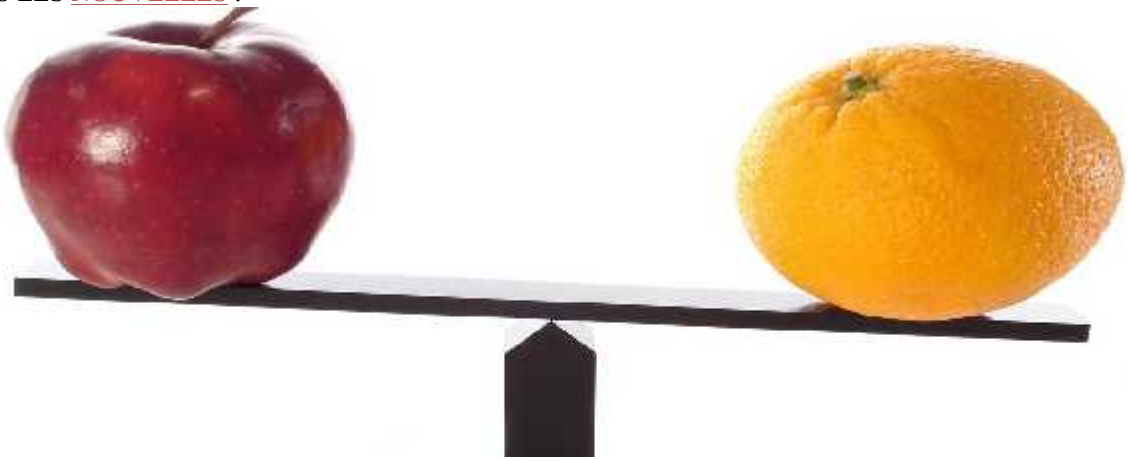
Ocrevus et Rituxan (= Mabthera) sont similaires?Les neurologues répondent aux préoccupations des patients

19 AVRIL 2017

PAR MAGDALENA KEGEL

DANS LES NOUVELLES .



Alors que de nombreux patients atteints de sclérose en plaques ont célébré l'approbation récente d' Ocrevus (ocrelizumab) , d'autres ont soutenu que le médicament est en grande partie une version rebrandée du rituximab . Rituximab - vendu comme Rituxan pour des indications comme le lymphome non-Hodgkinien, la leucémie lymphocytaire chronique et la polyarthrite rhumatoïde - est utilisé hors étiquette pour traiter la SE qui survient.

Dans les forums en ligne et les médias sociaux, les allégations ont circulé que ce changement de nom d'un médicament existant était un moyen pour Genentech - Ocrevus développeur de - pour faire plus d' argent au détriment des patients.

Ces revendications ont porté sur le fait que le brevet américain couvrant Rituxan expirera bientôt. Cela permet à d'autres entreprises de produire des versions dites biosimilaires du médicament, qui pourraient être commercialisées à moindre coût, un développement qui se déroule déjà à l'extérieur des États-Unis.

Le débat a été encore alimenté lorsqu'un ancien employé de Genentech, **le Dr Annette Langer-Gould**, a appelé Ocrevus une «fausse percée» dans une interview publiée dans un blog du 3 avril dans HealthNewsReview .

Langer-Gould a déclaré que le choix de développer Ocrevus - au lieu de travailler pour obtenir Rituxan approuvé pour MS - a retardé l'approbation d'un traitement MS efficace pour une décennie.

Donc Rituxan et Ocrevus sont-ils vraiment la même thérapie?

Nouvelles de la sclérose en plaques Aujourd'hui, nous avons essayé de clarifier cette question - en comparant un certain nombre de déclarations en ligne **avec celles d'un neurologue chez Genentech, le docteur Peter Chin, et par le Dr Robert Lisak, neurologue et ancien président** du Consortium des centres de sclérose en plaques (CMSC) .

Genentech sur Langer-Gould

Dans une déclaration de Genentech fournie à *MS News Today*, la société reconnaît que Langer-Gould était un employé ayant des idées sur le développement d'Ocrevus pendant son travail, il y a environ 10 ans.

"Dr. Annette Langer-Gould a travaillé chez Genentech de septembre 2006 à septembre 2007. Elle n'a pas participé aux décisions stratégiques et cliniques concernant le développement d'Ocrevus après sa sortie de l'entreprise ", a déclaré le communiqué.

À l'époque, Ocrevus n'était pas encore entré dans le premier essai de phase 2 (NCT00676715) chez les patients atteints de SEP. Langer-Gould est maintenant chercheur scientifique auprès de Kaiser Permanente en Californie et spécialiste en SP au Los Angeles Medical Center. **Elle travaille avec une clinique qui traite les patients atteints de SEP chez Rituxan.**

Rituxan n'est pas approuvé pour MS, mais il a été utilisé hors étiquette aux États-Unis et, en particulier, à l'extérieur du pays, où d'autres règlements d'assurance maladie peuvent permettre la pratique.

«Nous encourageons les PC [praticiens de la santé] à prendre leurs propres décisions sur ce qui convient à leurs patients», a déclaré Genentech dans le communiqué.

Le côté moléculaire des choses

Ocrevus et Rituxan sont des médicaments qui ciblent les cellules B qui ont des molécules CD20 à leur surface, comme l'ont souligné les critiques. Selon une déclaration publiée par la pratique internationale de gestion de la sclérose en plaques (IMSMP) , les deux médicaments «devraient avoir une activité de cellules anti-B presque identiques».

Au IMSMP / TISCH MS Research Centre de New York , les médecins prescrivent Rituxan aux patients atteints de SEP depuis 16 ans. Le centre avait persuadé Medicare à New York de couvrir le médicament hors étiquette, en utilisant des données de son efficacité comme argument. Comme ce n'est pas un traitement MS approuvé, la plupart des régimes d'assurance maladie ne couvrent pas Rituxan.

Chin, qui est directeur médical de groupe, Neuroscience, chez Genentech, a déclaré que les deux thérapies ont des différences distinctes.

"Bien que Ocrevus et Rituxan atteignent les cellules B CD15 positives, ils sont des molécules différentes dans leur structure et comment ils interagissent avec le système immunitaire", dit Chin, ajoutant que les deux médicaments lient des épitopes superposés mais différents sur la molécule CD20. Un epitope est la partie d'une protéine dont un anticorps reconnaît et se lie.

Les médicaments, par la suite, diffèrent dans leur efficacité, directement et indirectement, des cellules B. Ocrevus a une capacité plus élevée pour la toxicité directe, dépendante des anticorps, par rapport à Rituxan. Et, ajouté Chin, il a une capacité plus faible pour les tueries cellulaires indirectes et induites par le complément.

Le système du complément fait partie de la défense immunitaire, et tant Rituxan qu'Ocrevus l'activent comme une partie du mécanisme de destruction de cellules de chaque médicament. Mais Ocrevus - en ayant une action plus directe ou contrôlée - peut avoir moins d'effets indirects et nuisibles sur le système immunitaire.

Chin a également souligné que si **Rituxan** est un anticorps **chimère,** composé à la fois de souris et de parties humaines**, Ocrevus** est une molécule humanisée**. "Cette distinction importante**

réduit le risque que le système immunitaire d'une SEP puisse former des anticorps contre le médicament (connu sous le nom d'anticorps anti-médicament) et peut réduire le risque que ces anticorps antidrogue réduisent l'efficacité du médicament au fil du temps".
Tous les médicaments biologiques peuvent être reconnus par le système immunitaire comme quelque chose d'étranger qui doit être éliminé. Les anticorps antidrogue dits neutralisants peuvent rendre un traitement totalement inefficace.
Selon la déclaration de Genentech , *les* premières études de Rituxan dans la SP montrent que de nombreux patients ont développé des anticorps anti-Rituxan - 28,6% et 24,6% dans deux essais chez des patients récidivants et 7% dans un essai avec des patients atteints de SEP primaires.
Dans les essais Ocrevus, 0,4 pour cent des patients récidivants ont développé des anticorps contre Ocrevus. Parmi ceux-ci, un seul avait des anticorps neutralisants. Parmi les participants primitifs primés traités par Ocrevus, 1,9% ont développé des anticorps anti-médicament. Encore une fois, une seule personne a montré des anticorps de type neutralisant.
Mais, bien que de telles comparaisons puissent donner une idée de la façon dont les deux médicaments diffèrent, Lisak a souligné qu'une étude qui compare directement les médicaments est nécessaire pour prouver si elles diffèrent dans l'efficacité et les effets secondaires.
« On peut croire ou même de penser qu'il n'y a pas de différence entre le rituximab et ocrelizumab dans RRMS [SEP récurrente-rémittente], vous ne pouvez pas prouver qu'il n'y a pas de différences sans une étude tête à tête » , at - il dit *MS Nouvelles Aujourd'hui* dans un e - mail .
Une telle étude est en cours. Les chercheurs de l'Université du Colorado ont lancé un essai clinique (NCT02980042) qui explorera la sécurité de passer de Rituxan à Ocrevus et comparera les deux thérapies pour la sécurité et la tolérance. Son chercheur principal, le Dr Timothy Vollmer, est parmi ceux qui - "à ce moment" - considère que les deux médicaments sont similaires. "[I] f soit l'un soit plus sûr ou efficace ... que l'autre est une discussion", a déclaré Vollmer dans une interview. "Mais il n'y a pas de données réelles."

Stratégie ou science?

Genentech a été accusé de développer Ocrevus en fonction de considérations commerciales. Ou, en termes moins flatteurs, de tromper les patients en développant un nouveau médicament qui pourrait apporter plus d'argent, au lieu d'élargir l'indication d'un médicament déjà approuvé.
Selon Genentech, Rituxan était essentiel à l'entreprise en prouvant que les cellules B jouaient un rôle dans la MS. Mais Ocrevus, comme ocrelizumab, a été choisi pour le développement au lieu de Rituxan, parce qu'Ocrevus était mieux adapté au traitement d'une maladie chronique comme la SEP.
"À l'époque, Genentech avait un certain nombre de molécules ciblées anti-CD20 dans notre portefeuille avec des fonctionnalités différentes", a déclaré la société dans le communiqué. « Nous avons avancé ocrélizumab, un anticorps anti-CD20 humanisé, en phase finale de développement parce que nous croyions qu'il avait la meilleure efficacité et la sécurité potentielle profil des personnes vivant avec la SEP, une maladie où le traitement à long terme est garanti. »
Genentech a également souligné que le développement de médicaments est un processus scientifique.
«En tant qu'entreprise, nous prenons une approche axée sur les données pour le développement de médicaments et apportons de nouveaux médicaments aux patients. Nous soutenons toutes les informations que nous avons fournies aux médias sur Ocrevus aussi précises et transparentes ".
Une partie du débat de Rituxan versus Ocrevus s'est déroulée autour des patients atteints de MS primaire progressive (PPMS). Les premières recherches ont montré que Rituxan n'était pas efficace dans ce groupe de patients, à l'exception d'un sous-groupe de patients atteints de PPMS.

Certains soutiennent que ce sous-ensemble a constitué une grande partie de l'essai ORATORIO (NCT01194570), permettant à l'entreprise d'obtenir Ocrevus approuvé pour la MS progressive même si de nombreux patients PPMS pourraient ne pas bénéficier du traitement.
Mais, a déclaré Lisak, il s'agit d'une revendication qui ne peut être prouvée.
"Il est possible que les patients traités par ORATORIO représentaient certains de ces mêmes sous-ensembles, mais il n'y avait pas assez d'énergie dans ORATORIO pour prouver définitivement cette théorie", a-t-il déclaré.

Une dose trop élevée?

Dans l'article HealthNewsReview, Langer-Gould a soulevé une autre question sur les données d'essai Ocrevus. Elle a déclaré que Ocrevus a été administré aux patients à une dose trop élevée, qui n'a pas été testée de manière adéquate.
Chin a déclaré que la décision de développer Ocrevus à la fois pour la MS récurrente et primaire à une dose de 600 mg était le résultat d'une «évolution de la compréhension scientifique à partir d'essais cliniques contrôlés rigoureux couvrant une décennie».
Au cours de la première étude d'Ocrevus dans la polyarthrite rhumatoïde (NCT00077870), Genentech a testé cinq doses, allant de 20 mg à 2 000 mg. Sur la base des résultats de ce procès, la société a commencé à évaluer deux doses d'Ocrevus dans un essai de phase 2 (NCT00676715) de MS-600 mg et 2 000 mg de rechute.
Chin a également souligné que le choix de la dose d'Ocrevus impliquait des organismes de réglementation, en plus des scientifiques de Genentech.
"La sélection de la dose pour les études MS Phase 3 a été effectuée en consultation avec la FDA et l'Agence européenne des médicaments", a-t-il déclaré, et a ajouté que cette dose est efficace et sûre, comme cela a été démontré dans trois essais cliniques de phase 3.
Aucun autre médecin ou chercheur de MS n'a soulevé de préoccupations quant à la dose, jusqu'à présent. Lorsqu'on en a posé la question, Lisak a souligné que pour les maladies non cancéreuses traitées avec Rituxan, les chercheurs ne savent pas vraiment combien les comptes de cellules B doivent être faibles pour offrir un avantage thérapeutique.
Il a cité les résultats d'une étude d'un autre anticorps ciblant le CD20, le ofatumumab , qui a montré que, bien que les doses les plus faibles n'effaçaient pas complètement les cellules B dans le flux sanguin périphérique, elles semblaient favoriser les patients atteints de SEP récidivante aussi bien que les doses plus élevées.
Mais, ajoutant que l'essai n'était que la phase 2, Lisak a déclaré: "Nous ne savons pas si une dose plus élevée de l'un de ces anticorps monoclonaux pourrait être importante en ce qui concerne les cellules B méningèles".
On peut trouver des cellules B meningales dans les membranes qui recouvrent le cerveau.

Ocrevus est-il sûr?

Alors que les rapports des essais cliniques d'Ocrevus indiquaient que le médicament était généralement sûr, avec des réactions de perfusion légères à modérées et que les infections des voies respiratoires supérieures sont les effets secondaires les plus fréquents, il existe un aspect de sécurité d'Ocrevus qui a attiré l'attention du public.
Dans les trois essais de phase 3, plus de patients traités par Ocrevus ont développé un cancer que ceux des groupes témoins respectifs. Selon Chin, cela signifie que "un risque accru ne peut être exclu".
Ce problème a été utilisé comme argument par certains qui recommandent aux patients atteints de SEP de continuer avec le médicament ancien, Rituxan, hors étiquette plutôt que de passer. Comme Rituxan a été utilisé depuis longtemps, il existe beaucoup de données sur ses effets secondaires potentiels.

Mais Chin a souligné que, bien que plus de patients dans les groupes d'Ocrevus aient développé des tumeurs, les chiffres n'étaient pas plus élevés que ce que l'on sait se produire dans les études évaluant les patients atteints de SEP en général. Et, at-il ajouté, Genentech ne prend pas ces résultats à la légère.
«La sécurité des patients est très importante pour nous chez Genentech et nous nous engageons à mener des études de sécurité post-approbation à long terme sur Ocrevus», a déclaré M. Chin. Des études de prolongation à long terme des essais initiaux de phase 3 qui ont duré trois ans, entre autres études, sont maintenant en cours.
Mais l' IMSMP, dans sa déclaration du 31 mars , a qualifié le nombre de patients atteints de cancer dans les groupes d'essai traités par Ocrevus «alarmantement élevé» - un contraste flagrant dans le libellé de Genentech.
L'IMSMP a également noté qu'un essai précoce d'Ocrevus dans la polyarthrite rhumatoïde a été interrompu lorsque les patients ont développé des infections potentiellement mortelles.
Bien que les taux d'infections graves étaient similaires dans les groupes témoins Ocrevus traités et respectifs dans les trois essais, de nombreux neurologues, dont Lisak , ont souligné que les nouveaux risques ne se manifesteront lorsque les données à long terme sont disponibles.
"Bien qu'il soit, en effet, que le premier médicament pour PPMS a été approuvé, les patients devraient être pleinement informés de ses« risques potentiels », a écrit IMSMP. "Pour les patients qui peuvent obtenir Rituximab, il serait plus sûr de continuer avec cette thérapie, jusqu'à ce que, avec le temps, nous sommes mieux en mesure de conseiller les patients sur les risques associés à Ocrelizumab.
Chin a déclaré que, à ce jour, aucun taux de cancer accru avec un traitement Ocrevus plus long n'a été détecté dans les études de prolongation de suivi.
Le débat sur les similitudes potentielles entre Rituxan et Ocrevus devrait se poursuivre. Les recherches futures sur les deux médicaments, ainsi que dans la science de l'appauvrissement des cellules B chez les SP en général, sont susceptibles de fournir des réponses à plusieurs des préoccupations soulevées par les patients.