

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 médicament 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

Sur la base des données limitées disponibles (voir rubriques 5.1 et 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 après avoir atteints l'âge 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

Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion n'est pas destiné à l'administration sous-cutanée et doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse.

Il est important de vérifier les informations présentes sur l'étiquette pour s'assurer que la forme médicamenteuse (intraveineuse ou sous-cutanée) administrée au patient soit bien celle prescrite.

Les patients peuvent commencer le traitement avec ocrelizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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
			<ul style="list-style-type: none"> • 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 cliniquement indiscernable des symptômes des RAP. 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 être cliniquement indiscernables des symptômes des RAP.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de n'importe quelle administration, même si elle ne se produit généralement pas pendant la première administration. Lors des administrations 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 ou à l'un des excipients 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, histoplasme. 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 dose administrée 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. Une déplétion en lymphocytes B *in utero* a aussi été détectée dans les études chez l'animal.

Les études chez l'animal (toxicité embryo-fœtale) n'indiquent pas d'effets tératogènes. 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.

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 événement 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 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) et 1200 mg, administré par injection sous-cutanée (étude de recherche de dose de phase Ib). 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, anticorps monoclonaux, code ATC : L04AG08.

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 % ($p < 0,0001$)		47 % ($p < 0,0001$)	
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 % ($p = 0,0006$) ⁷			
Réduction du risque (études individuelles ²)	43 % ($p = 0,0139$) ⁷		37 % ($p = 0,0169$) 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% ($p = 0,0025$) ⁷			
Réduction du risque (études individuelles ²)	43 % ($p = 0,0278$) ⁷		37 % ($p = 0,0370$) 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 % ($p = 0,0194$)			
Augmentation relative (études individuelles ²)	61 % ($p = 0,0106$)		14 % ($p = 0,4019$)	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	$(p < 0,0001)$		$(p < 0,0001)$	
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 % ($p < 0,0001$)		89% ($p < 0,0001$)	
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 % ($p < 0,0001$)		95 % ($p < 0,0001$)	
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 % ($p < 0,0001$)		83 % ($p < 0,0001$)	

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.

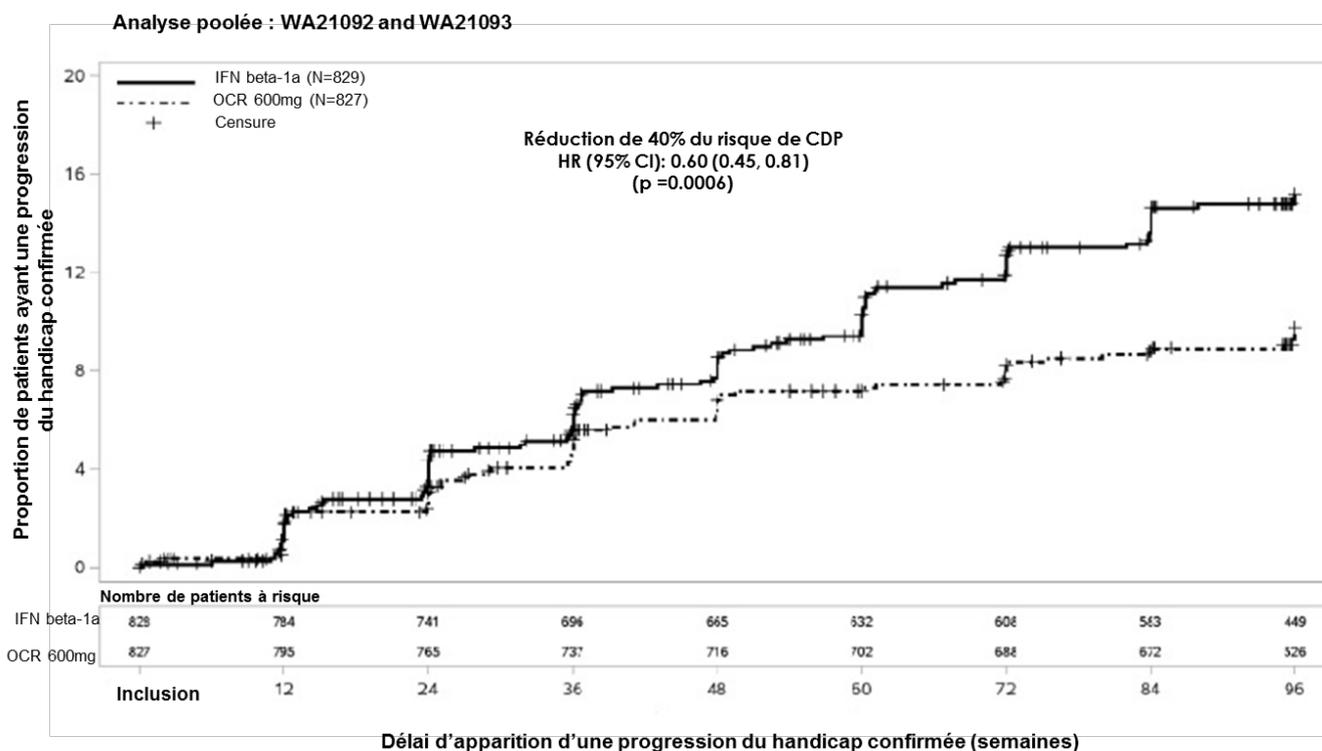
⁵ NEDA, défini comme l'absence de poussées (telles que définies par le protocole), CDP à 12 semaines et de toute activité IRM (soit lésions en T1 rehaussées par le Gd soit lésions en T2 nouvelles ou élargies) tout au long du traitement de 96 semaines. Résultat exploratoire basé sur la population ITT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

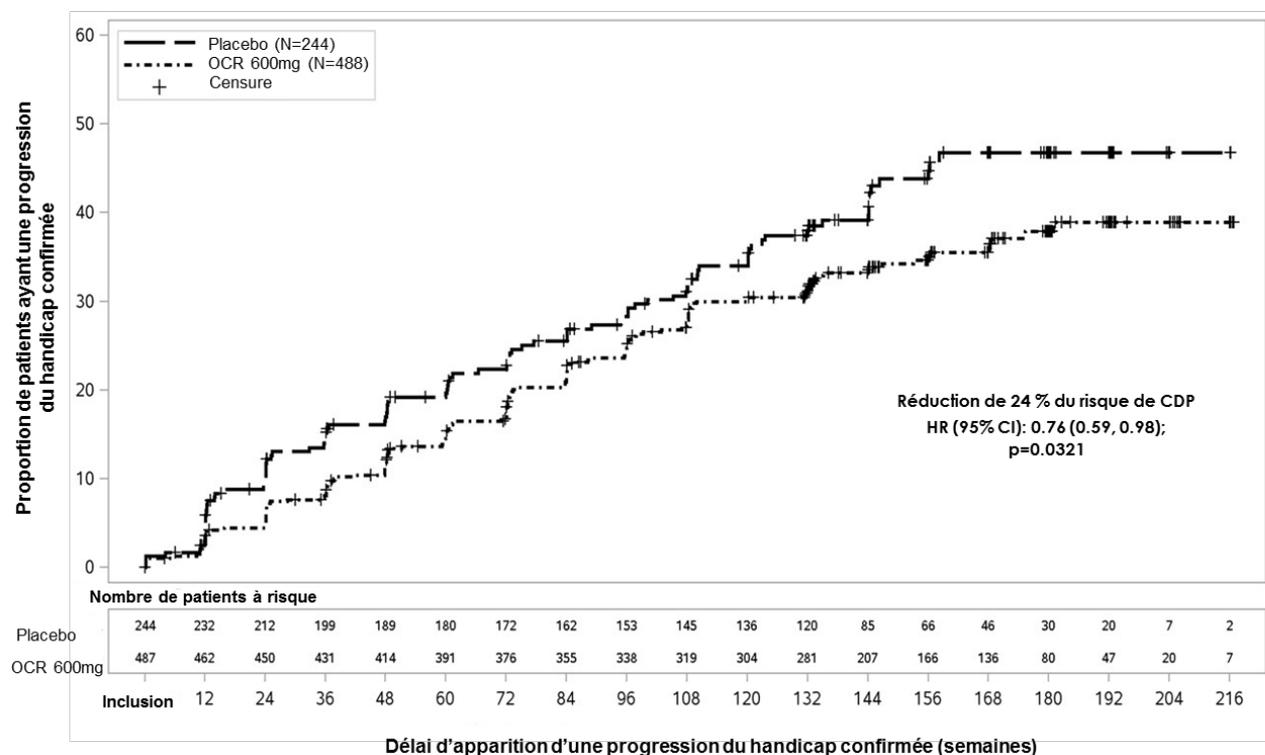
Les résultats de cette étude montrent qu'ocrelizumab retarde de manière significative la progression de la maladie et réduit la détérioration de la vitesse de marche *versus* placebo.

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

	Etude 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Critères d'évaluation	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Critères d'évaluation cliniques		
Critère principal d'évaluation	30,2 %	34,0 %
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines ¹ (critère principal d'évaluation)		
Réduction du risque	24 % (p = 0,0321)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines ¹	28,3 %	32,7 %
Réduction du risque	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	38,9	55,1
Réduction relative du taux de variation du temps de marche	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	-0,902	-1,093
Réduction relative du taux de perte de volume cérébral	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 rehaussée 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 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{jour}$ et la concentration maximale (C_{max}) moyenne était de 212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans la SEP-R (perfusion de 600 mg) et de 141 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans la SEP-PP (perfusions de 300 mg).

Absorption

Ocrelizumab est administré en perfusion intraveineuse.

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

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.

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.

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

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ocrevus 920 mg, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 920 mg d'ocrelizumab dans 23 mL (40 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 injectable

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. La première administration doit être effectuée sous surveillance clinique avec un matériel médical approprié nécessaire pour la prise en charge des réactions sévères telles que des réactions sévères liées à l'injection, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4).

Prémédication pour les réactions liées à l'injection

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées peu de temps avant chaque injection d'ocrelizumab afin de réduire le risque de réactions liées à l'injection (RLI) locales et systémiques :

- 20 mg de dexaméthasone par voie orale (ou équivalent)
- un antihistaminique par voie orale (par exemple, desloratadine ou équivalent)

De plus, une prémédication par un antipyrétique (par exemple, paracétamol) peut également être envisagée peu de temps avant chaque administration.

Posologie

La dose recommandée est 920 mg administrée tous les 6 mois.

Aucune division de la dose initiale ou des doses suivantes en administrations séparées n'est nécessaire. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab.

Injection ou arrêt de traitement en cas de réactions liées à l'injection

Réactions liées à l'injection engageant le pronostic vital

En cas de signes de réactions liées à l'injection engageant le pronostic vital, l'injection doit être immédiatement arrêtée, et le patient doit recevoir un traitement approprié. Le traitement doit être définitivement arrêté chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Réactions sévères liées à l'injection

Si un patient présente une réaction sévère liée à l'injection, l'injection doit être immédiatement interrompue, et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. L'injection ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes (voir rubrique 4.4).

Doses retardées ou oubliées

Si une injection 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.

Populations particulières

Adultes de plus de 55 ans

Sur la base des données disponibles limitées pour ocrelizumab par voie intraveineuse (voir rubriques 5.1 et 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 par voie intraveineuse tous les six mois après avoir atteint l'âge de 55 ans. L'utilisation d'ocrelizumab par voie sous-cutanée n'a pas été étudiée chez les patients âgés de plus de 65 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

Ocrevus 920 mg, solution injectable n'est pas destiné à une administration intraveineuse et doit être toujours administré par injection sous-cutanée par un professionnel de santé.

Il est important de vérifier les informations présentes sur l'étiquette pour s'assurer que la forme médicamenteuse (intraveineuse ou sous-cutanée) administrée au patient soit bien celle prescrite.

Les patients peuvent commencer le traitement par ocrelizumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée et les patients recevant actuellement ocrelizumab par voie intraveineuse peuvent poursuivre le traitement avec ocrelizumab par voie intraveineuse ou passer à Ocrevus 920 mg, solution injectable.

La dose de 920 mg doit être administrée par voie sous-cutanée dans l'abdomen pendant environ 10 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (par exemple, avec une aiguille à ailettes/papillon) est recommandée. Tout volume résiduel restant dans le set de perfusion sous-cutanée ne doit pas être administré au patient.

Le site d'injection doit être l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril. Les injections ne doivent jamais être faites dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, ou dure, ou dans des zones où il y a des grains de beauté ou des cicatrices.

Ocrevus solution injectable doit toujours être administré par un professionnel de santé. Pour la première administration, une surveillance après l'injection avec un accès à un matériel médical approprié pour la prise en charge des réactions sévères telles que les RLI, pendant au moins une heure après l'injection est recommandée. Pour les doses suivantes, la nécessité d'une surveillance après l'injection est à l'appréciation du médecin (voir rubrique 4.4).

Pour des instructions sur l'utilisation et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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 liées à l'injection (RLI)

Le traitement avec ocrelizumab par voie sous-cutanée est associé à des réactions liées à l'injection, qui peuvent être dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les médecins doivent prévenir les patients que des RLI peuvent survenir pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration. Les symptômes de RLI ont été plus fréquemment rapportés lors de la première injection. Les RLI peuvent être des réactions locales ou systémiques. Les symptômes fréquents des RLI locales au site d'injection comprennent des érythèmes, des douleurs, des gonflements et des prurits. Les symptômes fréquents des RLI systémiques comprennent des céphalées et des nausées (voir rubrique 4.8).

Peu de temps avant l'injection, les patients doivent recevoir une prémédication pour réduire le risque des RLI (voir rubrique 4.2). Les patients doivent rester en observation pendant au moins une heure après la première administration du médicament afin de détecter tout symptôme de RLI sévères. Des ressources appropriées doivent être disponibles pour la prise en charge des RLI sévères, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques lors de la première administration du médicament. Pour les doses suivantes, la nécessité d'une surveillance post-injection est à

l'appréciation du médecin. Les RLI peuvent être prises en charge par un traitement symptomatique, si elles surviennent.

En cas de signes de RLI engageant le pronostic vital, l'injection doit être immédiatement arrêtée, et le patient doit recevoir un traitement approprié. Le traitement par ocrelizumab doit être définitivement arrêté chez ces patients. Si un patient présente une RLI sévère, l'injection doit être immédiatement interrompue, et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. L'injection ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes.

Ocrevus par voie intraveineuse est associé à des réactions associées à la perfusion (RAP), qui peuvent être aussi dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les RAP peuvent se manifester par 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.

Des RAP graves, certaines nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées avec ocrelizumab par voie intraveineuse.

L'hypersensibilité peut être cliniquement indiscernable des symptômes d'une RLI ou d'une RAP. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité, l'injection doit être arrêtée immédiatement et de façon définitive (voir ci-dessous « Réactions d'hypersensibilité »).

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 être cliniquement indiscernables des symptômes des RLI.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de n'importe quelle administration, même si elle ne se produit généralement pas pendant la première administration. Lors des administrations, 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 ou à l'un des excipients 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) dans les études avec ocrelizumab par voie intraveineuse. 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse (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 par voie intraveineuse 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 avec ocrelizumab par voie intraveineuse, 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, histoplasmosse. 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 par voie intraveineuse 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 traités avec ocrelizumab par voie intraveineuse 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 avec ocrelizumab.

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 par voie intraveineuse (voir rubrique 4.4 et 5.1).

Après un traitement de 2 ans avec ocrelizumab par voie intraveineuse, 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 dose administrée 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. Une déplétion en lymphocytes B *in utero* a été aussi détectée dans les études chez l'animal.

Les études chez l'animal (toxicité embryo-fœtale) n'indiquent pas d'effets tératogènes. 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 exposés à ocrelizumab 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).

Le profil de sécurité d'Ocrevus solution injectable a été cohérent avec le profil de sécurité connu d'ocrelizumab par voie intraveineuse présenté dans le tableau 1 ci-dessous à l'exception des effets indésirables très fréquents de RLI.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec ocrelizumab par voie intraveineuse et issus des notifications spontanées sont listés ci-dessous dans le Tableau 1. 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 1 : 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 ³
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 , réactions liées à l'injection ^{2,3}		

¹ Observé uniquement dans les données poolées d'ocrelizumab par voie intraveineuse.

² Observé dans une étude en dehors des données poolées d'ocrelizumab par voie intraveineuse (associé à l'administration sous-cutanée).

³ Observé après commercialisation.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions liées à l'injection (RLI)

Sur la base des symptômes observés, les RLI sont classées en réactions systémiques et réactions locales.

Dans l'étude OCARINA II, 118 patients (naïfs d'ocrelizumab) ont reçu la première injection du produit. Les symptômes les plus fréquents rapportés dans le cadre des RLI systémiques et locales incluaient : des céphalées (2,5 %), des nausées (1,7 %), des érythèmes au site d'injection (29,7 %), des douleurs au site d'injection (14,4 %), des gonflements au site d'injection (8,5 %), et des prurits au site d'injection (6,8 %). Des RLI sont survenues chez 48,3 % de ces patients après la première injection. Sur les 118 patients, 11,0 % et 45,8 % des patients ont présenté respectivement au moins un événement de RLI systémique et de RLI locale. Parmi les patients présentant des RLI, la majorité des patients (82,5 %) a présenté des RLI dans les 24 heures suivant la fin de l'injection, et non pendant l'injection. Toutes les RLI étaient non graves et de sévérité légère (71,9 %) ou modérée (28,1 %). La durée médiane de la RLI a été de 3 jours pour les RLI systémiques et de 4 jours pour les RLI locales. Tous les patients se sont rétablis de leurs RLI, dont 26,3 % ont nécessité un traitement symptomatique.

Dans l'étude OCARINA I, 125 patients ont reçu une ou plusieurs injections sous-cutanée d'ocrelizumab 1200 mg. Sur les 125 patients ayant reçu la première injection, 16,0 % ont présenté au moins un événement de RLI systémique et 64,0 % ont présenté au moins un événement de RLI locale. Sur les 104 patients ayant reçu la seconde injection, l'incidence des RLI systémiques et des RLI locales a diminué respectivement à 7,7 % et 37,5 %. Toutes les RLI étaient non graves et toutes, à l'exception d'une, étaient de sévérité légère ou modérée lors de la première injection. Toutes les RLI étaient non graves et de sévérité légère ou modérée lors de la deuxième injection. 21,2% et 17,9% des patients ayant présenté une RLI ont nécessité respectivement un traitement symptomatique après la première et la deuxième injection.

Ocrelizumab par voie intraveineuse est associé à des réactions associées à la perfusion (RAP), qui peuvent être également dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. Les RAP peuvent se manifester par un prurit, une éruption cutanée, une urticaire, un érythème, une irritation de la gorge, une douleur oropharyngée, une dyspnée, un oedème pharyngé ou laryngé, des bouffées vasomotrices, une hypotension, une pyrexie, une fatigue, des céphalées, des vertiges, des nausées, une tachycardie et une anaphylaxie. Des RAP graves, dont certaines nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées lors de l'utilisation d'ocrelizumab par voie intraveineuse.

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 par voie intraveineuse *versus* 52,5 % des patients ayant reçu l'interféron bêta-1a. Des infections graves sont survenues chez 1,3 % des patients ayant reçu ocrelizumab par voie intraveineuse *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 par voie intraveineuse *versus* 69,9 % des patients ayant reçu le placebo. Des infections graves sont survenues chez 6,2 % des patients ayant reçu ocrelizumab par voie intraveineuse *versus* 6,7 % des patients ayant reçu le placebo. Tous les patients sont passés à ocrelizumab par voie intraveineuse pendant la phase ouverte dans les études pivots SEP-R et SEP-PP avec ocrelizumab par voie intraveineuse. 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 par voie intraveineuse *versus* l'interféron bêta-1a et *versus* le placebo.

Dans les études cliniques dans la SEP-R, 39,9 % des patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse.

Anomalies biologiques

Immunoglobulines

Le traitement par ocrelizumab a entraîné une diminution des immunoglobulines totales au cours de la période contrôlée des études avec ocrelizumab par voie intraveineuse, 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 par voie intraveineuse *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 par voie intraveineuse *versus* 11,7 % des patients traités par placebo.

La majorité de ces diminutions observées chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse, 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 par voie intraveineuse *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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse a présenté une neutropénie de grade 2 ou plus *versus* 1,3 % dans le groupe placebo ; environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse, 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 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) et 1200 mg, administré par injection sous-cutanée (étude de recherche de dose de phase Ib). 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 l'injection et placer le patient en observation pour les RLI (voir rubrique 4.4).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, code ATC : L04AG08.

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.

Ocrevus sous-cutanée contient la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des substances actives co-formulées lors d'une administration sous-cutanée.

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 avec ocrelizumab par voie intraveineuse. 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 par voie intraveineuse, 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 par voie intraveineuse (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

Formulation sous-cutanée

OCARINA II

L'étude CN42097 (OCARINA II) était une étude multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, visant à évaluer les effets pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, de sécurité, d'immunogénicité, radiologiques et cliniques d'ocrelizumab par voie sous-cutanée par rapport à ocrelizumab administré par voie intraveineuse chez des patients atteints de SEP récurrente ou de SEP primaire progressive. L'étude OCARINA II a été conçue pour démontrer la non-infériorité du traitement par ocrelizumab par voie sous-cutanée par rapport à ocrelizumab par voie intraveineuse sur la base du critère d'évaluation pharmacocinétique primaire, à savoir l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC) jusqu'à la semaine 12 après l'injection/la perfusion (AUC_{s1-12}).

Au total, 236 patients atteints de SEP récurrente ou de SEP primaire progressive (213 patients atteints de SEP récurrente, 23 patients atteints de SEP primaire progressive) ont été randomisés selon un rapport de 1:1 dans le bras par voie sous-cutanée ou le bras par voie intraveineuse. Pendant la période contrôlée (du jour 0 à la semaine 24), les patients ont reçu soit une injection unique de 920 mg par voie sous-cutanée au jour 1 de l'étude, soit deux perfusions intraveineuses de 300 mg aux jours 1 et 14 de l'étude. Après la période contrôlée, tous les patients ont eu la possibilité de recevoir des injections supplémentaires de 920 mg d'ocrelizumab par voie sous-cutanée aux semaines 24 et 48 (respectivement dose 2 et 3). Les patients ont été exclus s'ils avaient reçu un traitement antérieur par anticorps anti-CD20 au cours des 24 derniers mois, incluant ocrelizumab.

Les patients étaient âgés de 18 à 65 ans avec un score EDSS compris entre 0 et 6,5 lors de la sélection. Les données démographiques étaient similaires et les caractéristiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était de 39,9 ans dans le bras par voie sous-cutanée et de 40,0 ans dans le bras par voie intraveineuse. 34,7 % des patients étaient des hommes dans le bras par voie sous-cutanée et 40,7 % des patients étaient des hommes dans le bras par voie intraveineuse. La durée moyenne/médiane depuis le diagnostic de SEP était de 5,70/3,10 ans dans le bras par voie sous-cutanée et de 4,78/2,35 ans dans le bras par voie intraveineuse.

La non-infériorité de l'exposition à ocrelizumab après l'administration de 920 mg d'ocrelizumab par voie sous-cutanée par rapport à l'administration de 600 mg d'ocrelizumab par voie intraveineuse a été démontrée sur la base du critère d'évaluation primaire pharmacocinétique, l'AUC jusqu'à la semaine 12 (AUC_{s1-12}) après l'injection (voir rubrique 5.2).

Formulation intraveineuse

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 2.

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 2 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 3 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 3 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 % ($p < 0,0001$)		47 % ($p < 0,0001$)	
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 % ($p = 0,0006$) ⁷			
Réduction du risque (études individuelles ²)	43 % ($p = 0,0139$) ⁷		37 % ($p = 0,0169$) 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% ($p = 0,0025$) ⁷			
Réduction du risque (études individuelles ²)	43 % ($p = 0,0278$) ⁷		37 % ($p = 0,0370$) 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 % ($p = 0,0194$)			
Augmentation relative (études individuelles ²)	61 % ($p = 0,0106$)		14 % ($p = 0,4019$)	
Proportion de patients sans poussée à 96 semaines ²	80,4 %	66,7 %	78,9 %	64,3 %
	$(p < 0,0001)$		$(p < 0,0001)$	
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 % ($p < 0,0001$)		89% ($p < 0,0001$)	
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 % ($p < 0,0001$)		95 % ($p < 0,0001$)	
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 % ($p < 0,0001$)		83 % ($p < 0,0001$)	

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.

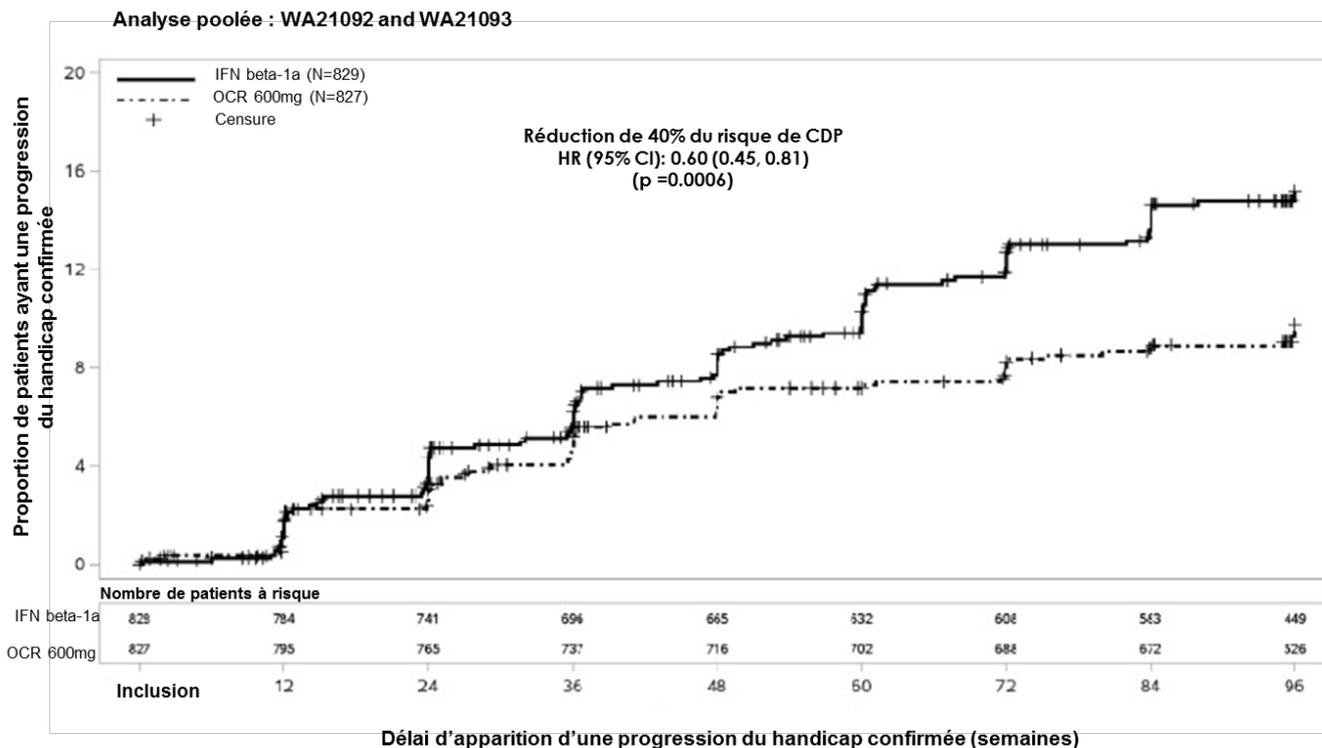
⁵ NEDA, défini comme l'absence de poussées (telles que définies par le protocole), CDP à 12 semaines et de toute activité IRM (soit lésions en T1 rehaussées par le Gd soit lésions en T2 nouvelles ou élargies) tout au long du traitement de 96 semaines. Résultat exploratoire basé sur la population ITT 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 4.

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 III 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 4 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.

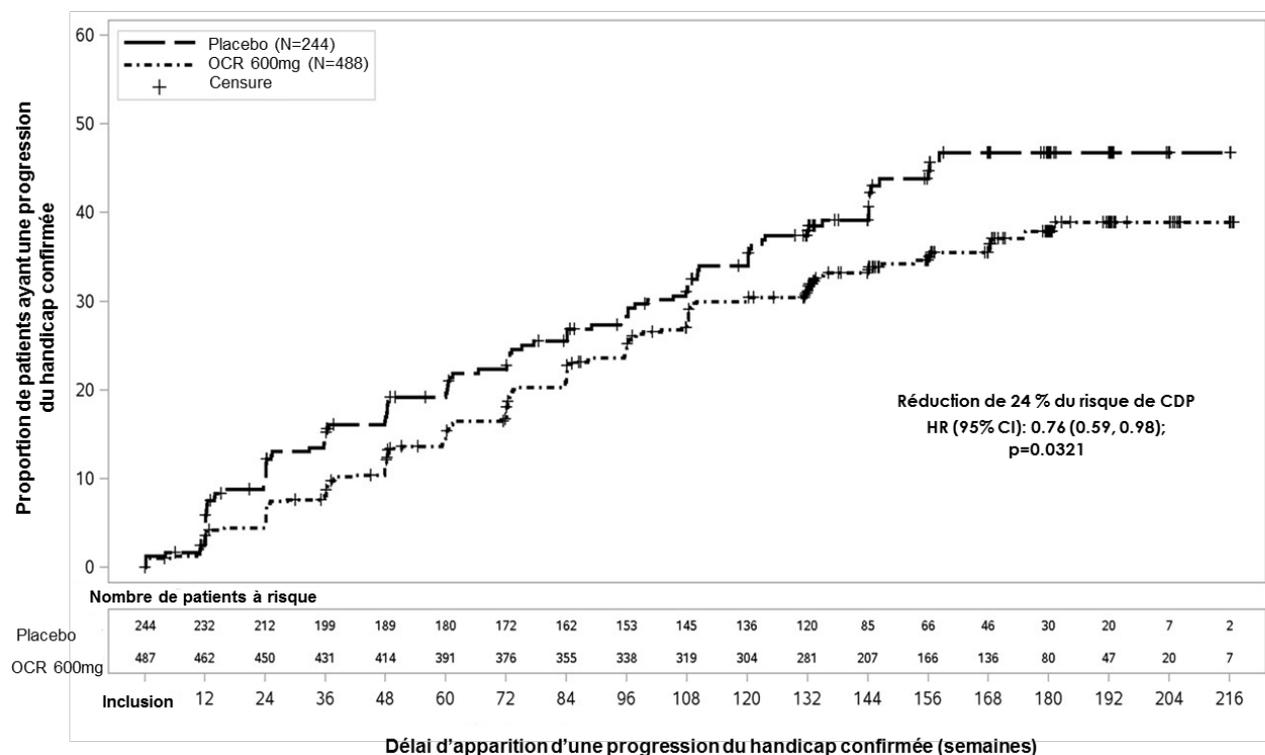
Les résultats de cette étude montrent qu'ocrelizumab retarde de manière significative la progression de la maladie et réduit la détérioration de la vitesse de marche *versus* placebo.

Tableau 5 Principaux résultats cliniques et IRM de l'étude WA25046 (SEP-PP)

	Etude 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Critères d'évaluation	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Critères d'évaluation cliniques		
Critère principal d'évaluation	30,2 %	34,0 %
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines ¹ (critère principal d'évaluation)		
Réduction du risque	24 % (<i>p</i> = 0,0321)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines ¹	28,3 %	32,7 %
Réduction du risque	25 % (<i>p</i> = 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	38,9	55,1
Réduction relative du taux de variation du temps de marche	29,4% (<i>p</i> = 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	-0,902	-1,093
Réduction relative du taux de perte de volume cérébral	17,5 % (<i>p</i> = 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 rehaussée 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.

Immunogénicité

Formulation sous-cutanée

Dans les études OCARINA I et OCARINA II, aucun patient n'a présenté d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA) sous traitement à ocrelizumab. Les ADA des patients dans l'étude OCARINA II ont été recherchés à l'inclusion puis tous les 6 mois après le traitement pendant toute la durée de l'étude. Par conséquent, il est possible que les anticorps ADA ne soient pas détectés entre les temps d'évaluation.

L'incidence des anticorps anti-rHuPH20 (hyaluronidase) apparus sous traitement chez les patients traités par ocrelizumab par voie sous-cutanée dans l'étude OCARINA I a été de 2,3 % (3/132). Aucun patient de l'étude OCARINA II n'a développé d'anticorps anti-rHuPH20 pendant le traitement.

Formulation intraveineuse

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 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.

Immunsation

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 par voie intraveineuse 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 par voie intraveineuse et de 100 % pour le groupe témoin. Chez les patients traités par ocrelizumab par voie intraveineuse, 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 par voie intraveineuse 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.

Après l'administration d'ocrelizumab 920 mg par voie sous-cutanée, l'exposition moyenne prévue (AUC sur l'intervalle posologique de 24 semaines) était de 3 730 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{jour}$. Le critère d'évaluation pharmacocinétique primaire dans l'étude OCARINA II, $\text{AUC}_{\text{s1-12}}$, après 920 mg d'ocrelizumab par voie sous-cutanée s'est avéré non inférieur à l'administration de 600 mg d'ocrelizumab par voie intraveineuse. Le rapport des moyennes géométriques de l' $\text{AUC}_{\text{s1-12}}$ était de 1,29 (IC à 90 % : 1,23-1,35).

Absorption

La biodisponibilité estimée après administration sous-cutanée de 920 mg d'ocrelizumab était de 81 %. La concentration maximale (C_{\max}) moyenne a été de 132 $\mu\text{g/mL}$ et le t_{\max} a été atteint après environ 4 jours (intervalle de 2 à 13 jours).

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 par voie intraveineuse 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.

Hyaluronidase

Les données non cliniques pour la hyaluronidase humaine recombinante n'ont pas révélé de risque particulier sur la base des études conventionnelles de toxicité en administration répétée incluant des critères d'évaluation pharmacologiques de sécurité.

La hyaluronidase (rHuPH20) est présente dans la plupart des tissus du corps humain. L'administration sous-cutanée d'ocrelizumab avec la hyaluronidase a été bien tolérée chez les rats et les cochons nains dans les études de tolérance locale.

Les études de toxicologie reproductive avec rHuPH20 ont révélé une toxicité embryo-foetale chez la souris, avec une dose sans effet > 1 100 fois plus élevée que la dose clinique suggérée, cependant, sans signe de tératogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)
Acétate de sodium trihydraté (E 262)
Acide acétique glacial
 α,α -tréhalose dihydraté
Polysorbate 20 (E 432)
L-méthionine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé

2 ans

Seringue préparée

- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 8 heures à la lumière du jour à ≤ 30 °C.
- D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement une fois transféré du flacon vers la seringue. En cas de non utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Ne pas congeler. Ne pas secouer.

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

Si nécessaire, le flacon non ouvert peut être conservé en dehors du réfrigérateur à température ≤ 25 °C jusqu'à 12 heures.

Les flacons peuvent être sortis et remis au réfrigérateur de telle sorte que la durée cumulée totale pendant laquelle le flacon non ouvert sorti du réfrigérateur ne puisse pas dépasser 12 heures à une température ≤ 25 °C.

Pour les conditions de conservation après préparation de la seringue, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

23 mL de solution injectable dans un flacon (verre incolore de Type 1).

Boîte de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament doit être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il n'y a pas de particule ou de décoloration avant l'administration.

Le médicament est à usage unique et doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique.

Aucune incompatibilité entre ce médicament et le polypropylène (PP), le polycarbonate (PC), le polyéthylène (PE), le chlorure de polyvinyle (PVC), le polyuréthane (PUR) et l'acier inoxydable n'a été observée.

Préparation de la seringue

- Avant utilisation, le flacon doit être sorti du réfrigérateur/de la chambre froide pour laisser la solution atteindre la température ambiante.
- Prélever tout le contenu de la solution injectable Ocrevus du flacon avec une seringue et une aiguille de transfert (21G recommandé).
- Retirer l'aiguille de transfert et fixer un set de perfusion sous-cutanée (ex. avec une aiguille à ailettes/papillon) contenant une aiguille de 24-26G pour l'injection. Utiliser un set de perfusion sous-cutanée dont le volume résiduel NE DÉPASSE PAS 0,8 mL pour l'administration.
- Remplir la tubulure de perfusion sous-cutanée avec la solution injectable pour éliminer l'air dans la tubulure de perfusion et arrêter avant que le liquide atteigne l'aiguille.
- Vérifier que la seringue contient exactement 23 mL de solution après le remplissage et expulser tout volume excédentaire de la seringue.
- Administrer immédiatement pour éviter l'obstruction de l'aiguille. Ne pas conserver la seringue préparée qui a été fixée au set de perfusion sous-cutanée déjà remplie.

Si la dose n'est pas administrée immédiatement, se référer à « Conservation de la seringue » ci-dessous.

Conservation de la seringue

- Si la dose n'est pas administrée immédiatement, utiliser une technique aseptique pour retirer tout le contenu de la solution injectable Ocrevus du flacon vers la seringue pour prendre en compte le volume de la dose (23 mL) et le volume de remplissage pour le set de perfusion sous-cutanée. Remplacer l'aiguille de transfert par un bouchon pour fermer la seringue. Ne pas fixer le set de perfusion sous-cutanée pour la conservation.
- Si la seringue a été conservée au réfrigérateur, laissez-la atteindre la température ambiante avant l'administration.

Elimination

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/1/17/1231/003

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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Etats-Unis

Roche Singapore Technical Operations, Pte. Ltd
10 Tuas Bay Link
637394 Singapour
Singapour

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Whylen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion
ocrelizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 300 mg d'ocrelizumab dans 10 mL (30 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de sodium trihydraté
Acide acétique glacial
Tréhalose dihydraté
Polysorbate 20
Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
300 mg/10 mL
1 flacon
2 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse après dilution
Ne pas agiter le flacon

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

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

EU/1/17/1231/001 boîte de 1 flacon

EU/1/17/1231/002 boîte de 2 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion
ocrelizumab
IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

300 mg/10 mL

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ocrevus 920 mg, solution injectable
ocrelizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 920 mg d'ocrelizumab dans 23 mL de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, α,α -tréhalose dihydraté, polysorbate 20, L-méthionine, eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
920 mg/23 mL
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée uniquement
Ne pas secouer le flacon

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur
Ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

EU/1/17/1231/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ocrevus 920 mg, solution injectable
ocrelizumab
Voie sous-cutanée uniquement

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

920 mg/23 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion ocrelizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ocrevus et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ocrevus
3. Comment utiliser Ocrevus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ocrevus
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ocrevus et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Ocrevus

Ocrevus contient la substance active « ocrelizumab ». C'est un type de protéine appelée « anticorps monoclonal ». Les anticorps agissent en se liant à des cibles spécifiques dans votre corps.

Dans quel cas est-il utilisé

Ocrevus est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de :

- Sclérose en plaques récurrente (SEP-R)
- Sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce de la maladie

Qu'est-ce que la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) touche le système nerveux central, particulièrement les nerfs dans le cerveau et la moelle épinière. Dans la SEP, le système immunitaire (système de défense de votre corps) fonctionne anormalement et attaque une couche protectrice (appelée gaine de myéline) autour de vos cellules nerveuses et provoque une inflammation. La dégradation de la gaine de myéline empêche les nerfs de fonctionner correctement.

Les symptômes de la SEP dépendent de la partie du système nerveux central qui est affectée et peuvent inclure des problèmes de marche et d'équilibre, une faiblesse, un engourdissement, une vision double et floue, une mauvaise coordination et des troubles urinaires.

- **Dans la SEP récurrente**, le patient présente des crises répétées de symptômes (poussées). Les symptômes peuvent survenir brutalement dans un délai de quelques heures, ou lentement sur plusieurs jours. Les symptômes disparaissent ou s'améliorent entre les poussées mais des lésions peuvent s'accumuler et déboucher sur un handicap permanent.
- **Dans la SEP primaire progressive**, les symptômes s'aggravent généralement de manière continue dès le début de la maladie.

Comment Ocrevus agit-il ?

Ocrevus se lie à des lymphocytes B spécifiques, qui sont un type de globules blancs faisant partie du système immunitaire et qui jouent un rôle dans la SEP. Ocrevus cible et élimine ces lymphocytes B spécifiques. Ceci réduit l'inflammation et la dégradation de la gaine de myéline, réduit le risque d'avoir une poussée et ralentit la progression de votre maladie.

- **Dans la SEP récurrente (SEP-R)**, Ocrevus contribue à réduire significativement le nombre de poussées et à ralentir significativement la progression de la maladie. Ocrevus augmente également de manière significative la probabilité qu'un patient ait une absence de signe d'activité de la maladie (lésions cérébrales, poussées et aggravation du handicap).
- **Dans la SEP primaire progressive (SEP-PP)**, Ocrevus contribue à ralentir la progression de la maladie et à réduire la détérioration de la vitesse de marche.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ocrevus

N'utilisez jamais Ocrevus :

- si vous êtes allergique à ocrelizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez actuellement une infection.
- si l'on vous a informé que vous avez de graves problèmes avec votre système immunitaire.
- si vous avez un cancer.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ocrevus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ocrevus si vous êtes concernés par l'une des situations suivantes. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus ou il peut décider de ne pas vous administrer Ocrevus dans les cas suivants :

- Vous avez une **infection**. Votre médecin attendra la résolution de l'infection avant de vous administrer Ocrevus.
- Vous avez déjà eu une **hépatite B** ou vous êtes porteur du virus de l'hépatite B. En effet, des médicaments comme Ocrevus peuvent entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B. Avant votre traitement par Ocrevus, votre médecin vérifiera si vous présentez un risque d'avoir une hépatite B. Les patients qui ont eu une hépatite B ou qui sont porteurs du virus de l'hépatite B auront un examen sanguin et seront surveillés par un médecin afin de détecter les signes d'hépatite B.
- Vous avez un **cancer** ou vous avez eu un cancer par le passé. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus.

Effets sur le système immunitaire :

- **Maladies qui affectent votre système immunitaire** : si vous avez une autre maladie qui affecte le système immunitaire. Vous pourriez ne pas pouvoir recevoir Ocrevus.
- **Médicaments qui affectent votre système immunitaire** : si vous avez déjà pris, prenez ou pourriez prendre des médicaments qui affectent le système immunitaire tels qu'une chimiothérapie, des immunosuppresseurs ou d'autres médicaments utilisés pour traiter la SEP. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus ou il peut vous demander d'arrêter ce type de médicaments avant de commencer le traitement par Ocrevus. Voir rubrique ci-dessous « Autres médicaments et Ocrevus » pour plus d'informations.

Réactions associées à la perfusion

- Les réactions associées à la perfusion sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par Ocrevus.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez une réaction associée à la perfusion** (voir rubrique 4 pour la liste des réactions associées à la perfusion). Les réactions associées à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion.
- Pour réduire le risque de réactions associées à la perfusion, votre médecin vous donnera d'autres médicaments à prendre avant chaque perfusion d'Ocrevus (voir rubrique 3) et vous serez surveillé étroitement pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la perfusion.

Infections

- Si vous pensez avoir une infection, prévenez votre médecin avant de recevoir Ocrevus. Votre médecin attendra que l'infection soit résolue avant de vous administrer Ocrevus.
- Vous pourriez contracter plus facilement des infections lors du traitement par Ocrevus. En effet, les cellules immunitaires ciblées par Ocrevus contribuent aussi à combattre les infections.
- Avant de débiter votre traitement par Ocrevus et avant toute perfusion, votre médecin peut vous demander de réaliser des tests sanguins afin de vérifier votre système immunitaire car des infections peuvent survenir plus fréquemment si vous avez de graves problèmes avec votre système immunitaire.
- Si vous êtes traités par Ocrevus pour une sclérose en plaques primaire progressive, et que vous avez des difficultés à avaler, Ocrevus peut augmenter le risque de pneumonie sévère.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces signes d'infection pendant ou après le traitement par Ocrevus :**
 - fièvre ou frissons
 - toux qui ne disparaît pas
 - herpès (comme un bouton de fièvre, un zona ou un herpès génital).
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez un nouveau symptôme.** En effet, il existe une infection cérébrale très rare mais qui engage le pronostic vital, appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP), qui peut provoquer des symptômes similaires à ceux de la SEP. Des cas de LEMP peuvent survenir chez des patients prenant Ocrevus.
Informez votre partenaire ou votre aidant de votre traitement par Ocrevus. Ils pourraient remarquer des symptômes de LEMP que vous-même ne remarquez pas, comme des pertes de mémoire, des troubles de la pensée, des difficultés à marcher, une perte de la vision, des modifications de la façon dont vous parlez, que votre médecin pourrait juger nécessaires d'évaluer.

Vaccins

- Informez votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin ou pourriez recevoir un vaccin dans un futur proche.
- Pendant votre traitement par Ocrevus, vous ne devez pas recevoir de vaccins « vivants » ou « vivants atténués » (par exemple BCG contre la tuberculose ou vaccins contre la fièvre jaune).
- Il se peut que votre médecin vous recommande de vous faire vacciner contre la grippe saisonnière.
- Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de vaccins avant le début du traitement par Ocrevus. Les vaccins doivent être administrés au moins 6 semaines avant le début du traitement par Ocrevus.

Enfants et adolescents

Ocrevus n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car ses effets n'ont pas été étudiés chez des patients de cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Ocrevus

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez en particulier votre médecin dans les situations suivantes :

- vous avez récemment pris, prenez ou pourriez prendre des **médicaments qui affectent le système immunitaire** – tels que chimiothérapie, immunosuppresseurs ou autres médicaments pour traiter la SEP. L'effet de ces autres médicaments associés à Ocrevus sur le système immunitaire pourrait être trop fort. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus ou il peut vous demander d'arrêter ces médicaments avant de commencer le traitement par Ocrevus.
- vous prenez des **médicaments contre l'hypertension artérielle**. En effet, Ocrevus pourrait diminuer la pression artérielle. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre vos médicaments contre l'hypertension artérielle pendant 12 heures avant chaque perfusion d'Ocrevus.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ocrevus.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte ou allaitante, si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, Ocrevus pourrait traverser la barrière placentaire et affecter votre bébé.
- Vous ne devez pas utiliser Ocrevus si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez discuté au préalable avec votre médecin. Votre médecin prendra en considération le bénéfice du traitement par Ocrevus par rapport au risque pour votre bébé.
- Adressez-vous à votre médecin avant de faire vacciner votre bébé.

Contraception pour les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception :

- pendant le traitement par Ocrevus et
- durant les 12 mois qui suivent votre dernière perfusion d'Ocrevus.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ocrevus car Ocrevus pourrait passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si Ocrevus peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Votre médecin vous dira si votre SEP peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines en toute sécurité.

Ocrevus contient du sodium

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

3. Comment utiliser Ocrevus

Ocrevus vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère qui est expérimenté dans l'utilisation de ce traitement. Vous serez étroitement surveillé pendant l'administration du

médicament. Vous pourriez en effet présenter des effets indésirables. Ocrevus vous sera toujours administré en perfusion intraveineuse.

Médicaments reçus avant Ocrevus

Avant l'administration d'Ocrevus, vous recevrez d'autres médicaments afin de prévenir ou de réduire le nombre d'éventuels effets indésirables tels que des réactions associées à la perfusion (voir rubriques 2 et 4 pour les informations relatives aux réactions associées à la perfusion).

Vous recevrez un corticoïde et un antihistaminique avant chaque perfusion et vous recevrez peut-être aussi des médicaments pour réduire la fièvre.

Quelle quantité d'Ocrevus vous allez recevoir et à quelle fréquence

Vous recevrez une dose totale de 600 mg d'Ocrevus tous les 6 mois.

- La première dose de 600 mg d'Ocrevus sera administrée en 2 perfusions séparées (de 300 mg chacune) à 2 semaines d'intervalle. Chaque perfusion durera environ 2 heures et 30 minutes.
- Les doses suivantes de 600 mg d'Ocrevus seront administrées en une perfusion unique. En fonction de la vitesse de la perfusion suivante, chaque perfusion durera soit environ 3 heures et 30 minutes, soit 2 heures.

Comment utiliser Ocrevus

- Ocrevus vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il sera administré en perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse ou perfusion « IV »).
- Vous serez étroitement surveillé pendant la perfusion d'Ocrevus et pendant au moins 1 heure après l'administration de la perfusion. Vous pourriez en effet développer des effets indésirables tels que des réactions associées à la perfusion. La perfusion peut être ralentie, interrompue temporairement ou arrêtée définitivement si vous développez une réaction associée à la perfusion, en fonction de sa gravité (voir rubriques 2 et 4 pour les informations relatives aux réactions associées à la perfusion).

Si vous oubliez une perfusion d'Ocrevus

- Si vous oubliez une perfusion d'Ocrevus, adressez-vous à votre médecin pour recevoir cette perfusion le plus rapidement possible. N'attendez pas jusqu'à votre prochaine perfusion planifiée.
- Il est important que vous receviez chaque perfusion au moment prévu pour obtenir le bénéfice complet d'Ocrevus.

Si vous arrêtez le traitement par Ocrevus

- Il est important de poursuivre votre traitement aussi longtemps que vous-même et votre médecin estimerez que ce traitement vous aide.
- Certains effets indésirables peuvent être liés à un taux de lymphocytes B bas. Après l'arrêt du traitement par Ocrevus, vous pourriez toujours présenter des effets indésirables jusqu'à ce que vos lymphocytes B reviennent à un taux normal. Votre taux de lymphocytes B circulant augmentera progressivement pour revenir à des taux normaux. Cela peut prendre 6 mois à 2 ans et demi, voir même plusieurs années dans de rares cas.
- Avant de débiter tout autre médicament, informez votre médecin du moment auquel vous avez reçu votre dernière perfusion d'Ocrevus.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Ocrevus :

Effets indésirables graves :

Réactions associées à la perfusion

- Les réactions associées à la perfusion sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par Ocrevus (très fréquent : peut affecter plus d'1 personne sur 10). Dans la majorité des cas, ces réactions sont légères mais certaines réactions graves peuvent se produire.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez tout signe ou symptôme d'une réaction associée à la perfusion au cours de la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion.**

Les symptômes peuvent inclure, mais ne sont pas limités à :

- démangeaisons cutanées
 - éruption cutanée
 - urticaire
 - rougeur de la peau
 - irritation ou douleur de la gorge
 - essoufflement
 - gonflement de la gorge
 - bouffées vasomotrices
 - hypotension
 - fièvre
 - sensation de fatigue
 - céphalées
 - étourdissements
 - se sentir mal (nausées)
 - battements cardiaques rapides.
- Si vous développez une réaction associée à la perfusion, vous recevrez des médicaments pour traiter cette réaction et la perfusion devra peut-être être ralentie ou arrêtée. Quand la réaction sera terminée, la perfusion pourra être poursuivie. Si la réaction associée à la perfusion engage le pronostic vital, votre médecin arrêtera définitivement votre traitement par Ocrevus.

Infections

- Vous pourriez contracter plus facilement des infections avec Ocrevus. Les infections suivantes ont été observées chez les patients traités par Ocrevus dans la SEP :
 - **Très fréquent** (peut affecter plus d'1 personne sur 10)
 - maux de gorge et écoulement nasal (infection des voies respiratoires supérieures)
 - grippe
 - **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
 - infection des sinus
 - bronchite (inflammation de l'arbre bronchique)
 - infection herpétique (bouton de fièvre ou zona)
 - infection de l'estomac et de l'intestin (gastroentérite)
 - infection des voies respiratoires
 - infection virale
 - infection de la peau (cellulite)

Certaines de ces infections peuvent être graves.

- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces signes d'infection:**
 - fièvre ou frissons
 - toux qui ne disparaît pas
 - herpès (comme un bouton de fièvre, un zona ou un herpès génital)

Autres effets indésirables :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- diminution de protéines spécifiques dans le sang (immunoglobulines) qui contribuent à protéger contre les infections

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- écoulement oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)
- toux
- accumulation de mucus épais dans le nez, la gorge ou les bronches
- faible quantité d'un type de globule blanc (neutropénie).

Fréquence indéterminée (on ne sait pas à quelle fréquence ces effets indésirables surviennent)

- diminution des globules blancs pouvant arriver tardivement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ocrevus

Ocrevus sera conservé par des professionnels de santé à l'hôpital ou la clinique, dans les conditions suivantes :

- Ce médicament doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Il ne doit pas être congelé. Les flacons doivent être conservés dans l'emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

Ocrevus doit être dilué avant de vous être administré. La dilution sera effectuée par un professionnel de santé. Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après dilution. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité du professionnel de santé et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis 8 heures à température ambiante.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ocrevus

- La substance active est l'ocrelizumab. Chaque flacon contient 300 mg d'ocrelizumab dans 10 mL à une concentration de 30 mg/mL.

- Les autres composants sont l'acétate de sodium trihydraté (voir Rubrique 2 « Ocrevus contient du sodium »), l'acide acétique glacial, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Ocrevus et contenu de l'emballage extérieur

- Ocrevus est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à marron pâle.
- Elle se présente en solution à diluer pour perfusion.
- Ce médicament se présente en boîtes contenant 1 ou 2 flacons (flacons de 10 mL de solution à diluer). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont exclusivement destinées aux professionnels de santé :

Lire le RCP pour plus d'informations.

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

Posologie

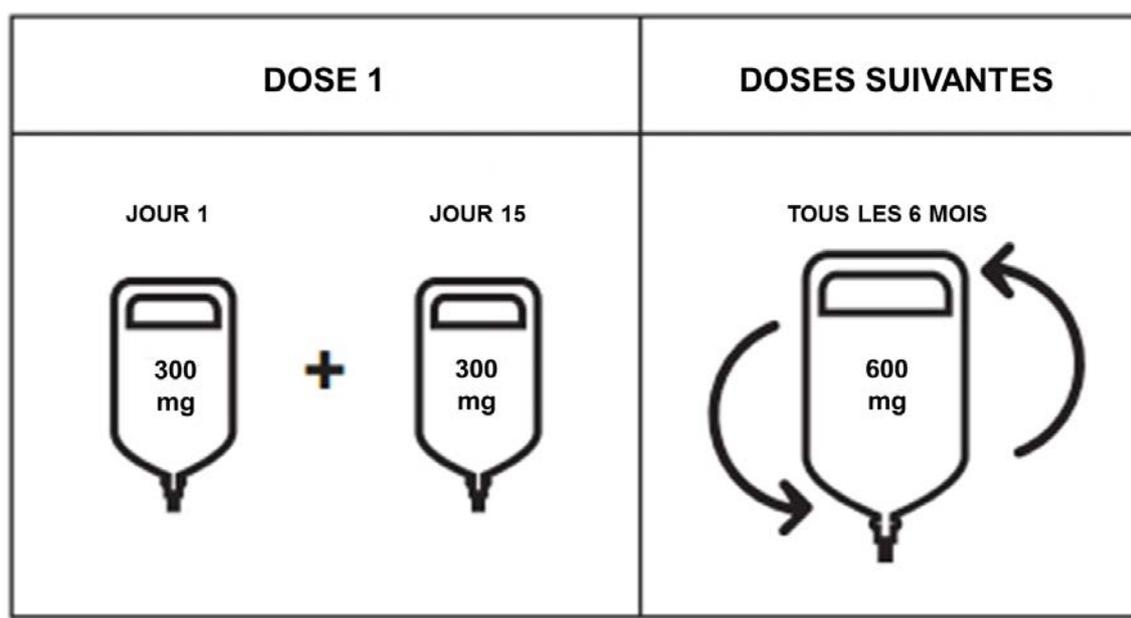
- Dose initiale

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.

- 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.

Figure 1 : Dose et schéma d'administration d'Ocrevus



Prise en charge des RAP avant la perfusion

- Le traitement doit être instauré et surveillé par un professionnel de santé expérimenté ayant accès au matériel médical nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions associées à la perfusion (RAP) graves, les réactions d'hypersensibilité et/ou les réactions anaphylactiques.
- 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 :

- 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.

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

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.
- La solution peut contenir de fines particules translucides et/ou réfléchissantes associées à une plus forte opalescence. Ne pas utiliser la solution en cas de décoloration ou si la solution contient des particules étrangères.
- Le médicament doit être dilué avant l'administration. Les solutions pour administration intraveineuse sont préparées par dilution du produit 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 afin d'éviter une réaction associée à la perfusion due à l'administration de la solution à basse température.

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.

Tableau 1 : Dose et schéma d'administration

		Quantité d'ocrelizumab à administrer	Instruction relative à la perfusion
Dose initiale (600 mg) répartie en 2 perfusions	Perfusion 1	300 mg dans 250 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Débuter la perfusion à une vitesse de 30 mL/heure pendant 30 minutes • La vitesse de la 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	<ul style="list-style-type: none"> • Débuter la perfusion à une vitesse de 40 mL/heure pendant 30 minutes • La vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 40 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse

		Quantité d'ocrelizumab à administrer	Instruction relative à la perfusion
			maximale de 200 mL/heure <ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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 • 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

Prise en charge des RAP pendant et après la perfusion

Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.

Pendant la perfusion

- Ajustements de la perfusion en cas de RAP

En cas de RAP au cours d'une perfusion, voir les ajustements ci-dessous.

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 nouvelles 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 nouvelles perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

- En cas de symptômes pulmonaires sévères, tels que bronchospasme ou exacerbation de l'asthme, la perfusion doit être immédiatement et définitivement arrêtée. Après l'administration d'un traitement symptomatique, surveiller le patient jusqu'à la résolution des symptômes pulmonaires car l'amélioration initiale des symptômes cliniques peut être suivie d'une détérioration.
- L'hypersensibilité peut être cliniquement indiscernable d'une RAP sur le plan symptomatique. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité au cours de la perfusion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et définitivement.

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.

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 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.

Notice : Information du patient

Ocrevus 920 mg, solution injectable ocrelizumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ocrevus et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ocrevus
3. Comment utiliser Ocrevus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ocrevus
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Ocrevus et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Ocrevus

Ocrevus contient la substance active « ocrelizumab ». C'est un type de protéine appelée « anticorps monoclonal ». Les anticorps agissent en se liant à des cibles spécifiques dans votre corps.

Dans quel cas est-il utilisé

Ocrevus est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de :

- Sclérose en plaques récurrente (SEP-R)
- Sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce de la maladie

Qu'est-ce que la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) touche le système nerveux central, particulièrement les nerfs dans le cerveau et la moelle épinière. Dans la SEP, le système immunitaire (système de défense de votre corps) fonctionne anormalement et attaque une couche protectrice (appelée gaine de myéline) autour de vos cellules nerveuses et provoque une inflammation. La dégradation de la gaine de myéline empêche les nerfs de fonctionner correctement.

Les symptômes de la SEP dépendent de la partie du système nerveux central qui est affectée et peuvent inclure des problèmes de marche et d'équilibre, une faiblesse, un engourdissement, une vision double et floue, une mauvaise coordination et des troubles urinaires.

- **Dans la SEP récurrente**, le patient présente des crises répétées de symptômes (poussées). Les symptômes peuvent survenir brutalement dans un délai de quelques heures, ou lentement sur plusieurs jours. Les symptômes disparaissent ou s'améliorent entre les poussées mais des lésions peuvent s'accumuler et déboucher sur un handicap permanent.

- **Dans la SEP primaire progressive**, les symptômes s'aggravent généralement de manière continue dès le début de la maladie.

Comment Ocrevus agit-il ?

Ocrevus se lie à des lymphocytes B spécifiques, qui sont un type de globules blancs faisant partie du système immunitaire et qui jouent un rôle dans la SEP. Ocrevus cible et élimine ces lymphocytes B spécifiques. Ceci réduit l'inflammation et la dégradation de la gaine de myéline, réduit le risque d'avoir une poussée et ralentit la progression de votre maladie.

- **Dans la SEP récurrente (SEP-R)**, Ocrevus contribue à réduire significativement le nombre de poussées et à ralentir significativement la progression de la maladie. Ocrevus augmente également de manière significative la probabilité qu'un patient ait une absence de signe d'activité de la maladie (lésions cérébrales, poussées et aggravation du handicap).
- **Dans la SEP primaire progressive (SEP-PP)**, Ocrevus contribue à ralentir la progression de la maladie et à réduire la détérioration de la vitesse de marche.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ocrevus

N'utilisez jamais Ocrevus :

- si vous êtes allergique à ocrelizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez actuellement une infection.
- si l'on vous a informé que vous avez de graves problèmes avec votre système immunitaire.
- si vous avez un cancer.

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ocrevus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ocrevus si vous êtes concernés par l'une des situations suivantes. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus ou il peut décider de ne pas vous administrer Ocrevus dans les cas suivants :

- Vous avez une **infection**. Votre médecin attendra la résolution de l'infection avant de vous administrer Ocrevus.
- Vous avez déjà eu une **hépatite B** ou vous êtes porteur du virus de l'hépatite B. En effet, des médicaments comme Ocrevus peuvent entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B. Avant votre traitement par Ocrevus, votre médecin vérifiera si vous présentez un risque d'avoir une hépatite B. Les patients qui ont eu une hépatite B ou qui sont porteurs du virus de l'hépatite B auront un examen sanguin et seront surveillés par un médecin afin de détecter les signes d'hépatite B.
- Vous avez un **cancer** ou vous avez eu un cancer par le passé. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus.

Effets sur le système immunitaire :

- **Maladies qui affectent votre système immunitaire** : si vous avez une autre maladie qui affecte le système immunitaire. Vous pourriez ne pas pouvoir recevoir Ocrevus.

- **Médicaments qui affectent votre système immunitaire :** si vous avez déjà pris, prenez ou pourriez prendre des médicaments qui affectent le système immunitaire tels qu'une chimiothérapie, des immunosuppresseurs ou d'autres médicaments utilisés pour traiter la SEP. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus ou il peut vous demander d'arrêter ce type de médicaments avant de commencer le traitement par Ocrevus. Voir rubrique ci-dessous « Autres médicaments et Ocrevus » pour plus d'informations.

Réactions liées à l'injection

- Les réactions liées à l'injection sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par Ocrevus administré sous forme d'injection sous la peau (injection sous-cutanée).
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez une réaction liée à l'injection** (voir rubrique 4 pour la liste des réactions liées à l'injection). Les réactions liées à l'injection peuvent survenir pendant l'injection ou jusqu'à 24 heures après l'injection.
- Pour réduire le risque de réactions liées à l'injection, votre médecin vous donnera d'autres médicaments à prendre avant chaque injection d'Ocrevus (voir rubrique 3) et vous serez surveillé pendant l'injection et pendant au moins 1 heure après la première injection.

Infections

- Si vous pensez avoir une infection, prévenez votre médecin avant de recevoir Ocrevus. Votre médecin attendra que l'infection soit résolue avant de vous administrer Ocrevus.
- Vous pourriez contracter plus facilement des infections lors du traitement par Ocrevus. En effet, les cellules immunitaires ciblées par Ocrevus contribuent aussi à combattre les infections.
- Avant de débiter votre traitement par Ocrevus et avant toute injection, votre médecin peut vous demander de réaliser des tests sanguins afin de vérifier votre système immunitaire car des infections peuvent survenir plus fréquemment si vous avez de graves problèmes avec votre système immunitaire.
- Si vous êtes traités par Ocrevus pour une sclérose en plaques primaire progressive, et que vous avez des difficultés à avaler, Ocrevus peut augmenter le risque de pneumonie sévère.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces signes d'infection pendant ou après le traitement par Ocrevus :**
 - fièvre ou frissons
 - toux qui ne disparaît pas
 - herpès (comme un bouton de fièvre, un zona ou un herpès génital).
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez un nouveau symptôme.** En effet, il existe une infection cérébrale très rare mais qui engage le pronostic vital, appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP), qui peut provoquer des symptômes similaires à ceux de la SEP. Des cas de LEMP peuvent survenir chez des patients prenant Ocrevus.
- **Informez votre partenaire ou votre aidant** de votre traitement par Ocrevus. Ils pourraient remarquer des symptômes de LEMP que vous-même ne remarquez pas, comme des pertes de mémoire, des troubles de la pensée, des difficultés à marcher, une perte de la vision, des modifications de la façon dont vous parlez, que votre médecin pourrait juger nécessaires d'évaluer.

Vaccins

- Informez votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin ou pourriez recevoir un vaccin dans un futur proche.
- Pendant votre traitement par Ocrevus, vous ne devez pas recevoir de vaccins « vivants » ou « vivants atténués » (par exemple BCG contre la tuberculose ou vaccins contre la fièvre jaune).
- Il se peut que votre médecin vous recommande de vous faire vacciner contre la grippe saisonnière.

- Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de vaccins avant le début du traitement par Ocrevus. Les vaccins doivent être administrés au moins 6 semaines avant le début du traitement par Ocrevus.

Enfants et adolescents

Ocrevus n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car ses effets n'ont pas été étudiés chez des patients de cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Ocrevus

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez en particulier votre médecin dans les situations suivantes :

- vous avez récemment pris, prenez ou pourriez prendre des **médicaments qui affectent le système immunitaire** – tels que chimiothérapie, immunosuppresseurs ou autres médicaments pour traiter la SEP. L'effet de ces autres médicaments associés à Ocrevus sur le système immunitaire pourrait être trop fort. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par Ocrevus ou il peut vous demander d'arrêter ces médicaments avant de commencer le traitement par Ocrevus.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Ocrevus.

Grossesse

- Si vous êtes enceinte ou allaitante, si vous pensez que vous pouvez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, Ocrevus pourrait traverser la barrière placentaire et affecter votre bébé.
- Vous ne devez pas utiliser Ocrevus si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez discuté au préalable avec votre médecin. Votre médecin prendra en considération le bénéfice du traitement par Ocrevus par rapport au risque pour votre bébé.
- Adressez-vous à votre médecin avant de faire vacciner votre bébé.

Contraception pour les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception :

- pendant le traitement par Ocrevus et
- durant les 12 mois qui suivent votre dernière dose d'Ocrevus.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ocrevus car Ocrevus pourrait passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne sait pas si Ocrevus peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines. Votre médecin vous dira si votre SEP peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines en toute sécurité.

Ocrevus contient du sodium

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

3. Comment utiliser Ocrevus

Médicaments reçus avant Ocrevus

Avant l'administration d'Ocrevus, vous recevrez d'autres médicaments afin de prévenir ou de réduire le nombre d'éventuels effets indésirables tels que des réactions liées à l'injection (voir rubriques 2 et 4 pour les informations relatives aux réactions liées à l'injection).

Vous recevrez un corticoïde et un antihistaminique avant chaque injection et vous recevrez peut-être aussi des médicaments pour réduire la fièvre.

Quelle quantité d'Ocrevus vous allez recevoir et à quelle fréquence

Vous recevrez une dose totale de 920 mg d'Ocrevus tous les 6 mois.

Comment utiliser Ocrevus

- Ocrevus vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il sera administré sous forme d'injection sous votre peau (injection sous-cutanée).
- Les injections seront administrées dans l'abdomen pendant approximativement 10 minutes.
- Votre médecin ou infirmier/ère veillera à ce que chaque injection soit administrée dans l'abdomen, là où la peau n'est pas rouge, contusionnée, sensible, dure, ni dans les zones où il y a des grains de beauté ou des cicatrices.
- Vous serez surveillé(e) pendant l'injection d'Ocrevus et pendant au moins 1 heure après l'administration de la première injection. Vous pourriez en effet développer des effets indésirables tels que des réactions liées à l'injection. L'injection peut être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement si vous développez une réaction liée à l'injection, en fonction de sa gravité (voir rubriques 2 et 4 pour les informations relatives aux réactions liées à l'injection).

Si vous oubliez une injection d'Ocrevus

- Si vous oubliez une injection d'Ocrevus, adressez-vous à votre médecin pour recevoir cette injection le plus rapidement possible. N'attendez pas jusqu'à votre prochaine injection planifiée.
- Il est important que vous receviez chaque injection au moment prévu pour obtenir le bénéfice complet d'Ocrevus.

Si vous arrêtez le traitement par Ocrevus

- Il est important de poursuivre votre traitement aussi longtemps que vous-même et votre médecin estimerez que ce traitement vous aide.
- Certains effets indésirables peuvent être liés à un taux de lymphocytes B bas. Après l'arrêt du traitement par Ocrevus, vous pourriez toujours présenter des effets indésirables jusqu'à ce que vos lymphocytes B reviennent à un taux normal. Votre taux de lymphocytes B circulant augmentera progressivement pour revenir à des taux normaux. Cela peut prendre 6 mois à 2 ans et demi, voir même plusieurs années dans de rares cas.
- Avant de débiter tout autre médicament, informez votre médecin du moment auquel vous avez reçu votre dernière dose d'Ocrevus.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec Ocrevus :

Effets indésirables graves :

Réactions liées à l'injection

- Les réactions liées à l'injection sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par Ocrevus administré par voie sous-cutanée (très fréquent : peut affecter plus d'1 personne sur 10). Dans la majorité des cas, ces réactions sont légères ou modérées mais des réactions graves sont survenues lors de l'administration d'Ocrevus sous forme de perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse).
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez tout signe ou symptôme d'une réaction liée à l'injection au cours de l'injection ou jusqu'à 24 heures après l'injection.**

Les symptômes peuvent inclure, mais ne sont pas limités à :

- démangeaisons cutanées
 - éruption cutanée
 - urticaire
 - rougeur de la peau
 - douleur ou gonflement au site d'injection
 - irritation ou douleur de la gorge
 - essoufflement
 - gonflement de la gorge
 - bouffées vasomotrices
 - hypotension
 - fièvre
 - sensation de fatigue
 - céphalées
 - étourdissements
 - se sentir mal (nausées)
 - battements cardiaques rapides.
- Si vous développez une réaction liée à l'injection, vous pourrez recevoir des médicaments pour traiter cette réaction et l'injection devra peut-être être arrêtée. Si la réaction liée à l'injection engage le pronostic vital, votre médecin arrêtera définitivement votre traitement par Ocrevus.

Infections

- Vous pourriez contracter plus facilement des infections avec Ocrevus. Les infections suivantes ont été observées chez les patients traités par Ocrevus dans la SEP :
 - **Très fréquent** (peut affecter plus d'1 personne sur 10)
 - maux de gorge et écoulement nasal (infection des voies respiratoires supérieures)
 - grippe
 - **Fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
 - infection des sinus
 - bronchite (inflammation de l'arbre bronchique)
 - infection herpétique (bouton de fièvre ou zona)
 - infection de l'estomac et de l'intestin (gastroentérite)
 - infection des voies respiratoires
 - infection virale
 - infection de la peau (cellulite)

Certaines de ces infections peuvent être graves.

- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces signes d'infection:**
 - fièvre ou frissons
 - toux qui ne disparaît pas
 - herpès (comme un bouton de fièvre, un zona ou un herpès génital)

Autres effets indésirables :

Très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- diminution de protéines spécifiques dans le sang (immunoglobulines) qui contribuent à protéger contre les infections

Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- écoulement oculaire avec démangeaisons, rougeur et gonflement (conjonctivite)
- toux
- accumulation de mucus épais dans le nez, la gorge ou les bronches
- faible quantité d'un type de globule blanc (neutropénie).

Fréquence indéterminée (on ne sait pas à quelle fréquence ces effets indésirables surviennent)

- diminution des globules blancs pouvant arriver tardivement

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ocrevus

Ocrevus sera conservé par des professionnels de santé à l'hôpital ou la clinique, dans les conditions suivantes :

- Ce médicament doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Il ne doit pas être congelé. Les flacons doivent être conservés dans l'emballage extérieur afin de les protéger de la lumière. Ne pas secouer.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ocrevus

- La substance active est l'ocrelizumab. Chaque flacon contient 920 mg d'ocrelizumab dans 23 mL(40 mg/mL).
- Les autres composants sont la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), l'acétate de sodium trihydraté (voir Rubrique 2 « Ocrevus contient du sodium »), l'acide acétique glacial, le α,α -tréhalose dihydraté, le polysorbate 20, la L-méthionine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Ocrevus et contenu de l'emballage extérieur

- Ocrevus est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à marron pâle.
- Elle se présente en solution injectable.
- Ocrevus est disponible en boîte contenant 1 flacon en verre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont exclusivement destinées aux professionnels de santé :

Lire le RCP pour plus d'informations.

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

Il est important de vérifier les informations présentes sur l'étiquette du produit pour s'assurer que la forme médicamenteuse (intraveineuse ou sous-cutanée) administrée au patient soit bien celle prescrite.

Le médicament doit être inspecté visuellement pour s'assurer qu'il n'y a pas de particule ou de décoloration avant l'administration.

Le médicament est à usage unique et doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique.

Aucune incompatibilité entre ce médicament et le polypropylène (PP), le polycarbonate (PC), le polyéthylène (PE), le chlorure de polyvinyle (PVC), et le polyuréthane (PUR) et l'acier inoxydable n'a été observée.

Préparation de la seringue

- Avant utilisation, le flacon doit être sorti du réfrigérateur/de la chambre froide pour laisser la solution atteindre la température ambiante.
- Prélever tout le contenu de la solution injectable Ocrevus du flacon avec une seringue et une aiguille de transfert (21G recommandé).
- Retirer l'aiguille de transfert et fixer un set de perfusion sous-cutanée (ex. avec une aiguille à ailettes/papillon) contenant une aiguille de 24-26G pour l'injection. Utiliser un set de perfusion sous-cutanée dont le volume résiduel NE DEPASSE PAS 0,8 mL pour l'administration.
- Remplir la tubulure de perfusion sous-cutanée avec la solution injectable pour éliminer l'air dans la tubulure de perfusion et arrêter avant que le liquide atteigne l'aiguille.
- Vérifier que la seringue contient exactement 23 mL de solution après le remplissage et expulser tout volume excédentaire de la seringue.
- Administrer immédiatement pour éviter l'obstruction de l'aiguille. Ne pas conserver la seringue préparée qui a été fixée au set de perfusion sous-cutanée déjà remplie.

Si la dose n'est pas administrée immédiatement, se référer à « Conservation de la seringue » ci-dessous.

Conservation de la seringue

- Si la dose n'est pas administrée immédiatement, utiliser une technique aseptique pour retirer tout le contenu de la solution injectable Ocrevus du flacon vers la seringue pour prendre en compte le volume de la dose (23 mL) et le volume de remplissage pour le set de perfusion sous-cutanée. Remplacer l'aiguille de transfert par un bouchon pour fermer la seringue. Ne pas fixer le set de perfusion sous-cutanée pour la conservation.
- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 8 heures à la lumière du jour à ≤ 30 °C.
- D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement une fois transféré du flacon vers la seringue. En cas de non utilisation immédiate, le temps et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.
- Si la seringue a été conservée au réfrigérateur, laissez-la atteindre la température ambiante avant l'administration.

Méthode d'administration

Ocrevus 920 mg, solution injectable n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être toujours administrée par injection sous-cutanée par un professionnel de santé.

Les patients peuvent commencer le traitement en utilisant ocrelizumab en intraveineux ou en sous-cutanée et les patients qui reçoivent actuellement de l'ocrelizumab en intraveineux peuvent continuer le traitement sous ocrelizumab en intraveineux ou passer à Ocrevus 920 mg, solution injectable.

Avant l'administration, le médicament doit être retiré du réfrigérateur pour le laisser atteindre la température ambiante. Pour des instructions sur l'utilisation et la manipulation du médicament avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

La dose de 920 mg doit être administrée en sous-cutanée dans l'abdomen pendant environ 10 minutes. L'utilisation d'un set de perfusion sous-cutanée (ex. avec une aiguille à ailettes/papillon) est recommandée. Tout volume résiduel restant dans le set de perfusion sous-cutanée ne doit pas être administré au patient.

Le site d'injection doit être l'abdomen, à l'exception de la zone de 5 cm autour du nombril. Les injections ne doivent jamais être faites dans des zones où la peau est rouge, contusionnée, sensible, ou dure, ni dans des zones où il y a des grains de beauté ou des cicatrices.

Ocrevus solution injectable doit toujours être administré par un professionnel de santé. Pour la première administration, une surveillance après l'injection avec un accès à un matériel médical approprié pour la prise en charge des réactions sévères telles que les RLI, pendant au moins une heure après l'injection est recommandée. Pour les doses suivantes, la nécessité d'une surveillance après l'injection est à l'appréciation du médecin (voir rubrique 4.4).