

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg d'ocrelizumab dans 10 mL à une concentration de 30 mg/mL. La concentration finale du produit après dilution est d'environ 1,2 mg/mL.

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à marron pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 5.1).

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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves.

Prémédication pour les réactions associées à la perfusion

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées avant chaque perfusion d'ocrelizumab afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (voir rubrique 4.4 pour les mesures additionnelles permettant de réduire les RAP) :

- 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse (ou un équivalent) environ 30 minutes avant chaque perfusion ;
- antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion ;

De plus, une prémédication par un antipyrétique (par exemple, paracétamol) peut également être envisagée environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion.

Posologie

Dose initiale

La dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions intraveineuses séparées ; une première perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg (voir Tableau 1).

Doses suivantes

Les doses suivantes d'ocrelizumab sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois (voir Tableau 1). La première des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la première perfusion de la dose initiale.

Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab.

Ajustements de la perfusion en cas de RAP

RAP engageant le pronostic vital

En cas de signes d'une RAP engageant le pronostic vital ou d'une RAP invalidante au cours d'une perfusion, telle qu'une réaction d'hypersensibilité aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. La perfusion doit être définitivement arrêtée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

RAP sévères

Si un patient présente une RAP sévère (telle que dyspnée) ou un ensemble de symptômes comprenant bouffées vasomotrices, fièvre et douleur pharyngée, la perfusion doit être immédiatement interrompue, et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. La perfusion ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes. La vitesse de perfusion initiale à la reprise du traitement doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion au moment de l'apparition de la réaction. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

RAP légères à modérées

Si un patient présente une RAP légère à modérée (par exemple céphalées), la vitesse de perfusion doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion lors de l'apparition de l'événement. Cette vitesse de perfusion réduite doit être maintenue pendant au moins 30 minutes. Si elle est tolérée, la vitesse de perfusion peut alors être augmentée conformément à la vitesse de perfusion initiale du patient. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

Modifications de la dose au cours du traitement

Les exemples ci-dessus d'interruption et de ralentissement de perfusion (pour les RAP légères à modérées et les RAP sévères) conduisent à un changement de la vitesse de perfusion et à une augmentation de la durée totale de perfusion, mais la dose totale n'est pas modifiée. Aucune réduction de dose n'est recommandée.

Doses retardées ou oubliées

Si une perfusion est oubliée, elle doit être administrée dès que possible ; ne pas attendre la dose planifiée suivante. L'intervalle de traitement de 6 mois (avec un minimum de 5 mois) doit être maintenu entre les doses (voir Tableau 1).

Populations particulières

Adultes de plus de 55 ans et sujets âgés

Sur la base des données limitées disponibles (voir rubrique 5.1 et rubrique 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 55 ans. Les patients ayant participé aux études cliniques continuent de recevoir 600 mg d'ocrelizumab tous les six mois à partir de 55 ans.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Ocrelizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire par dégradation en peptides et en acides aminés), et un ajustement de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Ocrelizumab est un anticorps monoclonal qui est éliminé par catabolisme (plutôt que par métabolisme hépatique), et un ajustement de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Après dilution, le traitement est administré par perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Les perfusions ne doivent pas être administrées en injection rapide ou en bolus.

Si les patients n'ont pas présenté de réaction associée à la perfusion (RAP) grave lors d'une précédente perfusion d'ocrelizumab, une perfusion plus rapide (2 heures) peut être réalisée pour les doses suivantes (Tableau 1, Option 2).

Tableau 1 : Dose et schéma d'administration

		Quantité d'ocrelizumab à administrer	Instructions relatives à la perfusion
Dose initiale (600 mg) répartie en 2 perfusions	Perfusion 1	300 mg dans 250 mL	• Débuter la perfusion à une vitesse de 30 mL/heure pendant 30 minutes • La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 30 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 180 mL/heure • Chaque perfusion doit être administrée sur environ 2,5 heures
	Perfusion 2 (2 semaines plus tard)	300 mg dans 250 mL	
Doses suivantes (600 mg) perfusion unique une fois tous les 6 mois	Option 1 Perfusion d'une durée d'environ 3,5 heures	600 mg dans 500 mL	• Débuter la perfusion à une vitesse de 40 mL/heure pendant 30 minutes • La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 40 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 200 mL/heure • Chaque perfusion doit être administrée sur environ 3,5 heures
	OU		
	Option 2 Perfusion d'une durée d'environ 2 heures	600 mg dans 500 mL	• Débuter la perfusion à une vitesse de 100 mL/heure pendant les 15 premières minutes • Augmenter la vitesse de perfusion à 200 mL/heure pendant les 15 minutes suivantes

		Quantité d'ocrelizumab à administrer	Instructions relatives à la perfusion
			• Augmenter la vitesse de perfusion à 250 mL/heure pendant les 30 minutes suivantes • Augmenter la vitesse de perfusion à 300 mL/heure pendant les 60 minutes restantes • Chaque perfusion doit être administrée sur environ 2 heures

Les solutions pour perfusion intraveineuse sont préparées par dilution de la solution à diluer dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) en solution pour perfusion, jusqu'à une concentration finale d'ocrelizumab d'environ 1,2 mg/mL.

Pour des instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Infection active en cours (voir rubrique 4.4).
- Patients présentant un déficit immunitaire sévère (voir rubrique 4.4).
- Affections malignes évolutives connues (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Ocrelizumab est associé à des RAP, qui peuvent être dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques.

Les symptômes de RAP peuvent survenir lors de n'importe quelle perfusion d'ocrelizumab, mais ils ont été plus fréquemment rapportés au cours de la première perfusion. Les RAP peuvent survenir dans les 24 heures suivant la perfusion (voir rubrique 4.8). Ces réactions peuvent correspondre à un prurit, un rash, une urticaire, un érythème, une irritation de la gorge, une douleur oro-pharyngée, une dyspnée, un œdème pharyngé ou laryngé, des bouffées vasomotrices, une hypotension, de la fièvre, une fatigue, des céphalées, des étourdissements, des nausées, une tachycardie et une anaphylaxie.

Avant la perfusion

Gestion des réactions sévères

Des ressources appropriées doivent être disponibles pour la prise en charge des réactions sévères telles que des RAP graves, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques.

Hypotension

L'hypotension, en tant que symptôme de RAP, peut survenir au cours des perfusions. Par conséquent, une interruption des traitements antihypertenseurs doit être envisagée 12 heures avant et pendant chaque perfusion. Les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (classe III & IV de la classification New York Heart Association) n'ont pas été étudiés.

Prémédication

Les patients doivent recevoir une prémédication afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (voir rubrique 4.2).

Pendant la perfusion

Les mesures ci-dessous doivent être prises en cas de symptômes pulmonaires sévères, tels que bronchospasme ou exacerbation de l'asthme :

- la perfusion doit être immédiatement et définitivement arrêtée ;
- un traitement symptomatique doit être administré ;
- le patient doit être surveillé jusqu'à la résolution des symptômes pulmonaires car l'amélioration initiale des symptômes cliniques peut être suivie d'une détérioration.

L'hypersensibilité peut être difficile à distinguer d'une RAP sur le plan symptomatique. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité au cours d'une perfusion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et de façon définitive (voir ci-dessous « Réactions d'hypersensibilité »).

Après la perfusion

Les patients doivent rester en observation pendant au moins une heure après la fin de la perfusion afin de détecter tout symptôme de RAP.

Les médecins doivent prévenir leurs patients que des RAP peuvent survenir dans les 24 heures suivant la perfusion.

Pour les recommandations concernant les ajustements de dose en cas de RAP, voir rubrique 4.2.

Réactions d'hypersensibilité

Une réaction d'hypersensibilité peut également se produire (réaction allergique aiguë au médicament). Les réactions d'hypersensibilité aiguës de type 1 (médiées par les IgE) peuvent ne pas pouvoir être distinguées cliniquement des symptômes des RAP.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de n'importe quelle perfusion, même si elle ne se produit généralement pas pendant la première perfusion. Lors des perfusions suivantes, des symptômes plus sévères que ceux observés précédemment, ou l'apparition de nouveaux symptômes sévères, doivent rapidement faire envisager une réaction d'hypersensibilité potentielle. Les patients avec une hypersensibilité à ocrelizumab connue et médiée par les IgE ne doivent pas être traités (voir rubrique 4.3).

Infection

L'administration d'ocrelizumab doit être reportée chez les patients présentant une infection active jusqu'à la résolution de l'infection.

Avant traitement, il est recommandé de vérifier le statut immunitaire du patient car les patients présentant un déficit immunitaire sévère (par exemple, une lymphopénie, une neutropénie, une hypogammaglobulinémie) ne doivent pas être traités (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Globalement, la proportion de patients ayant présenté une infection grave était similaire à celle des comparateurs (voir rubrique 4.8). La fréquence des infections de grade 4 (engageant le pronostic vital) et de grade 5 (fatales) était faible dans tous les groupes de traitement, mais dans la SEP-PP elle était plus élevée avec ocrelizumab en comparaison au placebo pour les infections engageant le pronostic vital (1,6 % vs 0,4 %) et les infections fatales (0,6 % vs 0 %). Toutes les infections engageant le pronostic vital ont été résolues sans arrêter le traitement par ocrelizumab.

Dans la SEP-PP, les patients ayant des troubles de déglutition ont un risque plus élevé de pneumonie d'inhalation. Un traitement par ocrelizumab peut augmenter davantage le risque de pneumonie sévère chez ces patients. Les médecins doivent prendre rapidement toutes les mesures pour les patients présentant une pneumonie.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des infections par le virus de John Cunningham (JCV) débouchant sur une LEMP ont été observées très rarement chez des patients traités par des anticorps anti-CD20, dont ocrelizumab, et principalement associé à des facteurs de risque (population de patients, avec par exemple : lymphopénie, âge avancé, polymédication avec immunosuppresseurs).

Les médecins doivent être vigilants afin de détecter les signes et symptômes précoces de LEMP, qui peuvent inclure toute nouvelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques, car ils peuvent être similaires à ceux de la SEP.

En cas de suspicion d'une LEMP, le traitement par ocrelizumab doit être interrompu. Une évaluation, incluant une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), de préférence avec produit de contraste (comparée à l'IRM d'avant traitement), un test de confirmation recherchant l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) du JCV dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des évaluations neurologiques répétées doivent être envisagés. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement doit être définitivement arrêté.

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), débouchant dans certains cas sur une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, a été rapportée chez des patients traités par des anticorps anti-CD20.

Un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement conformément aux recommandations locales. Les patients avec un VHB actif (c'est-à-dire une infection active confirmée par des résultats positifs aux tests recherchant l'Ag HBs et l'anticorps anti-HB) ne doivent pas être traités par ocrelizumab (voir rubrique 4.3). Les patients avec une sérologie positive (c'est-à-dire négatifs pour l'Ag HBs et positifs pour l'anticorps anti-HBc (Ac HBc +), porteurs du VHB (positifs pour l'antigène de surface, Ag HBs +) doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant le début du traitement et ils doivent être surveillés et pris en charge selon les recommandations médicales locales afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

Neutropénie tardive

Des cas de neutropénies tardives ont été rapportés au moins 4 semaines après la dernière perfusion d'ocrelizumab (voir rubrique 4.8). Bien que certains cas étaient de grade 3 ou 4, la majorité des cas étaient de grade 1 ou 2. Il est recommandé de mesurer les neutrophiles sanguins chez les patients ayant des signes et symptômes d'infection.

Cancers

Un nombre plus élevé de cancers (dont des cancers du sein) a été observé dans les études cliniques chez des patients traités par ocrelizumab en comparaison aux groupes contrôles. L'incidence était dans la limite attendue pour une population SEP. Les patients avec un cancer évolutif connu ne doivent pas être traités par ocrelizumab (voir rubrique 4.3). Le bénéfice risque doit être considéré individuellement chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancers et chez les patients sous surveillance étroite pour détecter une éventuelle récurrence d'un cancer. Les patientes doivent subir des examens standards de dépistage du cancer du sein conformément aux recommandations locales.

Pendant la période contrôlée des études cliniques, l'incidence des cancers cutanés non mélanome était faible et il n'y avait pas de différence entre les groupes de traitement. Une incidence plus élevée a été observée entre la 3^{ème} et la 4^{ème} année de traitement en raison de la survenue de carcinomes basocellulaires, ce qui n'a pas été observé les années suivantes. L'incidence était dans la limite attendue pour une population SEP.

Traitement des patients présentant un déficit immunitaire sévère

Les patients présentant un déficit immunitaire sévère ne doivent pas être traités avant résolution du déficit immunitaire (voir rubrique 4.3).

Dans d'autres maladies auto-immunes, l'utilisation concomitante d'ocrelizumab et d'immunosuppresseurs (par exemple, corticoïdes au long cours, médicaments de fond antirhumatismaux [disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs] non biologiques et biologiques, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, azathioprine) a entraîné une augmentation des infections graves, y compris des infections opportunistes. Ces infections comprenaient, mais sans s'y limiter : pneumonie atypique et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie varicelleuse, tuberculose, histoplasmoses. Dans de rares cas, certaines de ces infections ont été fatales. Une analyse exploratoire a mis en évidence les facteurs de risque d'infections graves suivants : utilisation de doses d'ocrelizumab plus fortes que les doses recommandées dans la SEP, présence d'autres comorbidités, utilisation au long cours d'immunosuppresseurs/corticoïdes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps qu'ocrelizumab, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées. Les connaissances sur le lien entre l'utilisation concomitante de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées et l'augmentation du risque d'infection en pratique clinique sont limitées. Dans les études pivots d'ocrelizumab dans la SEP, l'administration de corticoïdes pour le traitement des poussées n'était pas associée à une augmentation du risque d'infection grave.

Lors de l'instauration d'ocrelizumab après un traitement immunosuppresseur ou l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après ocrelizumab, le potentiel chevauchement des effets pharmacodynamiques doit être pris en considération (voir rubrique 5.1). Il convient de faire preuve de prudence lors de la prescription d'ocrelizumab en prenant en considération la pharmacodynamie des autres traitements de fond de la SEP.

Vaccins

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués, après un traitement n'a pas été étudiée et la vaccination par des vaccins vivants atténués ou vivants n'est pas recommandée au cours du traitement et jusqu'à la repopulation en lymphocytes B. Dans les études cliniques, le délai médian de repopulation en lymphocytes B a été de 72 semaines (voir rubrique 5.1).

Dans une étude randomisée en ouvert, les patients atteints de SEP-R ont présenté une réponse humorale, bien que réduite, au vaccin antitétanique, au vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23) avec ou sans une vaccination de rappel, au néoantigène « hémocyanine de patelle » et au vaccin contre la grippe saisonnière (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Il est recommandé de vacciner les patients traités par ocrelizumab contre la grippe saisonnière avec des vaccins inactivés.

Les médecins doivent vérifier le statut vaccinal des patients pour lesquels un traitement par ocrelizumab est envisagé. Si un vaccin est requis pour un patient, il devra être réalisé au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement.

Exposition in utero à ocrelizumab et vaccination des nouveau-nés et nourrissons par des vaccins vivants ou vivants atténués

En raison de la déplétion potentielle en lymphocytes B chez les enfants dont la mère a été exposée à ocrelizumab durant la grossesse, il est recommandé que toute vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués soit retardée jusqu'à ce que le taux de lymphocytes B soit revenu à la normale. Par conséquent, il est recommandé de mesurer le taux de lymphocytes B CD19+ chez les nouveau-nés et nourrissons avant leur vaccination.

Il est recommandé que toutes les vaccinations, en dehors des vaccins vivants ou vivants atténués, suivent le calendrier vaccinal local. Une mesure des titres d'anticorps induits par le vaccin doit être envisagée afin de vérifier si les individus ont présenté une réponse immunitaire protectrice, car l'efficacité de la vaccination peut être diminuée.

La sécurité et le délai de vaccination doivent être discutés avec le médecin du nourrisson (voir rubrique 4.6).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée, car aucune interaction n'est attendue par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou transporteurs.

Vaccins

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après un traitement par ocrelizumab n'a pas été étudiée.

Des données sont disponibles sur les effets du vaccin antitétanique, du vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23), du néoantigène « hémocyanine de patelle » et du vaccin contre la grippe saisonnière chez les patients traités par ocrelizumab (voir rubrique 4.4 et 5.1).

Après un traitement de 2 ans, les proportions de patients avec des titres d'anticorps positifs contre *S. pneumoniae*, les oreillons, la rubéole et la varicelle, étaient généralement similaires aux proportions à l'inclusion.

Immunosuppresseurs

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres traitements immunosuppresseurs en même temps qu'ocrelizumab, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par ocrelizumab et durant les 12 mois qui suivent la dernière perfusion d'ocrelizumab.

Grossesse

Il existe une quantité limitée de données concernant l'utilisation d'ocrelizumab chez la femme enceinte. Ocrelizumab est une immunoglobuline G (IgG). L'IgG est connue pour traverser la barrière placentaire. Le report de la vaccination par vaccins vivants ou vivants atténués doit être envisagé chez les nouveau-nés et nourrissons nés de mères ayant été exposées à ocrelizumab *lors de la grossesse*. Aucune donnée sur le taux de lymphocytes B n'a été collectée chez les nouveau-nés et les nourrissons exposés à ocrelizumab et la durée potentielle d'une déplétion en lymphocytes B chez les nouveau-nés et les nourrissons n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphopénie ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 pendant la grossesse.

Les études chez l'animal (toxicité embryo-fœtale) n'indiquent pas d'effets tératogènes. Cependant, une déplétion en lymphocytes B *in utero* a été détectée. Une toxicité sur la reproduction a été observée dans les études de développement pré- et post-natal (voir rubrique 5.3).

Ocrelizumab doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si ocrelizumab/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'ocrelizumab dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né et nourrisson ne peut être exclu. Il est conseillé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ocrelizumab.

Fertilité

Les données précliniques issues des études de fertilité chez le singe *Cynomolgus* mâle et femelle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ocrevus n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) les plus importants et les plus fréquemment rapportés ont été les RAP (34,3 % ; 40,1 % dans la SEP-R et la SEP-PP respectivement) et les infections (58,5 % ; 72,2 % dans la SEP-R et la SEP-PP respectivement) (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques et issus des notifications spontanées sont listés ci-dessous dans le Tableau 2. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégories de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq$

1/10), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 2 : Effets indésirables

(MedDRA) Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie	Neutropénie tardive ²
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux, catarrhe	
Investigations	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions associées à la perfusion ¹		

¹ Voir Descriptions des effets indésirables sélectionnés.

² Observé après commercialisation – la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions associées à la perfusion

Dans les études de la SEP-R et de la SEP-PP, les symptômes associés à des RAP ont inclus, mais sans s'y limiter : prurit, rash, urticaire, érythème, bouffées vasomotrices, hypotension, fièvre, fatigue, céphalées, étourdissements, irritation de la gorge, douleur oro-pharyngée, dyspnée, œdème pharyngé ou laryngé, nausées, tachycardie. Dans les études contrôlées, il n'y a eu aucune RAP fatale. De plus, les symptômes des RAP après commercialisation comprenaient l'anaphylaxie.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* un comparateur actif (SEP-R), les RAP ont été l'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe de traitement par ocrelizumab avec une incidence globale de 34,3 % en comparaison à une incidence de 9,9 % dans le groupe de traitement par l'interféron bêta-1a (perfusion de placebo). L'incidence des RAP a été plus élevée pendant la perfusion 1 de la dose 1 (27,5 %) et a diminué avec le temps à $< 10\%$ à la dose 4. La majorité des RAP dans les deux groupes

de traitement a été légère à modérée. 21,7 % et 10,1 % des patients traités par ocrelizumab ont présenté des RAP respectivement légères et modérées, 2,4 % ont présenté des RAP sévères et 0,1 % ont présenté des RAP engageant le pronostic vital.

Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo (SEP-PP), les RAP ont été l'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe de traitement par ocrelizumab avec une incidence globale de 40,1 % en comparaison à une incidence de 25,5 % dans le groupe placebo. L'incidence des RAP a été plus élevée pendant la perfusion 1 de la dose 1 (27,4 %) et a diminué avec les doses suivantes à < 10 % à la dose 4. Dans chaque groupe, la proportion de patients ayant présenté des RAP était plus grande lors de la première perfusion de chaque dose que lors de la deuxième perfusion de cette dose. La majorité des RAP a été légère à modérée. 26,7 % et 11,9 % des patients traités par ocrelizumab ont présenté des RAP respectivement légères et modérées, 1,4 % ont présenté des RAP sévères. Il n'y a eu aucune RAP engageant le pronostic vital. Voir rubrique 4.4.

Perfusion plus rapide alternative pour les doses suivantes

Dans une étude (MA30143 Sous-étude perfusion plus rapide) conçue pour décrire le profil de sécurité de perfusions plus rapides (2 heures) d'ocrelizumab chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente ; l'incidence, l'intensité, et le type de symptômes des RAP étaient conformes à ceux des perfusions administrées sur 3,5 heures (voir rubrique 5.1). Le nombre global d'interventions nécessaires était faible dans les deux groupes de perfusion ; cependant, plus d'interventions (ralentissements ou interruptions temporaires) ont été nécessaires pour prendre en charge les RAP dans le groupe de perfusion plus rapide (2 heures) en comparaison au groupe de perfusion de 3,5 heures (8,7% vs 4,8%, respectivement).

Infection

Dans les études contrôlées *versus* un comparateur actif dans la SEP-R, des infections sont survenues chez 58,5 % des patients ayant reçu ocrelizumab *versus* 52,5 % des patients ayant reçu l'interféron bêta-1a. Des infections graves sont survenues chez 1,3 % des patients ayant reçu ocrelizumab *versus* 2,9 % des patients recevant l'interféron bêta-1a. Dans l'étude contrôlée *versus* placebo dans la SEP-PP, des infections sont survenues chez 72,2 % des patients ayant reçu ocrelizumab *versus* 69,9 % des patients ayant reçu le placebo. Des infections graves sont survenues chez 6,2 % des patients ayant reçu ocrelizumab *versus* 6,7 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les patients sont passés à ocrelizumab pendant la phase ouverte dans les études SEP-R et SEP-PP. Dans la SEP-R, une augmentation du taux d'infections graves a été observée entre la 2^{ème} et la 3^{ème} année de traitement, mais pas les années suivantes. Aucune augmentation du taux d'infections graves n'a été observée dans la SEP-PP.

Infections des voies respiratoires

La proportion d'infections des voies respiratoires a été plus élevée chez les patients traités par ocrelizumab *versus* l'interféron bêta-1a et *versus* le placebo.

Dans les études cliniques dans la SEP-R, 39,9 % des patients traités par ocrelizumab et 33,2 % des patients traités par l'interféron bêta-1a ont présenté une infection des voies respiratoires supérieures et 7,5 % des patients traités par ocrelizumab et 5,2 % des patients traités par l'interféron bêta-1a ont présenté une infection des voies respiratoires inférieures.

Dans l'étude clinique dans la SEP-PP, 48,8 % des patients traités par ocrelizumab et 42,7 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une infection des voies respiratoires supérieures, et 9,9 % des patients traités par ocrelizumab et 9,2 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une infection des voies respiratoires inférieures.

Les infections des voies respiratoires rapportées chez les patients traités par ocrelizumab ont essentiellement été légères à modérées (80-90 %).

Herpès

Dans les études cliniques contrôlées *versus* un comparateur actif (SEP-R), les infections herpétiques ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ocrelizumab que chez les patients traités par interféron-bêta-1a, dont zona (2,1 % *versus* 1,0 %), herpès simplex (0,7 % *versus* 0,1 %), herpès buccal (3,0 % *versus* 2,2 %), herpès génital (0,1 % *versus* 0 %) et infection par le virus de l'herpès (0,1 % *versus* 0 %). Toutes les infections ont été légères à modérées, à l'exception d'un évènement de grade 3, et les patients ont guéri avec un traitement standard.

Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo (SEP-PP), une proportion plus importante de patients avec un herpès buccal (2,7 % *versus* 0,8 %) a été observée dans le bras traité par ocrelizumab.

Anomalies biologiques

Immunoglobulines

Le traitement par ocrelizumab a entraîné une diminution des immunoglobulines totales au cours de la période contrôlée des études, principalement due à une réduction des IgM. Les données des études cliniques ont montré une relation entre la réduction des taux des IgG (et dans une moindre mesure pour les IgM ou les IgA) et les infections graves.

Lymphocytes

Dans la SEP-R, une diminution des lymphocytes < LIN a été observée chez 20,7 % des patients traités par ocrelizumab *versus* 32,6 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans la SEP-PP, une diminution des lymphocytes < LIN a été observée chez 26,3 % des patients traités par ocrelizumab *versus* 11,7 % des patients traités par placebo.

La majorité de ces diminutions observées chez les patients traités par ocrelizumab étaient de sévérité de grade 1 (entre < LIN et 800 cellules/mm³) et de grade 2 (entre 500 et 800 cellules/mm³). Environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab a présenté une lymphopénie de grade 3 (entre 200 et 500 cellules/mm³). Aucun de ces patients n'a présenté une lymphopénie de grade 4 (< 200 cellules/mm³).

Chez les patients traités par ocrelizumab, une augmentation du taux d'infections graves a été observée durant des périodes de diminution confirmée du nombre total de lymphocytes. Le nombre d'infections graves était trop faible pour établir une conclusion définitive.

Neutrophiles

Au cours de la période de traitement contrôlée *versus* un comparateur actif (SEP-R), une diminution des neutrophiles < LIN a été observée chez 14,7 % des patients traités par ocrelizumab *versus* 40,9 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo (SEP-PP), la proportion de patients traités par ocrelizumab présentant une diminution des neutrophiles a été plus élevée (12,9 %) que chez les patients sous placebo (10,0 %) ; parmi ces patients, un pourcentage plus important de patients (4,3 %) dans le groupe ocrelizumab a présenté une neutropénie de grade 2 ou plus *versus* 1,3 % dans le groupe placebo ; environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab a présenté une neutropénie de grade 4 *versus* 0 % dans le groupe placebo.

La majorité des cas de diminution des neutrophiles a été transitoire (observée une seule fois pour un patient donné traité par ocrelizumab) et de sévérité de grade 1 (entre < LIN et 1500 cellules/mm³) et 2 (entre 1000 et 1500 cellules/mm³). Globalement, approximativement 1 % des patients dans le groupe ocrelizumab ont eu une neutropénie de grade 3 ou 4. Un patient avec une neutropénie de grade 3 (entre 500 et 1000 cellules/mm³) et un patient avec une neutropénie de grade 4 (< 500 cellules/mm³) ont eu besoin d'un traitement spécifique avec facteur de croissance granulocytaire, et ont continué à recevoir ocrelizumab après résolution de la neutropénie. Une neutropénie peut survenir plusieurs mois après l'administration d'ocrelizumab (voir rubrique 4.4).

Autre

Un patient, qui a reçu 2000 mg d'ocrelizumab, est décédé d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'étiologie inconnue, suite à un examen IRM 12 semaines après la dernière perfusion ; une réaction anaphylactoïde à l'agent de contraste à base de gadolinium de l'IRM peut avoir contribué à ce SIRS.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, l'expérience d'administration de doses supérieures à la dose intraveineuse approuvée d'ocrelizumab est limitée. La dose la plus forte étudiée à ce jour chez des patients atteints de SEP est de 2000 mg, administrée en 2 perfusions intraveineuses de 1000 mg séparées de 2 semaines (étude de recherche de dose de phase II dans la SEP-RR). Les effets indésirables ont été concordants avec le profil de sécurité d'emploi dans les études cliniques pivots.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage ; interrompre immédiatement la perfusion et placer le patient en observation pour les RAP (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA36.

Mécanisme d'action

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20.

Le CD20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes.

Les mécanismes précis par lesquels ocrelizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la SEP ne sont pas complètement élucidés, mais il est supposé qu'ils impliquent une immunomodulation par la réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20 par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), cytotoxicité dépendante du complément (complement-dependent cytotoxicity, CDC) et apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale pré-existante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés.

Effets pharmacodynamiques

Le traitement par ocrelizumab entraîne une déplétion rapide en lymphocytes B CD19+ dans le sang dans les 14 jours suivant le traitement (premier temps d'évaluation), comme attendu en tant qu'effet

pharmacologique. Cette déplétion s'est maintenue pendant toute la période de traitement. Pour la numération des lymphocytes B, le CD19 est utilisé car la présence d'ocrelizumab interfère avec la reconnaissance du CD20 lors du test.

Dans les études de phase III, entre chaque dose d'ocrelizumab, jusqu'à 5 % des patients ont montré une repopulation en lymphocytes B (au-dessus de la limite inférieure de la normale (LIN) ou au nombre à l'inclusion) à au moins un temps d'évaluation. L'ampleur et la durée de la déplétion en lymphocytes B ont été cohérentes dans les études conduites dans la SEP-PP et dans la SEP-R.

La durée de suivi la plus longue après la dernière perfusion (étude de phase II WA21493, N = 51) indique que le délai médian de repopulation en lymphocytes B (retour au nombre à l'inclusion/LIN, selon la première de ces éventualités) a été de 72 semaines (intervalle : 27 - 175 semaines). 90 % de tous les patients ont obtenu une repopulation en lymphocytes B atteignant la LIN ou le nombre à l'inclusion environ deux ans et demi après la dernière perfusion.

Efficacité et sécurité cliniques

Formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R)

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ocrelizumab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, double placebo, contrôlées *versus* un comparateur actif (études WA21092 et WA21093), avec des schémas d'études identiques, chez des patients présentant des formes récurrentes de SEP (conformément aux critères 2010 de McDonald) avec une activité de la maladie (définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie) au cours des deux années précédant la sélection. Le plan de l'étude et les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sont résumés dans le Tableau 3.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les patients traités par ocrelizumab (Groupe A) ont reçu 600 mg tous les 6 mois (Dose 1 en 2 perfusions intraveineuses de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle, et les doses suivantes en une perfusion intraveineuse unique de 600 mg). Les patients du Groupe B ont reçu l'interféron bêta-1a 44 µg par injection sous-cutanée 3 fois par semaine.

Tableau 3 Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion

	Etude 1		Etude 2	
Nom de l'étude	WA21092 (OPERA I) (n = 821)		WA21093 (OPERA II) (n = 835)	
Plan de l'étude				
Population de l'étude	Patients avec des formes de SEP récurrente			
Anamnèse lors de la sélection	Au moins 2 poussées au cours des 2 années précédentes ou 1 poussée au cours de l'année précédente ; score EDSS* compris entre 0 et 5,5 inclus			
Durée de l'étude	2 ans			
Groupes de traitement	Groupe A : Ocrelizumab 600 mg Groupe B : interféron bêta-1a, 44 µg SC (IFN)			
Caractéristiques à l'inclusion	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Age moyen (ans)	37,1	36,9	37,2	37,4
Intervalle d'âge (ans) à l'inclusion	18 – 56	18 – 55	18 – 55	18 – 55
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic (ans)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Patients naïfs de traitement de fond antérieur (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Nombre moyen de poussées l'année précédente	1,31	1,33	1,32	1,34
Proportion de patients avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
Score EDSS moyen*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) = échelle d'évaluation du handicap

** Patients n'ayant été traités par aucun médicament de fond de la SEP (DMT) au cours des 2 ans précédant la randomisation.

Les principaux résultats d'efficacité cliniques et d'IRM sont présentés dans le Tableau 4 et la Figure 1.

Les résultats de ces études montrent qu'ocrelizumab a supprimé de manière significative les poussées, l'activité infraclinique de la maladie mesurée à l'IRM, et la progression de la maladie en comparaison à l'interféron bêta-1a 44 µg par voie sous-cutanée.

Tableau 4 Principaux résultats cliniques et IRM des études WA21092 et WA21093 (SEP-R)

Critères d'évaluation	Etude 1 : WA21092 (OPERA I)		Etude 2 : WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Critères d'évaluation cliniques				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère principal d'évaluation)	0,156	0,292	0,155	0,290
Réduction relative	46 % (<i>p</i> < 0,0001)		47 % (<i>p</i> < 0,0001)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines ³	9,8 % Ocrelizumab <i>versus</i> 15,2 % IFN			
Réduction du risque (analyse poolée ¹)	40 % (<i>p</i> = 0,0006) ⁷			
Réduction du risque (études individuelles ²)	43 % (<i>p</i> = 0,0139) ⁷		37 % (<i>p</i> = 0,0169) ⁷	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée (CDP) à 24 semaines ³	7,6 % Ocrelizumab <i>versus</i> 12,0 % IFN			
Réduction du risque (analyse poolée ¹)	40% (<i>p</i> = 0,0025) ⁷			
Réduction du risque (études individuelles ²)	43 % (<i>p</i> = 0,0278) ⁷		37 % (<i>p</i> = 0,0370) ⁷	
Proportion de patients avec une amélioration du handicap confirmée à au moins 12 semaines ⁴	20,7 % Ocrelizumab <i>versus</i> 15,6 % IFN			
Augmentation relative (analyse poolée ¹)	33 % (<i>p</i> = 0,0194)			
Augmentation relative (études individuelles ²)	61 % (<i>p</i> = 0,0106)		14 % (<i>p</i> = 0,4019)	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	<i>(p</i> < 0,0001)		<i>(p</i> < 0,0001)	
Proportion de patients avec absence de signe d'activité de la maladie (No Evidence of Disease Activity, NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Augmentation relative ²	64 % (<i>p</i> < 0,0001)		89% (<i>p</i> < 0,0001)	
Critères d'évaluation IRM				
Nombre moyen de lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'IRM	0,016	0,286	0,021	0,416
Réduction relative	94 % (<i>p</i> < 0,0001)		95 % (<i>p</i> < 0,0001)	
Nombre moyen de lésions hyperintenses en T2 nouvelles et/ou élargies à l'IRM	0,323	1,413	0,325	1,904
Réduction relative	77 % (<i>p</i> < 0,0001)		83 % (<i>p</i> < 0,0001)	

Critères d'évaluation	Etude 1 : WA21092 (OPERA I)		Etude 2 : WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrelizumab 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Réduction relative de la perte de volume	22,8 % ($p = 0,0042$) ⁶		14,9 % ($p = 0,0900$)	

¹ Données poolées de manière prospective à partir des études 1 et 2

² Analyse non confirmatoire de la valeur de p ; ne fait pas partie de la hiérarchie de test pré-spécifiée

³ CDP défini comme une augmentation $\geq 1,0$ point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$, estimations de Kaplan-Meier à la semaine 96

⁴ Définie comme une diminution $\geq 1,0$ point du score EDSS par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score EDSS à l'inclusion ≥ 2 et $\leq 5,5$, ou une diminution $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$. Les patients avec un score à l'inclusion < 2 n'ont pas été inclus dans l'analyse.

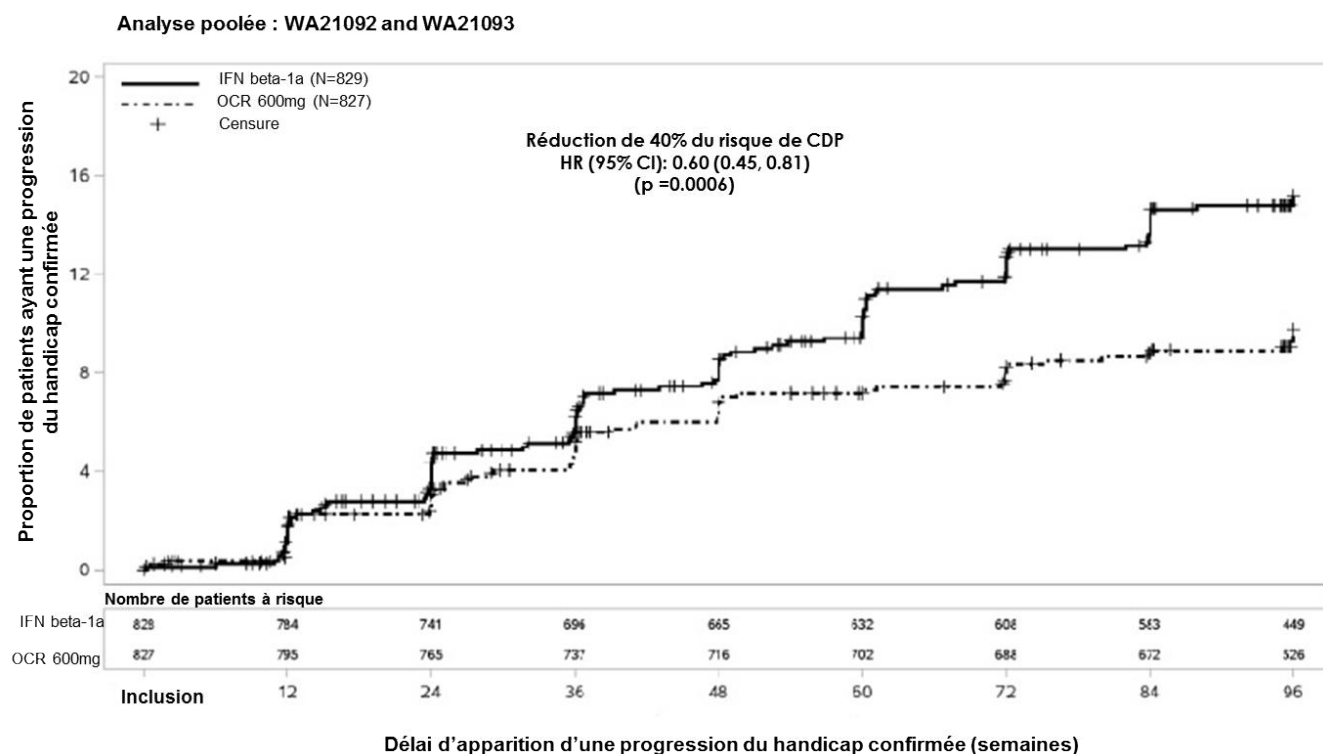
⁵ NEDA, défini comme l'absence de poussées (telles que définies par le protocole), CDP à 12 semaines et de toute activité IRM (soit lésions en T1 rehaussées par le Gd soit lésions en T2 nouvelles ou élargies) tout au long du traitement de 96 semaines. Résultat exploratoire basé sur la population ITT complète.

⁶ Analyse non confirmatoire de la valeur de p ; procédure de test hiérarchique terminée avant d'atteindre le critère d'évaluation.

⁷ Test log-rank.

⁸ Poussées confirmées (accompagnées d'une modification cliniquement pertinente de l'EDSS).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée maintenue pendant au moins 12 semaines avec survenue de l'événement initial d'aggravation neurologique au cours de la période de traitement en double aveugle (population ITT poolée WA21092 et WA21093)*



*Analyse poolée pré-spécifiée des études WA21092 et WA21093.

Les résultats des analyses poolées pré-spécifiées du délai d'apparition d'une CDP maintenue pendant au moins 12 semaines (réduction de 40 % du risque avec ocrelizumab *versus* l'interféron bêta-1a, $p = 0,0006$) ont été très cohérents avec les résultats du délai d'apparition d'une CDP maintenue pendant au moins 24 semaines (réduction de 40 % du risque avec ocrelizumab *versus* l'interféron bêta-1a, $p = 0,0025$).

Les études ont été menées chez des patients ayant une maladie active définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie. Des patients naïfs de traitement et des patients précédemment traités mais n'ayant pas bien répondu au traitement ont été inclus dans ces études. L'analyse de populations de patients avec différents niveaux d'activité de la maladie à l'inclusion, incluant une maladie active et très active, a montré que l'efficacité d'ocrelizumab sur le taux annualisé de poussées et la CDP à 12 semaines était cohérente avec celle retrouvée dans la population globale.

Sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP)

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ocrelizumab ont également été évaluées dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints de SEP primaire progressive (étude WA25046) qui étaient à un stade précoce de la maladie selon les principaux critères d'inclusion de l'étude : âge entre 18 et 55 ans inclus ; score EDSS à la sélection entre 3,0 et 6,5 ; durée de la maladie depuis les premiers symptômes de SEP inférieure à 10 ans pour les patients avec un score EDSS $\leq 5,0$ à la sélection, ou durée de la maladie inférieure à 15 ans pour les patients avec un score EDSS $> 5,0$ à la sélection. En ce qui concerne l'activité de la maladie, même dans la SEP progressive, les paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire peuvent être des paramètres d'imagerie (c'est-à-dire lésions en T1 rehaussées par le Gd et/ou lésions en T2 actives (nouvelles ou élargies)). Des résultats d'IRM doivent être utilisés pour confirmer l'activité inflammatoire chez tous les patients. Les patients de plus de 55 ans n'ont pas été étudiés. Le plan de l'étude et les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sont présentés dans le Tableau 5.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'IRM cérébrale a montré des paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire, soit par des lésions en T1 rehaussées par le Gd soit par des lésions en T2.

Au cours de l'étude de phase 3 dans la SEP-PP, les patients ont reçu 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois en 2 perfusions de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle pendant toute la période de traitement. Les perfusions de 600 mg dans la SEP-R et les 2 perfusions de 300 mg dans la SEP-PP avaient des profils PK/PD cohérents. Les profils de RAP par perfusion ont aussi été similaires, que la dose de 600 mg ait été administrée en une perfusion unique de 600 mg ou en deux perfusions de 300 mg séparées de deux semaines (voir rubriques 4.8 et 5.2), mais compte tenu que le nombre de perfusions a été globalement plus important avec le schéma 2 x 300 mg, le nombre total de RAP a été plus élevé. Par conséquent, après la Dose 1, il est recommandé d'administrer ocrelizumab en perfusion unique de 600 mg (voir rubrique 4.2) afin de réduire le nombre total de perfusions (et l'exposition concomitante à la méthylprednisolone à visée prophylactique et à un antihistaminique) et de réactions associées à la perfusion.

Tableau 5 Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion pour l'étude WA25046.

Nom de l'étude	Etude WA25046 ORATORIO (n = 732)	
Plan de l'étude		
Population de l'étude	Patients avec une forme primaire progressive de SEP	
Durée de l'étude	Pilotée par les événements (<i>minimum de 120 semaines et 253 événements de progression du handicap confirmée</i>) (suivi médian : Ocrelizumab 3,0 ans, placebo 2,8 ans)	
Anamnèse lors de la sélection	Age 18-55 ans, EDSS de 3,0 à 6,5	
Groupes de traitement	Groupe A : Ocrelizumab 600 mg Groupe B : placebo, randomisation 2:1	
Caractéristiques à l'inclusion	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Age moyen (ans)	44,7	44,4
Intervalle d'âges (ans) à l'inclusion	20 – 56	18 – 56
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	51,4/48,6	49,2/50,8
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic de SEP-PP (ans)	2,9/1,6	2,8/1,3
Score EDSS moyen	4,7	4,7

Les principaux résultats d'efficacité cliniques et d'IRM sont présentés dans le Tableau 6 et la Figure 2.

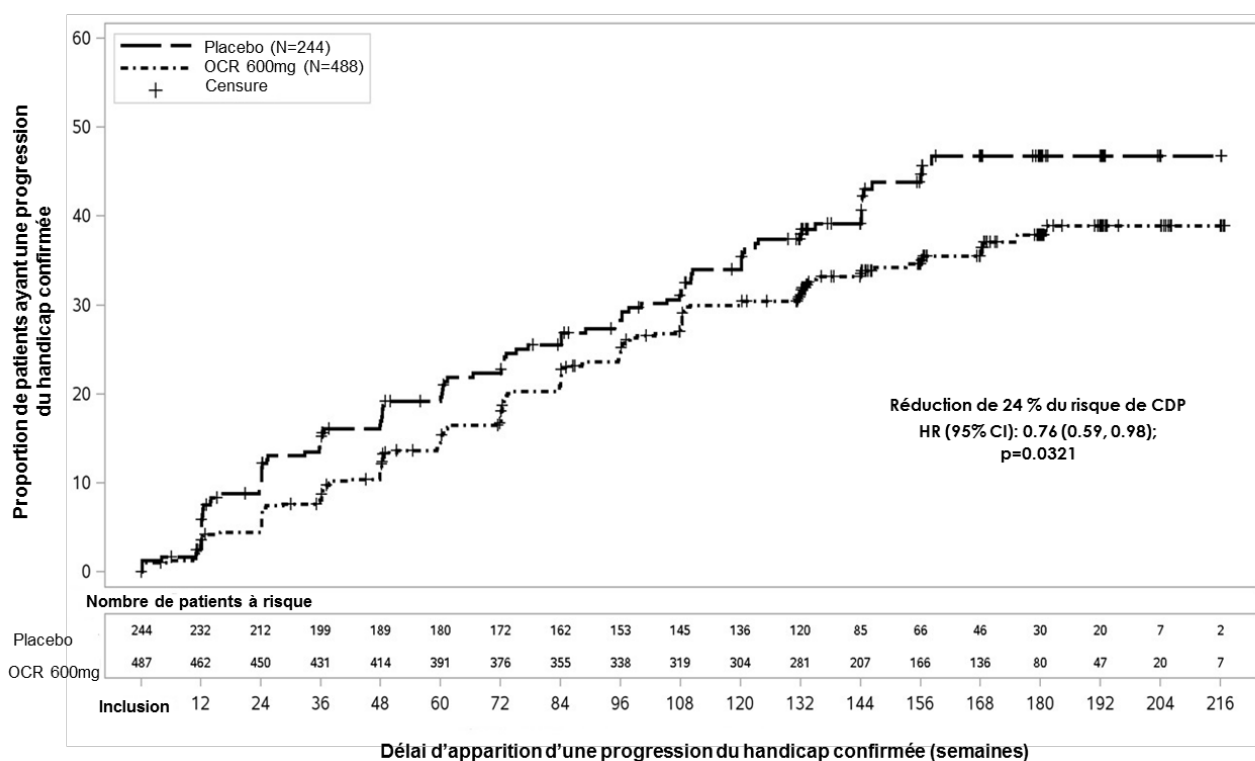
Les résultats de cette étude montrent qu'ocrelizumab retarde de manière significative la progression de la maladie et réduit la détérioration de la vitesse de marche *versus* placebo.

Tableau 6 Principaux résultats cliniques et IRM de l'étude WA25046 (SEP-PP)

	Etude 3	
Critères d'évaluation	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Critères d'évaluation cliniques		
Critère principal d'évaluation Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines ¹ (critère principal d'évaluation) Réduction du risque	30,2 %	34,0 %
	24 % (p = 0,0321)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines ¹ Réduction du risque	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Variation en pourcentage du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 mètres) entre l'inclusion et la semaine 120 Réduction relative du taux de variation du temps de marche	38,9	55,1
	29,4% (p = 0,0404)	
Critères d'évaluation IRM		
Variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2 entre l'inclusion et la semaine 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 120 Réduction relative du taux de perte de volume cérébral	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	

¹ Définie comme une augmentation $\geq 1,0$ point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation $\geq 0,5$ lorsque le score à l'inclusion est $> 5,5$, estimations de Kaplan-Meier à la semaine 120

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée maintenue pendant au moins 12 semaines avec survenue de l'événement initial d'aggravation neurologique au cours de la période de traitement en double aveugle (population ITT WA25046)*



* Tous les patients inclus dans cette analyse ont été suivis pendant au minimum 120 semaines. L'analyse principale est basée sur tous les événements survenus.

Une analyse en sous-groupe prédéterminée du critère principal d'évaluation, n'ayant pas une puissance suffisante, suggère que les patients les plus jeunes ou ceux avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion ont un bénéfice thérapeutique supérieur aux patients plus âgés ou sans lésion en T1 rehaussées par le Gd (≤ 45 ans : HR 0,64 [0,45 - 0,92] ; > 45 ans : HR 0,88 [0,62 - 1,26] ; avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion : HR 0,65 [0,40 - 1,06] ; sans lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion : HR 0,84 [0,62 - 1,13]).

De plus, des analyses post-hoc ont suggéré que les patients les plus jeunes avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion ont le meilleur effet thérapeutique (≤ 45 ans : HR 0,52 [0,27 - 1,00]; ≤ 46 ans [âge médian de l'étude WA25046] : HR 0,48 [0,25 - 0,92]; < 51 ans : HR 0,53 [0,31 - 0,89]).

Des analyses post-hoc ont été réalisées dans la période contrôlée prolongée, ce qui a inclus un traitement en double-aveugle et approximativement 9 mois additionnels de suivi contrôlé avant une période d'extension en ouvert (OLE) ou jusqu'à l'arrêt du traitement à l'étude. La proportion de patients ayant une progression du handicap avec un score EDSS $\geq 7,0$ confirmée à 24 semaines (CDP à 24 semaines - score EDSS $\geq 7,0$, délai d'avoir recours à une chaise roulante) était de 9,1 % dans le groupe placebo comparée à 4,8 % dans le groupe ocrelizumab à la semaine 144, donnant lieu à une réduction du risque de 47 % d'être en chaise roulante (HR 0,53, [0,31 - 0,92]) pendant la période contrôlée prolongée. Comme ces résultats étaient de nature exploratoires et qu'ils incluaient des données après la levée d'aveugle, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Sous-étude perfusion plus rapide

La sécurité de la perfusion plus rapide (2 heures) d'ocrelizumab a été évaluée dans une sous-étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée, en bras parallèle de l'étude MA30143 (Ensemble) chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente naïfs d'autres traitements de fond de la maladie. La première dose a été administrée selon deux perfusions de 300 mg (600 mg au total) séparées de 14 jours. Les patients ont été randomisés à partir de leur deuxième dose (Dose 2 à 6) selon un rapport 1:1, soit dans le groupe de perfusion classique avec ocrelizumab perfusé pendant environ 3,5 heures toutes les 24 semaines, soit dans le groupe de perfusion plus rapide avec ocrelizumab perfusé pendant environ 2 heures toutes les 24 semaines. La randomisation a été stratifiée par région et en fonction de la dose à laquelle les patients ont débuté la randomisation.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients présentant des RAP survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la première perfusion randomisée. L'analyse primaire a été réalisée lorsque 580 patients ont été randomisés. La proportion de patients présentant des RAP survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la première perfusion randomisée était de 24,6% dans le groupe de perfusion plus rapide comparée à 23,1% dans le groupe de perfusion classique. La différence entre groupes stratifiés était similaire. Globalement, pour toutes les doses randomisées, la majorité des RAP étaient légères ou modérées et seules deux RAP étaient d'intensité sévère, avec une RAP sévère dans chaque groupe. Il n'y a pas eu de RAP mettant en jeu le pronostic vital, fatale ou grave.

Immunogénicité

Les patients des études dans la SEP (études WA21092, WA21093 et WA25046) ont été évalués à de multiples temps d'évaluation (à l'inclusion et tous les 6 mois après le traitement pendant toute la durée de l'étude) afin de détecter les anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA). 12 des 1311 (~1 %) patients traités par ocrelizumab ont eu un test positif aux ADA apparus sous traitement, dont 2 patients testés positifs pour des anticorps neutralisants. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la sécurité d'emploi et l'efficacité ne peut pas être évalué compte tenu de la faible incidence des ADA associés à ocrelizumab.

Immunisation

Dans une étude randomisée en ouvert, chez des patients atteints de SEP-R (N = 102), le pourcentage de patients ayant une réponse positive au vaccin antitétanique, 8 semaines après la vaccination, était de 23,9 % pour le groupe traité par ocrelizumab contre 54,5 % pour le groupe témoin (aucun médicament de fond de la SEP, excepté l'interféron bêta). Les moyennes géométriques des titres d'anticorps spécifiques à l'anatoxine tétanique à 8 semaines étaient de 3,74 et 9,81 UI/ml respectivement. Une réponse positive à au moins 5 sérotypes du vaccin VPP-23, 4 semaines après la vaccination, était de 71,6 % pour le groupe traité par ocrelizumab et de 100 % pour le groupe témoin. Chez les patients traités par ocrelizumab, un vaccin de rappel (PCV-13) administré 4 semaines après le vaccin VPP-23 n'a pas amélioré de façon significative la réponse aux 12 sérotypes communs entre les 2 vaccins. Le pourcentage de patients avec un titre séroprotecteur contre cinq souches du virus de la grippe était : avant la vaccination de 20,0 à 60,0 % chez les patients traités par ocrelizumab et de 16,7 à 43,8 % dans le groupe témoin, et 4 semaines après la vaccination de 55,6 à 80,0 % et de 75,0 à 97,0 % respectivement pour les groupes ocrelizumab et témoin. Voir rubriques 4.4 et 4.5.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre des résultats d'études avec Ocrevus dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'ocrelizumab dans les études de la SEP a été décrite par un modèle bicompartimental avec une clairance temps-dépendante et des paramètres PK caractéristiques d'un anticorps monoclonal IgG1.

L'exposition globale (ASC sur les 24 semaines d'intervalle entre les doses) était identique dans les études 2 x 300 mg dans la SEP-PP et 1 x 600 mg dans la SEP-R comme attendu compte tenu de l'administration d'une dose identique. L'aire sous la courbe (ASC_τ) après la 4^{ème} dose de 600 mg d'ocrelizumab était de 3510 µg/mL•jour et la concentration maximale (C_{max}) moyenne était de 212 µg/mL dans la SEP-R (perfusion de 600 mg) et de 141 µg/mL dans la SEP-PP (perfusions de 300 mg).

Absorption

Ocrelizumab est administré en perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été conduite avec d'autres voies d'administration.

Distribution

L'analyse pharmacocinétique de population a estimé le volume de distribution central à 2,78 L. Le volume périphérique et la clairance entre compartiments ont été estimés respectivement à 2,68 L et 0,294 L/jour.

Biotransformation

Le métabolisme d'ocrelizumab n'a pas été étudié directement car les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés).

Élimination

La clairance constante a été estimée à 0,17 L/jour et la clairance temps-dépendante initiale à 0,0489 L/jour qui a diminué avec une demi-vie de 33 semaines. La demi-vie d'élimination terminale d'ocrelizumab a été de 26 jours.

Populations particulières

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique d'ocrelizumab chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Sujet âgé

Il n'y a pas d'étude dédiée à la pharmacocinétique (PK) d'ocrelizumab chez les patients âgés ≥ 55 ans car l'expérience clinique est limitée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques et aucune modification de la pharmacocinétique d'ocrelizumab n'a été observée chez ces patients. Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques et aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez ces patients. Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de développement embryo-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été conduite avec ocrelizumab.

Dans deux études de développement pré- et post-natal chez le singe Cynomolgus, l'administration d'ocrelizumab depuis le jour 20 de la gestation jusqu'à au moins la parturition a été associée à une glomérulopathie, la formation de follicules lymphoïdes dans la moelle osseuse, une inflammation lymphoplasmocytaire dans le rein et une diminution du poids des testicules dans la descendance. Les doses maternelles administrées dans ces études ont conduit à des concentrations sériques maximales (C_{max}) moyennes qui étaient 4,5 fois à 21 fois supérieures à celles attendues en clinique.

Il y a eu 5 cas de morbidité néonatale, un attribué à une faiblesse due à une naissance prématurée s'accompagnant d'une infection bactérienne opportuniste, un dû à une méningo-encéphalite infectieuse impliquant le cervelet chez le nouveau-né d'une mère avec une infection bactérienne active (mammites) et trois avec des signes d'ictère et de lésions hépatiques, avec une étiologie virale suspectée, possiblement un polyomavirus. L'évolution de ces cinq infections confirmées ou suspectées a pu potentiellement être influencée par la déplétion en lymphocytes B. Les nouveau-nés nés de mères exposées à ocrelizumab ont montré une déplétion en lymphocytes B au cours de la phase postnatale. Des taux mesurables d'ocrelizumab ont été détectés dans le lait (environ 0,2 % des taux sériques résiduels à l'état d'équilibre) au cours de la période de lactation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté (E 262)
Acide acétique glacial
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E 432)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité entre ce médicament et les poches en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO) et les tubulures d'administration intraveineuse n'a été observée.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé

2 ans

Solution diluée pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique de la solution diluée est de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis de 8 heures à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, la solution préparée doit être utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température

comprise entre 2 °C et 8 °C puis 8 heures à température ambiante, sauf si la dilution est effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Si une perfusion intraveineuse n'est pas terminée à la fin de la journée, la solution restante doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 mL de solution à diluer dans un flacon (verre incolore de Type 1).

Boîte de 1 ou 2 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions de dilution

Le produit doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique. Ne pas agiter le flacon. Une aiguille et une seringue stériles doivent être utilisées pour préparer la solution diluée pour perfusion.

Le produit est à usage unique.

Ne pas utiliser la solution à diluer en cas de décoloration ou si la solution à diluer contient des particules étrangères (voir rubrique 3).

Le médicament Ocrevus doit être dilué avant l'administration. Les solutions pour administration intraveineuse sont préparées par dilution de la solution à diluer dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium isotonique 9 mg/ml (0,9 %) solution pour perfusion (300 mg/250 mL ou 600 mg/500 mL), jusqu'à une concentration finale d'ocrelizumab d'environ 1,2 mg/mL.

La solution diluée pour perfusion doit être administrée à l'aide d'une tubulure de perfusion avec un filtre intégré de 0,2 ou 0,22 micron.

Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1231/001
EU/1/17/1231/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 janvier 2018
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

30 mars 2023

N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE

34009 550 483 6 7 : OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion – Flacon (verre) - 10 mL (30 mg/mL) - Boîte de 1 flacon

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.