RECOMMANDATIONS PRATIQUES

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

Dénomination Commune Internationale
Ocrelizumab

Nom commercial
OCREVUS®

OMEDIT IDF 2021

Version : 5

Création : Juillet 2019
Révision : Mars 2021

Classe pharmaco thérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs // Code ATC : L04AA36

MAJ 03/2021 - EXTRAITS EMA/EPAR révision 9 du 22/01/2021

MODALITES DE PRESCRIPTION

Liste I

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

▼ Médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

*L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par ocrelizumab devront être prises après consultation d'un **centre de ressources et de compétences** dans la sclérose en plaques.*

Modalités d'administration :

- Une **prémédication** doit être administrée **avant chaque perfusion** par :
  - **100 mg de méthylprednisolone IV ou équivalent** (30 minutes avant) ;
  - **un antihistaminique** (30 à 60 minutes avant) ;
  - +/- un antipyrétique (30 à 60 minutes avant).
- *Les solutions d'ocrelizumab doivent être diluées dans une poche de perfusion de NaCL 0,9% jusqu'à une concentration finale d'environ 1,2mg/ml. Administration à l'aide d'une tubulure de perfusion avec un filtre intégré de 0,2 ou 0,22 micron.*

SEP - R ***SEP - PP***	**Posologie**	**Vitesse de perfusion**
Dose initiale	**S0 : 1ère perfusion IV de 300mg** **S2 : 2nd perfusion IV de 300mg**	30ml/h pendant 30 min, puis augmentation par paliers de 30ml/h toutes les 30 min jusqu'à une vitesse maximale de 180ml/h. Chaque perfusion doit être administrée sur ≈2,5h.
Dose d'entretien *La 1ère dose d'entretien doit être administrée 6 mois après la 1ère perfusion de la dose initiale (=S0).*	**OPTION 1 : Perfusion ≈3,5h** **Dose d'entretien :** 600 mg tous les 6 mois, perfusion IV	40ml/h pendant 30 min, puis augmentation par paliers de 40ml/h toutes les 30 min jusqu'à une vitesse maximale de 200ml/h. Chaque perfusion doit être administrée sur ≈3,5h.
	OPTION 2 : Perfusion ≈2h **Dose d'entretien :** 600 mg tous les 6 mois, perfusion IV	100 ml/heure pendant 15min, puis augmentation à 200 ml/heure pendant 15min, puis augmentation à 250 ml/heure pendant 30min, puis augmentation à 300 ml/heure pendant les 60 minutes restantes. Chaque perfusion doit être administrée sur ≈2h.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

	Conduite à tenir
Réactions liées à la perfusion (RAP)	Les RAP peuvent survenir lors de n'importe quelle perfusion. • **Mesures générales** : instauration et surveillance du traitement par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères. • **Avant la perfusion :** - Prémédication. - En cas de traitement par un antihypertenseur → envisager l'interruption du traitement antihypertenseur 12 h avant et pendant chaque perfusion (l'hypotension étant un symptôme de RAP). • **Pendant la perfusion :** - Surveillance clinique des patients. - RAP engageant le pronostic vital ou invalidante (ex : réaction d'hypersensibilité aiguë ou syndrome de détresse respiratoire aiguë) : → Arrêter la perfusion immédiatement et fournir au patient un traitement approprié. → Arrêter définitivement le traitement par Ocrelizumab. - RAP sévères (dyspnée, bouffées vasomotrices, fièvre, douleurs pharyngées) → interrompre la perfusion et fournir au patient un traitement symptomatique. Reprendre la perfusion après résolution des symptômes et réduire la vitesse de perfusion de moitié (pour les perfusions suivantes, aucun ajustement de la vitesse n'est nécessaire sauf si le patient présente une RAP). - En cas de symptômes pulmonaires sévères (tels que bronchospasme ou exacerbation de l'asthme) → arrêter immédiatement et définitivement la perfusion. Après l'administration d'un traitement symptomatique, surveiller le patient jusqu'à la résolution des symptômes pulmonaires (l'amélioration initiale des symptômes cliniques peut être suivie d'une détérioration). - RAP légères à modérées (céphalées) → réduire la vitesse de perfusion de moitié, la maintenir pendant au moins 30 min. Si la perfusion est tolérée, augmenter la vitesse de perfusion jusqu'à la vitesse initiale (pour les perfusions suivantes, aucun ajustement de la vitesse n'est nécessaire sauf si le patient présente une RAP). • **Après la perfusion** - Surveillance clinique *a minima* pendant 1h après la fin de la perfusion. - Prévenir les patients que des RAP peuvent survenir dans les 24h suivant la perfusion.
Hypersensibilité	• En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité au cours de la perfusion → arrêter immédiatement et définitivement la perfusion. • Ne pas traiter par les patients ayant une hypersensibilité connue et médiée par les IgE.
Infection	• **Infection active** → reporter l'administration jusqu'à résolution de

	l'infection. • **Déficit immunitaire sévère** (lymphopénie, neutropénie, hypogammaglobulinémie…) : - Vérifier le statut immunitaire des patients avant traitement. - Ne pas traiter les patients atteints d'un déficit immunitaire sévère. • **Pneumonie sévère** : risque plus élevé (notamment en raison des troubles de la déglutition chez les patients atteints de SEP-PP majorant le risque de pneumonie d'inhalation). • **Leucoencéphalopathie multifocale progressive** (LEMP) : en cas de suspicion - Interrompre le traitement. - Réaliser des examens complémentaires : IRM, test de confirmation recherchant l'ADN du virus John Cunningham dans le LCR, évaluations neurologiques répétées. - Arrêter définitivement le traitement en cas de LEMP confirmée. • **Réactivation VHB** : réaliser un test de dépistage du VHB avant l'instauration du traitement - Patients avec un VHB actif (infection active confirmée par des résultats positifs aux tests recherchant l'Ag HBs et l'Ac anti-HB) ne doivent pas être traités par Ocrélizumab. - Patients avec une sérologie positive (Ag HBs - et Ac HBc +), porteurs du VHB (Ag HBs +) doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant le début du traitement, être surveillés et pris en charge selon les recommandations médicales locales afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B. • **Neutropénie tardive** : en cas de signes et symptômes d'infection, il est recommandé de doser les PNN
Cancer	*Le bénéfice risque doit être considéré individuellement chez les patients ayant des facteurs de risque de cancers et chez les patients sous surveillance étroite pour détecter une éventuelle récidive.* • Ne pas traiter par Ocrélizumab les patients avec un cancer évolutif connu. • Cancer du sein : réaliser des examens standards de dépistage du cancer du sein conformément aux recommandations locales.
Patients présentant un déficit immunitaire sévère	• Ne pas traiter par Ocrélizumab tant que le déficit immunitaire n'est pas résolu. • Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées. • Prendre en considération le potentiel chevauchement des effets pharmacodynamiques lors de l'instauration d'Ocrelizumab après un traitement immunosuppresseur ou lors de l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après Ocrelizumab.
Vaccins	• Vaccins vivants atténués ou vivants non recommandés au cours du traitement et jusqu'à la repopulation en LyB. • Il est recommandé de vacciner les patients traités par Ocrelizumab contre la grippe saisonnière avec des vaccins inactivés. • Vérifier le statut vaccinal des patients avant instauration du traitement par

	Ocrelizumab. Si un vaccin est requis, le réaliser au moins 6 semaines avant la 1ère perfusion d'Ocrelizumab. • Exposition *in utero* à Ocrelizumab et vaccination des nouveau-nés et enfants: - Chez les enfants dont la mère a été exposée à Ocrelizumab durant la grossesse, retarder toute vaccination par des vaccins vivants ou vivants atténués jusqu'à ce que le taux de LyB soit revenu à la normale (déplétion potentielle en LyB pour les enfants dont la mère a été traitée par Ocrelizumab durant la grossesse). Par conséquent, mesurer le taux de LyB CD19+ chez les nouveaux-nés et enfants avant leur vaccination. - Suivre le calendrier vaccinal local pour toutes les vaccinations (en dehors des vaccins vivants ou vivants atténués). - Mesurer les titres d'anticorps induits par le vaccin afin de vérifier si les individus ont présenté une réponse immunitaire protectrice, car l'efficacité de la vaccination peut être diminuée.
Oubli ou retard d'une dose	Réaliser la perfusion le plus tôt possible, ne pas attendre la dose planifiée suivante. L'intervalle de traitement de 6 mois (avec un minimum de 5 mois) doit être maintenu entre 2 perfusions d'Ocrelizumab.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (Sources EPAR / RCP et Thésaurus ANSM 10/2020)

- Immunosuppresseurs non recommandés, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées.
- Vaccins vivants atténués ou vivants non recommandés au cours du traitement et jusqu'à la repopulation en LyB. Le report de la vaccination par vaccins vivants ou vivants atténués doit être envisagé chez les nouveau-nés et nourrissons nés de mères ayant été exposées à Ocrevus lors de la grossesse.

FERTILITE - GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Données disponibles sur le site du CRAT le 14/01/2021.

	Conduite à tenir RCP	Niveau de preuve RCP
Femmes en âge de procréer	**Contraception pendant le traitement par Ocrelizumab et durant les 12 mois suivant la dernière perfusion d'Ocrelizumab.**	
Grossesse	**A éviter pendant la grossesse sauf si le bénéfice attendu pour la mère > au risque potentiel pour le fœtus.**	**Chez l'animal :** études de toxicité embryo-fœtale n'indiquent pas d'effets tératogènes. Une déplétion *in utero* en LyB a été détectée. Une toxicité sur la reproduction a été observée dans les études de développement pré et postnatal. **Chez l'homme :** - Données limitées. - Passage transplacentaire. - Aucune donnée sur le taux de LyB n'a été collectée chez le nouveau-né et les nourrissons exposés à ocrelizumab et la durée

		de déplétion potentielle en LyB chez les nouveaux-nés et les nourrissons n'est pas connue. - Une déplétion transitoire en LyB périphériques et une lymphopénie ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres Ac anti CD20 pendant la grossesse. Le report de la vaccination par vaccins vivants ou vivants atténués doit être envisagé chez les nouveau-nés et nourrissons nés de mères ayant été exposées à Ocrevus lors de la grossesse.
Allaitement	**Recommandé d'interrompre l'allaitement**	Absence de données. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'ocrelizumab dans le lait.
Fertilité	Les données précliniques issues des études de fertilité chez le singe Cynomolgus mâle et femelle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.	

CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE

Plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019 : Les centres experts / ressources compétences – Maladies neuro-dégénératives (Avril 2019– Ministère des solidarités et de la santé)