

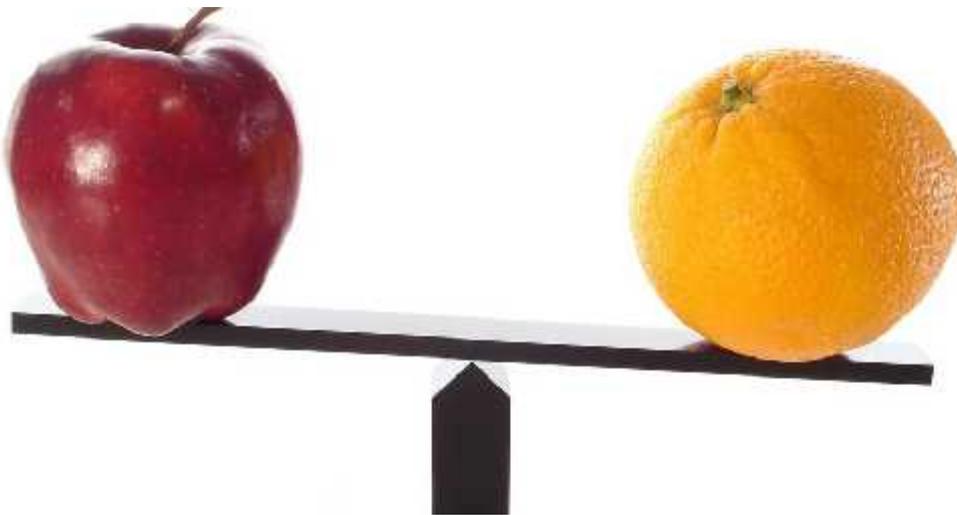
Ocrevus et Rituxan (Mabthera) sont-ils similaires?

Les neurologues répondent aux préoccupations des patients

19 AVRIL 2017



PAR MAGDALENA KEGEL (DANS NOUVELLES , OCREVUS , RITUXAN) .



Alors que de nombreux patients atteints de sclérose en plaques ont célébré l'approbation récente d' [Ocrevus \(ocrelizumab\)](#) , d'autres ont fait valoir que le médicament serait en grande partie une version renommée du [rituximab](#) . Le rituximab - vendu sous le nom de Rituxan pour des indications telles que le lymphome non hodgkinien, la leucémie lymphoïde chronique et la polyarthrite rhumatoïde - est utilisé non conforme aux directives du fabricant pour le traitement de la SEP récurrente.

Sur des forums en ligne et des médias sociaux, des rumeurs ont circulé selon lesquelles cette nouvelle image d'un médicament existant était un moyen pour [Genentech](#) - le développeur d' [Ocrevus](#) - de gagner plus d'argent aux dépens des patients.

Ces revendications s'appuient sur le fait que le brevet américain couvrant Rituxan expirera bientôt. Cela permet à d'autres sociétés de produire des versions dites biosimilaires du médicament, qui pourraient être commercialisées à moindre coût - un [développement déjà en cours en](#) dehors des États-Unis.

La discussion a été alimentée quand une ancienne employée de Genentech, la Dre Annette Langer-Gould, a qualifié Ocrevus de «percée fictive» 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 s'efforcer d'obtenir l'approbation de Rituxan (Mabthera) pour la SEP - a retardé l'approbation d'un traitement très efficace contre la SEP de 10 ans.

Ainsi, Rituxan (Mabthera) et Ocrevus sont-ils vraiment la même thérapie?

[Multiple Sclerosis News Today](#) a tenté de clarifier la situation en comparant un certain nombre de déclarations en ligne avec celles données par un neurologue de Genentech, le Dr Peter Chin, et par le Dr Robert Lisak, neurologue et ancien président du [Consortium de Centres pour la sclérose en plaques \(CMSC\)](#) .

Avis de Genentech sur Langer-Gould

Dans une déclaration de Genentech fournie à [MS News Today](#), la société reconnaît que Langer-Gould était un employé ayant une idée du développement d'Ocrevus lorsqu'il y travaillait- il y a une dizaine d'années.

«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 son départ de la société », lit-on dans le communiqué.

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

Rituxan n'est pas approuvé pour la SEP, mais il a été utilisé non conforme aux États-Unis et, en particulier, à l'étranger, où d'autres réglementations en matière d'assurance maladie pourraient permettre cette pratique.

«Nous encourageons les professionnels de la santé à prendre leurs propres décisions sur ce qui convient à leur patient», écrit Genentech dans son communiqué.

Le coté moléculaire des choses

Comme l'ont souligné des critiques, Ocrevus et Rituxan sont des médicaments qui ciblent les cellules B ayant des molécules de CD20 à leur surface. Selon une [déclaration](#) publiée par l' [International Multiple Sclerosis Management Practice \(IMSMP\)](#) , les deux médicaments « devraient avoir une activité anti-lymphocytes B presque identique».

Au [centre de recherche IMSMP / TISCH MS 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 non indiqué sur l'étiquette, en utilisant les données de son efficacité comme argument. Comme il ne

s'agit pas d'un traitement MS approuvé, la plupart des régimes d'assurance maladie ne couvrent pas Rituxan.

Chin, directeur médical du groupe Neurosciences chez Genentech, a déclaré que les deux traitements présentaient des différences distinctes.

«Bien qu'Ocrevus et Rituxan ciblent tous deux les cellules B positives pour CD20, ce sont des molécules différentes dans leur structure et leur interaction avec le système immunitaire», a déclaré Chin, ajoutant que les deux médicaments lient des épitopes chevauchants mais différents sur la molécule CD20. Un épitope est la partie d'une protéine à laquelle un anticorps reconnaît et se lie.

Les médicaments, par la suite, diffèrent par leur efficacité à tuer directement et indirectement les cellules B. Ocrevus présente une plus grande capacité de toxicité cellulaire directe, dépendante des anticorps, par rapport à Rituxan. Et, a ajouté Chin, sa capacité de destruction cellulaire indirecte par le complément est plus faible.

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

Chin a également souligné que, bien que Rituxan soit un anticorps chimérique, composé à la fois de souris et d'humain, Ocrevus est une molécule humanisée. **"Cette distinction importante réduit les chances que le système immunitaire d'un patient atteint de SEP puisse former des anticorps contre le médicament (connus sous le nom d'anticorps anti-médicament) et peut réduire le risque que ces anticorps anti-médicament réduisent l'efficacité du médicament avec le temps."**

Tous les médicaments biologiques pourraient être reconnus par le système immunitaire comme quelque chose d'étranger qui doit être éliminé. Des anticorps anti-médicaments neutralisants peuvent rendre un traitement totalement inefficace. Selon la déclaration de Genentech, les premières études sur Rituxan dans la SEP ont montré que de nombreux patients développaient des anticorps anti-Rituxan - 28,6% et 24,6% dans deux essais sur des patients en rechute et 7% dans un essai avec des patients atteints de SP progressive primaire.

Dans les études portant sur Ocrevus, **0,4%** des patients en rechute ont développé des anticorps anti-Ocrevus. Parmi ceux-ci, un seul avait des anticorps neutralisants. Parmi les participants primitifs traités par Ocrevus, 1,9% ont développé des anticorps anti-médicament. Encore une fois, une seule personne a présenté des anticorps du type neutralisant.

Mais si de telles comparaisons peuvent donner une idée de la différence entre les deux médicaments, Lisak a souligné qu'une étude comparant

directement les médicaments [était nécessaire pour prouver](#) s'ils différaient en efficacité et en effets indésirables.

« 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. [Des chercheurs de l'Université du Colorado ont lancé un essai clinique \(\[NCT02980042\]\(#\) \) qui explorera la sécurité du passage de Rituxan à Ocrevus et comparera les deux traitements en termes de sécurité et de tolérance.](#) Son investigateur principal, le Dr Timothy Vollmer, fait partie de ceux qui - «pour le moment» - considèrent que les deux drogues sont similaires. "Si l'un est plus sûr ou efficace que l'autre, c'est une discussion", a déclaré Vollmer lors d'une interview. "Mais il n'y a pas de données réelles."

Stratégie ou science?

Genentech a été accusé de développer Ocrevus sur la base de considérations commerciales. Ou, en termes moins flatteurs, de tromper les patients en développant un nouveau médicament susceptible de rapporter plus d'argent, au lieu d'élargir l'indication d'un médicament déjà approuvé.

Selon Genentech, Rituxan était essentiel pour la société, prouvant que les cellules B jouaient un rôle dans la SP. Mais Ocrevus, en tant qu'ocrelizumab, a été choisi pour le développement à la place de Rituxan, car Ocrevus était mieux adapté au traitement d'une maladie chronique telle que la SEP.

"A cette époque, Genentech avait dans son portefeuille un certain nombre de molécules ciblées anti-CD20 avec différentes caractéristiques", écrit la société. "Nous avons avancé l'ocrelizumab, un anticorps anti-CD20 humanisé, au stade de développement avancé, car nous pensions qu'il avait le meilleur [profil d'efficacité et de sécurité potentiel pour les personnes atteintes de SEP, une maladie pour laquelle un traitement à long terme est justifié.](#)"

Genentech a également souligné que le développement de médicaments est un processus scientifique.

«En tant que société, nous adoptons une approche fondée sur les données pour développer des médicaments et proposer de nouveaux médicaments aux patients. Nous maintenons toutes les informations que nous avons fournies aux médias sur Ocrevus comme étant précises et transparentes. "

Une partie du débat entre Rituxan et Ocrevus a tourné autour des patients atteints de SP progressive primaire ([SMPP](#)). **Les premières recherches ont montré que Rituxan n'était pas efficace chez ce groupe de patients, à l'exception d'un sous-groupe de patients atteints de SMPP.**

Certains avancent que ce sous-ensemble constituait une grande partie de l'essai ORATORIO ([NCT01194570](#)), ce qui a permis à la société d'obtenir l'approbation d'Ocrevus pour la SEP progressive même si de nombreux patients atteints de SEPP pourraient ne pas bénéficier du traitement.

Mais, a déclaré Lisak, cette affirmation ne peut être prouvée.

«Il est possible que les patients traités par ORATORIO représentent une partie du même sous-ensemble, mais il n'y avait pas assez de puissance dans ORATORIO pour prouver cette théorie», a-t-il déclaré.

Une dose trop élevée?

Dans l'article de HealthNewsReview, Langer-Gould a soulevé une autre question à propos des données du procès Ocrevus. Elle a déclaré qu'Ocrevus était administré à des patients à une dose beaucoup trop élevée, qui n'avait pas été testée correctement.

Chin a déclaré que la décision de développer Ocrevus à la fois pour la SP progressive et récurrente à 600 mg était le résultat de "l'évolution des connaissances scientifiques issues [d'essais cliniques](#) contrôlés rigoureux s'étendant sur une décennie".

Au cours de la première étude sur 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 cet essai, la société a commencé à évaluer deux doses d'Ocrevus dans le cadre d'un essai de phase 2 ([NCT00676715](#)) de MS en rechute - 600 mg et 2 000 mg.

Chin a également souligné que le choix de la dose d'Ocrevus impliquait des organismes de réglementation, ainsi que des scientifiques de Genentech.

«La sélection de la dose pour les études de phase 3 sur la SEP a été effectuée en consultation avec la FDA et l'Agence européenne des médicaments», a-t-il déclaré, ajoutant que cette dose était efficace et sans danger, comme l'a démontré trois essais cliniques de phase 3.

Jusqu'à présent, aucun autre médecin ou chercheur atteint de sclérose en plaques n'a exprimé de préoccupation à propos de la dose. Lorsqu'on lui a posé des questions à ce sujet, Lisak a souligné que pour les maladies non cancéreuses traitées avec Rituxan, les chercheurs ne savaient pas vraiment à quel point le nombre de lymphocytes B devait être bas pour offrir un bénéfice thérapeutique.

Il a cité les résultats d'une étude d'un autre anticorps ciblant CD20, l' [ofatumumab](#) , qui a montré que, bien que les doses les plus faibles n'aient pas complètement épuisé les lymphocytes B du flux sanguin périphérique, ils semblaient bénéficier aux patients atteints de sclérose en plaques aussi bien qu'aux doses plus élevées. Mais, ajoutant que l'étude n'était que de la phase 2, Lisak a déclaré: "Nous ne savons pas si une dose plus élevée de l'un de ces anticorps monoclonaux pourrait avoir une incidence sur les cellules B méningées."

On trouve des cellules B méningées dans les membranes recouvrant le cerveau.

Ocrevus est-il sûr?

Bien que les [rapports d'essais cliniques](#) d'Ocrevus indiquent que le médicament est généralement sans danger, les effets indésirables les plus fréquents étant une réaction à la perfusion légère à modérée et les infections des voies respiratoires supérieures, il 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 de contrôle respectifs. Selon M. Chin, cela signifie qu' "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 à prendre le médicament plus ancien, Rituxan, hors étiquette, plutôt que de le remplacer. Étant donné que Rituxan est utilisé depuis longtemps, il existe de nombreuses données sur ses effets secondaires potentiels.

Mais Chin a souligné que, bien que davantage de patients dans les groupes Ocrevus aient développé des tumeurs, les chiffres n'étaient pas plus élevés que ceux connus dans les études évaluant les patients atteints de SEP en général. Et, a-t-il ajouté, Genentech ne prend pas ces conclusions 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 d'extension à long terme](#) des essais de phase 3 initiaux, d'une durée de trois ans, entre autres, sont en cours.

Cependant, [dans sa déclaration du 31 mars](#), l' [IMSMP](#) a qualifié le nombre de patients atteints de cancer dans les groupes d'essais traités à Ocrevus de "alarmant" - un contraste frappant dans le libellé de Genentech.

L'IMSMP a également noté qu'un essai précoce d'Ocrevus dans la polyarthrite rhumatoïde avait été interrompu lorsque les patients avaient développé des infections mettant la vie en danger.

Bien que les taux d'infections sévères [soient similaires](#) dans les trois groupes traités avec Ocrevus et les groupes de contrôle respectifs, de nombreux neurologues, [y compris Lisak](#), ont souligné que de nouveaux risques ne deviendraient manifestes que lorsque des données à long terme seraient disponibles.

«Bien que l'approbation du premier médicament pour la PPMS ait effectivement progressé, les patients doivent être pleinement informés de ses« risques potentiels », a écrit IMSMP. «Pour les patients pouvant obtenir du rituximab, il serait plus prudent de poursuivre ce traitement jusqu'à ce que, avec le temps, nous puissions mieux informer les patients des risques associés à l'ocrelizumab.

Chin a déclaré qu'à ce jour, aucun taux accru de cancer associé à un traitement plus long par Ocrevus 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 sur la science de l'épuisement des lymphocytes B dans la SEP en général, sont susceptibles de fournir des réponses à de nombreuses préoccupations exprimées par les patients.