

Ocrevus

MR EF

Roche

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg
(klar till lätt opalescent och färglös till svagt brunaktig vätska)

Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Okrelizumab

ATC-kod:

L04AG08

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 30 mars 2023.

Indikationer

Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd (se avsnitt Farmakodynamik).

Ocrevus är indicerat för behandling av vuxna patienter med tidig primärprogressiv multipel skleros (PPMS) med avseende på sjukdomsduration och nivå av funktionsnedsättning samt bilddiagnostiska fynd karakteristiska för inflammatorisk aktivitet (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

- Pågående aktiv infektion (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Patienter med svår immunsuppression (se avsnitt Varningar och försiktighet).
- Kända aktiva maligniteter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Behandling bör initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar och som har tillgång till lämpliga medicinska resurser för att hantera svåra reaktioner såsom allvarliga infusionsrelaterade reaktioner (IRR).

Premedicinering mot infusionsrelaterade reaktioner

Följande två premedicineringar ska administreras före varje infusion med ocrelizumab för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt Varningar och försiktighet för ytterligare åtgärder för att minska IRR):

- 100 mg intravenöst metylprednisolon (eller likvärdig behandling) cirka 30 minuter före varje infusion;
- antihistamin cirka 30-60 minuter före varje infusion.

Dessutom kan premedicinering med ett antipyretikum (t.ex. paracetamol) övervägas cirka 30-60 minuter före varje infusion.

Dosering

Startdos

Startdosen om 600 mg administreras som två separata intravenösa infusioner; först som en 300 mg infusion, följt två veckor senare av en andra 300 mg infusion (se tabell 1).

Efterföljande doser

Efterföljande doser av ocrelizumab administreras därefter som en 600 mg intravenös infusion var 6:e månad (se tabell 1). Den första efterföljande dosen om 600 mg ska administreras 6 månader efter den första infusionen av startdosen.

Ett minsta intervall om 5 månader bör upprätthållas mellan varje dos av ocrelizumab.

Justeringar av infusionen i händelse av IRR

Livshotande IRR

Vid tecken på livshotande eller invalidiserande IRR under pågående infusion såsom akut överkänslighetsreaktion eller akut andnödssyndrom ska infusionen omedelbart stoppas och patienten bör ges lämplig behandling. Infusionen ska sättas ut permanent hos dessa patienter (se avsnitt Kontraindikationer).

Svår IRR

Om en patient upplever en svår IRR (såsom dyspné) eller ett symtomkomplex bestående av rodnad, feber och halsont bör infusionen omedelbart avbrytas och patienten få symtomatisk behandling. Infusionen ska startas igen först efter att alla symtom har försvunnit. Den initiala infusionshastigheten vid omstart bör vara hälften av den infusionshastighet som användes vid tidpunkten för uppkomsten av reaktionen. Justering av infusionshastigheten är inte nödvändig vid efterföljande nya infusioner, såvida inte patienten får en IRR.

Mild till måttlig IRR

Om en patient får en mild till måttlig IRR (t.ex. huvudvärk) bör infusionshastigheten reduceras till hälften av hastigheten som användes vid uppkomsten av reaktionen. Den reducerade hastigheten bör bibehållas i minst 30 minuter. Om detta tolereras kan infusionshastigheten sedan ökas till patientens initiala

infusionshastighet. Justering av infusionshastigheten är inte nödvändig vid efterföljande nya infusioner, såvida inte patienten upplever en IRR.

Dosjusteringar under behandling

Exemplen ovan angående avbrytande av dosen och sänkt infusionshastighet (för mild/måttlig och svår IRR) kommer att leda till en ändring av infusionshastigheten och öka den totala infusionstiden, men inte den totala dosen. Dosreduktion rekommenderas inte.

Försenade eller missade doser

Om en infusion missas bör den ges så snart som möjligt; vänta inte till nästa planerade dos. Behandlingsintervallet om 6 månader (med ett minimum om 5 månader) bör bibehållas mellan varje dos (se tabell 1).

Särskilda patientgrupper

Vuxna över 55 år och äldre

Baserat på begränsade tillgängliga uppgifter (se avsnitt Farmakodynamik och avsnitt Farmakokinetik) krävs ingen justering av dosen hos patienter över 55 år. Patienter inkluderade i pågående kliniska prövningar fortsätter att doseras med 600 mg ocrelizumab var sjätte månad efter att de blivit 55 år och äldre.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för ocrelizumab hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mildt nedsatt njurfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion. Ocrelizumab är en monoklonal antikropp och elimineras genom katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror) och dosjustering förväntas inte vara nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för ocrelizumab hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte formellt studerats. Patienter med mildt nedsatt leverfunktion inkluderades i kliniska studier. Det finns ingen erfarenhet hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Ocrelizumab är en monoklonal antikropp och elimineras genom katabolism (snarare än via hepatisk metabolism) och dosjustering förväntas inte vara nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ocrelizumab för barn och ungdomar i åldern 0 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Efter spädning administreras läkemedlet som en intravenös infusion genom en därför avsedd infusionskanal. Infusioner ska inte administreras som intravenös injektion eller bolusinfusion.

Om patienten inte upplevt en allvarlig infusionsrelaterad reaktion (IRR) vid någon av de föregående infusionerna med ocrelizumab kan en kortare (2 timmar) infusion administreras vid efterföljande doser (tabell 1, alternativ 2).

Tabell 1 Doseringsschema

		Mängd ocrelizumab som ska administreras	Infusionsinstruktioner
Startdos (600 mg) uppdelad på 2 infusioner	Infusion 1	300 mg i 250 ml	• Starta infusionen med en hastighet på 30 ml/timme i 30 minuter. • Hastigheten kan ökas i intervall om 30 ml/timme var 30:e minut till maximalt 180 ml/timme. • Varje infusion ska ges under cirka 2,5 timmar.
	Infusion 2 (2 veckor senare)	300 mg i 250 ml	
Efterföljande doser (600 mg) engångsinfusion en gång var 6:e månad	Alternativ 1	600 mg i 500 ml	• Starta infusionen med en hastighet på 40 ml/timme i 30 minuter. • Hastigheten kan ökas i intervall om 40 ml/timme var 30:e minut till maximalt 200 ml/timme. • Varje infusion ska ges under cirka 3,5 timmar.
	Infusion under cirka 3,5 timmar		
		ELLER	
	Alternativ 2	600 mg i 500 ml	• Starta infusionen med en hastighet på 100 ml/timme under de första 15 minuterna. • Öka infusionshastigheten till 200 ml/timme
	Infusion under cirka 2 timmar		

			under de kommande 15 minuterna. • Öka infusionshastigheten till 250 ml/timme under de kommande 30 minuterna. • Öka infusionshastigheten till 300 ml/timme under de resterande 60 minuterna. • Varje infusion ska ges under cirka 2 timmar.
--	--	--	--

Lösningar för intravenös infusion bereds genom spädning av koncentratet i en infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning till en slutlig ocrelizumabkoncentration på cirka 1,2 mg/ml.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Patienterna bör övervakas under infusionen och under minst en timme efter avslutad infusion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska produktnamnet och tillverknings-satsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Ocrelizumab förknippas med IRR vilket kan vara relaterat till frisättning av cytokiner och/eller andra kemiska mediatorer.

Symtom på IRR kan uppkomma under vilken infusion med ocrelizumab som helst men har rapporterats mer frekvent under den första infusionen. IRR kan uppkomma inom 24 timmar efter infusionen (se avsnitt Biverkningar). Reaktionerna kan yttra sig som klåda, utslag, urtikaria, erytem, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem, larynxödem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, illamående, takykardi och anafylaxi.

Före infusionen

Hantering av svåra reaktioner

Lämpliga resurser för hantering av svåra reaktioner som t.ex. allvarlig IRR, överkänslighetsreaktioner och/eller anafylaktiska reaktioner bör finnas tillgängliga.

Hypotoni

Som ett symtom på IRR, kan hypotoni inträffa under infusioner. Uppehåll i blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före och under varje infusion. Patienter som tidigare har haft hjärtsvikt (New York Heart Association III & IV) har inte studerats.

Premedicinering

Patienter ska ges premedicinering för att reducera frekvensen och svårighetsgraden av IRR (se avsnitt Dosering).

Under infusionen

Följande åtgärder måste vidtas hos patienter som upplever svåra lungsymtom såsom bronkospasm eller astmaexacerbation:

- infusionen ska omedelbart och permanent avbrytas
- symtomatisk behandling ska ges
- patienten ska övervakas tills lungsymtomen har upphört eftersom initial förbättring av de kliniska symtomen kan följas av en försämring

Överkänslighet kan vara svår att skilja från en IRR med hänsyn till symtomen. Vid misstanke om en överkänslighetsreaktion under infusion måste infusionen omedelbart och permanent stoppas (se "Överkänslighetsreaktioner" nedan).

Efter infusionen

Patienter bör övervakas under minst en timme efter avslutad infusion för eventuella symtom på IRR. Läkare bör informera patienter om att en IRR kan inträffa inom 24 timmar efter infusion.

För riktlinjer gällande justering av infusionen vid händelse av IRR, se avsnitt Dosering.

Överkänslighetsreaktioner

En överkänslighetsreaktion kan också inträffa (akut allergisk reaktion på läkemedel). Typ 1 akuta överkänslighetsreaktioner (IgE-medierade) kan kliniskt vara mycket svåra att skilja från IRR-symtom.

En överkänslighetsreaktion kan uppkomma under vilken infusion som helst men uppkommer dock vanligen inte under den första infusionen. Om patienten under efterföljande infusioner upplever mer uttalade symtom än tidigare eller nya svåra symtom ska en eventuell överkänslighetsreaktion omedelbart övervägas. Patienter med känd IgE-medierad överkänslighet mot ocrelizumab ska inte behandlas (se avsnitt Kontraindikationer).

Infektion

Administrering av ocrelizumab ska skjutas upp hos patienter med en pågående aktiv infektion tills infektion en har gått över.

Det rekommenderas att patientens immunstatus kontrolleras innan dosering eftersom svårt immunförsvagade patienter (t.ex. med lymfopeni, neutropeni, hypogammaglobulinemi) inte ska behandlas (se avsnitt Kontraindikationer och Biverkningar).

Den övergripande andelen patienter som fick en allvarlig infektion var likvärdig med jämförelseläkemedlen (se avsnitt Biverkningar). Frekvensen av grad 4 (livshotande) och grad 5 (dödliga) infektioner var låg i alla behandlingsgrupper men i PPMS var den högre med ocrelizumab jämfört med placebo för infektioner som var livshotande (1,6% jämfört med 0,4%) och dödliga (0,6% jämfört med 0%). Alla livshotande infektioner gick över utan att ocrelizumab avslutades.

Vid PPMS löper patienter med sväljsvårigheter en högre risk att få aspirationspneumoni. Behandling med ocrelizumab kan ytterligare öka risken för svår pneumoni hos dessa patienter. Läkare bör vidta snabba åtgärder för patienter som visar tecken på pneumoni.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

John Cunningham virusinfektion (JC virus) som orsakar PML har observerats mycket sällan hos patienter som behandlats med anti-CD20-antikroppar, inklusive ocrelizumab, och oftast i samband med riskfaktorer (patientpopulation t.ex. lymfopeni, hög ålder, samtidig immunsuppressiv behandling).

Läkare ska vara uppmärksamma på tidiga tecken och symtom på PML vilka kan inkludera nydebuterade eller försämrade neurologiska tecken eller symtom, eftersom dessa kan likna MS-sjukdom.

Om PML misstänks ska behandling med ocrelizumab avbrytas. Utvärdering som inkluderar undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT), företrädesvis med kontrast (jämfört med MRT före behandling), analys av JC virus Deoxiribonukleinsyra (DNA) från cerebrospinalvätskan samt upprepade neurologiska bedömningar bör övervägas. Om PML konstateras ska behandlingen sättas ut permanent.

Hepatit B-reaktivering

Hepatit B-virus (HBV)-reaktivering, som i vissa fall resulterat i fulminant hepatit, leversvikt och död, har rapporterats hos patienter behandlade med anti-CD20-antikroppar.

Screening för HBV enligt lokala riktlinjer bör utföras hos alla patienter innan behandling inleds. Patienter med aktiv HBV-infektion (dvs. en aktiv infektion som bekräftats med positiva testresultat för HBsAg och anti-HB) bör inte behandlas med ocrelizumab (se avsnitt Kontraindikationer). Patienter med positiv serologi (dvs. negativ för HBsAg och positiv för HB kärnantikropp (HBcAb +)); bärare av HBV (positiv för ytantigen, HBsAg +) bör remitteras till en specialist på leversjukdomar innan behandling inleds och bör följas upp samt behandlas enligt lokala medicinska riktlinjer för att förhindra hepatit B-reaktivering.

Sen neutropeni

Fall av neutropeni som inträffar sent har rapporterats minst 4 veckor efter den senaste infusionen med ocrelizumab (se avsnitt Biverkningar). Även om vissa fall var av grad 3 eller 4, så var majoriteten av fallen av grad 1 eller 2. Hos patienter med tecken och symtom på infektion, rekommenderas mätning av neutrofiler i blodet.

Maligniteter

I kliniska studier har ett ökat antal maligniteter (inklusive bröstcancer) observerats hos patienter som behandlats med ocrelizumab jämfört med kontrollgrupperna. Incidensen var jämförbar med den som förväntas hos en MS-population. Patienter med en känd pågående malignitet ska inte behandlas med

ocrelizumab (se avsnitt Kontraindikationer). Individuell nytta-risk utvärdering ska övervägas hos patienter med kända riskfaktorer för maligniteter och hos patienter som aktivt monitoreras för recidiv av malignitet. Patienter bör genomgå bröstcancerscreening enligt lokala riktlinjer.

Under den kontrollerade delen av de kliniska prövningarna var incidensen av icke-melanom hudcancer låg och det fanns ingen obalans mellan behandlingsgrupperna. En ökning av incidensen observerades mellan år 3 och 4 av behandlingen på grund av basalcellskarcinom, vilket inte observerades under de efterföljande åren. Incidensen var inom vad som förväntas hos en MS-population.

Behandling av patienter med svår immunsuppression

Patienter med svår immunsuppression ska inte behandlas förrän tillståndet inte längre kvarstår (se avsnitt Kontraindikationer).

Vid andra autoimmuna tillstånd resulterade samtidig användning av ocrelizumab med andra immunsupprimerande läkemedel (t.ex. kronisk behandling med kortikosteroider, icke biologiska och biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel [DMARDS], mykofenolatmofetil, cyklofosfamid, azatioprin) i en ökning av allvarliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner. Dessa infektioner inkluderade, men var inte begränsade till, atypisk pneumoni och *pneumocystis jirovecii* pneumoni, varicella pneumoni, tuberkulos, histoplasmos. I sällsynta fall var vissa av dessa infektioner dödliga. En explorativ analys identifierade följande faktorer som förknippades med risk för allvarliga infektioner: högre doser av ocrelizumab än rekommenderat för MS, annan komorbiditet och kronisk användning av immunsuppressiva läkemedel/kortikosteroider.

Användning av andra immunsuppressiva läkemedel samtidigt med ocrelizumab rekommenderas inte, förutom kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov. Kunskapen är begränsad huruvida samtidig användning av steroider för symtomatisk behandling av skov förknippas med en ökad risk för infektioner i klinisk praxis. I pivotala MS-studier med ocrelizumab förknippades inte administrering av kortikosteroider för behandling av skov med en ökad risk för allvarlig infektion.

När ocrelizumab initieras efter immunsuppressiv behandling eller vid initiering av immunsuppressiv behandling efter ocrelizumab bör möjligheten att de farmakodynamiska effekterna överlappar varandra tas i beaktande (se avsnitt Farmakodynamik). Försiktighet bör iaktas när ocrelizumab förskrivs med tanke på de farmakodynamiska effekterna av andra sjukdomsmodifierande läkemedel mot MS.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade vaccin efter behandling med ocrelizumab har inte studerats. Vaccination med levande försvagade eller levande vaccin rekommenderas inte under behandling och fram tills dess att B-cellerna återhämtat sig. I kliniska studier var mediantiden för återhämtning av B-cellsnivåerna 72 veckor (se avsnitt Farmakodynamik).

I en randomiserad öppen studie kunde RMS-patienter bygga upp humoral svar, även om minskade, mot tetanustoxoid, 23-valent pneumokockpolysackarid med eller utan ett boostervaccin, Keyhole Limpet-hemocyanin neoantigen och vacciner mot säsongsinfluensa (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Det rekommenderas att vaccinera patienter som behandlas med ocrelizumab med säsongsinfluensavacciner som är inaktiverade.

Läkare bör se över vaccinationsstatus hos patienter som övervägs för behandling med ocrelizumab. Patienter som behöver vaccination bör slutföra sin immunisering minst 6 veckor före initiering av behandling.

Exponering in utero för ocrelizumab och vaccination av nyfödda och spädbarn med levande eller levande försvagade vacciner

På grund av risken för depletion av B-celler hos spädbarn till mödrar som har exponerats för ocrelizumab under graviditet, rekommenderas att vaccination med levande eller levande försvagade vacciner bör skjutas upp tills B-cellsnivåerna har återhämtat sig. Därför rekommenderas mätning av CD19-positiva B-cellsnivåer hos spädbarn och nyfödda innan vaccinering.

Det rekommenderas att alla vaccinationer, förutom med levande eller levande försvagade vacciner, bör följa det lokala vaccinationsprogrammet och mätning av vaccininducerade responstitrar bör övervägas för att kontrollera huruvida individer har byggt upp ett skyddande immunsvaret eftersom effekten av vaccinationen kan vara reducerad.

Säkerhet och tidpunkt för vaccination bör diskuteras med barnets läkare (se avsnitt Graviditet).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts eftersom inga interaktioner förväntas via cytokrom P450 enzymer, andra metaboliserande enzymer eller transportörer.

Vaccinationer

Säkerheten vid immunisering med levande eller levande försvagade vaccin efter behandling med ocrelizumab har inte studerats.

Data finns tillgängliga på effekterna av vaccination med tetanustoxoid, 23-valent pneumokockpolysackarid, Keyhole Limpet-hemocyanin neoantigen och säsongsinfluensavacciner hos patienter som behandlats med ocrelizumab (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Efter två års behandling var andelen patienter med positiv antikroppstiter mot *S. pneumoniae*, påssjuka, röda hund och varicella generellt jämförbar med andelen vid baseline

Immunsuppressiva läkemedel

Det rekommenderas inte att använda andra immunsuppressiva behandlingar samtidigt med ocrelizumab, förutom kortikosteroider för symtomatisk behandling av skov (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under behandling med ocrelizumab och i 12 månader efter den sista infusionen med ocrelizumab.

Graviditet

Endast begränsad mängd data finns tillgänglig från användning av ocrelizumab hos gravida kvinnor. Ocrelizumab är en immunglobulin G (IgG). IgG har visats passera placenta. Att skjuta upp vaccinering med levande eller levande försvagade vacciner bör övervägas hos nyfödda och spädbarn som har exponerats för ocrelizumab *in utero*. Inga data avseende antalet B-celler hos nyfödda och spädbarn som exponerats för ocrelizumab har samlats in och det är inte känt hur länge depletion av B-celler hos nyfödda och spädbarn varar (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Övergående depletion av perifera B-celler och lymfocytopeni har rapporterats hos spädbarn födda av mödrar som exponerats för andra anti-CD20-antikroppar under graviditeten.

Djurstudier (embryofetal toxicitet) tyder inte på några teratogena effekter. Depletion av B-celler i uterus påvisades emellertid. Reproduktionstoxicitet observerades i pre- och postnatale utvecklingsstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Ocrelizumab bör undvikas under graviditet om inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om ocrelizumab/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data på djur har visat utsöndring av ocrelizumab i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). En risk för nyfödda barn och spädbarn kan inte uteslutas. Kvinnor bör avrådas från att amma under behandling.

Fertilitet

Data från prekliniska studier visar inga särskilda risker för människa, baserat på studier av manlig och kvinnlig fertilitet hos cynomolgusapor.

Trafik

Ocrevus har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De viktigaste och vanligaste rapporterade biverkningarna var IRR (34,3% för RMS och 40,1% för PPMS) och infektioner (58,5% för RMS och 72,2% för PPMS) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och från spontanrapportering redovisas nedan i tabell 2. Biverkningarna redovisas enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvenskategorier. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte utvärderas från tillgängliga data) . Biverkningarna presenteras inom varje organklass efter fallande frekvens.

Tabell 2 Biverkningar

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens ²
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, influensa	Sinuit, bronkit, oral herpes, gastroenterit, luftvägsinfektion, virusinfektion, herpes zoster, konjunktivit, cellulit	
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni	Sen neutropeni ²
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, katarr	
Undersökningar	Minskade IgM-nivåer i blod	Minskade IgG-nivåer i blod	
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner ¹		

¹ Se beskrivning av utvalda biverkningar.

² Observerade efter marknadsintroduktion – frekvensen kan ej utvärderas från tillgängliga data.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I RMS och PPMS studierna associerades IRR med följande symtom, men är inte begränsade till: klåda, utslag, urtikaria, erytem, rodnad, hypotoni, pyrexia, trötthet, huvudvärk, yrsel, halsirritation, orofaryngeal smärta, dyspné, faryngealt ödem, larynxödem, illamående, takykardi. Inga IRR med dödlig utgång har förekommit i kontrollerade studier. Efter godkännandet för försäljning har dessutom anafylaxi inkluderats som symtom på IRR.

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel var IRR den vanligaste biverkningen i gruppen som behandlades med ocrelizumab med en total incidens på 34,3% jämfört med en incidens på 9,9% i interferon beta-1a behandlingsgruppen (placeboinfusion). Incidensen av IRR var högst under dos 1, infusion 1 (27,5%) och minskade med tiden till $< 10\%$ vid dos 4. Majoriteten av IRR var milda till måttliga i båda behandlingsgrupperna. 21,7% av ocrelizumabbehandlade patienter upplevde milda IRR och 10,1% upplevde måttliga IRR. 2,4% upplevde svåra IRR och 0,1% upplevde livshotande IRR,

I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var IRR den vanligaste biverkningen i gruppen som behandlades med ocrelizumab med en total incidens på 40,1% jämfört med en incidens på 25,5% i placebogruppen. Incidensen av IRR var högst under dos 1, infusion 1 (27,4%) och minskade med efterföljande doser till $< 10\%$ vid dos 4. En större andel av patienterna i varje grupp upplevde IRR under den första infusionen av varje dos jämfört med under andra infusionen av samma dos. Majoriteten av IRR

var milda till måttliga. 26,7% av ocrelizumabbehandlade patienter upplevde milda IRR och 11,9% upplevde måttliga IRR. 1,4% upplevde svåra IRR. Det förekom inga livshotande IRR. Se avsnitt Varningar och försiktighet.

Alternativ kortare infusion av efterföljande doser

I en studie (MA30143, substudie med kortare infusionstid) designad för att karakterisera säkerhetsprofilen vid kortare (2 timmar) infusion med ocrelizumab hos patienter med skovvis multipel skleros överensstämde incidensen, intensiteten och typ av symtom på IRR med de som fick infusionen administrerad under 3,5 timmar (se avsnitt Farmakodynamik). Det totala antalet interventioner som krävdes var lågt i båda infusionsgrupperna. Emellertid krävdes fler interventioner (sakta ner eller tillfälliga avbrott) för att hantera IRR i gruppen med kortare (2 timmar) infusion jämfört med gruppen som fick infusion under 3,5 timmar (8,7% jämfört med 4,8%).

Infektion

I RMS-studierna med aktivt jämförelseläkemedel förekom infektioner hos 58,5% av patienterna som fick ocrelizumab jämfört med hos 52,5% hos patienterna som fick interferon beta-1a. Allvarliga infektioner förekom hos 1,3% av patienterna som fick ocrelizumab jämfört med hos 2,9% av patienterna som fick interferon beta-1a. I den placebokontrollerade PPMS studien förekom infektioner hos 72,2% av patienterna som fick ocrelizumab jämfört med hos 69,9% av patienterna som fick placebo. Allvarliga infektioner förekom hos 6,2% av patienterna som fick ocrelizumab jämfört med hos 6,7% av patienterna som fick placebo. Alla patienter bytte till ocrelizumab under den öppna fasen i både RMS- och PPMS-studierna. En ökning av frekvensen av allvarliga infektioner observerades vid RMS mellan år 2 och 3, men inte under de efterföljande åren. Ingen ökning observerades vid PPMS.

Luftvägsinfektioner

Andelen luftvägsinfektioner var högre hos ocrelizumabbehandlade patienter jämfört med hos patienter behandlade med interferon beta-1a och placebo.

I de kliniska RMS-studierna fick 39,9% av ocrelizumabbehandlade patienter och 33,2% av interferon beta-1a-behandlade patienter en övre luftvägsinfektion och 7,5% av ocrelizumabbehandlade patienter och 5,2% av interferon beta-1a-behandlade patienter fick en nedre luftvägsinfektion.

I den kliniska PPMS-studien fick 48,8% av ocrelizumabbehandlade patienter och 42,7% av patienterna som fick placebo en övre luftvägsinfektion och 9,9% av ocrelizumabbehandlade patienter och 9,2% av patienterna som behandlades med placebo fick en nedre luftvägsinfektion.

De luftvägsinfektioner som rapporterats hos patienter behandlade med ocrelizumab var övervägande milda till måttliga (80-90%).

Herpes

I kliniska studier (RMS) med aktivt jämförelseläkemedel rapporterades herpesinfektioner oftare hos ocrelizumabbehandlade patienter än hos interferon beta-1a-behandlade patienter. Dessa inkluderade herpes zoster (2,1% mot 1,0%), herpes simplex (0,7% mot 0,1%), oral herpes (3,0% mot 2,2%), genital herpes (0,1% mot 0%) och herpes-virusinfektion (0,1% mot 0%). Alla infektionerna var milda till måttliga i svårighetsgrad, förutom en grad 3 händelse, och patienterna återhämtade sig med hjälp av standardbehandling.

I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien observerades en högre andel patienter med oral herpes (2,7% mot 0,8%) i armen med ocrelizumabbehandling.

Laboratorieavvikelser

Immunglobuliner

Behandling med ocrelizumab resulterade i en minskning av total mängd immunglobuliner under de kontrollerade studieperioderna, huvudsakligen orsakade av en minskning av IgM. Data från kliniska prövningar har visat ett samband mellan minskade nivåer av IgG (och i mindre utsträckning för IgM eller IgA) och allvarliga infektioner.

Lymfocyter

Vid RMS observerades en minskning av lymfocyter < LLN hos 20,7% av patienterna som behandlades med ocrelizumab jämfört med 32,6% av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. Vid PPMS observerades en minskning av lymfocyter < LLN hos 26,3% av patienterna som behandlats med ocrelizumab jämfört med 11,7% av placebobehandlade patienter.

Majoriteten av dessa minskningar som rapporterades hos ocrelizumabbehandlade patienter var av grad 1 (< LLN - 800 celler/mm³) och grad 2 (mellan 500 till 800 celler/mm³) i allvarlighetsgrad. Cirka 1% av patienterna i ocrelizumabgruppen hade en grad 3 lymfopeni (mellan 200 till 500 celler/mm³). Ingen av patienterna rapporterades med grad 4 lymfopeni (< 200 celler/mm³).

En ökad frekvens av allvarliga infektioner observerades under episoder av bekräftad minskning av totalt lymfocytantal hos patienter som behandlats med ocrelizumab. Antalet allvarliga infektioner var för lågt för att dra några definitiva slutsatser.

Neutrofiler

I den aktivt kontrollerade (RMS) behandlingsperioden observerades en minskning i antalet neutrofiler < LNN hos 14,7% av patienterna som behandlades med ocrelizumab jämfört med hos 40,9% av patienterna som behandlades med interferon beta-1a. I den placebokontrollerade (PPMS) kliniska studien var andelen ocrelizumabbehandlade patienter som fick minskat antal neutrofiler högre (12,9%) än för placebobehandlade patienter (10,0%); bland dessa hade en högre procentandel patienter (4,3%) i ocrelizumabgruppen neutropeni av grad 2 eller högre jämfört med 1,3% i placebogruppen; cirka 1% av patienterna i ocrelizumabgruppen hade neutropeni av grad 4 jämfört med 0% i placebogruppen.

Minskningen i antal neutrofiler var i majoriteten av fallen övergående (observerades endast en gång för en given patient som behandlats med ocrelizumab) och av svårighetsgrad 1 (mellan < LLN och 1500 celler/mm³) och 2 (mellan 1000 till 1500 celler/mm³). Totalt sett hade cirka 1% av patienterna i ocrelizumabgruppen neutropeni av grad 3 eller 4. En patient med neutropeni av grad 3 (mellan 500 till 1000 celler/mm³) och en patient med grad 4 (<500 celler/mm³) krävde särskild behandling med granulocytkolonistimulerande faktor och kvarstod på ocrelizumab efter händelsen. Neutropeni kan inträffa flera månader efter administrering av ocrelizumab (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Övrigt

En patient som fick 2000 mg ocrelizumab dog av systemiskt inflammationsresponssyndrom (SIRS) av okänd etiologi efter en undersökning med magnetisk resonanstomografi (MRT) 12 veckor efter sista infusionen; en anafylaktisk reaktion mot MRT-kontrastmedlet med gadolinium kan ha bidragit till SIRS.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier med doser högre än den godkända intravenösa dosen av ocrelizumab. Den hittills högsta testade dosen i MS-patienter är 2000 mg givet som två 1000 mg intravenösa infusioner med 2 veckors intervall (fas II dositeringsstudie i RRMS). Biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen i de pivotala kliniska studierna.

Det finns ingen specifik antidot vid händelse av överdosering. Avbryt infusionen omedelbart och observera patienten för IRR (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ocrelizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal antikropp som specifikt binder till B-celler som uttrycker CD20.

CD20 är ett cellyteantigen lokaliserat på pre-B-celler, mogna B-celler och minnes-B-celler men det återfinns inte på lymfoida stamceller och plasmaceller.

Den exakta mekanismen genom vilken ocrelizumab utövar sin terapeutiska kliniska effekt på MS är inte helt klarlagd, men den antas involvera immunmodulering genom att minska antalet och funktionen av B-celler som uttrycker CD20. Efter att ocrelizumab har bundit till cellytan sker en selektiv deplektion av B-celler som uttrycker CD20 genom antikroppsberoende cellulär fagocytos (ADCP), antikroppsberoende cellulär cytotoxicitet (ADCC), komplement-beroende cytotoxicitet (CDC) och apoptos. Kapaciteten att återskapa B-celler och redan existerande humoral immunitet bibehålls. Medfödd immunitet och totala antalet T-celler påverkas inte heller.

Farmakodynamisk effekt

Behandling med ocrelizumab leder till en snabb deplektion av CD19+ B-celler i blodet inom 14 dagar efter behandling (första tidpunkten för utvärdering) som en förväntad farmakologisk effekt. Denna kvarstod under hela behandlingsperioden. Vid bestämning av antalet B-celler används CD19 eftersom närvaron av ocrelizumab interagerar med identifieringen av CD20 vid analysen.

I Fas III-studierna uppvisade upp till 5% av patienterna en återhämtning av B-cellsnivåerna (> den undre normala gränsen (LLN) eller baseline) mellan varje dos av ocrelizumab, vid minst ett tillfälle. Omfattningen och varaktigheten av depletionen av B-celler var desamma i PPMS- och RMS-studierna.

Den längsta uppföljningstiden efter sista infusionen (Fas II-studien WA21493, n=51) indikerar att mediantiden till återhämtning av B-cellsnivåerna (återgång till baseline/LLN, det som inträffade först) var 72 veckor (inom intervallet 27 - 175 veckor). 90% av alla patienter uppvisade en återhämtning av B-cellsnivåerna till LLN eller baseline inom cirka två och ett halvt år efter sista infusionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Skovvisa former av multipel skleros (RRMS)

Effekt och säkerhet av ocrelizumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, "double-dummy" kliniska studier med aktivt jämförandepreparat som kontroll (WA21092 och WA21093) med identisk studiedesign, hos patienter med skovvis förlöpande former av MS (i enlighet med McDonalds kriterier 2010) och bevis på sjukdomsaktivitet (som definierats med kliniska eller bilddiagnostiska fynd) inom de föregående två åren. Studiedesign och studiepopulationens karakteristika vid baseline är summerade i tabell 3.

Demografiska- och baseline-karakteristika var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Patienter som behandlades med ocrelizumab (Grupp A) fick 600 mg var 6:e månad (dos 1 administrerades som 2 x 300 mg intravenös infusion med 2 veckors mellanrum och efterföljande doser administrerades som singeldoser om 600 mg intravenös infusion). Patienterna i Grupp B fick interferon beta-1a 44 mikrogram genom subkutan injektion 3 gånger per vecka.

Tabell 3 Studiedesign, demografiska- och baseline-karakteristika

	Studie 1		Studie 2	
Studienamn	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Studiedesign				
Studiepopulation	Patienter med skovvis förlöpande former av MS			
Anamnes vid screening	Minst två skov under de två föregående åren eller ett skov inom det senaste året; EDSS* från 0 t.o.m. 5,5			
Studiens längd	2 år			
Behandlingsgrupper	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Interferon beta-1a 44 mikrogram subkutan (IFN)			
Karakteristika vid baseline	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrogram (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrogram (n=418)
Genomsnittlig ålder (år)	37,1	36,9	37,2	37,4
Åldersintervall (år) vid inklusion	18 - 56	18 - 55	18 - 55	18 - 55
Könsfördelning (% män / % kvinnor)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84

Medel/mediantid för sjukdomen sedan diagnos (år)				
Andel patienter naiva för tidigare sjukdomsmodifierande behandling (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Genomsnittligt antal skov under det senaste året	1,31	1,33	1,32	1,34
Andel patienter med kontrastladdade T1 lesioner	42,5	38,1	39,0	41,4
Genomsnittlig EDSS*	2,82	2,71	2,73	2,79

* Expanded Disability Status Scale

**Patienter som inte hade behandlats med en sjukdomsmodifierande behandling inom 2 år före randomiseringen.

De viktigaste kliniska- och MRT-resultaten med avseende på effekt presenteras i tabell 4 och figur 1.

Resultaten från dessa studier visar att ocrelizumab signifikant minskade skovfrekvensen, subklinisk sjukdomsaktivitet mätt med MRT samt progression av sjukdomen jämfört med interferon beta-1a 44 mikrogram subkutant.

Tabell 4 De viktigaste kliniska- och MRT-effektmått från studierna WA21092 och WA21093 (RMS)

Effektmått	Studie 1: WA21092 (OPERA I)		Studie 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mikrogram (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mikrogram (n=418)
Kliniska effektmått				
Årlig skovfrekvens (primärt effektmått) ⁸	0,156	0,292	0,155	0,290
Relativ reduktion	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Andel patienter med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ³	9,8% ocrelizumab vs 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
Riskreduktion (poolad analys ¹) Riskreduktion (individuella studier ²)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Andel patienter med 24 veckors bekräftad	7,6% ocrelizumab vs 12,0% IFN			

progression av funktionsnedsättning (CDP) ³ Riskreduktion (poolad analys ¹) Riskreduktion (individuella studier ²)	40% (p=0,0025) ⁷			
	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Andel patienter med minst 12 veckors bekräftad funktionsförbättring ⁴	20,7% ocrelizumab vs 15,6% IFN			
Relativ ökning (poolad analys ¹)	33% (p=0,0194)			
Relativ ökning (individuella studier ²)	6% (p=0,0106)		14 % (p=0,4019)	
Andel patienter fria från skov vid 96 veckor ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Andel patienter med “No Evidence of Disease Activity” (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Relativ ökning ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
MRT effektmått				
Medelvärde för antalet kontrastladdade T1 lesioner per MRT-undersökning	0,016	0,286	0,021	0,416
Relativ reduktion	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Medelvärde för antalet nya och/eller förstörade hyperintensiva T2 lesioner per MRT-undersökning	0,323	1,413	0,325	1,904
Relativ reduktion	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Procentuell ändring av hjärnvolum från vecka 24 till vecka 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750

Relativ minskning av förlust av hjärnvolum	22,8% (p=0,0042) ⁶	14,9% (p=0,0900)
--	-------------------------------	------------------

¹ Data prospektivt poolade från studie 1 och 2.

² Icke-bekräftande analys av p-värde; ej del av prespecifierad test-hierarki.

³ CDP definierad som en ökning med $\geq 1,0$ poäng från baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) värdet för patienter med värde vid baseline på 5,5 eller mindre, eller $\geq 0,5$ när värdet vid baseline är $> 5,5$, uppskattning enligt Kaplan-Meier vid vecka 96.

⁴ Definierad som en minskning med $\geq 1,0$ poäng från baseline EDSS-värdet för patienter med EDSS-värde vid baseline på ≥ 2 och $\leq 5,5$, eller $\geq 0,5$ när värdet vid baseline är $> 5,5$. Patienter med värde < 2 vid baseline ingick inte i analysen.

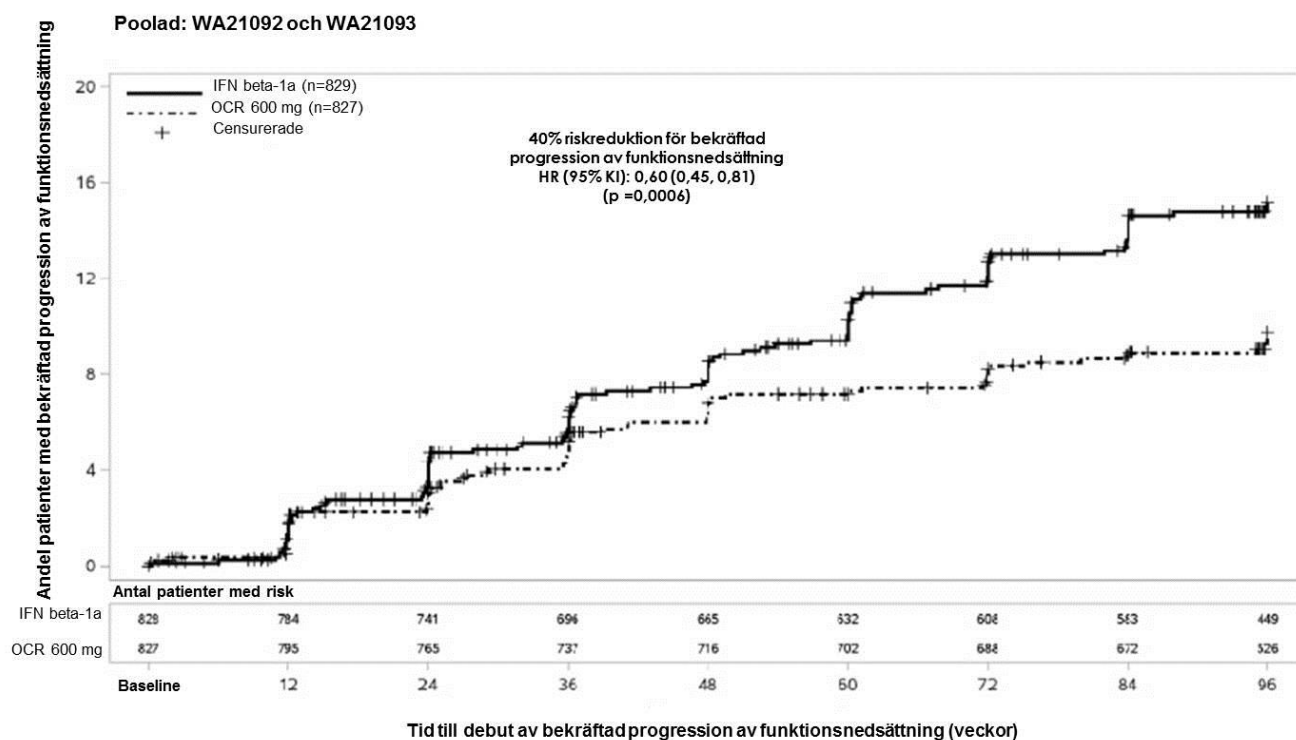
⁵ NEDA definierad som frånvaro av skov enligt definition i protokollet, 12 veckors CDP, och någon MRT-aktivitet (antingen kontrastladdade T1 lesioner, eller nya eller förstorade T2-lesioner) under hela den 96 veckor långa behandlingsperioden. Exploratoriska resultat baserade på komplett ITT population.

⁶ Icke-bekräftande p-värde; hierarkisk testprocedur avbruten innan effektmåttet skulle ha analyserats.

⁷ Log-rank test.

⁸ Bekräftat skov (åtföljt av en kliniskt relevant förändring av EDSS).

Figur 1 Kaplan-Meier diagram* av tid till debut av bekräftad progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 12 veckor då den initiala händelsen av neurologisk försämring inträffade under den dubbelblinda behandlingsperioden (Poolad WA21092 och WA21093 ITT Population)*



* Prespecifierad poolad analys av WA21092 och WA21093

Resultat från den prespecifierade poolade analysen av tid till bekräftad progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 12 veckor (40% riskreduktion för ocrelizumab jämfört med interferon beta-1a, p=0,0006) stämde mycket väl överens med resultaten som kvarstod i minst 24 veckor (40% riskreduktion för ocrelizumab jämfört med interferon beta-1a, p=0,0025).

I studierna inkluderades patienter med aktiv sjukdom. Dessa inkluderade både tidigare obehandlade patienter med aktiv sjukdom och tidigare behandlade patienter med otillräcklig respons som definierats med kliniska eller bilddiagnostiska fynd. Analys av patientpopulationer med avvikande värden för sjukdomsaktivitet vid baseline, inklusive aktiv och högaktiv sjukdom, visade att effekten av ocrelizumab på årlig skovfrekvens och 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning var överensstämmande med populationen som helhet.

Primärprogressiv multipel skleros (PPMS)

Effekt och säkerhet av ocrelizumab utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie hos patienter med primärprogressiv MS (studien WA25046) som enligt de huvudsakliga inklusionskriterierna var i tidigt stadium i sitt sjukdomsförlopp, dvs. ålder 18-55 år, inklusive; EDSS vid screening från 3,0 till 6,5 poäng; tid sedan debut av MS-symtom mindre än 10 år hos patienter med ett EDSS vid screening $\leq 5,0$ eller mindre än 15 år hos patienter med ett EDSS vid screening $> 5,0$. Avseende sjukdomsaktivitet kan fynd som är karakteristiska för inflammatorisk aktivitet, även vid progressiv MS, vara bilddiagnostiska (dvs. kontrastladdade T1 lesioner och/eller aktiva [nya eller förstörade] T2 lesioner). MRT-bevis bör användas för att bekräfta inflammatorisk aktivitet hos alla patienter. Patienter över 55 år studerades inte. Studiedesign och studiepopulationens karakteristika vid baseline presenteras i tabell 5.

Demografiska- och baseline-karakteristika var välbalanserade mellan de två behandlingsgrupperna. Kranial MRT visade bilddiagnostiska fynd som var karakteristiska för inflammatorisk aktivitet, antingen kontrastladdade T1 lesioner eller T2 lesioner.

Under Fas 3 PPMS-studien fick patienterna 600 mg ocrelizumab var 6:e månad administrerad som två infusioner om 300 mg med två veckors mellanrum genom hela behandlingsperioden. Infusionerna om 600 mg i RMS och infusionerna om 2 x 300 mg i PPMS visade likvärdiga PK/PD profiler. IRR-profiler per infusion var också jämförbara, oberoende av om 600 mg-dosen administrerades som en engångsinfusion på 600 mg eller som två infusioner om 300 mg med två veckors mellanrum (se avsnitt Biverkningar och Farmakokinetik), men p.g.a. totalt fler infusioner med doseringsregimen 2 x 300 mg var totala antalet IRR högre. Det rekommenderas därför att administrera ocrelizumab som en 600 mg engångsinfusion efter dos 1 (se avsnitt Dosering) för att minska det totala antalet infusioner (med samtidig exponering för profylaktisk metylprednisolon och ett antihistamin) och relaterade reaktioner på infusionen.

Tabell 5 Studiedesign, demografiska- och baseline-karakteristika för studie WA25046

Studienamn	Studie WA25046 ORATORIO (n=732)	
	Studiedesign	
Studiepopulation	Patienter med primärprogressiv form av MS	
Studiens längd	Händelsestyrd (<i>Minst 120 veckor och 253 bekräftade händelser med funktionsnedsättning</i>) (<i>Medianvärde på uppföljningstid: ocrelizumab 3,0 år, Placebo 2,8 år</i>)	
Anamnes vid screening	Ålder 18-55 år, EDSS på 3,0 till 6,5	
Behandlingsgrupper	Grupp A: Ocrelizumab 600 mg Grupp B: Placebo, med randomisering 2:1	
Karakteristika vid baseline	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Genomsnittlig ålder (år)	44,7	44,4
Åldersintervall (år) vid inklusion	20 - 56	18 - 56
Könsfördelning (% män / % kvinnor)	51,4/48,6	49,2/50,8

Medel/mediantid för sjukdomen sedan PPMS-diagnos (år)	2,9/1,6	2,8/1,3
Genomsnittlig EDSS	4,7	4,7

De viktigaste kliniska och MRT effektnätatena presenteras i tabell 6 och figur 2.

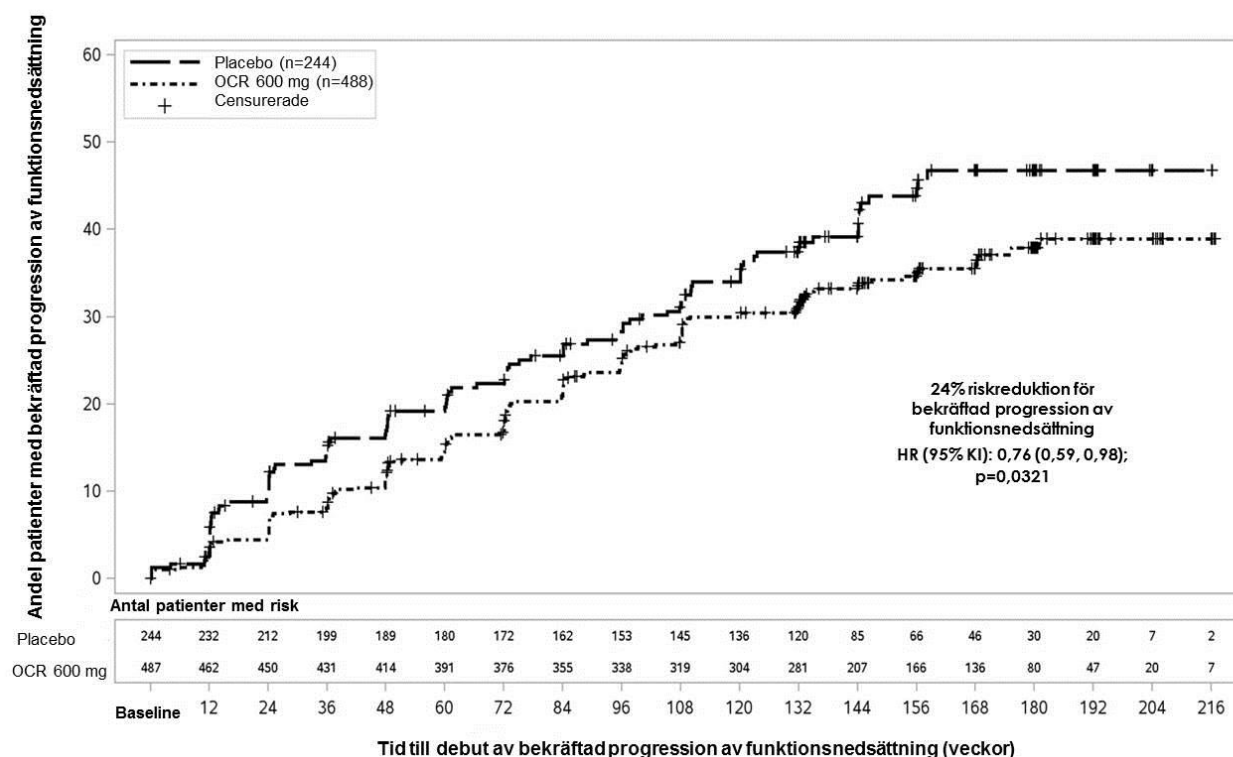
Resultaten från denna studie visar att ocrelizumab signifikant försenar sjukdomsprogression och reducerar försämringen av gånghastigheten jämfört med placebo.

Tabell 6 De viktigaste kliniska- och MRT-effektmåtten från studie WA25046 (PPMS)

	Studie 3	
Effektmått	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Kliniska effektmått		
Primära effektmått		
Andel patienter med 12 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ¹ (primärt effektmått)	30,2%	34,0%
Riskreduktion	24% (p=0,0321)	
Andel patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning ¹	28,3%	32,7%
Riskreduktion	25% (p=0,0365)	
Procentuell ändring av Timed 25-Foot Walk från baseline till vecka 120	38,9	55,1
Relativ minskning av försämringstakten av gångtid	29,4% (p=0,0404)	
MRT effektmått		
Procentuell förändring av volymen av hyperintensiva T2 lesioner från baseline till vecka 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Procentuell förändring av hjärnvolumen från vecka 24 till vecka 120	-0,902	-1,093
Relativ minskning i grad av förlust av hjärnvolum	17,5% (p=0,0206)	

¹ Definierad som en ökning med $\geq 1,0$ poäng från baseline EDSS värdet för patienter med värde vid baseline på 5,5 eller mindre, eller $\geq 0,5$ när värdet vid baseline är $> 5,5$, uppskattning enligt Kaplan-Meier vid vecka 120.

Figur 2 Kaplan-Meier diagram av tid till debut av bekräftad progression av funktionsnedsättning som kvarstod i minst 12 veckor då den initiala händelsen av neurologisk försämring inträffade under den dubbelblinda behandlingsperioden (WA25046 ITT Population)*



*Alla patienter i denna analys följdes upp under minst 120 veckor. Den primära analysen är baserad på alla händelser.

En förspecifierad icke-powerstyrt subgruppsanalys av det primära effektmåttet tyder på att patienter som är yngre eller de med kontrastladdade T1 lesioner vid baseline får en större behandlingsfördel än patienter som är äldre eller utan kontrastladdade T1 lesioner [≤ 45 år: HR 0,64 [0,45, 0,92], > 45 år: HR 0,88 [0,62, 1,26] med kontrastladdade T1 lesioner vid baseline: HR 0,65 [0,40-1,06], utan kontrastladdade T1 lesioner vid baseline: HR 0,84 [0,62-1,13].

Dessutom tyder post-hoc analyser på att yngre patienter med kontrastladdade T1 lesioner vid baseline har en bättre behandlingseffekt (≤ 45 år: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 år [medianåldern i studie WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 år: HR 0,53 [0,31-0,89].

Post-hoc analyser genomfördes i den förlängda kontrollperioden (Extended Controlled Period (ECP)) vilken inkluderar dubbelblindad behandling och ytterligare cirka 9 månader med kontrollerad uppföljning innan patienten fortsatte i den öppna förlängningsstudien (Open-Label Extension (OLE)) eller tills studiebehandlingen avbröts. Andelen patienter med 24 veckors bekräftad progression av funktionsnedsättning av EDSS $\geq 7,0$ (24W-CDP av EDSS $\geq 7,0$, tid till rullstol) var 9,1% i placebogruppen jämfört med 4,8% i ocrelizumabgruppen vid vecka 144. Det resulterade i en 47%-ig riskreduktion av tid till rullstol (HR 0,53, [0,31, 0,92]) under ECP. Eftersom dessa resultat var av det explorativa slaget och inkluderade data efter avblindning, bör resultaten tolkas med försiktighet.

Substudie med kortare infusionstid

Säkerheten av den kortare (2 timmar) infusionstiden med ocrelizumab utvärderades i en prospektiv, multicenter, randomiserad, dubbelblind, kontrollerad substudie med parallella armar till den kliniska

prövningen MA30143 (Ensemble) hos patienter med skovvis multipel skleros som inte tidigare fått någon sjukdomsmodifierande behandling. Den första dosen administrerades som två 300 mg infusioner (totalt 600 mg) med 14 dagars mellanrum. Patienterna randomiserades från den andra dosen och framåt (dos 2 till 6) i förhållande 1:1 till antingen gruppen med vedertagen infusion med infusion med ocrelizumab under cirka 3,5 timmar var 24:e vecka eller till gruppen med kortare infusionstid som fick infusion med ocrelizumab under cirka 2 timmar var 24:e vecka. Randomiseringen stratifierades efter region och dosen som patienten först randomiserades till.

Det primära effektmåttet var andelen patienter med IRR som uppkom under eller inom 24 timmar efter den första randomiserade infusionen. Den primära analysen gjordes när 580 patienter hade randomiserats. Andelen patienter med IRR som uppkom under eller inom 24 timmar efter den första randomiserade infusionen var 24,6% i gruppen med kortare infusionstid jämfört med 23,1% i gruppen med vedertagen infusionstid. Den stratifierade skillnaden mellan grupperna var likartad. Generellt för alla randomiserade doser var att majoriteten av IRR var milda till måttliga och endast två IRR var svåra i intensitet med en svår IRR i varje grupp. Ingen IRR var livshotande, fatal eller allvarlig.

Immunogenicitet

Patienter i MS-studier (WA21092, WA21093 och WA25046) testades vid flera tillfällen (baseline och var 6:e månad efter behandling under hela studietiden) med avseende på antikroppar mot läkemedel (ADAs). Av 1311 patienter som behandlades med ocrelizumab visade 12 patienter (~1%) positivt svar på behandlingsrelaterade ADAs. Av dessa visade 2 patienter positivt svar på neutraliserande antikroppar. Påverkan av behandlingsrelaterade ADAs på effekt och säkerhet kan inte utvärderas med anledning av den låga incidensen av ADA associerad till ocrelizumab.

Immunisering

I en randomiserad öppen studie med RMS-patienter (n=102) var procentandelen av patienter med ett positivt svar till tetanusvaccin 8 veckor efter vaccinationen 23,9% i ocrelizumabgruppen jämfört med 54,5% i kontrollgruppen (ingen sjukdomsmodifierande behandling eller interferon beta). Geometriskt medelvärde för anti-tetanustoxoidspecifika antikroppstitrar vid 8 veckor var 3,74 respektive 9,81 IE/ml. Positivt svar till ≥ 5 serotyper i 23-PPV vid 4 veckor efter vaccinationen var 71,6% i ocrelizumabgruppen och 100% i kontrollgruppen. Hos patienter som behandlats med ocrelizumab ledde en boostervaccination (13-PCV) 4 veckor efter 23-PPV inte till markant förbättrad respons till de 12 serotyper som även förekommer i 23-PPV. Före vaccination varierade andelen patienter i procent med seroprotektiva titrar mot fem influensastammar från 20,0-60,0% i gruppen som behandlats med ocrelizumab respektive 16,7-43,8% i kontrollgruppen. Vid 4 veckor efter vaccinationen var det 55,6-80,0% av patienterna som behandlats med ocrelizumab respektive 75,0-97,0% av patienterna i kontrollgruppen som uppvisade seroprotektiva titrar mot fem influensastammar. Se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ocrevus för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Ocrelizumabs farmakokinetik i MS-studierna beskrevs med en två-kompartimentmodell med tidsberoende clearance och med PK-parametrar typiska för en IgG1 monoklonal antikropp. Den totala exponeringen (AUC över doseringsintervallet på 24 veckor) var identisk för 2 x 300 mg i PPMS-studien och 1 x 600 mg i

RMS-studierna, vilket var förväntat då de administrerade doserna var identiska. Areal under kurvan (AUC_{τ}) efter den fjärde dosen om 600 mg ocrelizumab var 3510 mikrogram/ml per dag och den genomsnittliga maxkoncentrationen ($C_{\max}$) var 212 µg/ml vid RMS (600 mg infusion) och 141 µg/ml vid PPMS (300 mg infusioner).

Absorption

Ocrelizumab administreras som en intravenös infusion. Inga studier med andra administreringsvägar har utförts.

Distribution

Den populationsfarmakokinetiska uppskattningen av den centrala distributionsvolymen var 2,78 liter. Perifer volym och inter-kompartiment clearance uppskattades till 2,68 liter respektive 0,294 liter/dag.

Metabolism

Metabolismen av ocrelizumab har inte studerats direkt eftersom antikroppar huvudsakligen elimineras genom katabolism (dvs. nedbrytning till peptider och aminosyror).

Eliminering

Konstant clearance uppskattades till 0,17 liter/dag och initialt tidsberoende clearance till 0,0489 liter/dag vilket minskade med en halveringstid på 33 veckor. Den terminala elimineringshalveringstiden för ocrelizumab var 26 dagar.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Inga studier för att utvärdera farmakokinetiken för ocrelizumab hos barn och ungdomar yngre än 18 år har utförts.

Äldre

Det finns inga särskilda farmakokinetiska studier med ocrelizumab hos patienter ≥ 55 år på grund av begränsad klinisk erfarenhet (se avsnitt Dosering).

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetikstudier har utförts. Patienter med mild nedsatt njurfunktion ingick i de kliniska studierna och ingen ändring av ocrelizumabs farmakokinetik observerades hos dessa patienter. Det finns ingen PK-information för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetikstudier har utförts. Patienter med mild nedsatt leverfunktion ingick i de kliniska studierna och ingen ändring av farmakokinetiken observerades hos dessa patienter. Det finns ingen PK-information för patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och embryo-fetal utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Varken karcinogenicitets- eller mutagenicitetsstudier har utförts med ocrelizumab.

I två studier avseende pre- och postnatal utveckling hos cynomolgusapa var administrering av ocrelizumab från dag 20 under dräktigheten fram till nedkomst som minimum, förknippad med glomerulopati, lymfatisk follikelbildning i benmärg, lymfoplasmacytisk renal inflammation och minskad testikelvikt hos avkomman. Doserna som administrerades till honorna i dessa studier resulterade i maximala genomsnittliga serumkoncentrationer (C_{max}) som var 4,5 till 21 gånger högre än de som förväntas vid klinisk användning.

Fem neonatala moribunda fall rapporterades, ett tillskrevs svaghet p.g.a. prematur födsel tillsammans med en opportunistisk bakteriell infektion, ett tillskrevs en infektiös meningoencefalit som involverade cerebellum hos den nyfödda med en maternell hona med en aktiv bakteriell infektion (mastit) och tre med tecken på gulsot och leverskada med en misstänkt virusetiologi, möjligen ett polyomavirus. Förloppet av dessa fem bekräftade eller misstänkta infektioner kunde potentiellt ha påverkats av depletion av B-celler. En depletion av B-cellspopulation noterades hos nyfödda avkommor till honor som exponerats för ocrelizumab under den post-natala fasen. Mätbara nivåer av ocrelizumab detekterades i mjölk (cirka 0,2% av serumdalvärdet vid steady state) under laktationsperioden.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg ocrelizumab i 10 ml med en koncentration på 30 mg/ml. Den slutliga läkemedelskoncentrationen efter spädning är cirka 1,2 mg/ml.

Ocrelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat (E262)

Koncentrerad ättiksyra

Trehalosdihydrat

Polysorbat 20 (E432)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Inga inkompatibiliteter mellan detta läkemedel och påsar och infusionsset av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefin (PO) har observerats.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Okrelizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Utspädd lösning för intravenös infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har visats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C och därefter i 8 timmar vid rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synvinkel skall utspädd infusionslösning användas omedelbart. Om läkemedlet inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och -förhållanden före användning och förvaring bör normalt inte överskrida 24 timmar vid 2°C-8°C och därefter 8 timmar vid rumstemperatur, om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Om en intravenös infusion inte kan avslutas samma dag ska resterande lösning kasseras.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktioner för spädning

Produkten ska beredas av sjukvårdspersonal med aseptisk teknik. Skaka inte injektionsflaskan. En steril nål och spruta ska användas för att bereda den utspädda infusionslösningen.

Produkten är avsedd endast för engångsbruk.

Använd inte koncentratet om det är missfärgat eller om koncentratet innehåller främmande partiklar (se avsnitt 3).

Läkemedlet måste spädas före administrering. Lösningar för intravenös administrering bereds genom spädning av koncentratet i en infusionspåse innehållande isoton natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, lösning (300 mg / 250 ml eller 600 mg / 500 ml) till en slutlig ocrelizumabkoncentration på cirka 1,2 mg/ml.

Den färdigspädda infusionslösningen måste administreras via ett infusionsset med ett 0,2 eller 0,22 mikrometers in-line-filter.

Innan den intravenösa infusionen påbörjas bör innehållet i infusionspåsen anta rumstemperatur.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg klar till lätt opalescent och färglös till svagt brunaktig vätska
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF