

SEP : l'immunomodulateur Ocrelizumab ne semble pas majorer les infections sévères

Aude Lecrubier, Deborah Brauser

|16 mars 2017

Orlando, Etats-Unis—L'immunomodulateur anti-CD20 Ocrelizumab (Ocrevus, Roche), actuellement en cours d'évaluation comme traitement de la sclérose en plaques (SEP), ne serait pas associé à un risque accru d'infections sévères, selon de nouvelles analyses des trois essais de phase 3 [OPERA 1](#), [OPERA 2](#) et [ORATORIO](#) financés par le fabricant ⁽¹⁾. C'est une nouvelle importante car la piste des anticorps monoclonaux dans la SEP se heurte aux effets indésirables infectieux, secondaires à l'immunosuppression qu'ils engendrent. Ainsi des cas d'infections opportunistes et de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) sont survenus avec d'autres types d'anticorps, ce qui a fait restreindre leur utilisation aux cas de SEP les plus sévères.

Ces dernières données sur l'Ocrelizumab ont été présentées dans deux posters lors de l'*Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS 2017)* ⁽¹⁾.

L'ocrelizumab (Roche) est un anticorps monoclonal qui cible les lymphocytes CD20. Ces derniers seraient impliqués dans la destruction de la myéline et des axones observés dans la sclérose en plaques.

L'étude présentée dans le premier poster a inclus les patients atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SEP-RR) des essais OPERA 1 et 2 et les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) de l'essai ONTARIO. Il en ressort que les patients atteints de SEP-RR qui recevaient l'Ocrelizumab avaient plus de rhinopharyngites et d'infections des voies supérieures que ceux qui recevaient des interférons -1a. En revanche, ils avaient moins d'infections sévères.

De façon similaire, ceux qui étaient atteints de SEP-PP et qui recevaient de l'Ocrelizumab avaient plus d'infections mais des taux d'infections sévères comparables à ceux qui recevaient un placebo.

Dans l'étude présentée dans le second poster, les chercheurs ont montré que les patients atteints de SEP-PP qui recevaient de l'Ocrelizumab avaient un meilleur moral et moins de fatigue que ceux qui recevaient le placebo.

Rappel des protocoles des essais OPERA et ORATORIO

Les essais OPERA 1 et OPERA 2 ont inclus approximativement 800 patients atteints de SEP-RR qui ont reçu soit 600 mg d'Ocrelizumab en intraveineuse tous les 6 mois pour deux ans ou 44 µg d'interféron -1a (Rebif, EMD Serono) trois fois par semaine.

L'essai ORATORIO a inclus 732 patients atteints de SEP-PP qui ont reçu soit 600 mg d'ocrelizumab en intraveineuse tous les 6 mois pendant au moins deux ans et demi soit un placebo.

NDLR : l'essai contre placebo est possible en l'absence de traitement approuvé dans cette forme de la maladie qui affecte 10 à 15 % des sujets.

La population de patients de l'essai ORATORIO était plus âgée que celle des essais OPERA (âge moyen 44,5 ans vs 37,2 ans, respectivement) et avait des scores de handicap (EDSS) plus élevés (4,7 versus 2,8).

Moins d'infections sévères

Globalement, les analyses des risques infectieux dans les essais OPERA 1 et 2 montrent que par rapport à l'interféron -1a, l'ocrélizumab est associé à des taux plus élevés de l'ensemble des infections mais à deux fois moins d'infections sévères.

Incidence des infections dans les essais OPERA combinés

Infections	Ocrélizumab	INF -1a
Toutes infections	58,4	52,4
Infections sévères	1,3	2,9
Sorties d'études associées à des infections non sévères	2*	0
Infections totales pour 100 patients-années	84,5	67,8
Infections sévères pour 100 patients années	0,8	1,8
*cellulite et infection urinaire		

Les symptômes infectieux les plus fréquemment observés avec l'ocrélizumab vs l'interféron -1a étaient les infections respiratoires hautes (15,2% vs 10,5%) et les rhinopharyngites (14,8% vs 10,2 %). Toutefois, la plupart des cas « étaient légers à modérés et la plupart des patients se sont rétablis tout en continuant à recevoir le traitement », ont indiqué les investigateurs.

Des infections herpétiques ont également été rapportées dans respectivement 5,9 et 3,4 % des cas. L'ensemble de ces cas, excepté un, se sont avérés peu sévères. Le patient en question participait à l'étude OPERA 1 et recevait l'ocrélizumab. Il a développé une infection herpétique génitale sévère qui a mené à son hospitalisation mais qui a disparu avec un traitement antiviral.

Incidence des infections dans l'essai ORATORIO

Infections	Ocrélizumab	Placebo
Toutes infections	69,8	67,8
Infections sévères	6,2	5,9
Sorties d'études associées à des infections non sévères	0,8	1,3
Infections totales pour 100 patients-années	71,7	73,8
Infections sévères pour 100 patients années	3	2,9

Dans l'étude ORATORIO, les patients qui recevaient l'Ocrelizumab ont eu plus de gripes et plus d'infections des voies respiratoires hautes que les autres, respectivement 11,5% vs 8,8% et 10,9% vs 5,9%.

En revanche, les taux de rhinopharyngites et d'infections urinaires étaient plus bas : 22,6 % vs 27,2% et 19,8% vs 22,6%, respectivement.

L'incidence des herpès labiaux était plus importante dans le groupe traité (2,3% vs 0,4%). En revanche, aucune différence significative n'a été rapportée concernant les autres types d'herpès.

Aucune infection opportuniste n'a été observée dans les trois essais et aucune infection mortelle n'a été rapportée dans les essais OPERA.

En revanche, deux patients inclus dans l'essai ORATORIO et recevant de l'Ocrelizumab sont décédés : l'un d'une pneumonie et l'autre d'une pneumopathie d'inhalation.

A noter : si les investigateurs de l'étude n'ont pas trouvé d'association entre le traitement et les décès, un comité indépendant a, lui, conclu à l'existence d'un lien.

Nous ne pensons pas que les infections soient un problème majeur. Tout du moins à partir de ce que nous avons observé dans ces essais Dr Kottil Rammohan

Interrogé sur ce point, le **Dr Michel Dib** (neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) a indiqué qu'il était encore difficile de se prononcer sur l'existence ou non d'un lien de causalité entre ces décès et le traitement. « L'avenir nous dira s'il y a un lien lorsqu'un nombre plus important de patients seront traités par le produit. En attendant, en pratique, il faut être prudent et vérifier que les patients n'ont pas de pneumonie », a-t-il expliqué à *Medscape édition française*.

En conclusion de sa présentation, le **Dr Kottil Rammohan**, professeur de neurologie à l'université de Miami a indiqué : « Nous ne pensons pas que les infections soient un problème majeur. Tout du moins à partir de ce que nous avons observé dans ces essais, à la fois dans la SEP rémittente-récurrente et la SEP progressive primaire ».

Une meilleure qualité de vie

D'après l'analyse de la qualité de vie et de la fatigue réalisé dans l'essai ORATORIO à un an et à la 120ème semaine (échelles SF-36 et MFIS), les résultats n'ont pas montré de différence significative concernant le déclin des capacités physiques entre le placebo et l'ocrelizumab. En revanche, à 120 semaines, l'état psychologique des patients était amélioré lorsqu'ils recevaient le traitement actif ($p=0,0006$).

Par rapport au placebo, les patients recevant l'ocrelizumab ont également rapporté moins de fatigue globale sur l'échelle MFIS ($p=0,0009$) et moins de fatigue associée à l'activité physique ($p=0,01$) et aux activités psychosociales ($p=0,04$).

Bien que les deux groupes aient rapporté une augmentation de la fatigue intellectuelle (cognitive), elle semblait moindre dans le groupe traité par l'ocrelizumab ($p<0,04$).

« Je pense que cela montre que les patients expérimentent vraiment un mieux-être. Il ne s'agit pas uniquement de ce que nous, neurologues, évaluons comme critères classiques dans les études », indique le Dr Wolinsky.

J'ai du mal à croire que la FDA pourrait faire autre chose que d'accorder une AMM suite aux résultats des essais Jerry S. Wolinsky

Pour rappel, les principaux résultats des trois essais de phase 3 ont été publiés récemment dans le *New England Journal of Medicine* et ont été soumis à la FDA et à l'EMA.

« J'ai du mal à croire que la FDA pourrait faire autre chose que d'accorder une AMM suite aux résultats des essais OPERA 1 et 2. S'ils n'approuvent pas le médicament dans la SEP primaire progressive, c'est qu'ils ne comprennent pas comme il est difficile de traiter cette population de patients. Mais, j'espère que le

traitement sera autorisé à la fois dans la SEP-RR et la SEP-PP », a commenté le **Dr Jerry S. Wolinsky** (University of Texas Health Science Cenbter, Houston, Etats-Unis) co-auteur de l'étude présentée dans le second poster.

Les essais ont été financés par les laboratoires Roche. Le Dr Rammohan a reçu des honoraires de Biogen, EMD Serono, Genentech/Roche, Genzyme, Teva, Bayer, GeNeuro, Genzyme, Merck Serono, MedImmune, Novartis, Octapharma, Opexa, et Sanofi. Le Dr Wolinsky a reçu des honoraires d'AbbVie, Alkermes, Bayer HealthCare, Clene Nanomedicine, Celgene, Forward Pharma A/S, MedDay, Novartis, Roche/Genentech, Sanofi Genzyme, Takeda, et Teva Pharmaceuticals. Le Dr Cohen, bien qu'impliqué dans de études premarketing sur l'Ocrelizumab, n'a pas été impliqué dans les essais OPERA et ORATORIO. Il est impliqué dans des essais concernant d'autres anticorps anti-CD-20.