

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Sommaire du rapport d'examen clinique

### **Ocrélizumab (Ocrevus)**

(Hoffmann-La Roche)

Indication : Prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Mai 2018
Longueur du rapport :	10 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.

**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.

<b>Médicament</b>	Ocrélizumab (Ocrevus)
<b>Indication</b>	Prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.
<b>Demande de remboursement</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Fiole de 300 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	14 février 2018
<b>Fabricant</b>	Hoffmann-La Roche

## Sommaire

### Introduction

La sclérose en plaques (SP) est une maladie inflammatoire chronique à médiation immunitaire du système nerveux central (SNC). Elle entraîne des symptômes physiques invalidants découlant de problèmes de mobilité, de vision et de coordination, ainsi qu'un dysfonctionnement cognitif, de la fatigue et de la douleur. La qualité de vie (QdV) d'une personne atteinte de SP est considérablement altérée par des troubles de l'humeur et des obstacles liés à la vie professionnelle et sociale. La SP se décline en quatre sous-types cliniques : la SP cyclique (SPC), la SP progressive primaire (SPPP), la SP progressive secondaire (SPPS) et la SP progressive récurrente (SPPR).

Environ 85 % à 90 % des patients atteints de SP ont la forme cyclique. Elle se caractérise par des poussées bien définies, suivies d'une rémission complète ou de séquelles et d'un déficit résiduel au rétablissement, ainsi que par l'absence de progression de l'incapacité entre les poussées. On estime que de 10 % à 15 % des patients atteints de SP présentent le sous-type SPPP, qui se caractérise par une progression constante de la maladie sans poussées habituellement. La SP représente un lourd fardeau financier pour les patients, la famille et le système de soins de santé. La Société canadienne de la sclérose en plaques (Société de la SP) estime que 100 000 patients sont actuellement atteints de SP au Canada.

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant sélectivement les lymphocytes B exprimant CD20. Santé Canada en a autorisé l'utilisation dans les indications suivantes :

- Le traitement des patients adultes atteints de SPC évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie.
- La prise en charge des patients adultes atteints de SPPP au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

La dose recommandée d'ocrélizumab est de 600 mg en perfusion intraveineuse une fois tous les six mois. La monographie du produit recommande d'administrer la dose initiale de

600 mg en deux perfusions : une première de 300 mg, suivie d'une seconde de 300 mg deux semaines plus tard. L'ocrelizumab est vendu en fioles à usage unique contenant 300 mg de principe actif.

La présente demande au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS concerne l'utilisation de l'ocrelizumab dans le traitement des patients atteints de SPPP. L'ACMTS a déjà examiné l'utilisation de l'ocrelizumab dans le traitement des patients adultes atteints de SPC.

## Résultats et interprétation

### Études retenues

La revue systématique de l'ACMTS porte sur un essai contrôlé randomisé (ECR) de phase III, multinational, multicentrique, à groupes parallèles, mené en double insu et contrôlé par placebo. Les patients inscrits à l'essai ORATORIO (N = 732) ont été répartis aléatoirement (2:1) pour recevoir des perfusions intraveineuses d'ocrelizumab ou de placebo tous les six mois (en deux perfusions à 14 jours d'intervalle). L'étude évalue des résultats cliniques (p. ex. la progression de l'incapacité confirmée [PIC]), les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (p. ex. les changements aux lésions en T1 et en T2), la capacité à marcher (marche chronométrée sur 7,5 mètres [T25FW pour Timed 25-Foot Walk]) et les résultats rapportés par les patients (p. ex. le questionnaire Short Form-36 [SF-36]). Durant la période de traitement de 120 semaines, les participants à l'étude devaient se présenter à 17 consultations prévues aux fins d'évaluation ou de perfusion. De plus, des entrevues structurées téléphoniques ont été menées toutes les quatre semaines à partir de la huitième semaine pour déceler tout symptôme neurologique nouveau ou aggravé qui nécessiterait une consultation clinique imprévue.

Les patients âgés de 18 à 55 ans atteints de SPPP étaient admissibles à l'essai ORATORIO s'ils avaient un score EDSS (*Expanded Disability Status Scale* [échelle étendue d'incapacité]) compris entre 3,0 et 6,5 et un score fonctionnel pyramidal égal ou supérieur à 2,0 en raison des résultats relatifs aux membres inférieurs. Le diagnostic de SPPP a été posé conformément aux critères de McDonald révisés (2005). Moins de 10 ans devaient s'être écoulés depuis l'apparition des symptômes de SP chez les patients dont le score EDSS était inférieur ou égal à 5,0 et moins de 15 ans chez ceux dont le score EDSS était supérieur à 5,0 au moment de la sélection. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils étaient atteints d'un autre type de SP (p. ex. SPRR, SPPS ou SPPR) ou s'ils avaient l'une des affections suivantes : un trouble neurologique autre que la SPPP (incluant des antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive [LEMP]); une infection bactérienne, virale, fongique ou mycobactérienne active connue; des antécédents de pneumonie par aspiration récurrente exigeant une antibiothérapie ou de cancer.

Les principales limites de l'essai ORATORIO sont les suivantes : la variabilité des résultats de la PIC à 12 semaines (critère d'évaluation principal) et à 24 semaines (critère d'évaluation secondaire), et de la T25FW selon les méthodes et hypothèses concernant l'imputation des données manquantes; l'augmentation imprévue de la taille de l'échantillon (c.-à-d. de 630 à 732 patients); le taux de retrait important et disproportionné de l'étude (c.-à-d. 33,6 % dans le groupe traité par le placebo et 20,7 % dans le groupe traité par l'ocrelizumab); le risque de levée de l'insu en raison du profil d'événements indésirables (EI) de l'ocrelizumab (particulièrement ceux liés à l'administration du médicament à l'étude); la nécessité d'imputer une grande quantité de données pour certains paramètres

d'évaluation (p. ex., le questionnaire SF-36 et les changements des lésions). La généralisabilité des résultats peut être limitée par l'exclusion des patients âgés de plus de 55 ans et de ceux ayant un score EDSS supérieur à 6,5; par l'incertitude relative à la proportion de patients canadiens atteints de SPPP qui présenteraient des signes d'inflammation active dans le cerveau ou dans la moelle spinale; par les nombreux contacts avec des professionnels de la santé durant l'étude.

## Efficacité

Le traitement par l'ocrelizumab est associé à une réduction significative sur le plan statistique de 24 % du risque de PIC pendant au moins 12 semaines (rapport de risques instantanés : 0,76; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,59 à 0,98). Les résultats chez la population en intention de traiter (PIT) sont sensibles à la méthode d'imputation utilisée pour représenter les patients ayant connu un épisode de progression initial, mais qui ont mis fin à leur participation à l'étude avant que l'épisode soit confirmé au moins 12 semaines plus tard. Lorsque ces patients sont considérés comme des cas de PIC, les résultats sont significatifs sur le plan statistique; mais lorsque ces épisodes ne sont pas imputés, les résultats ne sont plus significatifs sur le plan statistique (rapport de risques instantanés : 0,82; IC à 95 %, 0,63 à 1,07). Les sous-groupes d'intérêt pour cet examen sont les suivants : l'âge (deux groupes dans l'essai ORATORIO, soit  $\leq 45$  ans ou  $> 45$  ans); la gravité de maladie, mesurée par le score EDSS au début de l'étude (deux groupes dans l'essai ORATORIO, soit  $\leq 5,5$  ou  $> 5,5$ ); les signes d'inflammation active, mesurés par les lésions captant le gadolinium au début de l'étude (deux groupes dans l'essai ORATORIO, soit « présence » ou « absence »). Le fabricant a mené des analyses de sous-groupes univariées et une analyse de régression à effet proportionnel multivariée pour évaluer les effets modificateurs du traitement potentiels. L'ocrelizumab est supérieur sur le plan statistique au placebo en ce qui concerne la réduction de la PIC à 12 semaines seulement dans le sous-groupe de patients âgés de moins de 45 ans au début de l'étude (rapport de risques instantanés : 0,64; IC à 95 %, 0,45 à 0,92). Comparativement au placebo, des réductions de la PIC à 12 semaines ont été observées avec l'ocrelizumab dans d'autres sous-groupes d'intérêt. Dans les analyses de sous-groupes univariées, le résultat des analyses des interactions n'est pas significatif sur le plan statistique. L'analyse multivariée montre également des effets d'interaction non significatifs sur le plan statistique. Le délai jusqu'à la PIC pendant au moins 24 semaines est presque identique à celui rapporté pour la PIC à 12 semaines. L'ocrelizumab est associé à une réduction significative sur le plan statistique de 25 % du risque de PIC pendant au moins 24 semaines comparativement au placebo (rapport de risques instantanés : 0,75; IC à 95 %, 0,59 à 0,98;  $p = 0,0365$ ). Comme pour la PIC à 12 semaines, lorsqu'ils sont analysés sans imputation, les résultats ne sont plus significatifs sur le plan statistique (rapport de risques instantanés 0,82; IC à 95 % 0,62 à 1,10). Les taux d'épisodes de PIC à 12 semaines et à 24 semaines dans les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo divergent pour la première fois dans la fenêtre des semaines 12 à 18, puis ils restent relativement stables dans les deux groupes pendant environ deux ans avant de diverger à nouveau vers la semaine 120.

En ce qui concerne les paramètres d'évaluation fondés sur l'IRM, le traitement par l'ocrelizumab est associé à une réduction plus importante des éléments suivants comparativement au placebo : le volume des lésions en T2 ( $p < 0,0001$ ), le taux de lésions hyperintenses en T2 nouvelles ou en expansion (rapport des taux ajusté : 0,081 [IC à 95 %, 0,058 à 0,111]), le taux de lésions captant le gadolinium en T1 (rapport des taux ajusté : 0,024 [IC à 95 %, 0,011 à 0,051]) et la perte du volume cérébral (différence relative : 17,475 % [IC à 95 %, 3,206 à 29,251]).

La durée de la T25FW a augmenté dans les deux groupes durant l'étude. Une différence significative sur le plan statistique entre les groupes traités par l'ocrélizumab et le placebo a été observée (réduction relative : 29,337 %; [IC à 95 %, -1,618 à 51,456];  $p = 0,0404$ ). À la semaine 120, la différence absolue de variation moyenne de la durée de la T25FW entre les groupes traités par l'ocrélizumab et le placebo est de 3,03 secondes (augmentation de 11,76 secondes dans le groupe traité par le placebo et de 8,79 secondes dans le groupe traité par l'ocrélizumab).

La variation du score initial à la semaine 120 du sommaire de l'état physique du SF36 est un paramètre d'évaluation secondaire prédéfini; il n'y a pas de différence significative sur le plan statistique entre les groupes traités par l'ocrélizumab et le placebo (différence entre les moyennes des moindres carrés [DMMC] : 0,377 [IC à 95 %, -1,048 à 1,802];  $p = 0,6034$ ). Les patients traités par l'ocrélizumab ont montré une amélioration au sommaire de l'état mental (SEM) du SF36, alors qu'on a observé une réduction de la moyenne du SÉM du SF36 chez les patients traités par le placebo (DMMC : 3,318 [IC à 95 %, 1,414 à 5,221];  $p = 0,0007$ ).

### Effets néfastes

Presque tous les patients ont subi au moins un EI durant la phase en double insu de l'essai ORATORIO (95,1 % dans le groupe ocrélizumab et 90,0 % dans le groupe placebo). Les infections et les infestations sont les catégories d'EI les plus souvent déclarées, et leur fréquence est similaire dans les groupes ocrélizumab (69,8 %) et placebo (67,8 %). Comparativement aux patients traités par le placebo, les patients traités par l'ocrélizumab ont déclaré moins de rhinopharyngites (22,6 % comparativement à 27,2 %) et davantage d'infections des voies respiratoires supérieures (10,9 % comparativement à 5,9 %).

Des événements indésirables graves (EIG) se sont produits chez 22,2 % des patients traités par le placebo et chez 20,4 % des patients traités par l'ocrélizumab. Le taux global d'EIG est de 11,67 par 100 années-patients dans le groupe placebo et de 10,24 par 100 années-patients dans le groupe ocrélizumab. La proportion de patients ayant subi une infection ou une infestation est similaire dans le groupe traité par l'ocrélizumab (6,2 %) et dans le groupe traité par le placebo (5,9 %). La proportion de patients ayant présenté un néoplasme est plus grande dans le groupe placebo (2,9 %) que dans le groupe ocrélizumab (1,6 %).

Des EI menant à l'abandon des traitements à l'étude sont survenus chez 4,1 % des patients traités par l'ocrélizumab et chez 3,3 % des patients traités par le placebo. Les cancers représentent la catégorie la plus fréquemment rapportée d'EI menant à l'abandon du traitement dans le groupe traité par l'ocrélizumab (sept patients [1,4 %] comparativement à un patient [0,4 %] dans le groupe traité par le placebo). La proportion de patients s'étant retirés de l'étude en raison d'une infection est légèrement plus faible dans le groupe traité par l'ocrélizumab que dans le groupe traité par le placebo (0,8 % par rapport à 1,3 %). Comparativement aux patients traités par le placebo, une plus grande proportion de patients traités par l'ocrélizumab a présenté au moins un EI ayant mené à une modification ou à une interruption du traitement à l'étude (5,0 % par rapport à 9,7 %).

Comparativement aux patients recevant le placebo, davantage de patients traités par l'ocrélizumab ont déclaré des réactions à la perfusion (25,5 % par rapport à 39,9 %). Les symptômes associés aux réactions à la perfusion les plus couramment déclarés dans le groupe traité par l'ocrélizumab sont le prurit, les bouffées vasomotrices, les éruptions cutanées, la pyrexie, les céphalées et l'irritation de la gorge. Presque tous les EI liés à la

perfusion sont d'intensité légère ou modérée (respectivement 98,8 % et 98,3 % des événements déclarés dans les groupes traités par l'ocrélizumab et le placebo sont de grade 1 ou 2). La proportion de patients s'étant retirés de l'étude en raison d'une réaction à la perfusion est de 0,4 % dans les groupes traités par le placebo ou l'ocrélizumab. La première dose de 300 g d'ocrélizumab est associée à la proportion la plus élevée de patients présentant un événement lié à la perfusion (27,4 %). Le pourcentage diminue à 11,5 % lors de la deuxième perfusion (c.-à-d. six mois plus tard), et diminue ensuite à  $\leq 7,0$  % aux perfusions subséquentes.

La proportion globale de patients présentant au moins une infection opportuniste potentielle est légèrement plus grande dans le groupe traité par l'ocrélizumab que dans le groupe traité par le placebo (5,3 % par rapport à 3,8 %); cependant, une fois ajusté en fonction de l'exposition, le taux global d'infections opportunistes potentielles est plus faible dans le groupe traité par l'ocrélizumab (2,33 par 100 années-patients) que dans le groupe traité par le placebo (3,03 par 100 années-patients). Tous les événements sont d'intensité légère à modérée, à l'exception d'un cas d'EIG dans le groupe traité par l'ocrélizumab (sepsie neutropénique ayant requis une hospitalisation). Le fabricant a indiqué que la majorité des infections opportunistes potentielles sont associées au virus de l'herpès et que l'herpès buccal a été plus souvent déclaré dans le groupe traité par l'ocrélizumab que dans le groupe traité par le placebo (2,3 % par rapport à 0,4 %). Le fabricant a mené un examen médical détaillé de ces événements et a déclaré qu'aucun n'est considéré comme un cas d'infection opportuniste.

Une plus grande proportion de patients traités par l'ocrélizumab a déclaré des tumeurs malignes (11 patients [2,3 %]; 13 événements) comparativement aux patients traités par le placebo (2 patients [0,8 %]; 2 événements). Le taux de tumeurs malignes est de 0,92 par 100 années-patients (IC à 95 %, 0,49 à 1,57) dans le groupe traité par l'ocrélizumab et de 0,30 par 100 années-patients (IC à 95 %, 0,04 à 1,10) dans le groupe traité par le placebo. Les tumeurs malignes les plus couramment déclarées sont le cancer du sein chez les femmes (quatre patientes traitées par l'ocrélizumab et aucune patiente traitée par le placebo) et le carcinome basocellulaire (trois patients traités par l'ocrélizumab et un patient traité par le placebo).

### Place du médicament dans le traitement<sup>1</sup>

Avant que l'ocrélizumab soit d'usage autorisé, il n'y avait pas de traitement modificateur de l'évolution de la maladie autorisé dans la prise en charge de la SPPP; par conséquent, il y a un besoin à combler chez ces patients. Le groupe de patients en a fait état dans les commentaires fournis dans le cadre de cette demande, où ils ont exprimé le désespoir ressenti du fait de vivre avec une maladie progressivement invalidante pour laquelle il n'existe aucun traitement. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS est d'avis que l'ocrélizumab pourrait répondre à certains besoins de ces patients.

L'ocrélizumab sera surtout efficace chez les jeunes patients atteints de SPPP avant que l'invalidité s'installe, et, idéalement, chez ceux qui montrent une certaine activité inflammatoire. (Il reste à savoir si ces patients correspondent réellement à la catégorie SPPP ou si leur maladie est plutôt considérée comme étant « active et avec progression », ce qu'il faut confirmer par un examen clinique et radiologique.) Dans ce cas, il y aurait lieu d'effectuer des IRM pour identifier les patients ayant une inflammation active et surveiller l'inflammation.

<sup>1</sup>Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de cette revue.

Il est probable que de nombreux patients plus âgés gravement invalides (EDSS > 6,5) et que des patients atteints de SPPP depuis longtemps voudront être traités par l'ocrelizumab dans l'espoir de limiter ou d'arrêter la progression de leur maladie. Cependant, l'essai ORATORIO ne fournit pas de données probantes suffisantes pour appuyer l'efficacité de l'ocrelizumab chez ces patients.

Les patients ayant des antécédents familiaux importants de cancer ou les patients âgés pourraient ne pas être de bons candidats au traitement par l'ocrelizumab en raison du risque potentiellement accru de cancer. Une discussion éclairée serait nécessaire entre le patient et le médecin prescripteur.

### Conclusion

Un ECR de phase III mené en double insu (ORATORIO) démontre que l'ocrelizumab réduit davantage le risque de progression de l'incapacité à trois mois et à six mois que le placebo. Même si les résultats sont sensibles au choix de la méthode analytique, l'effet observé est considéré comme étant pertinent sur le plan clinique par les autorités réglementaires et l'expert clinique consulté par l'ACMTS. De plus, malgré les limites des analyses de sous-groupes de l'essai ORATORIO, l'effet de l'ocrelizumab, comparativement à celui du placebo, pourrait être plus important chez les patients jeunes (c.-à-d. âgés de moins de 45 ans) et chez les patients présentant une inflammation active, fondée sur la présence de lésions captant le gadolinium (comme le reflète l'indication autorisée par Santé Canada, qui se limite aux patients atteints de la maladie au stade précoce et qui présentent des signes d'inflammation active). Le traitement par l'ocrelizumab est associé à un allongement statistiquement moindre de la durée de la T25FW comparativement au placebo. La différence absolue entre les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo est minime (différence moyenne d'environ trois secondes); cependant, l'expert clinique consulté par l'ACMTS est d'avis que les résultats pourraient être significatifs pour certains patients atteints de SPPP. On ne sait pas quels sont les effets de l'ocrelizumab sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et d'autres résultats rapportés par les patients.

La proportion de patients présentant des EI graves ou menant à l'abandon des traitements à l'étude est généralement similaire entre les groupes traités par l'ocrelizumab et le placebo. Les réactions à la perfusion sont les EI les plus couramment déclarés dans l'essai ORATORIO et elles se sont plus fréquentes dans le groupe traité par l'ocrelizumab. De façon similaire aux études portant sur l'ocrelizumab dans le traitement de la SPC, presque tous les EI liés à la perfusion observés chez les patients sont de gravité légère à modérée, et la proportion de patients traités par l'ocrelizumab présentant des réactions à la perfusion tend à diminuer au cours de l'essai. Une plus grande proportion de tumeurs malignes a été déclarée chez les patients traités par l'ocrelizumab que chez les patients traités par le placebo. Dans l'ensemble, l'expert clinique consulté par l'ACMTS a indiqué que le profil d'événements indésirables de l'ocrelizumab correspond à celui des autres traitements de la SP disponibles et que les patients atteints de SPPP sont généralement prêts à accepter les risques du traitement pour obtenir les bienfaits potentiels liés au ralentissement de la progression de l'incapacité. L'innocuité à long terme de l'ocrelizumab est évaluée de manière plus approfondie dans une phase d'extension ouverte de l'essai ORATORIO et dans une étude d'innocuité postcommercialisation additionnelle prévue.

## Tableau 1 : Résumé des résultats sur l'efficacité

Critères d'évaluation	Paramètres	Placébo (n = 244)	Ocrélizumab (n = 488)
Délai de PIC pendant au moins 12 semaines	n	244	487
	Patients présentant des évènements	0,340	0,302
	RRI (IC à 95 %)	0,76 (0,59 à 0,98)	
	Valeur de p	0,0321	
Délai de PIC pendant au moins 24 semaines	n	244	487
	Patients présentant des évènements	0,327	0,283
	RRI (IC à 95 %)	0,75 (0,58 à 0,98)	
	Valeur de p	0,0365	
Variation du temps de marche chronométrée sur 7,5 mètres	n	174	397
	Moyenne géométrique ajustée (% variation)	55,097	38,933
	Réduction relative en pourcentage (IC à 95 %)	29,337 (-1,618 à 51,456)	
	Valeur de p	0,0404	
Volume des lésions en T2	n	183	400
	Moyenne géométrique ajustée (% variation)	7,426	-3,366
	Réduction relative en pourcentage (IC à 95 %)	NR	
	Valeur de p	0,0001	
Variation en pourcentage du volume cérébral entre les semaines 24 et 120	n	150	325
	Moyenne ajustée (% variation)	-1,093	-0,902
	Réduction relative en pourcentage (IC à 95 %)	17,475 (3,206 à 29,251)	
	Valeur de p	0,0206	
Variation du score initial du SÉP du SF-36	n	128	292
	MMC (ET)	-1,108	-0,731
	DMMC (IC à 95 %)	0,377 (-1,048 à 1,802)	
	Valeur de p	0,6034	
Variation du score initial du SÉM du SF-36	n	128	292
	MMC (ET)	-1,673 (0,874)	1,645 (0,629)
	DMMC (IC à 95 %)	3,318 (1,414 à 5,221)	
	Valeur de p	0,0007 <sup>a</sup>	
Variation du score initial du MSFC	n	170	383
	MMC (ET)	-0,211 (0,058)	-0,125 (0,041)
	DMMC (IC à 95 %)	0,086 (-0,051 à 0,222)	
	Valeur de p	0,2169 <sup>a</sup>	
Variation du score initial de l'ÉRFM	n	NR	NR
	MMC (ET)	2,994 (1,189)	-0,462 (0,857)
	DMMC (IC à 95 %)	-3,456 (-6,048 à -0,863)	
	Valeur de p	0,0091 <sup>a</sup>	

DMMC = différence entre les moyennes des moindres carrés; ÉRFM = échelle des répercussions de la fatigue modifiée; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; MMC = moyenne des moindres carrés; MSFC = Multiple Sclerosis Functional Composite; NR = non rapporté; PIC = progression de l'incapacité confirmée; RRI = rapport de risques instantanés; SÉM du SF-36 = sommaire de l'état mental du questionnaire Short Form 36; SÉP du SF-36 = sommaire de l'état physique du questionnaire Short Form 36.

Source : Rapport d'étude clinique pour ORATORIO<sup>1</sup>.

<sup>a</sup>Ces analyses ne font pas partie de la hiérarchie des tests statistiques et n'ont pas de valeur de confirmation.

Tableau 2 : Résumé des événements indésirables

Évènements indésirables, n (%)	Placébo (N = 239)	Ocrélizumab (N = 486)
Au moins un évènement indésirable	215 (90,0)	462 (95,1)
Décès	1 (0,4)	4 (0,8)
Évènement indésirable grave	53 (22,2)	99 (20,4)
Retrait en raison d'un évènement indésirable	8 (3,3)	20 (4,1)
Évènement indésirable menant à une modification de la dose ou à une interruption du traitement	12 (5,0)	47 (9,7)
Tumeurs malignes	2 (0,8)	11 (2,3)
Infections	167 (69,9)	347 (71,4)
Infections graves	21 (8,8)	37 (7,6)

n = nombre de patients présentant un évènement; N = nombre de patients inclus dans l'analyse.

Source : Document technique courant 2.7.3<sup>2</sup>