

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **OCREVUS™**

Ocrélizumab pour injection

Concentré pour perfusion intraveineuse

300 mg/10 mL (30 mg/mL)

Immunomodulateur sélectif

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **sans conditions** pour le traitement :

- des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR) évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie.

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant l'obtention de données additionnelles à l'appui du bienfait clinique prometteur démontré lors de l'étude pivot WA25046 portant sur la sclérose en plaques progressive primaire (SPPP). Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour de plus amples renseignements concernant OCREVUS™, veuillez consulter la section du site Web de Santé Canada portant sur les Avis de conformité avec conditions pour les médicaments, au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

- OCREVUS™ est indiqué pour la prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

Le traitement par OCREVUS (ocrélizumab) doit être instauré et supervisé par des neurologues qui possèdent de l'expérience dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques et qui ont entièrement pris connaissance du profil d'efficacité et d'innocuité d'OCREVUS.

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Date d'approbation :
le 14 février 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 197969

OCREVUS™ est une marque de commerce de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.
© Copyright 2018, Hoffmann-La Roche Limitée

Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les Avis de conformité avec conditions (AC-C) pour une de ses indications.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une autorisation de commercialisation décernée à un produit sur la base de données **prometteuses** quant à l'efficacité clinique, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés en vertu de la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bienfait prometteur, sont de haute qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation avantages-risques. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ont fourni la preuve que leur profil avantages-risques était sensiblement meilleur que celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les promoteurs mènent des études cliniques supplémentaires pour vérifier le bienfait escompté, dans les délais convenus.

En quoi cette monographie diffère-t-elle des autres?

La présente monographie contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de commercialisation dont le produit fait l'objet. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge de gauche. La liste, non exhaustive, de ces sections est la suivante :

- Indications et usage clinique
- Mode d'action
- Mises en garde et précautions
- Effets indésirables
- Posologie et administration
- Études cliniques

Signalement des réactions indésirables du médicament et reformulation de la monographie

Les professionnels de la santé sont invités à signaler toutes les réactions indésirables associées à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada, au 1-866-234-2345. La monographie sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'autorisation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
DESCRIPTION.....	5
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	6
CONTRE-INDICATIONS	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
CONSERVATION ET STABILITÉ	24
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
ÉTUDES CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
MICROBIOLOGIE.....	33
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	35

PrOCREVUS™
ocrélizumab

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **sans conditions** pour le traitement :

- des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR) évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie.

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant l'obtention de données additionnelles à l'appui du bienfait clinique prometteur démontré lors de l'étude pivot WA25046 portant sur la sclérose en plaques progressive primaire (SPPP). Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour de plus amples renseignements concernant OCREVUS™, veuillez consulter la section du site Web de Santé Canada portant sur les Avis de conformité avec conditions pour les médicaments, au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

- OCREVUS™ est indiqué pour la prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	300 mg par fiole (30 mg/mL de solution à diluer pour perfusion)	Aucun <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour obtenir la liste complète des ingrédients non médicinaux.</i>

DESCRIPTION

OCREVUS (ocrélizumab) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant sélectivement les lymphocytes B exprimant CD20.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR)

OCREVUS (ocrélizumab) est indiqué :

- pour le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR) évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

Sclérose en plaques progressive primaire (SPPP)

AC-C

OCREVUS (ocrélizumab) est indiqué :

- pour la prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir la section ÉTUDES CLINIQUES).

Le traitement par OCREVUS doit être instauré et supervisé par des neurologues qui possèdent de l'expérience dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques et qui connaissent bien le profil d'efficacité et d'innocuité d'OCREVUS (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une prémédication particulière doit être administrée avant l'injection d'OCREVUS (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les ressources nécessaires pour le traitement des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques doivent être accessibles sur-le-champ.

Les patients traités par OCREVUS doivent être informés des risques associés à OCREVUS.

Personnes âgées (> 55 ans) : l'innocuité et l'efficacité d'OCREVUS chez les personnes de plus de 55 ans n'ont pas été établies.

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité d'OCREVUS chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas fait l'objet d'études.

AC-C

CONTRE-INDICATIONS

OCREVUS (ocrélizumab) est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicamenteux ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- qui ont des antécédents de réactions potentiellement mortelles à la perfusion d'OCREVUS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- qui sont atteints d'une infection active par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir les

sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- qui sont atteints d'infections actives graves (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- qui ont ou ont eu une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) confirmée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- qui sont gravement immunodéprimés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- qui sont atteints d'un cancer évolutif avéré (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

AC-C MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Afin d'améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, il faut indiquer clairement dans le dossier du patient le nom commercial et le numéro de lot du produit administré.

Réactions à la perfusion

Des réactions mortelles à la perfusion ont été observées chez des patients traités par d'autres anticorps anti-CD20. Les réactions possibles à la perfusion d'OCREVUS sont les suivantes : prurit, éruption cutanée, urticaire, érythème, bronchospasme, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, dyspnée, œdème pharyngé ou laryngé, bouffées vasomotrices, hypotension, pyrexie, fatigue, céphalées, étourdissements, nausées et tachycardie. Au cours des études cliniques sur la sclérose en plaques (SP), l'incidence de réactions à la perfusion chez les patients traités par OCREVUS (qui avaient reçu avant chaque perfusion de la méthylprednisolone [ou un corticostéroïde équivalent] et probablement une autre prémédication devant réduire le risque de réactions à la perfusion) a été de 34 à 40 %, et a été la plus élevée à la première perfusion. Les réactions à la perfusion n'ont entraîné aucun décès, mais ont été graves chez 0,3 % des patients atteints de SP traités par OCREVUS et ont, dans certains cas, nécessité une hospitalisation.

Surveiller tous les patients traités par OCREVUS pour repérer des réactions à la perfusion pendant la perfusion et pendant au moins une heure après la fin de celle-ci. Aviser les patients que des réactions à la perfusion peuvent survenir jusqu'à 24 heures après la perfusion (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réduction du risque de réactions à la perfusion et prise en charge des réactions à la perfusion

Administrer une prémédication (p. ex. méthylprednisolone ou un corticostéroïde équivalent et un antihistaminique) pour réduire la fréquence et la gravité des réactions à la perfusion. L'ajout d'un antipyrétique (p. ex. acétaminophène) peut aussi être envisagé (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les recommandations pour la prise en charge d'une réaction à la perfusion dépendent de la nature et de la gravité de la réaction (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Pour les réactions à la perfusion menaçant le pronostic vital, cesser immédiatement et définitivement le traitement par OCREVUS et administrer un traitement de soutien approprié. Pour les réactions à la perfusion d'intensité moindre, la prise en charge peut être un arrêt temporaire de la perfusion, une réduction de la vitesse de perfusion ou l'administration d'un traitement symptomatique.

OCREVUS doit être administré sous la surveillance étroite d'un professionnel de la santé expérimenté, dans un établissement où les médicaments et les soins de soutien nécessaires pour le traitement des réactions d'hypersensibilité (p. ex. épinéphrine, antihistaminiques et glucocorticoïdes) sont accessibles sur-le-champ si une réaction allergique survenait pendant l'administration.

Hypotension

Une hypotension peut survenir pendant les perfusions d'OCREVUS à titre de symptôme d'une réaction liée à la perfusion. Par conséquent, il faut envisager le retrait des médicaments antihypertenseurs 12 heures avant et durant chaque perfusion d'OCREVUS. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (classe III et IV selon la New York Heart Association) n'ont pas participé aux études.

Système immunitaire

Immunogénicité

Chez les patients participant aux études sur la SPRR (études WA21092 et WA21093 sur la SPRR), des tests ont été réalisés à plusieurs moments prédéterminés (au début de l'étude et tous les 6 mois après l'administration de la dose pendant la durée de l'étude) afin de détecter des anticorps anti-médicament (AAM). Des 807 patients traités par l'ocrélizumab et qui disposaient d'échantillons évaluable, 3 patients (environ 0,4 %) ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'AAM apparaissant en cours de traitement, dont un d'entre eux a obtenu un résultat positif pour les anticorps neutralisants. Les effets sur l'innocuité et l'efficacité des AAM apparaissant en cours de traitement ne peuvent être évalués en raison de la faible fréquence d'AAM associée à OCREVUS.

Chez les patients participant à l'étude sur la SPPP, des tests ont été réalisés à plusieurs moments prédéterminés (au début de l'étude et tous les 6 mois après l'administration de la dose pendant la durée de l'étude) afin de détecter des anticorps anti-médicament (AAM). Des 481 patients traités par l'ocrélizumab et qui disposaient d'échantillons évaluable, 9 patients (environ 1,9 %) ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage d'AAM apparaissant en cours de traitement, dont un d'entre eux a obtenu un résultat positif pour les anticorps neutralisants. Les effets sur l'innocuité et l'efficacité des AAM apparaissant en cours de traitement ne peuvent être évalués en raison de la faible fréquence d'AAM associée à OCREVUS.

Les données d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité des tests utilisés. De plus, la fréquence observée des résultats positifs aux tests de dépistage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs tels que la manipulation des échantillons, le moment où les échantillons sont prélevés, l'interférence du médicament avec les tests, les médicaments pris en concomitance et la présence d'une maladie sous-jacente. Par conséquent, une comparaison de l'incidence des anticorps anti-OCREVUS à celle des anticorps dirigés contre d'autres médicaments peut prêter à confusion.

Réactions d'hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité peuvent être difficiles à distinguer des réactions à la perfusion sur le plan des symptômes. Une réaction d'hypersensibilité peut se manifester au cours de toute perfusion, mais elle n'apparaît généralement pas lors de la première perfusion. Lors des perfusions suivantes, la possibilité d'une réaction d'hypersensibilité doit être envisagée à l'apparition de symptômes plus graves que ceux présentés auparavant ou encore de nouveaux

symptômes graves. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité au cours d'une perfusion, cette dernière doit être arrêtée immédiatement et définitivement. Les patients qui présentent une hypersensibilité IgE-dépendante connue à l'ocrelizumab ne doivent pas recevoir OCREVUS (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions à la perfusion).

Possible risque accru d'effets immunosuppresseurs avec d'autres immunosuppresseurs

Il faut prendre en considération la possibilité d'effets immunosuppresseurs accrus lors de l'instauration d'OCREVUS après un traitement immunosuppresseur ou lors de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après le traitement par OCREVUS (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action). OCREVUS n'a pas été étudié en association avec d'autres traitements modificateurs de l'évolution de la SP. L'utilisation concomitante d'OCREVUS et d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, y compris des doses immunosuppressives de corticostéroïdes, devrait augmenter le risque d'immunosuppression. Lors d'un passage à OCREVUS chez des patients traités par des médicaments ayant des effets immunitaires de longue durée, tels que le daclizumab, le fingolimod, le natalizumab, le tériflunomide ou la mitoxantrone, la durée et le mode d'action de ces médicaments sont à considérer en raison des effets immunosuppresseurs additifs. Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription d'OCREVUS et tenir compte de la pharmacodynamie des autres traitements modificateurs de la sclérose en plaques (SP).

Les patients gravement immunodéprimés ne doivent pas recevoir le traitement avant la résolution de cette affection (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Vaccination

L'innocuité de l'immunisation au moyen de vaccins vivants ou vivants atténués après un traitement par OCREVUS n'a pas fait l'objet d'études; une telle vaccination n'est pas recommandée pendant le traitement et jusqu'à la reconstitution des lymphocytes B (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action).

Il n'existe aucune donnée sur les effets de la vaccination chez les patients recevant OCREVUS. Les médecins doivent vérifier les antécédents de vaccination des patients chez qui ils envisagent un traitement par OCREVUS. Les patients qui ont besoin de vaccins doivent tous les recevoir au moins 6 semaines avant l'instauration d'OCREVUS.

Infections

L'administration d'OCREVUS chez les patients présentant une infection active doit être retardée jusqu'à la guérison de l'infection.

La proportion de patients ayant contracté des infections a été plus élevée dans le groupe OCREVUS que dans le groupe interféron bêta-1a (IFN) ou placebo. OCREVUS a augmenté le risque d'infections des voies respiratoires supérieures, d'infections des voies respiratoires inférieures et d'infections liées à l'herpès (voir la section RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Au cours des études cliniques sur la SPRR, 58 % des patients traités par OCREVUS ont eu une ou des infections comparativement à 52 % des patients traités par l'IFN. Il y a eu 2 infections (0,2 %) de grade 4 dans le groupe OCREVUS, contre aucune dans le groupe IFN. Des infections graves ont été signalées chez 2,9 % des patients sous IFN et chez 1,3 % des patients sous OCREVUS.

Au cours de l'étude clinique sur la SPPP, 71,0 % des patients traités par OCREVUS ont eu une ou plusieurs infections comparativement à 67,8 % des patients ayant reçu le placebo. Il y a eu 8 infections (1,6 %) de grade 4 (menaçant le pronostic vital) et 2 infections (0,4 %) de grade 5 (mortelles) dans le groupe OCREVUS, comparativement à 1 infection (0,4 %) de grade 4 et à 0 infection de grade 5 dans le groupe placebo. Des infections graves ont été signalées chez 6,7 % des patients sous placebo et chez 6,2 % des patients sous OCREVUS.

En présence de SPPP, les patients éprouvant des difficultés à avaler sont exposés à un risque accru de pneumonie d'aspiration. Il se peut que le traitement par OCREVUS augmente davantage le risque de pneumonie grave chez ces patients. Les médecins doivent intervenir rapidement auprès des patients présentant une pneumonie.

Des infections mortelles sont également survenues au cours des études cliniques chez des patients traités par d'autres anticorps anti-CD20.

Infections des voies respiratoires

La proportion de patients ayant présenté des infections des voies respiratoires a été plus élevée dans le groupe OCREVUS que dans le groupe IFN. Au cours des essais cliniques sur la SPRR, des infections des voies respiratoires supérieures sont survenues chez 40 % des patients traités par OCREVUS contre 33 % des patients traités par l'IFN, et des infections des voies respiratoires inférieures, chez 8 % des patients traités par OCREVUS contre 5 % des patients traités par l'IFN.

La proportion de patients ayant présenté des infections des voies respiratoires a été plus élevée dans le groupe OCREVUS que dans le groupe placebo. Au cours de l'essai clinique sur la SPPP, des infections des voies respiratoires supérieures sont survenues chez 49 % des patients traités par OCREVUS contre 43 % des patients ayant reçu le placebo; et des infections des voies respiratoires inférieures sont survenues chez 10 % des patients traités par OCREVUS contre 9 % des patients ayant reçu le placebo.

Les infections des voies respiratoires ont été d'intensité légère à modérée dans la plupart des cas, et étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures et des bronchites.

Herpès

Au cours des essais cliniques sur la SPRR, les infections herpétiques ont été plus fréquentes chez les patients traités par OCREVUS que chez les patients traités par l'IFN, et ont été notamment le zona (2,1 % vs 1,0 %), l'herpès simplex (0,7 % vs 0,1 %), l'herpès buccal (3,0 % vs 2,2 %), l'herpès génital (0,1 % vs 0 %) et l'infection à herpèsvirus (0,1 % vs 0 %). La plupart des infections ont été d'intensité légère (grade 1) à modérée (grade 2). Aucun cas d'herpès disséminé n'a été signalé.

Au cours de l'essai clinique sur la SPPP, les infections herpétiques buccales ont été signalées plus souvent chez les patients traités par OCREVUS que chez ceux ayant reçu le placebo pour ce qui est des infections buccales (2,7 % vs 0,8 %).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus JC (John Cunningham) qui, généralement, se déclare seulement chez des patients immunodéprimés et entraîne la mort ou une incapacité grave.

Même si aucun cas de LEMP n'a été relevé dans les essais cliniques sur OCREVUS, un risque de LEMP ne peut être écarté. Une infection par le virus JC ayant donné lieu à une LEMP a été observée chez des patients recevant d'autres anticorps anti-CD20 et d'autres traitements de la SP. Cette infection a été associée à la présence de certains facteurs de risque (p. ex. patients immunodéprimés, administration concomitante d'immunosuppresseurs). Dès le premier signe ou symptôme évoquant une LEMP, interrompre l'administration d'OCREVUS et effectuer une évaluation diagnostique appropriée. Des anomalies peuvent être visibles en imagerie par résonance magnétique (IRM) avant qu'il y ait des signes ou symptômes cliniques. La LEMP se manifeste par divers symptômes types qui évoluent en l'espace de quelques jours à quelques semaines et comprennent une faiblesse croissante dans un côté du corps ou une maladresse des membres, des troubles visuels de même que des modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation qui entraînent de la confusion et des changements de personnalité. Si la LEMP est confirmée, le traitement par OCREVUS doit cesser définitivement.

Réactivation de l'hépatite B

Aucun cas de réactivation de l'hépatite B n'a été rapporté chez des patients atteints de SP traités par OCREVUS. Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), ayant donné lieu dans certains cas à une hépatite fulminante, à une insuffisance hépatique et à un décès, a été signalée chez des patients recevant des anticorps anti-CD20.

Il faut effectuer un dépistage du VHB chez tous les patients avant l'instauration du traitement par OCREVUS, conformément aux lignes directrices locales. Les patients présentant une infection active par le VHB (c.-à-d. une infection active confirmée par des résultats positifs aux tests de dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] et de l'anticorps anti-HB) ne doivent pas recevoir OCREVUS. Les patients ayant obtenu des résultats positifs au dosage sérologique (c.-à-d. négatifs pour l'HBsAg et positifs pour l'anticorps nucléocapsidique anti-HB [Ac anti-HBc+] ou qui sont porteurs du VHB [positifs pour l'antigène de surface, HBsAg+]) doivent consulter un hépatologue avant d'amorcer le traitement et être surveillés et pris en charge conformément aux normes médicales locales afin d'éviter une réactivation de l'hépatite B. En cas de réactivation du VHB, il faut interrompre le traitement par OCREVUS et les médicaments concomitants jusqu'à ce que l'infection active soit guérie.

Cancers

OCREVUS peut être associé à un risque accru de cancer. Au cours des essais contrôlés, les cas de cancer, y compris de cancer du sein, ont été plus fréquents chez les patients traités par OCREVUS. Un cancer du sein a touché 6 des 781 femmes traitées par OCREVUS, soit 4 (1,7 %) des 240 patientes atteintes de SPPP et 2 (0,4 %) des 541 patientes atteintes de SPRR. Ce cancer n'a été rapporté chez aucune des 668 femmes traitées par REBIF ou un placebo. Les patients présentant un cancer évolutif avéré ne doivent pas être traités par OCREVUS (voir la section CONTRE-INDICATIONS). Les patientes doivent suivre les lignes directrices standards sur le dépistage du cancer du sein.

Dépression et suicide

Au cours des essais cliniques sur la SPRR, 8,5 % et 7,9 % des patients sous OCREVUS et IFN, respectivement, ont connu une dépression allant parfois jusqu'au suicide.

Au cours de l'essai clinique sur la SPPP, 9,7 % et 13,8 % des patients sous OCREVUS et placebo, respectivement, ont connu une dépression allant parfois jusqu'au suicide. Quatre (0,8 %) manifestations suicidaires (y compris tentatives de suicide, dépression suicidaire et idées suicidaires) sont survenues dans le groupe OCREVUS, et une manifestation (dépression suicidaire; 0,4 %) est survenue dans le groupe placebo.

OCREVUS doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent ou ont souffert de dépression, laquelle est une affection courante chez les personnes atteintes de SP. Il faut conseiller aux patients traités par OCREVUS de signaler immédiatement tout symptôme de dépression ou toute idée suicidaire à leur médecin prescripteur. Chez les patients qui deviennent dépressifs pendant un traitement par OCREVUS, une surveillance étroite s'impose et un arrêt du traitement est à envisager.

Manifestations indésirables graves signalées avec d'autres anticorps anti-CD20

De rares cas de manifestations cardiovasculaires graves et de réactions mucocutanées sévères sont survenus chez des patients traités par d'autres anticorps anti-CD20. Les patients qui présentent une réaction mucocutanée grave doivent cesser leur traitement par OCREVUS et consulter un médecin dans les plus brefs délais.

Dépendance/tolérance

Aucune étude n'a été menée sur le risque d'abus et de dépendance.

Populations particulières

Femmes en âge de procréer : les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception durant le traitement par OCREVUS et pendant 6 mois après la dernière perfusion d'OCREVUS (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, Élimination).

Femmes enceintes : OCREVUS est un anticorps monoclonal humanisé d'une immunoglobuline de sous-type G1, et les immunoglobulines sont connues pour traverser la barrière placentaire. OCREVUS ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur le risque encouru par le fœtus.

Il n'existe aucune donnée adéquate sur le risque pour le développement associé à l'utilisation d'OCREVUS chez les femmes enceintes. Il n'existe aucune donnée sur le taux de lymphocytes B chez les nouveau-nés de mères exposées à OCREVUS. Cependant, une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphopénie ont été signalées chez certains nouveau-nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 pendant leur grossesse (voir la section TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Au cours des essais cliniques sur OCREVUS, le taux signalé d'avortements provoqués a été de 16,7 % (8/48). Le taux global de grossesses se terminant par un avortement provoqué dans la population générale à l'échelle mondiale est de 20 % et le taux publié dans la littérature pour les patientes atteintes de SP est de 26,5 %. Le taux global d'anomalies congénitales (définies comme étant toute anomalie touchant la structure ou une fonction du corps) a été de 12,5 % (6/48) et le

taux de malformations structurales, de 6,3 % (3/48). Le risque de base d'anomalies congénitales majeures et de fausse couche pour la population visée est inconnu.

Femmes qui allaitent : l'ocrélizumab a été excrété dans le lait des femmes auxquelles il a été administré. L'IgG humaine est excrétée dans le lait humain, et le risque d'absorption de l'ocrélizumab entraînant une déplétion en lymphocytes B chez le nourrisson est inconnu. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués par rapport au besoin clinique d'OCREVUS pour la mère et à tout effet indésirable potentiel, dû à OCREVUS ou à la maladie sous-jacente de la mère, sur l'enfant nourri au sein (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes qui allaitent).

Il n'existe pas de données concernant la présence d'ocrélizumab dans le lait humain, les effets sur l'enfant nourri au sein ou les effets du médicament sur la production de lait. Les études menées sur les animaux ont montré l'excrétion de l'ocrélizumab dans le lait maternel (voir la section TOXICOLOGIE, Tératogénicité). L'IgG humaine est excrétée dans le lait humain, et on ignore s'il y a absorption de l'ocrélizumab entraînant une déplétion en lymphocytes B. Il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant un traitement par OCREVUS.

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité d'OCREVUS chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas fait l'objet d'études.

Personnes âgées (> 55 ans) : l'innocuité et l'efficacité d'OCREVUS chez les personnes de plus de 55 ans n'ont pas été établies.

Insuffisants rénaux : l'innocuité et l'efficacité d'OCREVUS chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas fait l'objet d'études formelles. Les essais cliniques comprenaient des patients présentant une insuffisance rénale légère. Aucune modification importante de la pharmacocinétique d'OCREVUS n'a été observée (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale).

Insuffisants hépatiques : l'innocuité et l'efficacité d'OCREVUS chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas fait l'objet d'études formelles. Les essais cliniques comprenaient des patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune modification importante de la pharmacocinétique d'OCREVUS n'a été observée (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance hépatique).

AC-C RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

L'innocuité d'OCREVUS (ocrélizumab) a été évaluée chez 1311 patients dans le cadre des études cliniques sur la SP, soit 825 patients ayant pris part aux essais cliniques contrôlés par médicament actif (SP récurrente rémittente [SPRR]) et 486 patients ayant pris part à une étude contrôlée par placebo (SP progressive primaire [SPPP]). Le tableau 1 résume les réactions indésirables du médicament (RIM) qui ont été signalées en association avec l'utilisation d'OCREVUS dans les essais cliniques.

Réactions indésirables observées au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observées peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables associées à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR)

Les RIM décrites dans cette section ont été mises en évidence à partir des données de deux études identiques contrôlées par médicament actif, WA21092 et WA21093, qui visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OCREVUS chez des adultes atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR). Dans les deux études, les patients ont reçu OCREVUS à raison de 600 mg (n = 825) tous les 6 mois (la première dose étant administrée en deux perfusions i.v. de 300 mg à 2 semaines d'intervalle et toutes les doses subséquentes, en perfusion unique de 600 mg) ou de l'interféron bêta-1a (IFN) à raison de 44 µg (n = 826) par voie sous-cutanée 3 fois par semaine. La période contrôlée de l'étude avait une durée de 96 semaines (4 doses d'OCREVUS).

Les réactions indésirables signalées le plus souvent (fréquence $\geq 10\%$) avec OCREVUS au cours des essais sur la SPRR ont été les suivantes (OCREVUS vs IFN) : réactions à la perfusion (34 % vs 10 %), infection des voies respiratoires supérieures (15 % vs 11 %) et rhinopharyngite (15 % vs 10 %). Des manifestations indésirables graves (MIG) ont été signalées chez 7,0 % des patients sous OCREVUS et chez 8,8 % des patients sous IFN.

Sclérose en plaques progressive primaire (SPPP)

Les RIM décrites dans cette section ont été mises en évidence à partir des données d'une étude contrôlée par placebo, WA25046, qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'OCREVUS chez des adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP). Les patients ont reçu OCREVUS à raison de 600 mg (n = 486) ou un placebo (n = 239) tous les 6 mois (administrés en deux perfusions de 300 mg à 2 semaines d'intervalle pendant toute la durée de l'étude).

Les réactions indésirables signalées le plus souvent (fréquence $\geq 10\%$) avec OCREVUS au cours de l'essai sur la SPPP ont été les suivants (OCREVUS vs placebo) : réactions à la perfusion (40 % vs 26 %), infection des voies respiratoires supérieures (12 % vs 6 %) et grippe (12 % vs 8 %). Des manifestations indésirables graves (MIG) ont été signalées chez 21 % des patients sous OCREVUS et chez 23 % des patients sous placebo. Dans le cadre de l'essai WA25046 sur la SPPP, 20 (3,2 %) des 618 patients traités par OCREVUS ont arrêté le traitement à cause d'une manifestation indésirable; 2 patientes (0,3 %) ont arrêté le traitement à cause d'un cancer du sein et 2 patients (0,3 %), à cause d'une réaction à la perfusion.

Tableau 1 Résumé des RIM associées à OCREVUS dans la SPRR ou la SPPP et survenues à une incidence ≥ 1 % ou supérieure à celle du comparateur¹

RIM (MedDRA) Appareil ou système Terme privilégié	SPRR Données combinées des études WA21092 et WA21093		PPMS WA25046 ³	
	OCREVUS 600 mg, IV, toutes les 24 semaines ¹ n = 825	Interféron bêta-1a 44 µg, s.c., 3 fois par semaine n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239
Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention				
Réactions à la perfusion ²	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)
Rhinopharyngite	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)
Sinusite	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)
Bronchite	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)
Grippe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)
Gastroentérite	25 (3,0 %)	19 (2,3 %)	22 (4,5 %)	12 (5,0 %)
Herpès buccal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)
Infection des voies respiratoires	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)
Infection virale	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)
Zona	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)
Rhinite	12 (1,5 %)	3 (0,4 %)	17 (3,5 %)	9 (3,8 %)
Infection des voies respiratoires inférieures	10 (1,2 %)	4 (0,5 %)	6 (1,2 %)	1 (0,4 %)
Conjonctivite	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)
Cellulite	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)
Troubles psychiatriques				
Insomnie	46 (5,6 %)	38 (4,6 %)	28 (5,8 %)	15 (6,3 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)
Catarrhe	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)

¹ La première dose a été administrée en deux perfusions distinctes de 300 mg aux semaines 0 et 2.

² Les symptômes signalés comme des réactions à la perfusion dans les 24 heures ayant suivi la perfusion sont décrits ci-dessous dans la section « Réactions à la perfusion ».

³ Les patients atteints de SPPP étaient répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 (OCREVUS:placebo).

SPPP : chaque dose de 600 mg d'OCREVUS a été administrée en deux perfusions i.v. de 300 mg.

SPPP : au moins une période de traitement contrôlée de 120 semaines

SPRR : période de traitement contrôlée de 96 semaines

Renseignements supplémentaires sur certaines réactions indésirables du médicament

Réactions à la perfusion

Dans les essais sur la SPRR et dans l'essai sur la SPPP, les symptômes associés à des réactions à la perfusion comprenaient, mais sans s'y limiter : prurit, éruption cutanée, urticaire, érythème, bouffées vasomotrices, hypotension, pyrexie, fatigue, céphalées, étourdissements, irritation de la gorge, douleur oropharyngée, dyspnée, œdème pharyngé ou laryngé, nausées, tachycardie. Il n'y a eu aucune réaction mortelle à la perfusion dans les essais cliniques contrôlés.

Dans les essais contrôlés par médicament actif (SPRR), les réactions à la perfusion étaient l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients recevant OCREVUS à 600 mg, l'incidence globale étant de 34,3 % comparativement à 9,9 % dans le groupe recevant l'interféron bêta-1a (perfusion de placebo). L'incidence de réactions à la perfusion était la plus élevée lors de la perfusion de la 1^{re} dose (27,5 %) et a diminué avec le temps à < 10 % à la 4^e dose. La majorité des réactions à la perfusion dans les deux groupes de traitement étaient d'intensité légère ou modérée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions à la perfusion).

Dans l'essai clinique contrôlé par placebo (SPPP), les réactions à la perfusion étaient l'effet indésirable le plus fréquent chez les patients recevant OCREVUS, l'incidence globale étant de 40 % comparativement à 26 % dans le groupe placebo. Cinq (1,0 %) patients du groupe OCREVUS ont présenté des réactions graves à la perfusion; aucun patient n'a présenté de graves réactions dans le groupe placebo. L'incidence de réactions à la perfusion était la plus élevée lors de la perfusion de la 1^{re} dose (27,4 %) et a diminué avec les doses subséquentes jusqu'à < 10 % à la 4^e dose. Une plus grande proportion de patients dans chaque groupe a présenté des réactions à la perfusion à la première perfusion de chaque dose comparativement à la deuxième perfusion de cette dose. La majorité des réactions à la perfusion étaient d'intensité légère ou modérée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions à la perfusion).

Infection

Aucune augmentation des infections graves n'a été observée avec le traitement par OCREVUS (chez les patients atteints de SPRR, le taux d'infections graves était inférieur à celui relevé avec l'interféron bêta-1a, et chez les patients atteints de SPPP, le taux était comparable à celui du placebo).

Dans les essais cliniques contrôlés par médicament actif (SPRR) et dans l'essai contrôlé par placebo (SPPP), les infections des voies respiratoires et les infections herpétiques (dans les deux cas d'intensité généralement légère ou modérée) ont été plus souvent signalées dans le groupe recevant OCREVUS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections).

Infections des voies respiratoires

La proportion d'infections des voies respiratoires était plus élevée chez les patients traités par OCREVUS que chez ceux recevant l'interféron ou le placebo. Les infections étaient généralement d'intensité légère ou modérée et comprenaient principalement les infections des voies respiratoires supérieures (y compris la rhinopharyngite) et la bronchite (voir le tableau 1 et la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections, *Infections des voies respiratoires*).

Herpès (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Herpès)

Dans les essais contrôlés par médicament actif (SPRR), les infections herpétiques ont été signalées plus souvent chez les patients traités par OCREVUS que chez ceux recevant l'interféron bêta-1a.

Dans l'essai clinique contrôlé par placebo (SPPP), une plus grande proportion de patients présentant un herpès buccal (2,7 % vs 0,8 %) a été observée dans le groupe de traitement par OCREVUS.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des MIG liées à une cholécystite/cholélithiase/pancréatite ont été observées au cours des essais cliniques sur la SPRR (OCREVUS vs IFN) : pancréatite : 2 (0,2 %) vs 0 (0 %), cholécystite/cholélithiase : 6 (0,7 %) vs 2 (0,2 %).

Des MIG liées à une cholécystite/cholélithiase/pancréatite ont été observées au cours de l'essai clinique sur la SPPP (OCREVUS vs placebo) : pancréatite aiguë : 2 (0,4 %) vs 0 (0 %), cholécystite aiguë et cholélithiase : 1 (0,2 %) vs 1 (0,4 %) chaque, cholécystite chronique : 0 (0 %) vs 1 (0,2 %).

Autre

Dans le cadre d'un essai de phase II, un patient ayant reçu 2000 mg d'OCREVUS est décédé d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) d'étiologie inconnue. Ce patient s'était prêté à un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) 12 semaines après la dernière perfusion. Le SRIS pourrait avoir été causé par une réaction anaphylactoïde à l'agent de contraste à base de gadolinium utilisé pour réaliser l'IRM.

Réactions indésirables peu courantes du médicament observées au cours des essais cliniques

Dans les essais cliniques sur la SPRR et dans l'essai clinique sur la SPPP, aucune réaction indésirable n'est survenue à un taux d'incidence inférieur à 1 %.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Immunoglobulines

Le traitement par OCREVUS a entraîné une diminution de la concentration totale d'immunoglobulines au cours de la période contrôlée des études, diminution principalement attribuable à la réduction des IgM, sans lien apparent avec les infections graves.

Dans les études contrôlées par médicament actif (SPRR), la proportion de patients ayant au départ des concentrations en IgG, en IgA et en IgM sous la limite inférieure de la normale (LIN) dans le groupe de traitement par OCREVUS était de 0,5 %, de 1,5 % et de 0,1 %, respectivement. Après le traitement, la proportion de patients traités par OCREVUS ayant des concentrations en IgG, en IgA et en IgM sous la LIN à 96 semaines était de 1,5 %, de 2,4 % et de 16,5 %, respectivement.

Dans l'étude contrôlée par placebo (SPPP), la proportion de patients ayant au départ des concentrations en IgG, en IgA et en IgM sous la LIN dans le groupe de traitement par OCREVUS était de 0,0 %, de 0,2 % et de 0,2 %, respectivement. Après le traitement, la proportion de

patients traités par OCREVUS ayant des concentrations en IgG, en IgA et en IgM sous la LIN à 120 semaines était de 1,1 %, de 0,5 % et de 15,5 %, respectivement.

Neutrophiles

Pendant la période de traitement contrôlée par médicament actif (SPRR), une diminution de la numération des neutrophiles a été observée chez 14,7 % des patients traités par OCREVUS comparativement à 40,9 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans l'essai clinique contrôlé par placebo (SPPP), une diminution de la numération des neutrophiles a été observée chez 12,9 % des patients traités par OCREVUS comparativement à 10,0 % des patients sous placebo.

Les baisses de la numération des neutrophiles étaient passagères pour la plupart (effet observé une seule fois chez un patient donné recevant OCREVUS) et étaient de grade 1 ($< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{L}$) et 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{L}$). Dans l'ensemble, environ 1 % des patients du groupe OCREVUS ont présenté une neutropénie de grade 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{L}$) ou 4 ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$), effet qui n'était pas en relation temporelle avec une infection.

Lymphocytes

Sclérose en plaques récurrente rémittente : une diminution du taux de lymphocytes sous la limite inférieure de la normale (LIN) a été observée chez 20,7 % des patients sous OCREVUS et chez 32,6 % des patients recevant l'interféron bêta-1a.

Sclérose en plaques progressive primaire : une diminution du taux de lymphocytes sous la LIN a été observée chez 26,3 % des patients sous OCREVUS et chez 11,7 % des patients sous placebo.

La majorité des diminutions dont font état les rapports chez les patients traités par OCREVUS sont de grade 1 ($< \text{LIN} - 800 \text{ cellules}/\text{mm}^3$) ou 2 (entre 500 et 800 cellules/mm³). Environ 1 % des patients du groupe OCREVUS a présenté une lymphopénie de grade 3 (entre 200 et 500 cellules/mm³). Aucun patient n'a présenté une lymphopénie de grade 4 ($< 200 \text{ cellules}/\text{mm}^3$) selon les rapports.

Un taux plus élevé d'infections graves a été observé pendant les épisodes de diminution confirmée de la numération lymphocytaire totale chez les patients traités par OCREVUS. Le nombre d'infections graves a été trop faible pour en tirer des conclusions définitives.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses.

Interactions avec le mode de vie

Aucune étude n'a été menée en vue de déterminer si l'effet du médicament peut nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Considérations posologiques

Le traitement par OCREVUS doit être instauré et supervisé par un neurologue possédant de l'expérience dans le traitement des patients atteints de SP. OCREVUS doit être administré sous la surveillance étroite d'un professionnel de la santé expérimenté qui dispose du soutien médical approprié pour prendre en charge les réactions indésirables les plus fréquentes (en particulier les affections auto-immunes y compris les réactions à la perfusion et les infections). Les ressources nécessaires pour le traitement des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques doivent être accessibles sur-le-champ.

Les patients traités par OCREVUS doivent être informés des risques associés à OCREVUS (voir aussi la notice de conditionnement).

Une prémédication précise est requise avant l'administration d'OCREVUS (voir la section Prémédication recommandée).

Les perfusions d'OCREVUS (ocrélizumab) ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse rapide ou en bolus (voir la section Dose recommandée et schéma d'administration, Tableau 2. Dose et schéma d'administration du traitement par OCREVUS.

Évaluation préalable à la première dose d'OCREVUS*Dépistage du virus de l'hépatite B*

Avant d'instaurer le traitement par OCREVUS, effectuer un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB). OCREVUS est contre-indiqué chez les patients atteints d'une infection active par le VHB confirmée par des résultats positifs aux tests de dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et de l'anticorps anti-HB. Pour les patients qui obtiennent des résultats négatifs pour l'HBsAg et positifs pour l'anticorps nucléocapsidique anti-HB [Ac anti-HBc+] ou qui sont porteurs du VHB [HBsAg+], consulter un hépatologue avant et pendant le traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Vaccination

Comme la vaccination par des vaccins vivants atténués ou vivants n'est pas recommandée pendant le traitement ni avant la reconstitution des lymphocytes B une fois celui-ci terminé, administrer tous les vaccins requis selon les lignes directrices sur l'immunisation au moins 6 semaines avant d'instaurer le traitement par OCREVUS (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Préparation avant chaque perfusion*Recherche d'infection*

Avant chaque perfusion d'OCREVUS, vérifier si une infection active est présente. En cas d'infection active, reporter la perfusion d'OCREVUS jusqu'à ce que l'infection soit guérie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Risque d'hypotension

Avant chaque perfusion d'OCREVUS, vérifier si le patient prend des médicaments antihypertenseurs. Une hypotension peut survenir pendant les perfusions d'OCREVUS. Par conséquent, il faut envisager le retrait des médicaments antihypertenseurs 12 heures avant et

durant chaque perfusion d'OCREVUS (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Prémédication recommandée

Administrer en prémédication 100 mg de méthylprednisolone (ou un corticostéroïde équivalent) par voie intraveineuse environ 30 minutes avant chaque perfusion d'OCREVUS pour réduire la fréquence et la gravité des réactions à la perfusion (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Administrer un antihistaminique (p. ex. la diphenhydramine) en prémédication de 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'OCREVUS pour réduire encore davantage la fréquence et la gravité des réactions à la perfusion.

L'ajout d'un antipyrétique (p. ex. l'acétaminophène) peut aussi être envisagé.

Dose recommandée et schéma d'administration

Administrer OCREVUS sous la surveillance étroite d'un professionnel de la santé expérimenté qui dispose du soutien médical approprié pour prendre en charge des réactions graves telles que des réactions sérieuses à la perfusion.

- Dose initiale : perfusion intraveineuse de 300 mg suivie, 2 semaines plus tard, d'une deuxième perfusion de 300 mg.
- Doses subséquentes : une seule perfusion intraveineuse de 600 mg tous les 6 mois (voir le tableau 2).
- Observer le patient pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Un intervalle d'au moins 5 mois doit être respecté entre deux doses successives d'OCREVUS.

Tableau 2 Dose recommandée, vitesse de perfusion et durée de perfusion pour la SPRR et la SPPP

		Dose et volume ¹	Vitesse et durée de la perfusion ³
Dose initiale (deux perfusions)	Perfusion 1	300 mg dans 250 mL	<ul style="list-style-type: none">• Commencer à 30 mL par heure• Augmenter par paliers de 30 mL par heure toutes les 30 minutes• Maximum : 180 mL par heure• Durée : 2 h 30 ou plus
	Perfusion 2 (2 semaines plus tard)	300 mg dans 250 mL	
Doses subséquentes (1 perfusion)	Une perfusion tous les 6 mois ²	600 mg dans 500 mL	<ul style="list-style-type: none">• Commencer à 40 mL par heure• Augmenter par paliers de 40 mL par heure toutes les 30 minutes• Maximum : 200 mL par heure• Durée : 3 h 30 ou plus

¹ Préparer les solutions d'OCREVUS pour perfusion i.v. en diluant le produit pharmaceutique dans un sac pour perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à l'obtention d'une concentration médicamenteuse finale d'environ 1,2 mg/mL.

² Administrer la première dose subséquente 6 mois après la perfusion 1 de la dose initiale.

³ Le temps de perfusion peut être plus long si la perfusion est interrompue ou ralentie (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Modifications de la dose par suite de réactions à la perfusion

Les modifications de la dose en réponse aux réactions à la perfusion dépendent de la gravité de ces réactions.

Réactions potentiellement mortelles à la perfusion

Cesser immédiatement l'emploi d'OCREVUS si des signes de réaction à la perfusion menaçant le pronostic vital ou invalidante, comme une hypersensibilité aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë, se manifestent pendant la perfusion. Fournir un traitement de soutien approprié. Arrêter définitivement le traitement par OCREVUS chez ces patients.

Réactions graves à la perfusion

Si un patient présente une réaction grave à la perfusion ou un complexe de symptômes associant des bouffées vasomotrices, de la fièvre et un mal de gorge, interrompre immédiatement la perfusion et fournir un traitement de soutien approprié. Reprendre la perfusion seulement une fois les symptômes résorbés. À la reprise, commencer à la moitié de la vitesse de perfusion utilisée au moment où la réaction à la perfusion est survenue (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si cette vitesse réduite est tolérée, augmenter la vitesse comme il est indiqué au tableau 2. Ce changement de la vitesse augmentera la durée totale de la perfusion, mais pas la dose totale.

Réactions légères ou modérées à la perfusion

Si un patient présente une réaction légère ou modérée à la perfusion (p. ex. un mal de tête), réduire de moitié la vitesse de perfusion utilisée au moment de la survenue de la réaction à la perfusion. Cette vitesse réduite doit être maintenue pendant au moins 30 minutes. Si cette vitesse réduite est tolérée, augmenter la vitesse comme il est indiqué au tableau 2. Ce changement de la vitesse augmentera la durée totale de la perfusion, mais pas la dose totale.

Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions à la perfusion, pour une description complète des symptômes associés aux réactions à la perfusion.

Dose oubliée

Si une perfusion d'OCREVUS a été oubliée, administrer OCREVUS le plus tôt possible, sans attendre la prochaine dose prévue au calendrier. Réinitialiser le calendrier de manière à administrer la prochaine dose subséquente 6 mois après la perfusion de la dose oubliée.

SURDOSAGE

Il existe peu de données issues d'études cliniques ayant porté sur des doses supérieures à la dose intraveineuse approuvée d'OCREVUS (ocrélizumab). La dose la plus élevée testée à ce jour chez des patients atteints de SP est de 2000 mg, administrée en deux perfusions i.v. de 1000 mg à intervalle de 2 semaines (étude de détermination de la dose de phase II dans la SPRR). Les réactions indésirables au médicament concordaient avec le profil d'innocuité d'OCREVUS observé dans les études cliniques pivots.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage; cesser immédiatement la perfusion et surveiller la survenue de réactions à la perfusion chez le patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions à la perfusion).

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Préparation et administration de la solution diluée pour perfusion

OCREVUS doit être préparé par un professionnel de la santé selon une technique d'asepsie.

Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu du sac pour perfusion doit être à la température ambiante.

Avant l'administration, faire une inspection visuelle pour déceler la présence de particules et d'une coloration anormale. Ne pas utiliser la solution si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères distinctes. Ne pas l'agiter. Prélever la dose prévue et diluer dans un sac pour perfusion contenant un volume de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection permettant d'obtenir une concentration finale de médicament d'environ 1,2 mg/mL.

- Prélever 10 mL (300 mg) d'OCREVUS et injecter dans 250 mL
- Prélever 20 mL (600 mg) d'OCREVUS et injecter dans 500 mL

Ne pas utiliser d'autres solutions pour diluer OCREVUS, car leur emploi n'a pas été évalué. Le produit ne contient aucun agent de conservation et est destiné à un usage unique.

Incompatibilités

Aucune incompatibilité entre OCREVUS et les sacs en polychlorure de vinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO) ou les tubulures d'administration i. v. n'a été observée.

Administration

La solution pour perfusion diluée doit être administrée dans une tubulure pour perfusion réservée à ce médicament et dotée d'un filtre intégré de 0,2 ou de 0,22 micron.

AC-C

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Les mécanismes précis par lesquels l'ocrélizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la SP ne sont pas encore entièrement élucidés, mais on présume qu'ils font intervenir une immunomodulation par la réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant CD20. Après sa liaison à la surface cellulaire, l'ocrélizumab entraîne une déplétion sélective des lymphocytes B exprimant CD20 par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP), par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), par cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et par apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées. En outre, l'immunité innée et la numération totale des lymphocytes T ne sont pas affectées.

Pharmacodynamie

On utilise le CD19 pour établir les numérations de lymphocytes B, puisque la présence d'OCREVUS interfère avec la reconnaissance de CD20 lors du dosage. Le traitement par l'ocrélizumab entraîne une déplétion des lymphocytes B CD19+ dans le sang dans les 14 jours suivant le traitement (premier moment d'évaluation).

Dans les études de phase III, entre chaque dose d'ocrélizumab, jusqu'à 5 % des patients affichaient une reconstitution des lymphocytes B (> limite inférieure de la normale [LIN] ou valeur initiale) lors d'au moins une mesure.

Dans l'étude de phase II sur la SPRR, le délai médian avant la reconstitution des lymphocytes B (retour à la valeur initiale ou à la LIN, selon la première occurrence) a été de 72 semaines (plage de 27 à 175 semaines). Quatre-vingt-dix pour cent de tous les patients avaient obtenu une reconstitution de leurs lymphocytes B à la LIN ou à la valeur initiale environ deux ans et demi après la dernière perfusion.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'ocrélizumab dans les études sur la SP a été décrite au moyen d'un modèle à deux compartiments avec clairance en fonction du temps. La clairance et le volume central ont été estimés à 0,17 L/jour et à 2,78 L, le volume périphérique et la clairance intercompartiment, à 2,68 L et à 0,294 L/jour, et la clairance initiale en fonction du temps, à 0,0489 L/jour; celle-ci a diminué avec une demi-vie de 33 semaines. L'aire sous la courbe (ASC τ) après la 4^e dose de 600 mg d'OCREVUS était de 3510 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{jour}$ et la concentration maximale moyenne (C_{max}), de 212 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans la SPRR (perfusion de 600 mg) et de 141 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dans la SPPP (perfusions de 300 mg).

Absorption : l'ocrélizumab est administré par perfusion i.v. Aucune étude n'a été réalisée sur d'autres voies d'administration.

Distribution : à l'analyse pharmacocinétique de population, le volume central de distribution a été estimé à 2,78 L et le volume périphérique et la clairance intercompartiment, à 2,68 L et à 0,294 L/jour.

Métabolisme : le métabolisme de l'ocrélizumab n'a pas été directement étudié puisque les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme.

Élimination : la clairance constante a été estimée à 0,17 L/jour et la clairance initiale en fonction du temps, à 0,0489 L/jour; cette dernière a décliné avec une demi-vie de 33 semaines. La demi-vie d'élimination terminale était de 26 jours.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique d'OCREVUS chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

Personnes âgées : aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la pharmacocinétique d'OCREVUS chez les personnes de plus de 55 ans.

Insuffisants rénaux : aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée. Des patients atteints d'insuffisance rénale légère ont participé aux essais cliniques, et aucune variation importante des paramètres pharmacocinétiques de l'ocrélizumab n'a été observée chez ces patients.

Insuffisants hépatiques : aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été menée. Des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ont participé aux essais cliniques, et aucune variation

importante des paramètres pharmacocinétiques de l'ocrélizumab n'a été observée chez ces patients.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Fioles

Conserver les fioles entre 2 et 8 °C.

Garder la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Le produit ne contient pas d'agent de conservation et ne peut servir qu'une seule fois.

OCREVUS (ocrélizumab) pourrait contenir de fines particules translucides ou réfléchissantes associées à une opalescence accrue. Ne pas utiliser la solution si elle présente une décoloration ou si elle contient des particules étrangères en suspension.

Ne pas utiliser le médicament après la date de péremption (EXP) indiquée sur l'emballage.

Solution pour perfusion intraveineuse préparée

La solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si ce n'est pas le cas, elle peut être conservée au réfrigérateur pendant au plus 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, et à une température ambiante d'au plus 25 °C pendant une période de 8 heures, incluant le temps de perfusion.

Si une perfusion i.v. ne peut pas être terminée le jour même, la solution restante doit être jetée.

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées et il faut éviter de les mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

Les points suivants doivent être strictement appliqués relativement à l'utilisation et à la mise au rebut des seringues et autres objets médicaux pointus ou tranchants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Mettre toutes les aiguilles et les seringues usagées dans un contenant pour objets pointus ou tranchants (contenant jetable increvable).

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

OCREVUS (ocrélizumab) se présente sous forme de solution stérile sans agent de conservation, dans une fiole en verre à usage unique. Chaque fiole de 15 mL contient 10 mL d'OCREVUS pour perfusion i.v. Ingrédients non médicinaux : acétate de sodium, α,α -tréhalose dihydraté, polysorbate 20, acide acétique glacial et eau pour injection. Chaque emballage contient 1 fiole.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **sans conditions** pour le traitement :

- des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR) évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie.

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **avec conditions**, en attendant l'obtention de données additionnelles à l'appui du bienfait clinique prometteur démontré lors de l'étude pivot WA25046 portant sur la sclérose en plaques progressive primaire (SPPP). Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation accordée. Pour de plus amples renseignements concernant OCREVUS™, veuillez consulter la section du site Web de Santé Canada portant sur les Avis de conformité avec conditions pour les médicaments, au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

- OCREVUS™ est indiqué pour la prise en charge des patients adultes atteints de sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) au stade précoce, définie par la durée de la maladie et le degré d'invalidité, conjointement à des résultats d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : ocrélizumab

Nom chimique : Immunoglobuline G1, anti-(antigène CD20 humain), dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris humanisé 2H7

Formule moléculaire

et masse moléculaire : $C_{6482}H_{9952}N_{1712}O_{2014}S_{46}$, environ 145 564 Da (chaînes peptidiques seulement, sans les résidus de lysine C-terminale des chaînes lourdes)

Formule développée : L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé dont la structure est à base d'immunoglobuline G1 (IgG1) humaine comprenant des séquences de sous-groupes à chaînes lourdes VHIII et à chaînes légères V κ I. L'anticorps recombinant se compose de deux chaînes légères identiques à 213 résidus et de deux chaînes lourdes identiques à 451 ou 452 résidus.

Propriétés physicochimiques : Concentré pour la solution de perfusion : solution claire ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement ambrée, liquide stérile pour perfusion intraveineuse.

ÉTUDES CLINIQUES

Sclérose en plaques récurrente rémittente

Données démographiques et méthodologie des études

L'efficacité et l'innocuité d'OCREVUS ont été évaluées dans le cadre de deux études (WA21092 et WA21093) de 96 semaines, de méthodologie identique, à double insu, à répartition aléatoire, avec double placebo et contrôlées par médicament actif menées chez des patients atteints de SP récurrente rémittente (selon les critères diagnostiques de McDonald de 2010). La dose d'OCREVUS était de 600 mg toutes les 24 semaines (le traitement initial a été administré en deux perfusions i.v. de 300 mg chacune, à 2 semaines d'intervalle, et les doses suivantes ont été administrées en une seule perfusion i.v. de 600 mg); les doses de placebo ont été injectées par voie sous-cutanée 3 fois par semaine. La dose de REBIF, le médicament de comparaison actif, était de 44 µg et était injectée par voie sous-cutanée 3 fois par semaine, et le placebo a été administré en perfusion i.v. toutes les 24 semaines. La répartition aléatoire était stratifiée par région (États-Unis *vs* reste du monde) et par score initial ($< 4,0$ *vs* $\geq 4,0$) à l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale* [échelle étendue d'incapacité]). Les deux études comprenaient des patients qui avaient connu au moins une poussée dans l'année précédente ou deux poussées dans les deux années précédentes, et avaient un score EDSS de 0 à 5,5. Les patients atteints de formes progressives primaires de sclérose en plaques étaient exclus. Les évaluations neurologiques ont été effectuées toutes les 12 semaines et au moment d'une poussée présumée. Les examens d'IRM du cerveau ont été réalisés au début de l'étude de même qu'aux semaines 24, 48 et 96.

Le paramètre d'évaluation principal des deux études WA21092 et WA21093 était le taux annualisé de poussées. Les autres mesures d'évaluation étaient la proportion de patients ayant une progression confirmée de l'invalidité, le nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium (Gd) en T1 aux examens d'IRM les semaines 24, 48 et 96, de même que les lésions hyperintenses nouvelles ou en expansion en T2 aux examens d'IRM. La progression de l'invalidité a été définie comme une augmentation, attribuable à la SP, de 1 point ou plus d'un score EDSS initial de 5,5 ou moins, ou de 0,5 point ou plus d'un score EDSS initial supérieur à 5,5. La progression de l'invalidité a été considérée comme étant confirmée si l'augmentation du score EDSS était confirmée à une visite régulière planifiée 12 semaines après le rapport initial de l'aggravation neurologique. La population principale pour l'analyse de la progression confirmée de l'invalidité était la population combinée des études WA21092 et WA21093.

La méthodologie des études et les caractéristiques initiales de la population étudiée sont résumées au tableau 3.

Tableau 3. Méthodologie et données démographiques des études

	Étude WA21092 sur la SPRR n = 821		Étude WA21093 sur la SPRR n = 835	
Méthodologie				
Population de l'étude	Patients atteints de SP récurrente rémittente			
Antécédents de maladie au moment de la sélection	Au moins deux poussées au cours des deux années précédentes ou une poussée au cours de l'année précédente; score EDSS se situant entre 0 et 5,5, inclusivement			
Durée de l'étude	2 ans (96 semaines)			
Groupes de traitement	Groupe A : OCREVUS à 600 mg Groupe B : interféron bêta-1a (Rebif®) à 44 µg s.c. (IFN)			
Patients ayant terminé la période de traitement à double insu de 96 semaines	Groupe A : OCREVUS, n = 366 (89,3 %) Groupe B : interféron bêta-1A (Rebif®) n = 340 (82,7 %)		Groupe A : OCREVUS, n = 360 (86,3 %) Groupe B : interféron bêta-1A (Rebif®) n = 320 (76,6 %)	
Caractéristiques initiales	OCREVUS à 600 mg (n = 410)	IFN à 44 µg (n = 411)	OCREVUS à 600 mg (n = 417)	IFN à 44 µg (n = 418)
Âge moyen (ans)	37,1	36,9	37,2	37,4
Sexe - répartition (% d'hommes/% de femmes)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Durée moyenne/médiane depuis l'apparition des symptômes de SP (années)	6,74/4,88	6,25/4,62	6,72/5,16	6,68/5,07
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic (années)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Nombre moyen de poussées au cours de la dernière année	1,31	1,33	1,32	1,34
Nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium en TI	1,69	1,87	1,82	1,95
Nombre moyen de lésions en T2	51,04	51,06	49,26	51,01
Score EDSS moyen	2,82	2,71	2,73	2,79

Résultats des études

Au cours des études WA21092 et WA21093, OCREVUS a réduit de façon significative le taux annualisé de poussées et la proportion de patients ayant une progression confirmée de l'invalidité 12 semaines après l'aggravation, comparativement à REBIF. Les résultats des études WA21092 et WA21093 sont présentés au tableau 4 et à la figure 1.

Tableau 4. Principaux paramètres d'évaluation cliniques et résultats d'IRM tirés des études WA21092 et WA21093 sur la SPRR

Paramètres d'évaluation	Étude WA21092 sur la SPRR		Étude WA21093 sur la SPRR	
	OCREVUS à 600 mg (n = 410)	IFN à 44 µg (n = 411)	OCREVUS à 600 mg (n = 417)	IFN à 44 µg (n = 418)
Paramètres d'évaluation cliniques				
Taux annualisé de poussées (paramètre d'évaluation principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Rapport des taux (IC à 95 %) ² Réduction relative	0,536 (0,400 à 0,719) 46 % (<i>p</i> < 0,0001)		0,532 (0,397 à 0,714) 47 % (<i>p</i> < 0,0001)	
Proportion de patients présentant une progression confirmée de l'invalidité à 12 semaines ³ Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ⁴ Réduction du risque (analyse des données groupées ¹)	9,8 % OCREVUS vs 15,2 % IFN 0,60 (0,45 à 0,81) 40 % (<i>p</i> = 0,0006)			
Proportion de patients présentant une progression confirmée de l'invalidité à 24 semaines ³ Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ⁴ Réduction du risque (analyse des données groupées ¹)	7,6 % OCREVUS vs 12,0 % IFN 0,60 (0,43 à 0,84) 40 % (<i>p</i> = 0,0025)			
Paramètres d'évaluation à l'IRM				
Nombre moyen de lésions rehaussées au gadolinium en T1 par examen d'IRM	0,016	0,286	0,021	0,416
Rapport des taux (IC à 95 %) ⁵ Réduction relative	0,058 (0,032 à 0,104) 94 % (<i>p</i> < 0,0001)		0,051 (0,029 à 0,089) 95 % (<i>p</i> < 0,0001)	
Nombre moyen de nouvelles lésions hyperintenses et/ou de lésions hyperintenses grandissantes en T2 par examen d'IRM	0,323	1,413	0,325	1,904
Rapport des taux (IC à 95 %) ⁶ Réduction relative	0,229 (0,174 à 0,300) 77 % (<i>p</i> < 0,0001)		0,171 (0,130 à 0,225) 83 % (<i>p</i> < 0,0001)	

¹ Données groupées de manière prospective des études WA21092 et WA21093

² Le rapport des taux et la valeur *p* ont été estimés à partir d'un modèle binomial négatif corrigé en fonction du score EDSS initial (< 4,0 vs ≥ 4,0) et de la région géographique (États-Unis vs reste du monde).

³ Définie par une augmentation ≥ 1,0 point par rapport au score initial à l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) chez les patients ayant un score initial de 5,5 ou moins ou ≥ 0,5 lorsque le score initial est > 5,5, estimations de Kaplan-Meier à la 96^e semaine

⁴ Le rapport des risques instantanés a été estimé à partir d'un modèle de Cox stratifié par étude, par score EDSS initial (< 4,0 vs ≥ 4,0) et par région géographique (États-Unis vs reste du monde); la valeur *p* a été estimée à partir d'un test Mantel-Haenszel stratifié par étude, par score EDSS initial (< 4,0 vs ≥ 4,0) et par région géographique (États-Unis vs reste du monde).

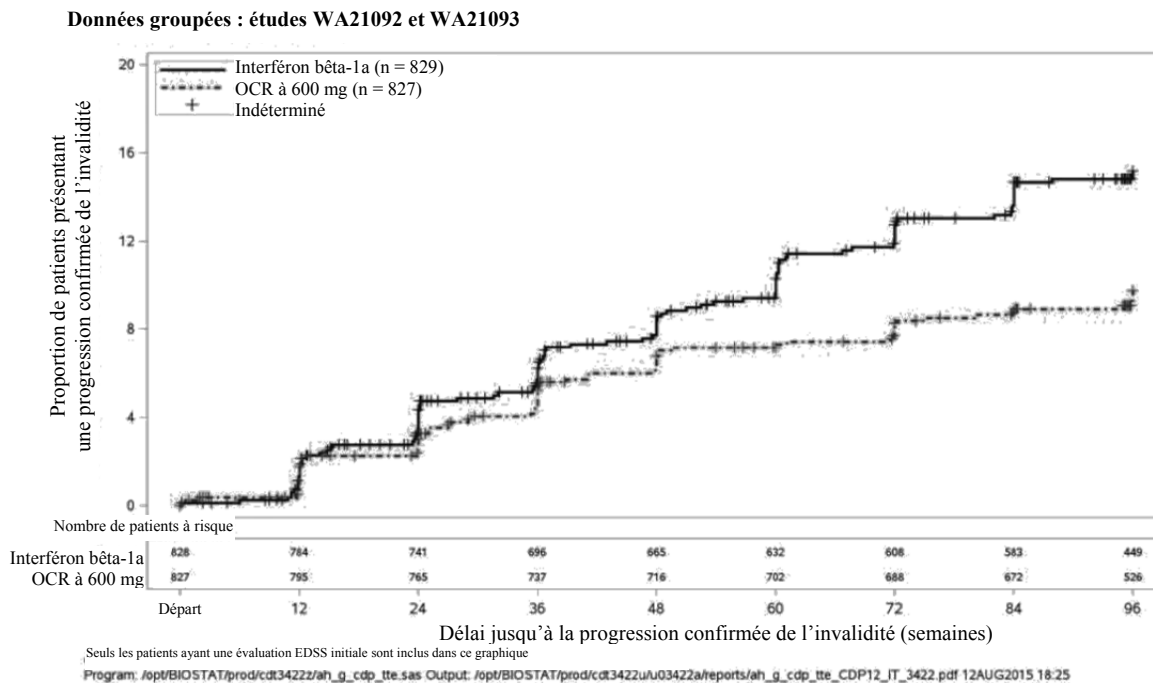
⁵ Le rapport des taux et la valeur *p* ont été estimés à partir d'un modèle binomial négatif corrigé en fonction des lésions rehaussées au Gd en T1 au départ (présence vs absence), du score EDSS initial (< 4,0 vs ≥ 4,0) et de la région géographique (États-Unis vs reste du monde).

⁶ Le rapport des taux et la valeur *p* ont été estimés à partir d'un modèle binomial négatif corrigé en fonction du nombre initial de lésions hyperintenses en T2, du score EDSS initial (< 4,0 vs ≥ 4,0) et de la région géographique (États-Unis vs reste du monde).

L'erreur de type I a été contrôlée de façon stricte au moyen du procédé d'analyse hiérarchique.

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la progression confirmée de l'invalidité soutenue pendant au moins 12 semaines, d'après la première manifestation d'une aggravation neurologique pendant la période de traitement à double insu (population groupée en intention de traiter)*

Données groupées : études WA21092 et WA21093



* Analyses groupées prédéfinies des études WA210921 et WA21093

Données démographiques et méthodologie de l'étude

AC-C Sclérose en plaques progressive primaire (SPPP)

L'efficacité et l'innocuité d'OCREVUS ont également été évaluées dans le cadre d'une étude à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints de SP progressive primaire.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir OCREVUS à 600 mg ou un placebo en deux perfusions intraveineuses de 300 mg administrées à 2 semaines d'intervalle toutes les 24 semaines pendant au moins 120 semaines. La répartition aléatoire a fait l'objet d'une stratification selon la région (États-Unis et reste du monde) et l'âge (45 ans ou moins et plus de 45 ans). Selon les critères de sélection, un score EDSS compris entre 3 et 6,5 était exigé au moment de la sélection, et un score fonctionnel pyramidal égal ou supérieur à 2 en raison des résultats relatifs aux membres inférieurs. Les sujets devaient être âgés entre 18 et 55 ans; moins de 10 ans devaient s'être écoulés depuis l'apparition des symptômes de SP chez les patients dont le score EDSS était $\leq 5,0$ (moins de 15 ans chez ceux dont le score EDSS était $> 5,0$) au moment de la sélection. Les évaluations neurologiques ont été réalisées toutes les 12 semaines. Un examen d'IRM a été réalisé au début de l'étude ainsi qu'aux semaines 24, 48 et 120.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était le délai avant la progression de l'invalidité attribuable à la SP, confirmée à l'examen neurologique suivant réalisé au moins 12 semaines plus tard. Il était question de progression dès lors que le score EDSS augmentait d'au moins 1 point par rapport au score initial si le score EDSS initial était de 5,5 points ou moins, ou d'au moins 0,5 point si le score EDSS initial était supérieur à 5,5 points. Dans cette étude, les patients qui ont mis fin à leur participation à l'étude avant l'évaluation suivante parce que leur invalidité avait progressé ont été considérés comme des cas de progression confirmée de l'invalidité. Le test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds et la variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2 sont d'autres paramètres qui ont été évalués.

Dans le cadre de l'étude, 488 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir OCREVUS, et 244 pour recevoir le placebo; 21 % des patients sous OCREVUS et 34 % de ceux sous placebo n'ont pas terminé l'étude. D'une manière générale, les caractéristiques démographiques et initiales s'équivalaient entre les deux groupes de traitement.

La méthodologie de l'étude et les caractéristiques initiales de la population étudiée sont résumées au tableau 5.

Tableau 5 Méthodologie et caractéristiques initiales de l'étude WA25046 sur la SPPP

Nom de l'étude	Étude WA25046 sur la SPPP (n = 732)	
Méthodologie		
Population de l'étude	Patients atteints de SP progressive primaire	
Durée de l'étude	D'après les manifestations observées (<i>120 semaines et 253 cas confirmés de progression de l'invalidité minimum</i>) <i>Suivi médian : OCREVUS : 3,0 ans, placebo : 2,8 ans</i>	
Antécédents de maladie au moment de la sélection	Âge : 18 – 55 ans, score EDSS se situant entre 3,0 et 6,5	
Groupes de traitement	Groupe A : OCREVUS à 600 mg Groupe B : placebo, répartition aléatoire selon un rapport de 2:1	
Caractéristiques initiales	OCREVUS à 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Âge moyen (ans)	44,7	44,4
Sexe - répartition (% d'hommes/% de femmes)	51,4/48,6	49,2/50,8
Durée moyenne/médiane depuis l'apparition des symptômes de SP (années)	6,7/6,0	6,1/5,5
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic de SPPP (années)	2,9/1,6	2,8/1,3
Score EDSS moyen	4,7	4,7

Résultats de l'étude

Les principaux résultats cliniques et à l'IRM sur le plan de l'efficacité sont présentés au tableau 6 et à la figure 2.

Tableau 6 Principaux paramètres d'évaluation cliniques et à l'IRM de l'étude WA25046 sur la SPPP

		Étude WA25046 sur la SPPP	
Paramètres d'évaluation		OCREVUS à 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
	Paramètres d'évaluation cliniques		
Paramètres d'évaluation principaux Proportion de patients présentant une progression confirmée de l'invalidité à 12 semaines ¹ (paramètre d'évaluation principal) Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ² Réduction du risque		32,9 %	39,3 %
		0,76 (0,59 à 0,98) 24 % (p = 0,0321)	
Proportion de patients présentant une progression confirmée de l'invalidité à 24 semaines ¹ Rapport des risques instantanés (IC à 95 %) ² Réduction du risque		29,6 %	35,7 %
		0,75 (0,58 à 0,98) 25 % (p = 0,0365)	
Paramètres d'évaluation à l'IRM			
Variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2, du début de l'étude à la semaine 120 ³ Moyenne géométrique ajustée ⁴ (rapport entre le début de l'étude et la semaine 120) Rapport des moyennes géométriques ajustées (IC à 95 %)		-3,4	7,4
		0,966	1,074
		0,900 (0,88 à 0,92) (p < 0,0001) ⁵	

¹ Définie par une augmentation $\geq 1,0$ point par rapport au score EDSS initial chez les patients ayant un score initial de 5,5 ou moins ou $\geq 0,5$ lorsque le score initial est $> 5,5$.

² Le rapport des risques instantanés a été estimé à partir d'un modèle de Cox stratifié par région géographique (États-Unis vs reste du monde) et l'âge (≤ 45 ans, > 45 ans); la valeur p a été estimée à partir d'un test Mantel-Haenszel stratifié par région géographique (États-Unis vs reste du monde) et l'âge (≤ 45 ans, > 45 ans).

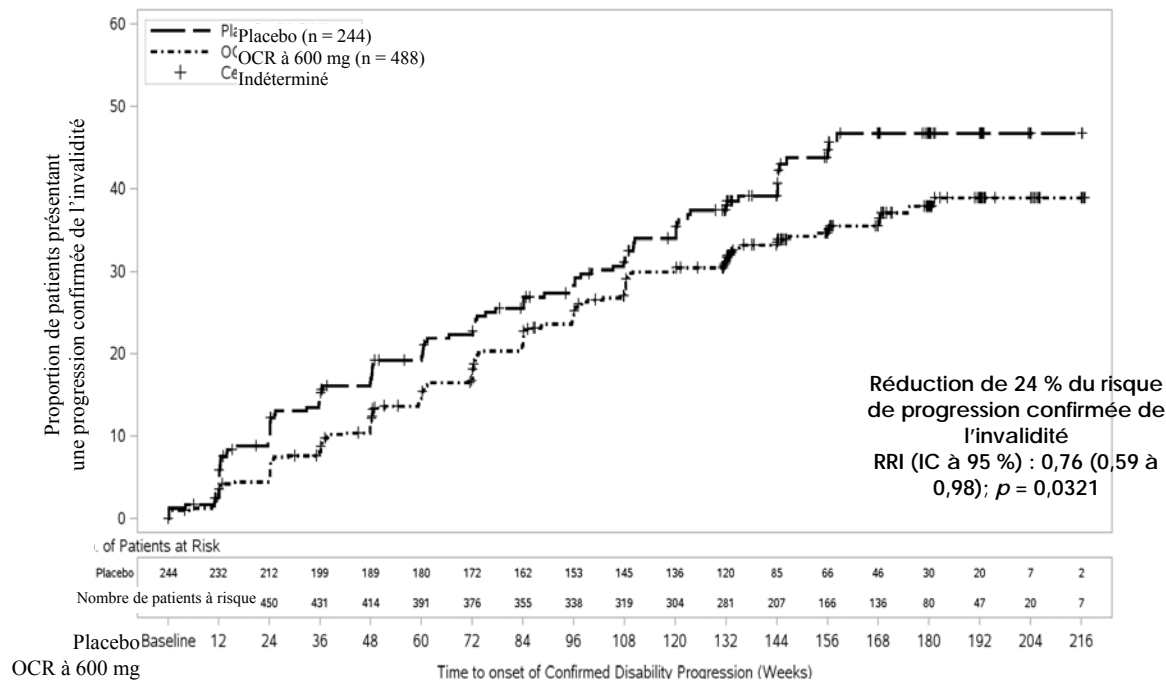
³ Pourcentage de variation calculé en tant que (rapport des moyennes géométriques ajustées - 1) * 100.

⁴ Les estimations (reconverties) sont fondées sur un modèle à effets mixtes de mesures répétées.

⁵ Modèle de covariance avec ajustement pour tenir compte du volume initial des lésions en T2, de l'âge et de la région géographique.

L'erreur de type I a été contrôlée de façon stricte au moyen du procédé d'analyse hiérarchique.

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier du délai jusqu'à la progression confirmée de l'invalidité soutenue pendant au moins 12 semaines, d'après la première manifestation d'une aggravation neurologique pendant la période de traitement à double insu (population en intention de traiter)*



* Chez les patients faisant l'objet de cette analyse, le suivi était d'au moins 120 semaines. L'analyse primaire repose sur tous les cas de progression de l'invalidité jusqu'à la progression confirmée de l'invalidité (semaines) où l'invalidité était présente au départ, sans score EDSS de confirmation à 12 semaines.

Dans la population générale de l'étude WA25046, le pourcentage de patients dont la performance au test de marche chronométré sur une distance de 25 pieds s'est détériorée de 20 % et dont la détérioration a été confirmée à 12 semaines a été de 49 % dans le groupe sous OCREVUS comparativement à 59 % dans le groupe placebo (réduction du risque de 25 %).

Une analyse de sensibilité portant sur le paramètre d'évaluation principal, dans le cadre de laquelle les patients présentant une progression de la maladie au départ et ayant arrêté l'étude avant d'effectuer une visite de confirmation ont été considérés comme n'ayant pas connu de progression, a donné un rapport des risques instantanés de 0,82 (IC à 95 % : 0,63 à 1,07; $p = 0,1477$).

Dans les analyses de sous-groupes exploratoires de l'étude WA25046, le pourcentage de femmes ayant présenté une progression confirmée de l'invalidité 12 semaines après l'aggravation a été similaire chez les patientes sous OCREVUS et chez celles sous placebo (environ 36 % dans chaque groupe). Chez les hommes, le pourcentage de patients ayant présenté une progression confirmée de l'invalidité 12 semaines après l'aggravation a été d'environ 30 % dans le groupe sous OCREVUS et de 43 % dans le groupe placebo. Les autres paramètres cliniques et d'IRM ont été généralement en faveur d'OCREVUS, d'un point de vue numérique, dans tous ces sous-groupes. Ces résultats sont de nature exploratoire et doivent être interprétés avec prudence.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Sans objet.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée pour évaluer le pouvoir carcinogène de l'ocrélizumab.

Mutagénicité

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer le pouvoir mutagène de l'ocrélizumab. Comme l'ocrélizumab est un anticorps, on ne s'attend pas à ce qu'il interagisse directement avec l'ADN.

Altération de la fertilité

Aucun effet sur les organes reproducteurs n'a été observé chez des singes mâles ayant reçu l'ocrélizumab par injection intraveineuse (trois doses d'attaque de 15 ou de 75 mg/kg, suivies de doses hebdomadaires de 20 ou de 100 mg/kg) pendant 8 semaines. Il n'y a pas eu non plus d'effet sur le cycle de chaleurs des guenons auxquelles l'ocrélizumab a été administré pendant trois cycles menstruels selon le même schéma posologique. Les doses évaluées chez les singes représentent 2 et 10 fois la dose de 600 mg recommandée chez l'être humain, en mg/kg.

Tératogénicité

Après l'administration d'OCREVUS par voie intraveineuse à des guenons pendant l'organogenèse (doses d'attaque de 15 ou de 75 mg/kg les 20^e, 21^e et 22^e jours de la gestation, suivies de doses hebdomadaires de 20 ou de 100 mg/kg), une déplétion des lymphocytes B dans les tissus lymphoïdes (rate et ganglions lymphatiques) a été observée chez les fœtus aux deux doses.

L'administration d'OCREVUS par voie intraveineuse (trois doses d'attaque quotidiennes de 15 ou de 75 mg/kg, suivies de doses hebdomadaires de 20 ou de 100 mg/kg) à des guenons gravides pendant toute la période de l'organogenèse et pendant la période néonatale a entraîné des morts périnatales (certaines étant associées à des infections bactériennes), une néphrotoxicité (glomérulopathie et inflammation), la formation de follicules lymphoïdes dans la moelle osseuse et de graves baisses du taux de lymphocytes B circulants chez les nouveau-nés. La cause de la mortalité néonatale est incertaine; toutefois, des infections bactériennes ont été décelées chez les deux nouveau-nés touchés. Le poids des testicules a été réduit chez les nouveau-nés exposés à la forte dose.

Aucune dose sans effet défavorable sur le développement n'a été établie; les doses évaluées chez les singes représentent 2 et 10 fois la dose de 600 mg recommandée chez l'être humain, en mg/kg.

L'ocrélizumab a été excrété dans le lait des guenons auxquelles il avait été administré.

L'IgG humaine est excrétée dans le lait humain, et le risque d'absorption de l'ocrélizumab entraînant une déplétion en lymphocytes B chez le nourrisson est inconnu. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués par rapport au besoin clinique d'OCREVUS pour la mère et à tout effet indésirable potentiel, dû à OCREVUS ou à la maladie sous-jacente de la mère, sur l'enfant nourri au sein (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes qui allaitent).

RÉFÉRENCES

1. Kappos L, Li D, Calabresi PA, *et al.* Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378 (9805):1779-87
2. Hauser SL *et al.* Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-34.
3. Montalban X, *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376:209-220.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrOCREVUS™

Ocrélizumab pour injection

Solution à diluer pour perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **OCREVUS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **OCREVUS** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on OCREVUS?

OCREVUS est un médicament d'ordonnance utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR) évolutive et de la sclérose en plaques progressive primaire (SPPP) chez les adultes.

Vous avez la sclérose en plaques (SP), ce qui signifie que votre système immunitaire s'attaque par erreur à la gaine protectrice (myéline) des nerfs dans votre système nerveux central (cerveau et moelle épinière), provoquant ainsi de l'inflammation.

L'inflammation peut faire apparaître des symptômes, ce qui est souvent appelé une « poussée » ou une « crise ». Les personnes atteintes de SP récurrente rémittente (SPRR) ont des crises (poussées) répétées de symptômes physiques suivies de périodes de rétablissement. Les symptômes varient d'un patient à un autre, mais comprennent généralement des problèmes physiques tels que des difficultés à marcher, des troubles visuels et des troubles de l'équilibre.

Les symptômes peuvent disparaître complètement une fois que la poussée est terminée, mais, au fil du temps, certains problèmes peuvent persister entre les poussées et nuire à vos activités quotidiennes.

Les patients atteints de SP progressive primaire (SPPP) présentent des symptômes qui s'aggravent de manière continue dès le début de la maladie. Il y a même parfois des poussées de SPPP.

OCREVUS™ a reçu une autorisation de commercialisation **sans conditions** pour le traitement :

- des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente rémittente (SPRR) évolutive, définie par des caractéristiques cliniques et des résultats d'imagerie.

Pour l'indication suivante, OCREVUS a reçu une autorisation **avec conditions** (AC/C). Autrement dit, après avoir passé en revue le dossier du produit, Santé Canada a autorisé la vente et l'achat du produit au Canada, mais le fabricant a consenti à son tour à effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament agit comme il le devrait. Pour de plus amples renseignements, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

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

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un Avis de conformité avec conditions (AC/C) est un type d'approbation de vente d'un médicament au Canada.

Les seuls produits approuvés par Santé Canada en vertu d'un AC-C sont ceux indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ils doivent avoir démontré un bienfait prometteur, être de haute qualité et afficher un profil d'innocuité acceptable. En outre, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou présenter un bien meilleur profil d'innocuité que les médicaments existants.

Le fabricant du médicament obtenant ce type d'approbation doit consentir par écrit à déclarer clairement dans la monographie ou sur les étiquettes du produit que le médicament a reçu un AC-C, à effectuer des études supplémentaires pour confirmer que le médicament agit comme il le devrait, à surveiller de près l'efficacité et les effets du médicament après sa commercialisation et à signaler ses observations et conclusions à Santé Canada.

Comment OCREVUS agit-il?

OCREVUS est un anticorps monoclonal humanisé. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui se fixent à un site unique (appelé antigène) sur les cellules. OCREVUS se fixe à un antigène appelé CD20, qui est présent en grandes quantités sur certaines cellules de votre système immunitaire. OCREVUS agit sur votre système immunitaire afin de l'empêcher d'attaquer autant votre système nerveux.

Quels sont les ingrédients d'OCREVUS?

Ingrédient médicinal : ocrélizumab

Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, eau pour injection, polysorbate 20 et tréhalose dihydraté

Sous quelles formes se présente OCREVUS?

Fiole à usage unique. Chaque fiole de 10 mL contient 300 mg d'ocrélizumab à une concentration de 30 mg/mL. Chaque boîte de carton contient une fiole.

Ne prenez pas OCREVUS si:

- vous êtes allergique à l'ocrélizumab ou à tout autre ingrédient du médicament (énumérés ci-dessus) ou à un composant du contenant.
- vous avez déjà eu une réaction à la perfusion d'OCREVUS qui a mis votre vie en danger (voir la section Autres mises en garde).
- vous avez des infections actives graves (voir la section Autres mises en garde).
- vous avez une infection active par le virus de l'hépatite B (VHB) (voir la section Autres mises en garde).

- vous avez ou avez eu une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) confirmée (voir la section Autres mises en garde).
- on vous a dit que vous présentiez de graves problèmes avec votre système immunitaire.
- vous avez un cancer.

Dans le doute, discutez de la question avec votre médecin avant de recevoir OCREVUS.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre OCREVUS. Informez-le de votre état ou de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- croyez avoir une infection. Votre médecin attendra que l'infection soit disparue avant de vous administrer OCREVUS.
- avez déjà eu un type de maladie du foie appelée hépatite B ou êtes porteur du virus de l'hépatite B, car les médicaments comme OCREVUS peuvent entraîner la réactivation du virus de l'hépatite B. Avant que vous receviez le traitement par OCREVUS, votre médecin vérifiera si vous présentez un risque de contracter l'hépatite B. Les patients qui ont déjà eu l'hépatite B ou qui sont porteurs du virus de l'hépatite B devront faire l'objet d'un test sanguin et d'une surveillance médicale visant à déceler tout signe d'infection par le virus de l'hépatite B étant donné que le virus pourrait devenir actif et provoquer des problèmes hépatiques graves.
- avez déjà eu une réaction allergique à l'ocrélizumab ou à n'importe lequel des autres ingrédients d'OCREVUS.
- avez déjà pris, prenez ou prévoyez prendre des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire, ou d'autres traitements pour la SP. Ces médicaments pourraient augmenter votre risque de contracter une infection.
- souffrez ou avez déjà souffert de dépression.
- avez des antécédents de maladie cardiaque, de crise de cœur ou d'accident vasculaire cérébral.
- avez été vacciné récemment ou prévoyez l'être sous peu. **Vous devez recevoir tous les vaccins nécessaires au moins 6 semaines avant de commencer votre traitement par OCREVUS.** Vous **ne devez pas recevoir** certains vaccins (appelés vaccins « vivants » ou « vivants atténués ») pendant votre traitement par OCREVUS et devrez attendre que votre professionnel de la santé vous dise que votre système immunitaire n'est plus affaibli.
- êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir. On ignore si OCREVUS cause du tort au fœtus. Vous devez utiliser une méthode de contraception pendant votre traitement par OCREVUS et pendant les 6 mois suivant votre dernière perfusion d'OCREVUS.
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ignore si OCREVUS passe dans le lait maternel. Discutez avec votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez OCREVUS.
- avez ou avez eu un cancer. Votre médecin pourrait décider de reporter le traitement par OCREVUS.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez des doutes), consultez votre médecin avant de prendre OCREVUS.

Autres mises en garde

Réactions à la perfusion

- Les réactions à la perfusion représentent l'effet secondaire le plus fréquent du traitement par OCREVUS. Elles peuvent être sérieuses et nécessiter une hospitalisation.
- Si vous avez l'un des signes ou symptômes suivants après chaque perfusion, informez-en immédiatement votre médecin ou l'infirmière : démangeaisons, difficultés à respirer, nausées, essoufflement, éruption cutanée, gorge irritée ou douloureuse, mal de tête, épuisement, urticaire, sensation de faiblesse, enflure de la gorge, cœur qui bat rapidement, fatigue, fièvre, étourdissements, toux ou respiration sifflante, rougeur du visage (bouffées de chaleur).
- Des réactions à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent le traitement.
- Afin de réduire le risque de réaction à la perfusion, votre médecin ou votre infirmière vous administrera d'autres médicaments avant chaque perfusion d'OCREVUS et surveillera de près votre état pendant la perfusion et pendant au moins une heure après l'administration de la perfusion.
- Si vous avez des réactions à la perfusion, votre médecin ou l'infirmière peut devoir arrêter ou ralentir votre perfusion.

Infections

- OCREVUS peut augmenter votre risque de contracter des infections des voies respiratoires supérieures, des infections des voies respiratoires inférieures et des infections liées à l'herpès.
- Si vous présentez l'un ou l'autre de ces signes d'infection pendant ou après le traitement par OCREVUS, informez-en immédiatement votre médecin ou l'infirmière : fièvre et/ou frissons, toux persistante, herpès (par exemple feu sauvage, zona ou herpès génital). Si vous avez une infection active, votre médecin reportera votre traitement par OCREVUS jusqu'à ce que votre infection soit disparue.
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : si vous pensez que vos symptômes de SP s'aggravent ou que vous remarquez tout nouveau symptôme, informez-en immédiatement votre médecin ou l'infirmière. Cela pourrait être une infection très rare et potentiellement mortelle qui touche le cerveau, appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP), et qui peut causer des symptômes comparables à ceux de la SP. La LEMP peut survenir chez des patients prenant d'autres médicaments comme OCREVUS, y compris des médicaments utilisés pour traiter la SP. Informez votre partenaire ou votre soignant que vous recevez un traitement par OCREVUS. Ces personnes pourraient remarquer des symptômes que vous n'auriez pas notés, comme des pertes de mémoire, de la difficulté à penser, de la difficulté à marcher, une perte de vision, des changements dans votre façon de parler ou d'utiliser vos bras et vos jambes, une faiblesse dans un côté de votre corps ou une perte de force; votre médecin pourrait devoir faire des examens pour évaluer ces symptômes.
- Réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) : avant de commencer votre traitement par OCREVUS, votre professionnel de la santé fera des analyses de sang pour vérifier si vous avez une hépatite B (infection virale). Si vous avez déjà eu une telle infection, le virus de l'hépatite B pourrait redevenir actif pendant ou après votre traitement par OCREVUS. Si le virus de l'hépatite B redevient actif (réactivation), il peut causer des problèmes de foie graves y compris une insuffisance hépatique et la mort. Votre professionnel de la santé vous surveillera si une réactivation du virus de l'hépatite B risque de se produire pendant et après votre traitement par OCREVUS.

Vaccination

- Si vous avez récemment reçu ou que vous pourriez prochainement recevoir tout type de vaccin, informez-en votre médecin ou l'infirmière.
- Pendant que vous recevez un traitement par OCREVUS, vous ne devriez pas recevoir certains types de vaccin « vivant » ou « vivant atténué » (par exemple le BCG contre la tuberculose ou les vaccins contre la fièvre jaune). En plus de ne pas recevoir de vaccins vivants ou vivants atténués pendant votre traitement par OCREVUS, vous ne devriez pas recevoir d'autres types de vaccin, car on ignore si OCREVUS peut modifier votre réponse à ces vaccins.
- Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de recevoir un vaccin avant de commencer votre traitement par OCREVUS. Tout vaccin doit être administré au moins 6 semaines avant le début du traitement par OCREVUS.

Système immunitaire affaibli

OCREVUS, s'il est pris avant ou après d'autres médicaments qui affaiblissent le système immunitaire pourrait augmenter votre risque de contracter des infections. Si vous êtes atteint d'une autre maladie qui perturbe le système immunitaire, il se peut que vous ne puissiez pas recevoir OCREVUS.

Dépression et suicide

Si vous êtes en dépression, êtes d'humeur dépressive ou avez des idées suicidaires, communiquez sans tarder avec votre médecin. Les symptômes pourraient comprendre l'irritabilité (se mettre en colère facilement), la dépression (ressentir une tristesse inhabituelle, se sentir désespéré ou mal dans sa peau), la nervosité, l'anxiété, une tendance à dormir beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude, une impression d'être constamment fatigué ou somnolent ou des pensées d'automutilation ou de suicide.

Autres

Des maladies cardiaques et des réactions cutanées graves peuvent survenir chez les patients qui prennent d'autres médicaments comme OCREVUS. Communiquez avec votre médecin si vous présentez une rougeur étendue ou si des cloques apparaissent sur votre peau et dans votre bouche.

Enfants et adolescents

Le traitement par OCREVUS n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans étant donné qu'OCREVUS n'a pas été encore étudié chez les personnes de cette tranche d'âge.

Grossesse

- Avant de recevoir OCREVUS, dites à votre médecin ou à l'infirmière si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez le devenir, car OCREVUS peut traverser le placenta et nuire à votre bébé à naître.
- N'utilisez pas OCREVUS si vous êtes enceinte à moins d'en avoir discuté avec votre médecin. Votre médecin soupèsera les bienfaits pour vous de recevoir OCREVUS et les risques que cela présente pour l'enfant à naître.

Contraception chez les femmes

Si vous pouvez devenir enceinte (en âge de procréer), vous devez utiliser une méthode de contraception efficace:

- pendant le traitement par OCREVUS et
- pendant les 6 mois suivant votre dernière perfusion d'OCREVUS.

Allaitement

N'allaites pas pendant votre traitement par OCREVUS, car ce médicament peut passer dans le lait maternel.

Conduite automobile et utilisation de machines

On ignore si OCREVUS peut modifier votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des outils ou des machines. Votre médecin vous dira si la SP peut modifier votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des outils ou des machines en toute sécurité.

Risque de cancers, y compris de cancer du sein

Suivez les consignes de votre médecin concernant les lignes directrices standards sur le dépistage du cancer du sein.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec OCREVUS

Indiquez à votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pensez prendre d'autres médicaments, surtout si :

- vous avez déjà pris, prenez ou pensez prendre des médicaments qui ont des effets sur votre système immunitaire, comme la chimiothérapie, les immunosuppresseurs ou d'autres traitements contre la SP. Ces médicaments administrés en association avec OCREVUS pourraient diminuer votre capacité à lutter contre les infections.
- vous prenez des médicaments antihypertenseurs (pour diminuer une tension artérielle élevée). Chez certaines personnes, OCREVUS peut entraîner une baisse de la tension artérielle pendant le traitement. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre ces médicaments pendant les 12 heures précédant chaque perfusion d'OCREVUS.

Si l'une des situations ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez des doutes), parlez-en à votre médecin avant de recevoir OCREVUS.

Comment prendre OCREVUS?

Médicaments que vous recevrez avant la perfusion d'OCREVUS

Avant de recevoir OCREVUS, vous recevrez d'autres médicaments pour prévenir ou réduire les effets secondaires possibles tels que les réactions à la perfusion.

Vous recevrez des corticostéroïdes et des antihistaminiques avant chaque perfusion et vous pourriez également recevoir des médicaments pour réduire la fièvre.

Comment OCREVUS est-il administré?

- OCREVUS vous sera administré par un médecin ou une infirmière, par injection lente et continue dans une veine (appelée perfusion intraveineuse ou i.v.).
- Vous ferez l'objet d'une surveillance étroite pendant que vous recevrez OCREVUS et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion, au cas où vous présenteriez des effets secondaires, comme des réactions à la perfusion. La perfusion peut être ralentie ou interrompue de façon temporaire ou permanente si vous présentez une réaction à la

perfusion, selon la gravité de la réaction (voir les sections sur les mises en garde et les effets secondaires possibles pour obtenir des renseignements sur les réactions à la perfusion).

Dose habituelle

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

- La première dose d'OCREVUS sera une perfusion de 300 mg suivie, deux semaines plus tard, d'une deuxième perfusion de 300 mg. Chaque perfusion durera environ 2 heures 30 minutes ou plus.
- Les doses suivantes d'OCREVUS seront administrées en une seule perfusion de 600 mg. Chaque perfusion durera environ 3 heures 30 minutes ou plus.

Surdosage

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'OCREVUS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez manqué une perfusion d'OCREVUS, communiquez avec votre médecin pour qu'il fixe un autre rendez-vous afin que vous la receviez aussitôt que possible. N'attendez pas la prochaine perfusion prévue.
- Pour tirer avantage de tous les bienfaits d'OCREVUS, il est important que vous receviez chaque perfusion au moment prévu.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à OCREVUS?

Comme tous les médicaments, OCREVUS peut entraîner des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients.

Lorsque vous prenez OCREVUS, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

La plupart des effets secondaires sont faibles ou modérés, mais certains peuvent être graves. Les effets secondaires suivants ont été signalés chez des patients traités par OCREVUS:

Réactions à la perfusion

- Les réactions à la perfusion constituent l'effet secondaire le plus fréquent associé au traitement par OCREVUS. Dans la plupart des cas, les réactions étaient légères, mais des réactions graves peuvent survenir.
- **Si vous présentez des signes ou symptômes d'une réaction liée à la perfusion pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion, informez-en immédiatement votre médecin ou l'infirmière.**
- Pour réduire le risque de réactions à la perfusion, votre médecin ou l'infirmière vous administrera d'autres médicaments avant chaque perfusion d'OCREVUS. De plus, votre médecin ou l'infirmière surveillera votre état durant la perfusion et pendant au moins une heure après l'administration de la perfusion.

Infections

- Vous pourriez contracter plus facilement des infections après le traitement par OCREVUS. Ces infections sont habituellement bénignes, mais des infections graves peuvent survenir.
- **Si vous présentez un des signes suivants d'infection pendant ou après le traitement par OCREVUS, informez-en immédiatement votre médecin ou l'infirmière.**
- Les infections ci-après ont été observées chez des patients recevant OCREVUS dans le traitement de la SP.

Très fréquentes (chez plus de 1 personne sur 10) :

- infection des voies respiratoires supérieures
- rhume banal
- grippe

Fréquentes (chez jusqu'à 1 personne sur 10) :

- infection des sinus
- bronchite (inflammation des bronches)
- infection de l'estomac et de l'intestin (gastro-entérite)
- infection des voies respiratoires
- infection virale
- herpès (feu sauvage ou zona)
- rougeur et inflammation de l'œil (conjonctivite)

Peu fréquentes (chez jusqu'à 1 personne sur 100) :

- herpès génital

- Autres effets secondaires

Fréquents (chez jusqu'à 1 personne sur 10) :

- difficulté à dormir
- toux
- accumulation de mucus épais dans le nez, la gorge ou la poitrine

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé. Si vous ne parvenez pas à le joindre, obtenez des soins médicaux immédiatement.		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Infections – les symptômes incluent fièvre ou frissons, toux persistante, herpès (p. ex. : feu sauvage, zona et herpès génital).		√	
PEU FRÉQUENT Réactions à la perfusion – les symptômes incluent démangeaisons, éruptions cutanées, urticaire, rougeur de la peau, bouffées de chaleur, baisse de la tension artérielle, fièvre, fatigue, étourdissements, maux de tête, irritation de la gorge ou maux de gorge, essoufflements, enflure de la gorge, malaise ou nausées, battements cardiaques rapides.		√ √	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé. Si vous ne parvenez pas à le joindre, obtenez des soins médicaux immédiatement.		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Dépression et suicide - se mettre en colère facilement, ressentir une tristesse inhabituelle, se sentir désespéré ou mal dans sa peau, nervosité, l'anxiété, une tendance à dormir beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude, une impression d'être constamment fatigué ou somnolent ou des pensées d'automutilation ou de suicide.			
<p>OBSERVÉ AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS SEMBLABLES À L'OCREVUS</p> <p>La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une maladie rare du cerveau. Les symptômes types comprennent une faiblesse croissante dans un côté du corps, une maladresse des membres, des troubles visuels, des modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, de la confusion et des changements de personnalité.</p> <p>Symptômes de l'hépatite B tels que fièvre légère, sensation d'être malade, fatigue, perte de l'appétit, douleurs articulaires ou abdominales et jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue.</p> <p>Allergie grave (hypersensibilité).</p> <p>Des réactions cutanées – rougeur étendue ou cloques sur votre peau et dans votre bouche.</p>		√	
		√	
		√	
		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave et imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet;
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais); ou
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais), ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire sont disponibles sur le site Web de MedEffet.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

OCREVUS sera conservé par les professionnels de la santé de l'hôpital ou de la clinique selon les conditions suivantes :

- Garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date d'expiration écrite sur la boîte et l'étiquette de la fiole après EXP. La date d'expiration est le dernier jour du mois en question.
- Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Garder la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière.

OCREVUS doit être dilué avant de vous être administré. La dilution sera faite par un professionnel de la santé. Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après la dilution. Dans le cas contraire, la durée et les conditions de conservation préalables à l'emploi relèvent exclusivement du professionnel de la santé. Le produit doit normalement être conservé pendant tout au plus 24 heures, à une température comprise entre 2 et 8 °C, et pendant 8 heures à la température ambiante.

Ne pas jeter le médicament dans les eaux usées. Cette mesure contribuera ainsi à préserver l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur OCREVUS:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les *Renseignements destinés aux patients*. Vous pouvez obtenir ces derniers sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/index-fra.php>), le site Web du fabricant (<http://www.rochecanada.com/fr>) ou en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 14 février 2018

© Copyright 2018, Hoffmann-La Roche Limitée

OCREVUS™ est une marque de commerce de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8