

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

OCRÉLIZUMAB (OCREVUS)

Hoffmann-La Roche

Indication : le traitement de la sclérose en plaques cyclique évolutive conformément aux signes cliniques et aux constats d'imagerie caractéristiques.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	1.0
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	12 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Ocrélizumab (Ocrevus)
Indication	Le traitement de la sclérose en plaques cyclique évolutive conformément aux signes cliniques et aux constats d'imagerie caractéristiques.
Demande de remboursement	En monothérapie pour le traitement de la sclérose en plaques cyclique chez l'adulte
Forme pharmaceutique	Flacon de 300 mg
Date de l'avis de conformité	14 août 2017
Fabricant	Hoffman-La Roche

Sommaire

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique à médiation immunitaire du système nerveux central (SNC). La SEP se caractérise par des symptômes physiques allant de légers à handicapants, comme des troubles de la marche, des troubles visuels, des troubles de la coordination, un dysfonctionnement cognitif, de la fatigue et des douleurs. La qualité de vie des patients est considérablement affaiblie par les troubles de l'humeur et les limites éprouvées dans l'emploi et le fonctionnement social. La SEP est l'une des principales causes d'incapacité chez les jeunes adultes, elle touche jusqu'à trois fois plus de femmes que d'hommes et apparaît généralement entre 20 et 50 ans. La SEP est classée en quatre sous-types cliniques : la SEP cyclique; la SEP primaire progressive, la SEP secondaire progressive et la SEP progressive rémittente. La SEP cyclique représente de 85 % à 90 % des diagnostics de SEP lors de la présentation initiale. Elle se caractérise par des rechutes clairement définies avec récupération complète ou avec des séquelles et un déficit résiduel lors de la récupération, et une absence de progression de l'invalidité au cours des périodes entre les rechutes. La SEP entraîne une charge financière importante pour les patients, leur famille et le système des soins de santé. Selon les estimations de la Société canadienne de la sclérose en plaques, on compte actuellement 100 000 patients atteints de SEP au Canada.

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant sélectivement les lymphocytes B exprimant CD20. Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP cyclique évolutive conformément aux signes cliniques et aux constats d'imagerie caractéristiques. La posologie recommandée de l'ocrélizumab est de 600 mg en perfusion intraveineuse (IV) tous les six mois. La monographie de produit recommande d'administrer la dose initiale de 600 mg en deux perfusions distinctes : 300 mg pour la première perfusion, suivie d'une deuxième perfusion de 300 mg deux semaines plus tard.

L'objectif de la présente revue systématique consiste à examiner les effets bénéfiques et néfastes de l'ocrelizumab dans la suppression des rechutes et de la progression de la maladie chez les patients adultes présentant une forme rémittente de la SEP.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS porte sur deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III de conception identique, multicentriques, avec groupes parallèles, à double insu, avec double placebo et traitement comparateur actif. Les patients admis aux études OPERA-I (N = 821) et OPERA-II (N = 835) sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes de l'ocrelizumab à raison de 600 mg en perfusion IV tous les six mois et de l'interféron bêta 1a à raison de 44 µg en injection sous-cutanée (SC) trois fois par semaine. Les études évaluent l'efficacité en fonction de critères cliniques (p. ex., la rechute), de critères d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (p. ex., l'évolution des lésions détectées à l'IRM pondérée en T1 ou T2) et de résultats rapportés par les patients (p. ex., questionnaire Short Form [36] Health Survey [SF-36]). Pendant la période de traitement de 96 semaines, les participants doivent se présenter à 10 consultations prévues aux fins d'évaluation. En outre, ils se prêtent à des entrevues téléphoniques dirigées toutes les 4 semaines à compter de la semaine 8 afin de détecter toute apparition ou aggravation de symptômes neurologiques qui motiverait une consultation supplémentaire et de recueillir des données sur les infections le cas échéant.

Les études OPERA-I et OPERA-II ont recruté des patients âgés de 18 à 55 ans atteints de SEP cyclique dont le score à l'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) va de 0 à 5,5 au moment de la sélection, qui ont subi au moins deux rechutes documentées dans les deux ans précédant la sélection ou une rechute dans l'année de la sélection, qui présentent à l'IRM des anomalies cérébrales caractéristiques de la SEP, sans aggravation des symptômes neurologiques dans les 30 jours de la sélection et du début de l'étude. Le diagnostic de la SEP se fonde sur les critères révisés de McDonald en date de 2010. Les principaux critères d'exclusion consistent en tout traitement antérieur par un médicament ciblant les lymphocytes B ou un autre immunosuppresseur et en une maladie de plus de 10 ans accompagnée d'un score EDSS égal ou inférieur à 2,0 à la sélection.

Les principales limites des essais OPERA-I et OPERA-II comprennent les taux différentiels des retraits entre les groupes de l'interféron bêta 1a (17,3 % et 23,4 %) et de l'ocrelizumab (10,7 % et 13,7 %), la possibilité de la levée de l'insu en raison des profils des événements indésirables des deux traitements (en particulier ceux liés à l'administration des médicaments à l'étude), l'exposition antérieure à des produits de l'interféron pour une minorité de participants et la nécessité d'imputer une vaste quantité de données pour certains critères d'évaluation secondaires (par exemple, le score de l'instrument d'évaluation Multiple Sclerosis Functional Composite [MSFC], le questionnaire SF-36 et l'évolution des lésions). Bien que les populations de patients reflètent la majorité des patients atteints de SEP au Canada, le recrutement se limite aux patients présentant un score EDSS de 0 à 5,5. Le recrutement est cohérent avec les autres essais cliniques menés sur les traitements de la SEP, mais exclut toutefois un certain nombre de patients à l'incapacité plus grave qui seraient admissibles au traitement par l'ocrelizumab en pratique clinique.

Efficacité

Dans les deux études, le traitement par ocrélizumab amène une réduction statistiquement significative du taux de rechute annualisé (TRA) par rapport à l'interféron bêta 1a à la semaine 96 ($P < 0,001$ pour les deux). Les rapports de taux pour le TRA sont respectivement de 0,536 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,400 à 0,719), de 0,532 (IC à 95 % de 0,397 à 0,714) et de 0,535 (IC à 95 % de 0,435 à 0,659) dans les études OPERA-I, OPERA-II et dans l'analyse globale des données. Le taux de rechute assimilé à l'ocrélizumab est de 46 % inférieur à celui associé à l'interféron bêta 1a dans l'étude OPERA-I, et de 47 % inférieur dans l'étude OPERA-II et dans l'analyse globale des données. La proportion de patients ne subissant aucune rechute en 96 semaines est plus élevée avec l'ocrélizumab qu'avec l'interféron bêta 1a, à la fois dans l'étude OPERA-I (80,4 % contre 66,7 %; risque relatif [RR] de 1,20 [IC à 95 % de 1,10 à 1,31], $P < 0,0001$) et dans l'étude OPERA-II (78,9 % contre 64,3 %; RR de 1,23 [IC à 95 % de 1,12 à 1,35], $P < 0,0001$).

Conformément à la séquence d'analyse statistique hiérarchique prédéterminée, les critères d'évaluation suivants ont été testés à l'aide d'une analyse globale des résultats des études OPERA-I et OPERA-II : progression confirmée de l'incapacité (PCI) pendant un minimum de 12 semaines, PCI pendant un minimum de 24 semaines et atténuation confirmée de l'incapacité (ACI) pendant un minimum de 12 semaines. L'analyse globale des données démontre que l'ocrélizumab s'accompagne d'une réduction statistiquement significative du rapport de risques instantanés (RRI) sur le plan de la PCI pendant 12 et 24 semaines (RRI respectif de 0,60 [IC à 95 % de 0,45 à 0,81] et de 0,60 [IC à 95 % de 0,43 à 0,84]). L'analyse globale démontre par ailleurs que l'ocrélizumab est associé à une augmentation statistiquement significative de la proportion de patients bénéficiant d'une ACI (RRI de 1,33 [IC à 95 % de 1,05 à 1,68]; $P = 0,0194$).

En outre, l'ocrélizumab amène une diminution statistiquement significative du taux de lésions hyperintenses nouvelles ou d'expansion récente au terme de 96 semaines, confirmée par imagerie pondérée en T2, ainsi que de nouvelles lésions hypointenses au terme de 96 semaines et de nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium, confirmée par imagerie pondérée en T1, dans chacun des essais cliniques et dans l'analyse globale des données. On ne constate aucune différence statistiquement significative entre l'ocrélizumab et l'interféron bêta 1a en ce qui concerne la variation du volume cérébral de la semaine 24 à la semaine 96 dans l'étude OPERA-II (différence moyenne [DM] de 0,112 [IC à 95 % de -0,018 à 0,241]; $P = 0,09$). L'absence de différence statistiquement significative sur ce plan a mis un terme à la séquence d'analyse statistique hiérarchique dans l'étude OPERA-II. Dans l'étude OPERA-I, la séquence d'analyse statistique hiérarchique a été interrompue avant cela; par conséquent, la différence entre l'ocrélizumab et l'interféron bêta 1a signalée par le fabricant se rapportant à la variation du volume cérébral n'est pas considérée comme étant statistiquement significative (DM de 0,168 [IC à 95 % de 0,053 à 0,283]; $P = 0,0042$).

Dans les études OPERA-I et OPERA-II, la séquence d'analyse statistique hiérarchique a été interrompue avant l'évaluation de la variation, à partir des valeurs initiales, du sommaire de l'état physique du questionnaire SF-36. Dans ces deux études, le score moyen des patients du groupe de l'interféron bêta 1a diminue par rapport aux valeurs initiales (-0,833 à -0,657), tandis que le score moyen des patients du groupe de l'ocrélizumab augmente légèrement (0,036 à 0,326). Bien que l'analyse globale des données des deux études indique une différence statistiquement significative entre les

patients traités par l'ocrelizumab et ceux traités par l'interféron bêta 1a (DM de 0,918 [IC à 95 % de 0,135 à 1,702]; $P = 0,02$), celle-ci n'est toutefois pas considérée comme étant cliniquement significative.

On n'observe aucune différence statistiquement significative entre l'ocrelizumab et l'interféron bêta 1a en ce qui concerne la variation du score Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) dans l'étude OPERA-I (DM de 0,039 [IC à 95 % de -0,039 à 0,116]; $P = 0,3261$). L'absence de différence statistiquement significative sur ce plan a mis un terme à la séquence d'analyse statistique hiérarchique dans l'étude OPERA-I. Par contre, l'on observe une différence statistiquement significative, favorable à l'ocrelizumab, dans l'étude OPERA-II (DM de 0,107 [IC à 95 % de 0,034 à 0,180]; $P = 0,0040$) et dans l'analyse globale des données (DM de 0,077 [IC à 95 % de 0,025 à 0,129]; $P = 0,004$). L'importance clinique de cette différence de score MSFC reste incertaine en raison de l'absence de différence minimale cliniquement importante validée pour ce critère d'évaluation.

Dans les deux études, OPERA-I et OPERA-II, la séquence d'analyse statistique hiérarchique s'est interrompue avant l'évaluation du critère d'absence de signes d'activité de la maladie. Dans les deux études, la proportion de patients satisfaisant ce critère à la semaine 96 est plus importante dans le groupe de l'ocrelizumab (de 43,9 % à 47,4 %) que dans le groupe de l'interféron bêta 1a (de 24,1 % à 27,1 %). Le risque relatif sur ce plan est de 1,74 (IC à 95 % de 1,39 à 2,17) dans l'étude OPERA-I et de 1,81 (IC à 95 % de 1,41 à 2,32) dans l'étude OPERA-II.

Effets néfastes

La proportion de patients traités par l'ocrelizumab qui subissent au moins un incident indésirable grave est semblable dans les études OPERA-I et OPERA-II (respectivement 6,9 % [39 événements] et 7,0 % [39 événements]). La proportion de patients traités par l'interféron bêta 1a qui subissent au moins un incident indésirable grave s'élève à 7,8 % (38 événements) dans l'étude OPERA-I et à 9,6 % (50 événements) dans l'étude OPERA-II. Les classes d'incidents indésirables graves les plus fréquemment signalées sont les infections et les infestations (1,3 % avec l'ocrelizumab et 2,9 % avec l'interféron bêta 1a), les troubles du système nerveux (1,0 % avec l'ocrelizumab et 1,3 % avec l'interféron bêta 1a), et les blessures, l'intoxication et les complications après une intervention (0,7 % avec l'ocrelizumab et 1,2 % avec l'interféron bêta 1a). Au sein des deux études, les abandons en raison d'effets indésirables sont plus nombreux dans les groupes de l'interféron bêta 1a (6,0 % et 6,4 %) que dans les groupes de l'ocrelizumab (3,2 % et 3,8 %). Onze patients traités par l'ocrelizumab (de 1,2 % à 1,5 %) ont abandonné le traitement après l'apparition d'une réaction à la perfusion; on ne relève, par contre, aucun abandon chez les patients ayant reçu les perfusions de placebo. Il n'y a, par ailleurs, aucun signalement d'événement d'anaphylaxie dans les études.

Les infections graves sont plus fréquemment observées chez les patients traités par l'interféron bêta 1a (3,8 % [34 événements]) que chez les patients traités par l'ocrelizumab (1,8 % [18 événements]). Le taux d'événements ajusté selon l'exposition au traitement en ce qui concerne les infections graves dans le groupe de l'ocrelizumab est de 0,83 pour 100 patients-année (PA) (IC à 95 % de 0,43 à 1,45) par rapport à 1,79 pour 100 PA (IC à 95 % de 1,16 à 2,64). La proportion de patients subissant au moins un incident indésirable de la classe des infections opportunistes est plus élevée avec l'ocrelizumab (7,0 %) qu'avec l'interféron bêta 1a (4,1 %). Le fabricant attribue cet écart principalement au nombre supérieur d'infections causées par le virus de l'herpès dans les groupes de l'ocrelizumab

comparativement aux groupes de l'interféron bêta 1a, plus précisément les infections buccales (2,9 % contre 2,1 %), le zona (2,1 % contre 1,0 %) et les infections dues au virus de l'herpès simplex (0,8 % contre 0,2 %). On ne signale aucun cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive chez les patients recevant l'ocrélizumab. Le taux global d'évènements pour les infections opportunistes est de 5,25 pour 100 PA (IC à 95 % de 4,14 à 6,57) dans le groupe de l'ocrélizumab et de 2,79 (IC à 95 %, de 1,98 à 3,81) dans le groupe de l'interféron bêta 1a.

Les réactions à la perfusion, incidents indésirables les plus couramment mentionnés dans les deux essais cliniques pivots, sont plus fréquentes dans les groupes de l'ocrélizumab que dans les groupes de l'interféron bêta 1a (34,3 % contre 9,7 %, selon l'analyse globale des données). Les symptômes les plus courants de ces réactions dans les groupes de l'ocrélizumab sont le prurit, l'éruption cutanée, l'irritation de la gorge et les bouffées vasomotrices. La première dose de 300 mg d'ocrélizumab est assimilée à une proportion supérieure de patients (27,5 %) subissant une réaction à la perfusion; cette proportion tombe à 4,7 % lors de la seconde perfusion de 300 mg (c.-à-d., au jour 15). Après la première dose complète de 600 mg d'ocrélizumab, 13,7 % des patients subissent au moins une réaction à la perfusion subséquente. Puis, cette proportion diminue aux troisième et quatrième doses (respectivement 9,6 % et 7,8 %).

Presque tous les incidents indésirables liés aux perfusions sont d'intensité légère ou modérée (de grade 1 ou 2 pour 93 % des incidents dans le groupe de l'ocrélizumab et pour 99 % des incidents dans le groupe de l'interféron bêta 1a). Les évènements indésirables de grade 3 associés aux perfusions sont observés chez 20 patients traités par l'ocrélizumab (2,4 %) et chez un patient (0,1 %) du groupe de l'interféron bêta 1a. On signale un incident de grade 4 (bronchospasme) survenu chez un patient traité par l'ocrélizumab lors de la première perfusion de 300 mg. Onze patients traités par l'ocrélizumab ont été retirés de l'étude à la suite d'effets indésirables liés aux perfusions (1,3 %) survenus après une perfusion de 300 mg d'ocrélizumab.

En outre, quatre patients traités par l'ocrélizumab et deux patients traités par l'interféron bêta 1a présentent des tumeurs malignes dans les essais OPERA-I et OPERA-II. Les évènements de malignité dans le groupe de l'ocrélizumab incluent deux carcinomes canauxiers invasifs du sein, un cancer du rein et un mélanome malin.

Comparaisons de traitements indirectes

L'ACMTS a procédé à l'examen et à l'évaluation critique de deux métaanalyses en réseau (MR) – l'une inédite, présentée par le fabricant, l'autre publiée réalisée par l'Institute for Clinical and Economic Review. [REDACTED]

[REDACTED]

Autres considérations

Dans leur présentation à l'ACMTS, les patients indiquent une préférence pour le calendrier posologique de l'ocrelizumab (c'est-à-dire, une fois tous les six mois) par rapport aux schémas thérapeutiques nécessitant une administration plus fréquente.

Conclusion

Deux ECR de phase III à double insu (OPERA-I et OPERA-II) établissent la supériorité de l'ocrelizumab sur l'interféron bêta 1a en ce qui concerne la réduction du TRA et du RRI de progression de l'invalidité pendant trois et six mois. Ces résultats sont considérés comme cliniquement pertinents par les autorités réglementaires et l'expert clinique consulté par l'ACMTS. L'ocrelizumab est par ailleurs également associé à une augmentation de la proportion de patients présentant une atténuation de l'invalidité et d'une augmentation de la proportion de patients ne présentant pas de signes d'activité de la maladie à 96 semaines. Les évaluations réalisées à l'aide de l'IRM suggèrent qu'une proportion plus faible de patients traités par l'ocrelizumab ont développé des lésions hyperintenses nouvelles ou d'expansion récente révélées par imagerie pondérée en T2, des nouvelles lésions hypointenses révélées par imagerie pondérée en T1, et des nouvelles lésions mises en évidence par le gadolinium à l'imagerie pondérée en T1. Deux MR suggèrent

L'expert clinique consulté par l'ACMTS indique que le profil d'événements indésirables de l'ocrelizumab est comparable à celui d'autres traitements offerts pour la SEP. La proportion de patients subissant au moins un événement indésirable grave varie de 6,9 % à 7,0 % avec l'ocrelizumab et de 7,8 % à 9,6 % avec l'interféron bêta 1a. Les infections graves sont plus fréquemment observées chez les patients traités par l'interféron bêta 1a que chez les patients traités par l'ocrelizumab. On remarque, toutefois, une incidence accrue d'infections opportunistes dans le groupe de l'ocrelizumab. Les abandons en raison d'événements indésirables sont également plus fréquents dans les groupes de l'interféron bêta 1a que dans les groupes de l'ocrelizumab. Les réactions à la perfusion sont l'événement indésirable le plus fréquemment signalé dans les deux études pivots et surviennent à une fréquence accrue dans les groupes de l'ocrelizumab. La quasi-totalité des événements indésirables liés aux perfusions sont d'intensité légère ou modérée, et la proportion de patients traités par l'ocrelizumab ayant subi des réactions à la perfusion a tendance à diminuer au cours de l'essai. Les comparaisons indirectes des traitements quant aux résultats de l'innocuité s'en tiennent aux résultats globaux, lesquels ne peuvent être utilisés pour évaluer le profil distinctif des effets indésirables de chacun des médicaments.

Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité

Critère d'évaluation (moment de l'évaluation)	Échelle	OPERA-1		OPERA-II		Résultats globaux	
		INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 411)	OCRÉLIZUMAB (N = 410)	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 418)	OCRÉLIZUMAB (N = 417)	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 829)	OCRÉLIZUMAB (N = 827)
TRA (96 semaines)	TRA (IC à 95 %)	0,292 (0,235 à 0,361)	0,156 (0,122 à 0,200)	0,290 (0,234 à 0,361)	0,155 (0,121 à 0,198)	0,291 (0,250 à 0,339)	0,156 (0,131 à 0,186)
	Rapport des taux (IC à 95 %) ^a	0,536 (0,400 à 0,719)		0,532 (0,397 à 0,714)		0,535 (0,435 à 0,659)	
	Valeur de P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
PCI pendant 12 semaines (96 semaines)	n	411	410	418	417	829	827
	PCI durant 12 semaines, n (%)	50 (12,2)	31 (7,6)	63 (15,1)	44 (10,6)	113 (13,6)	75 (9,1)
	RRI (IC à 95 %) ^b	0,57 (0,37 à 0,90)		0,63 (0,42 à 0,92)		0,60 (0,45 à 0,81)	
	Valeur de P	0,0139		0,0169		0,0006	
PCI pendant 24 semaines (96 semaines)	n	411	410	418	417	829	827
	PCI durant 24 semaines, n (%)	39 (9,5)	24 (5,9)	48 (11,5)	33 (7,9)	87 (10,5)	57 (6,9)
	RRI (IC à 95 %) ^b	0,57 (0,34 à 0,95)		0,63 (0,40 à 0,98)		0,60 (0,43 à 0,84)	
	Valeur de P	0,0278		0,0370		0,0025	
ACI pendant 12 semaines (96 semaines)	n	306	310	308	318	614	628
	ACI, n (%)	38 (12,42)	62 (20,00)	58 (18,83)	68 (21,38)	96 (15,64)	130 (20,70)
	Rapport des taux (IC à 95 %) ^c	1,61 (1,11 à 2,33)		1,14 (0,84 à 1,56)		1,33 (1,05 à 1,68)	
	Valeur de P	0,0106		0,4019		0,0194	
Score MSFC (96 semaines)	n	359	360	342	358	577	630
	Variation moyenne (ET)	0,174 (0,031)	0,213 (0,031)	0,169 (0,029)	0,276 (0,028)	0,171 (0,021)	0,248 (0,020)
	DM (IC à 95 %) ^d	0,039 (-0,039 à 0,116)		0,107 (0,034 à 0,180)		0,077 (0,025 à 0,129)	
	Valeur de P	0,3261		0,0040		0,004	
Lésions mises en évidence par le gadolinium en T1 (96 semaines)	n	377	388	375	389	752	777
	Taux (IC à 95 %)	0,286 (0,200 à 0,409)	0,016 (0,009 à 0,030)	0,416 (0,309 à 0,561)	0,021 (0,012 à 0,036)	0,356 (0,283 à 0,447)	0,020 (0,013 à 0,029)
	Rapport des taux (IC à 95 %) ^e	0,058 (0,032 à 0,104)		0,051 (0,029 à 0,089)		0,055 (0,037 à 0,082)	
	Valeur de P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,001	

Critère d'évaluation (moment de l'évaluation)	Échelle	OPERA-1		OPERA-II		Résultats globaux	
		INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 411)	OCRÉLIZUMAB (N = 410)	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 418)	OCRÉLIZUMAB (N = 417)	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 829)	OCRÉLIZUMAB (N = 827)
Lésions hyperintenses nouvelles/d'expansion récentes en T2 (96 semaines)	n	378	390	376	390		
	Taux (IC à 95 %)	1,413 (1,123 à 1,777)	0,323 (0,256 à 0,407)	1,904 (1,536 à 2,359)	0,325 (0,259 à 0,409)	1,684 (1,439 à 1,971)	0,331 (0,281 à 0,389)
	Rapport des taux (IC à 95 %) ^e	0,229 (0,174 à 0,300)		0,171 (0,130 à 0,225)		0,196 (0,162 à 0,238)	
	Valeur de P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,001	
Lésions hypointenses nouvelles en T1 (96 semaines)	n	377	388	375	389		
	Taux (IC à 95 %)	0,982 (0,780 à 1,237)	0,420 (0,337 à 0,524)	1,255 (1,003 à 1,571)	0,449 (0,359 à 0,560)	1,140 (0,971 à 1,339)	0,437 (0,374 à 0,512)
	Rapport des taux (IC à 95 %) ^e	0,428 (0,328 à 0,557)		0,357 (0,272 à 0,470)		0,384 (0,317 à 0,464)	
	Valeur de P	< 0,0001		< 0,0001		< 0,001	
Volume cérébral (de 24 à 96 semaines)	N	267	281	259	287	526	568
	Variation moyenne (%; ET)	-0,741 (0,046)	-0,572 (0,044)	-0,750 (0,051)	-0,638 (0,049)	-0,744 (0,034)	-0,604 (0,033)
	DM (IC à 95 %) ^f	0,168 (0,053 à 0,283)		0,112 (-0,018 à 0,241)		NS	
	Valeur de P	0,0042 ^g		0,0900		0,002	
Absence de signes d'activité de la maladie (96 semaines)	N	291	281	270	289	561	578
	n (%)	79 (27,1)	137 (47,4)	65 (24,1)	127 (43,9)	144 (25,7)	264 (45,7)
	Rapport des taux (IC à 95 %) ^c	1,74 (1,39 à 2,17)		1,81 (1,41 à 2,32)		NS	
	Valeur de P	< 0,0001 ^g		< 0,0001 ^g		< 0,001	
SF-36 – sommaire de l'état physique (96 semaines)	n	309	331	276	315	585	646
	Variation moyenne (ET)	-0,657 (0,475)	0,036 (0,456)	-0,833 (0,472)	0,326 (0,444)	-0,767 (0,335)	0,152 (0,319)
	DM (IC à 95 %) ^d	0,693 (-0,414 à 1,800)		1,159 (0,051 à 2,268)		0,918 (0,135 à 1,702)	
	Valeur de P	0,2193 ^g		0,0404 ^g		0,02	
SF-36 – sommaire de l'état mental (96 semaines)	Variation moyenne (ET)	1,424 (0,565)	1,592 (0,540)	0,851	1,678	NS	
	DM (IC à 95 %) ^d	0,168 (-1,199 à 1,534)		0,827 (-0,558 à 2,212)			
	Valeur de P	0,8095 ^g		0,2413 ^g			

ACI = atténuation confirmée de l'invalidité; DM = différence moyenne; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; NS = non signalé; PCI = progression confirmée de l'invalidité; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; SF-36 = questionnaire Short Form (36) Health Survey; TRA = taux de rechute annualisé.

^a Ajustement du modèle binomial négatif en fonction de la région (région des É.-U. par rapport aux autres régions), du score initial de l'échelle de mesure EDSS (< 4,0 contre ≥ 4,0) et de l'exposition des patients (variable de décalage).

- b Ajustement de la régression de Cox en fonction de la région (région des É.-U. par rapport aux autres régions) et du score initial de l'échelle de mesure EDSS (< 4,0 contre \geq 4,0).
- c Ajustement du test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel en fonction de la région (région des É.-U. par rapport aux autres régions) et du score initial de l'échelle de mesure EDSS (< 4,0 contre \geq 4,0).
- d Ajustement du modèle à effets mixtes de mesures répétées en fonction de la valeur de référence, de la région (région des É.-U. par rapport aux autres régions) et du score initial de l'échelle de mesure EDSS (< 4,0 contre \geq 4,0).
- e Ajustement du modèle binomial négatif en fonction de la région (région des É.-U. par rapport aux autres régions), du score initial de l'échelle de mesure EDSS (< 4,0 contre \geq 4,0), des lésions initiales et du nombre d'IRM (variable de décalage).
- f Ajustement du modèle à effets mixtes de mesures répétées en fonction du volume cérébral à la semaine 24, des lésions initiales mises en évidence par le gadolinium en T1 (présentes ou non), de la région (région des É.-U. par rapport aux autres régions) et du score initial de l'échelle de mesure EDSS (< 4,0 contre \geq 4,0).
- g En raison de l'échec de la séquence d'analyse statistique hiérarchique à l'échelon supérieur des résultats, il ne s'agit pas là de valeurs de *P* de confirmation.

Tableau 2 : Résumé des événements indésirables

Évènements, n (%)	OPERA-I		OPERA-II		SEP rémittente - résultats globaux	
	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 409)	OCRÉLIZUMAB (N = 408)	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 417)	OCRÉLIZUMAB (N = 417)	INTERFÉRON BÊTA 1A (N = 826)	OCRÉLIZUMAB (N = 825)
Au moins un EI	331 (80,9)	327 (80,1)	357 (85,6)	360 (86,3)	688 (83,3)	687 (83,3)
EI graves	32 (7,8)	28 (6,9)	40 (9,6)	29 (7,0)	72 (8,7)	57 (6,9)
ACEI	26 (6,4)	13 (3,2)	25 (6,0)	16 (3,8)	51 (6,2)	29 (3,5)
ACEIG	4 (1,0)	3 (0,7)	5 (1,2)	3 (0,7)	9 (1,1)	6 (0,7)
Infections graves	12 (2,9)	5 (1,2)	12 (2,9)	6 (1,4)	24 (2,9)	11 (1,3)
Infections	222 (54,3)	232 (56,9)	219 (52,5)	251 (60,2)	441 (53,4)	483 (58,5)
EI entraînant une modification posologique ou une interruption du traitement	31 (7,6)	20 (4,9)	54 (12,9)	18 (4,3)	85 (10,3)	38 (4,6)

ACEI = abandons pour cause d'évènements indésirables; ACEIG = abandons pour cause d'évènements indésirables graves; EI = effet indésirable; SEP = sclérose en plaques.

Source :: Common Technical Documents 2.7.3¹ et 2.7.4²