

ACTUALITÉ THÉRAPEUTIQUE : L'OCRELIZUMAB

Dossier



ACTUALITÉS



ETUDES
SCIENTIFIQUES



TÉMOIGNAGES



INTERVIEWS



TRUCS &
ASTUCES



Par



Dr Laure Michel,
Neurologue
CHU DE RENNES

Conflit d'intérêts de l'auteur :
LM a reçu des honoraires de
consultant des laboratoires
pharmaceutiques suivants :
Merck serono, Biogen,
Roche, Teva, Novartis,
Sanofi Genzyme.

OCRELIZUMAB (OCREVUS®)



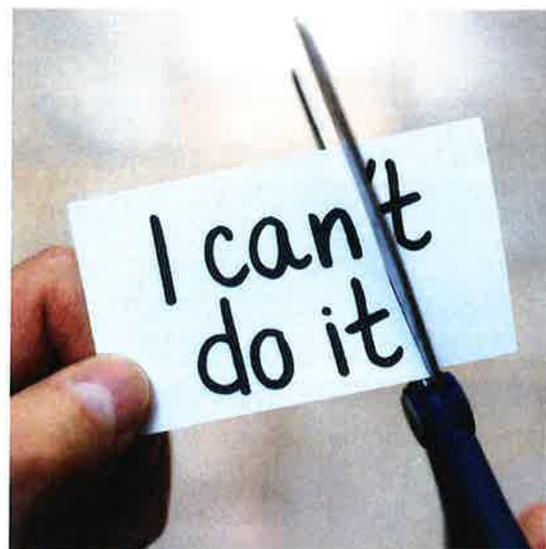
**NOUVEAU
TRAITEMENT DE
LA SCLÉROSE EN
PLAQUES (SEP)
RÉCURRENT (R)
ET PRIMAIRE
PROGRESSIVE (PP)**

Caractéristiques du traitement / développement

Ocrelizumab (Ocrevus®) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une protéine nommée CD20. Un anticorps monoclonal est un anticorps produit en laboratoire à partir d'une souche unique de globule blanc. **Il reconnaît un seul et même antigène (ici : CD20).** Cette protéine est exprimée spécifiquement par **les lymphocytes B**, qui sont un sous type de cellules immunitaires, et qui donc participent à la défense contre les bactéries et les virus.

La sclérose en plaques est **une maladie auto-immune**, c'est-à-dire, qui survient dans un contexte de dérèglement du système immunitaire. Le système immunitaire est, entre autres, constitué de lymphocytes, dont les lymphocytes B. Ces cellules jouent un rôle probablement important dans l'activité de la maladie que ce soit au stade rémittent ou progressif de la maladie. Une première étude avait déjà montré l'efficacité d'un autre anticorps anti CD20 : le rituximab, dans la sclérose en plaques rémittente. Le laboratoire pharmaceutique a par la suite développé ocrelizumab, qui présente la particularité d'être humanisé et donc d'entraîner moins de réactions allergiques.

Ocrelizumab a obtenu **une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la sclérose en plaques récurrente et dans la sclérose en plaques de forme progressive en 2018**, même s'il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale dans cette dernière indication.



Ocrelizumab dans la SEP récurrente

L'AMM d'ocrelizumab a été obtenu suite à deux grandes études publiées en 2017 (OPERA I et II) et qui ont portées sur **plus de 1500 patients au total**. Ces essais cliniques ont ainsi comparé Ocrevus® à un traitement par interféron chez des patients présentant une **SEP rémittente active** (c'est-à-dire ayant présenté une ou des poussées récentes), une grande majorité d'entre eux n'ayant jamais reçu de traitement de fond auparavant. A deux ans, ocrelizumab a ainsi montré son efficacité avec une réduction du nombre de poussées, et une réduction importante du nombre de nouvelles lésions à l'IRM en comparaison à l'interféron.



Obtention de l'AMM et indication : Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

Ocrelizumab dans la SEP progressive

Dans la SEP progressive primaire, l'étude principale ayant démontré une certaine efficacité d'ocrelizumab, ORATORIO, a inclu 732 patients atteints de forme progressive primaire de maladie et tirés au sort pour recevoir soit ocrelizumab soit du placebo sur une durée de 2 ans. Cette étude a ainsi montré **une réduction significative, mais modérée, du risque de progression du handicap chez les patients traités**, avec cependant une efficacité plus importante chez les patients présentant des signes d'activité inflammatoire à l'IRM (lésions prenant le contraste après injection de gadolinium).

Obtention de l'AMM et indication : Ocrevus® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Dans cette indication, la Commission de transparence a considéré qu'ocrelizumab n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) dans la stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques primaire progressive. Il n'est donc pas pris en charge financièrement par la sécurité sociale, ce qui limite sa prescription dans cette indication.

Tolérance du produit

La tolérance d'ocrelizumab est **globalement bonne**. 34% des patients traités par ocrelizumab ont présenté au moins un épisode de **réaction à la perfusion**. La plupart de ces réactions sont survenues à la première perfusion et étaient légères à modérées (démangeaisons, rougeurs...). Un cas de bronchospasme sévère a été rapporté dans cette étude.

Sur le plan infectieux, il a été retrouvé un taux d'infections herpétiques plus important dans le groupe ocrelizumab (5.9 vs 3.4%), mais également d'infections respiratoires hautes et de rhinopharyngites.

Une **vaccination systématique** contre le pneumocoque avant le début du traitement et une vaccination antigrippale annuelle sont recommandées.

Une **contraception efficace** doit être instaurée pendant le traitement et les 12 mois qui suivent la dernière perfusion, mais ce traitement n'interdit pas les grossesses futures.

Ocrevus® : pour qui ?

Ocrelizumab est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées). Sa supériorité a été établie versus interféron β -1a chez des patients majoritairement atteints SEP-RR à un stade précoce en termes de durée de la maladie et d'activité inflammatoire.

Ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Sa prescription sera réduite dans cette indication en raison de l'absence de prise en charge par la sécurité sociale.

Ocrevus® : en pratique

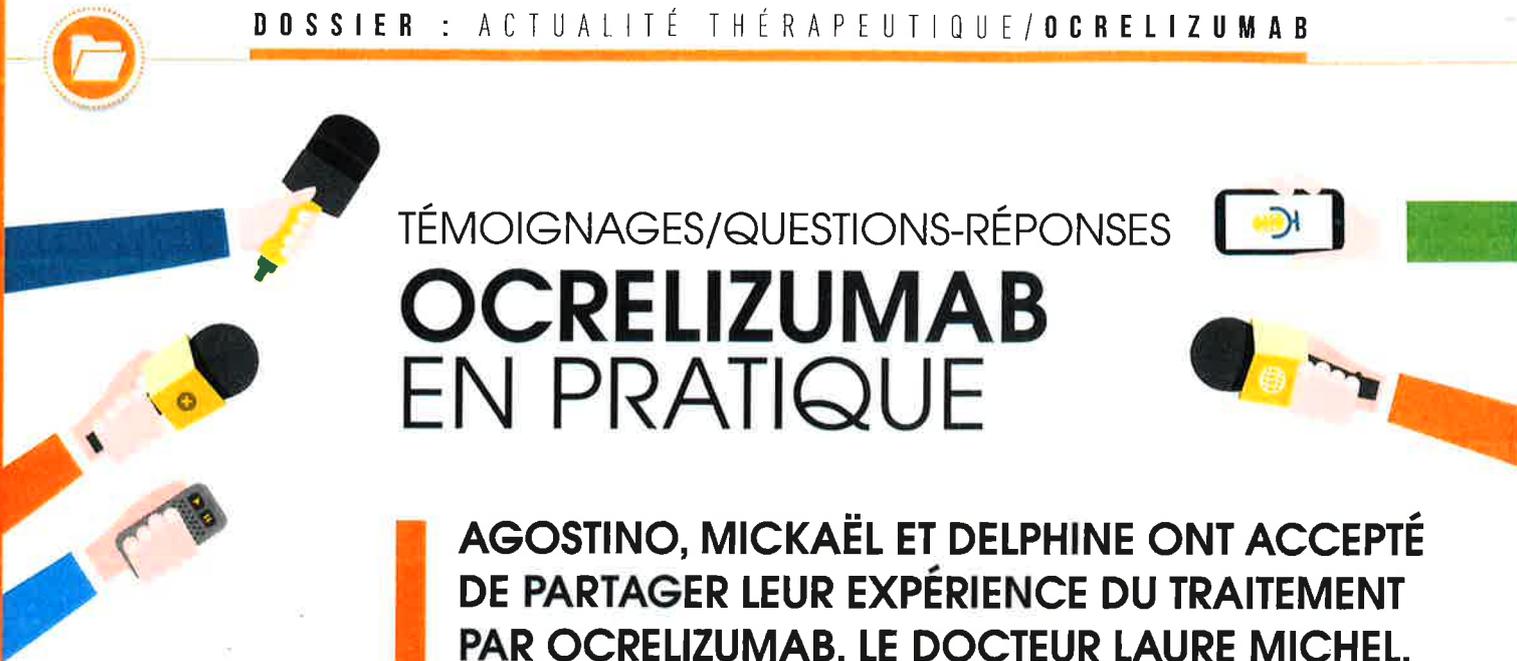
Des corticoïdes et un traitement contre les allergies est administré systématiquement avant la perfusion d'ocrelizumab.

Bilan biologique systématique à faire avant de débuter ce traitement puis dans le cadre du suivi, tous les 6 mois.

Une vaccination systématique contre le pneumocoque et antigrippale est recommandée.

Une contraception est obligatoire pendant la durée du traitement et un an après la dernière perfusion.

Le traitement s'administre par perfusion en hôpital de jour : deux perfusions initiales à 15J d'intervalle puis tous les 6 mois.



TÉMOIGNAGES/QUESTIONS-RÉPONSES

OCRELIZUMAB EN PRATIQUE

AGOSTINO, MICKAËL ET DELPHINE ONT ACCEPTÉ DE PARTAGER LEUR EXPÉRIENCE DU TRAITEMENT PAR OCRELIZUMAB. LE DOCTEUR LAURE MICHEL, NEUROLOGUE, NOUS DONNE UN ÉCLAIRAGE ET DES PRÉCISIONS SUR CES EXPÉRIENCES.

“ Comment se déroule le traitement ?

» **Agostino** : Je suis diagnostiqué depuis 1998. J'ai bénéficié de beaucoup de traitements de fond différents, traitements que j'ai arrêtés soit parce qu'ils n'étaient pas efficaces sur moi, soit parce que j'y ai été contraint. J'ai étudié les différents traitements disponibles pour mon cas, c'est-à-dire une SEP secondairement progressive. Au cours des consultations avec mon neurologue, j'ai demandé s'il existait des protocoles et si, éventuellement, je remplissais les critères requis. A force d'insister, j'ai pratiqué les examens adéquates et je correspondais aux critères.

J'ai eu mes deux premières perfusions au mois de février. La prochaine aura lieu fin juillet.

» **Mickaël** : J'ai une SEP RR diagnostiquée en 2011. Je suis sous Ocrevus® depuis deux ans et demi. D'un point de vue pratique, c'est le traitement idéal. Compte tenu de mon activité professionnelle, de ma vie sociale, c'est le plus simple que je pouvais espérer. C'est beaucoup plus simple que des comprimés que l'on doit prendre tous les jours, j'oubliais souvent de le prendre. Là, j'ai une date posée tous les six mois, cela me permet de m'organiser sur le long terme.

» **Delphine** : Le diagnostic de SEP RR a été posé fin 2017 suite à des années d'évolution. Cela fait 15 ans que je vais de médecin en médecin. J'ai eu des diagnostics de névralgies... J'avais beaucoup de symptômes, des troubles de la marche... J'ai eu beaucoup d'exams mais jamais une IRM... J'ai été hospitalisée, avec un diagnostic de SEP et la question du traitement s'est posée. J'ai tout de suite bénéficié d'Ocrevus® dans le cadre d'une étude qui s'ouvrait à ce moment-là. J'ai commencé en janvier 2018.

Dr Laure Michel :

Effectivement, les modalités de prise d'ocrelizumab sont souvent appréciées des patients, en raison du rythme semestriel des perfusions (sauf les deux premières qui sont rapprochées de 15 jours). L'indication de ce traitement est essentiellement la SEP rémittente avec poussées et/ou nouvelles lésions à l'IRM.

Avez-vous eu des effets secondaires ?

» **Agostino** : Pendant la perfusion, j'ai eu la gorge qui gratte et des irritations, des démangeaisons au niveau de la peau. Ces gênes ont été très temporaires, traitées par antihistaminique par perfusion en même temps que le traitement. Une infirmière me surveille en permanence, c'est très surveillé.

J'étais en rééducation fonctionnelle lors de ma première perfusion. J'étais très fatigué mais je pense que c'était davantage dû à mes journées en rééducation qu'au traitement.

» **Mickaël** : Aucun effet secondaire. J'ai fait ma cinquième perfusion hier, j'ai travaillé le soir même.

» **Delphine** : Je n'ai pas fait de réaction particulière à la perfusion avec une récupération assez rapide. Par contre, j'ai fait très rapidement après la perfusion un eczéma bulleux qui n'est pas encore expliqué. C'est en cours d'exploration.



Dr Laure Michel :

Un des effets secondaires les plus fréquents d'ocrelizumab est une réaction à la perfusion (qui diminue avec le temps) de type : démangeaisons, rougeurs, gêne pharyngée, céphalées... Ces effets secondaires passent à l'arrêt de la perfusion ou en ralentissant le débit.

Avez-vous senti que vous étiez plus sensible aux infections hivernales ou aux autres infections ?

» **Agostino** : Pas réellement, je n'ai pas eu plus de rhume ou de mal de gorge. Peut-être qu'il n'y a pas assez de recul pour l'instant...

» **Mickaël** : Peut-être un tout petit peu plus sensible. C'est vraiment marginal.

» **Delphine** : Non, pas forcément. Les premiers mois, oui. Avant de commencer le traitement, mon état immunitaire était fragile et j'étais très souvent malade. Je suis bien moins malade maintenant.

Dr Laure Michel :

Il existe un risque plus important d'infections (légères à modérées) sous ocrelizumab, essentiellement des infections respiratoires et urinaires. Il n'y a pas eu plus d'infections sévères dans les études sur ocrelizumab en comparaison aux interférons.

Au bout de combien de temps avez-vous observé des effets ? Ou non ?

» **Agostino** : Je n'ai pas eu spécialement d'effets pour l'instant. Je suis au tout début du protocole, je pense qu'il faut attendre un peu. J'aimerais bien que cela stoppe l'évolution, mon périmètre de marche se réduisant rapidement...

» **Mickaël** : Il y a eu une période d'hésitation au début. J'ai fait des grosses poussées les six premiers mois. J'ai arrêté mon précédent traitement 2-3 mois avant de commencer et il a fallu un temps pour voir l'efficacité... En commençant Ocrevus®, il y avait toujours des inflammations qui persistaient. Nous sommes à présent sur un rythme de croisière.

J'ai l'impression d'avoir récupéré sur des séquelles anciennes de 5-6 ans. Sur les yeux par exemple, j'ai la sensation d'avoir vraiment récupéré de façon phénoménale. J'ai peut-être, lorsqu'il fait vraiment chaud, un phénomène d'Uthoff, s'il

fait vraiment chaud... Je n'ai aucune limitation au niveau de la marche. J'ai l'impression que tout s'est remis à plat. Au niveau de la fatigue, je vis vraiment normalement. J'ai la vie de quelqu'un de mon âge.

» **Delphine** : J'ai vraiment récupéré de la grosse poussée en me sentant vraiment mieux au bout d'un an. Je suis vraiment très bien depuis six mois avec malgré tout une toute petite poussée il y a un mois et demi.

Dr Laure Michel :

Comme le disent bien Delphine et Mickael, ocrelizumab met quelques mois à être efficace, il peut donc arriver qu'il existe des poussées ou des nouvelles lésions IRM sur les six premiers mois de traitement. Ce traitement est surtout efficace pour éviter ensuite l'apparition de nouvelles lésions et donc de poussées cliniques.

Comment va se dérouler la suite du traitement pour vous ?

» **Agostino** : J'ai un an d'attente dans le protocole... J'attends de voir la prise en charge qui sera proposée ensuite...

» **Mickaël** : Je veux garder ce traitement. Je note tellement d'améliorations de ressentis, dans ma vie de tous les jours. J'ai testé pas mal de traitements et il n'y a aucune comparaison possible. Ce médicament me permet de vivre normalement.

Il permet de gagner en tranquillité. Au niveau psychologique, c'est très confortable.

» **Delphine** : Je fais partie d'un protocole avec une extension de l'étude. Vu les bénéfices, je souhaite continuer. Ce n'est vraiment pas un protocole contraignant, le traitement non plus d'ailleurs.

Dr Laure Michel :

Nous avons actuellement peu de données à long terme de l'efficacité/tolérance d'ocrelizumab. Il est classique de proposer au moins deux ans de traitement initialement. La conduite à tenir après ces deux années de traitement reste non définie à ce jour, même s'il est probable que ce traitement sera poursuivi ensuite chez les patients répondeurs. Nous manquons cependant actuellement de données de tolérance à long terme concernant ocrelizumab.

Propos recueillis par V. Carrette, Rédactrice en Chef

”