patients atteints de SEP.

### **A propos de l'ocrélizumab**

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé expérimental ciblant sélectivement les cellules B CD20-positives, dont on pense qu'elles jouent un rôle déterminant dans la sclérose en plaques (SEP). Il interagit ensuite avec le système immunitaire de l'organisme en vue d'éliminer ces cellules B CD20-positives.

### **A propos de la sclérose en plaques**

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune du système nerveux central (SNC) très invalidante et l'une des principales causes d'handicap d'origine neurologique chez le jeune adulte.<sup>3,4</sup> Le système immunitaire se dérègle et attaque les tissus sains du SNC, ce qui compromet le transfert des messages envoyés par le SNC au reste de l'organisme.<sup>5</sup> Parmi les symptômes de la maladie, qui sont imprévisibles et varient d'un patient à l'autre, on retrouve les picotements, l'engourdissement, la douleur, la dysarthrie, la vision floue et la diplopie. Certains patients peuvent présenter une faiblesse musculaire, un trouble de l'équilibre ou de la coordination et un tremblement, de même qu'une diminution de la sensibilité et des problèmes de mémoire et de concentration. Avec le temps (sans traitement), la plupart des patients développent des handicaps permanents, dont une paralysie partielle ou complète et des problèmes de vision, de langage et de mémoire. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé, une sclérose en plaques a été diagnostiquée chez environ 1,3 million d'individus dans le monde.<sup>6</sup> Dans la plupart des cas, les premiers symptômes apparaissent entre 20 et 40 ans.<sup>7</sup> La sclérose en plaques récurrente-rémittente (RRMS) est la forme clinique la plus courante de la SEP et représente environ 85% des cas<sup>2</sup> à l'apparition de la maladie. La RRMS est caractérisée par des exacerbations aiguës peu fréquentes avec des périodes de rémission complète ou partielle entre les poussées.

### **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](http://www.roche.com).

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

#### **Références**

- 1) 'Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Week 96 results of a Phase II Randomized, Multicentre Trial', Kappos et al.,ECTRIMS 2011
- 2) Multiple Sclerosis Society (MSS) UK's information page, What is relapsing and remitting MS? [http://www.mssociety.org.uk/about\\_ms/types\\_of\\_ms/what\\_is\\_rrms.html#](http://www.mssociety.org.uk/about_ms/types_of_ms/what_is_rrms.html#)
- 3) Ford HL, Gerry E, Johnson M, et al. A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. *J Neurol* 2002; 249:260–265
- 4) Sloka JS, Pryse-Phillips WE, Stefanelli M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador. *Can J Neurol Sci* 2005; 32:37–42
- 5) NINDS multiple sclerosis information page, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, [http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple\\_sclerosis/multiple\\_sclerosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/multiple_sclerosis.htm), last accessed 30/10/09
- 6) MS Atlas, World Health Organisation, 2008
- 7) NINDS multiple sclerosis information page, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, [http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple\\_sclerosis/multiple\\_sclerosis.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/multiple_sclerosis/multiple_sclerosis.htm), last accessed 30/10/09