
Ocrevus[®]

Ocrelizumab

920 mg/23 mL – Solución inyectable



1. DESCRIPCIÓN

1.1. Nombre del medicamento

Ocrevus[®] 920 mg/23 mL – solución inyectable

1.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 920 mg de ocrelizumab en 23 ml (40 mg/ml).

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino por tecnología recombinante del ADN.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1

1.3. Forma farmacéutica

Solución inyectable

Solución entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y marrón claro.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas recurrentes de esclerosis múltiple (EMR) con enfermedad activa definida por características clínicas o de imagen (véase la sección 3.1).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP) temprana, en referencia a la duración de la enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen (véase la sección 3.1).

2.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo y supervisarlo un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades neurológicas. La primera administración se debe realizar bajo observación clínica con los instrumentos apropiados para el manejo de reacciones graves como reacciones graves a la inyección, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas (véase la sección 2.4)

Premedicación para reacciones a la inyección

Se administrarán las siguientes dos premedicaciones poco antes de cada inyección de ocrelizumab para reducir el riesgo de las reacciones locales y sistémicas a la inyección (RI):

- 20 mg de dexametasona oral (o equivalente)
- Antihistamínico oral (p. ej. desloratadina o equivalente)

Adicionalmente, se puede considerar utilizar premedicación con un antipirético (p. ej. paracetamol) poco antes de cada administración.

Posología

La dosis recomendada es de 920 mg administrada cada 6 meses.

No es necesario dividir la dosis inicial o las dosis posteriores en administraciones separadas.

Se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses entre cada dosis de ocrelizumab.

Inyección o suspensión del tratamiento en caso de RI

RI potencialmente mortales

Si hay signos de una RI potencialmente mortal, la inyección se debe detener inmediatamente y el paciente debe recibir el tratamiento adecuado. En estos pacientes el tratamiento se debe interrumpir permanentemente (véase la sección 2.3).

RI graves

Si un paciente presenta una RI grave, la inyección se debe interrumpir inmediatamente y el paciente debe recibir tratamiento sintomático. La inyección se completaría únicamente después de la resolución de todos los síntomas (véase la sección 2.4).

Retraso u olvido de dosis

Si se olvida administrar una inyección, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se debe esperar a la siguiente dosis que esté planificada. Se debe mantener el intervalo de tratamiento de 6 meses (con un mínimo de 5 meses entre cada dosis).

Poblaciones especiales

Adultos mayores de 55 años de edad

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes mayores de 55 años de edad según se deduce de los datos limitados de los que se dispone (véase las secciones 3.1 y 3.2) para ocrelizumab intravenoso. Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos en marcha siguen en tratamiento con dosis de 600 mg de ocrelizumab intravenoso cada seis meses después de cumplir los 55 años de edad. No se ha estudiado el uso de ocrelizumab subcutáneo en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

La seguridad y la eficacia de ocrelizumab en pacientes con insuficiencia renal no se han estudiado formalmente. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo (p.ej. rotura en péptidos y aminoácidos), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (véase la sección 3.2).

Insuficiencia hepática

La seguridad y la eficacia de ocrelizumab en pacientes con insuficiencia hepática no se han estudiado formalmente. En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática leve. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal que se elimina por catabolismo (en lugar del metabolismo hepático), por lo que no se prevé que sea necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática (véase la

sección 3.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ocrelizumab en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ocrevus 920 mg solución inyectable no está previsto para administración por vía intravenosa, siempre se debe administrar mediante inyección subcutánea, por un profesional sanitario.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según lo prescrito.

Los pacientes pueden iniciar el tratamiento con ocrelizumab intravenoso o subcutáneo, y los pacientes que actualmente reciben ocrelizumab intravenoso pueden continuar el tratamiento con ocrelizumab intravenoso o cambiar a Ocrevus 920 mg solución inyectable.

La dosis de 920 mg se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen en aproximadamente 10 minutos. Se recomienda usar un equipo de perfusión subcutánea (por ejemplo, con alas/de mariposa). El volumen residual de retención que quede en el equipo de perfusión subcutánea no se debe administrar al paciente.

La zona de inyección debe ser el abdomen, excepto 5 cm alrededor del ombligo. Las inyecciones nunca se deben administrar en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, sensible o dura, ni en zonas donde haya lunares o cicatrices.

Ocrevus solución inyectable siempre se debe administrar por un profesional sanitario. Para la dosis inicial, se recomienda un seguimiento posterior a la inyección con acceso a atención médica adecuada para manejar reacciones graves como las RI, durante al menos una hora después de la inyección. En el caso de las dosis posteriores, la necesidad de vigilancia posterior a la inyección queda a criterio del médico responsable del tratamiento (véase la sección 2.4).

Para consultar las instrucciones de uso y manipulación del medicamento antes de la administración, véase la sección 4.6.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 2.1.

- Infección activa presente (véase la sección 2.4).
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave (véase la sección 2.4).
- Neoplasias malignas activas conocidas (véase la sección 2.4).

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones a la inyección (RI)

El tratamiento con ocrelizumab subcutáneo se asocia a RI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Los médicos deben advertir a los pacientes que se pueden producir RI durante o en las 24 horas siguientes a la administración. Se han notificado

síntomas de una RI con mayor frecuencia con la primera inyección. Las RI pueden ser RI locales o RI sistémicas. Los síntomas frecuentes de una RI local en el lugar de inyección son eritema, dolor, hinchazón y prurito. Los síntomas frecuentes de las RI sistémicas incluyen cefalea y náuseas (véase la sección 2.8).

Poco antes de la inyección, los pacientes deben recibir premedicación para reducir el riesgo de RI (véase la sección 2.2). Se debe observar a los pacientes durante al menos una hora después de la administración de la dosis inicial del medicamento para detectar cualquier síntoma de RI grave. Se debe disponer de los recursos adecuados para el manejo de las RI graves, reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones anafilácticas para la dosis inicial del medicamento. En las dosis posteriores, la vigilancia posterior a la inyección queda a criterio del médico responsable del tratamiento. En caso de que se produzcan, para las RI se puede administrar tratamiento sintomático.

Si hay signos de una RI potencialmente mortal, la inyección se debe detener inmediatamente y el paciente debe recibir el tratamiento adecuado. En estos pacientes el tratamiento con ocrelizumab se debe interrumpir permanentemente.

Si un paciente presenta una RI grave, la inyección se deberá interrumpir inmediatamente y el paciente deberá recibir tratamiento sintomático. La inyección sólo se completaría una vez que se hayan resuelto todos los síntomas.

Se asocia ocrelizumab IV con reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), las cuales también pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. Las RRP se pueden presentar como prurito, erupción cutánea, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, enrojecimiento, hipotensión, pirexia, cansancio, dolor de cabeza, mareos, náuseas, taquicardia y anafilaxia. Se han notificado RRP graves, algunas de ellas con necesidad de hospitalización, con el uso de ocrelizumab intravenoso.

La hipersensibilidad puede ser clínicamente indistinguible de una RI o una RRP en cuanto a los síntomas. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, se debe detener la inyección de forma inmediata y permanente (ver "Reacciones de hipersensibilidad" más adelante).

Reacciones de hipersensibilidad

También se puede producir una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica aguda al medicamento). Las reacciones de hipersensibilidad aguda tipo 1 (mediadas por IgE) pueden no diferenciarse clínicamente de los síntomas de las RI.

Las reacciones de hipersensibilidad se pueden producir durante cualquier administración, aunque es habitual que no ocurra durante la primera administración. Si en administraciones posteriores se presentan síntomas graves nuevos, o más graves que los experimentados previamente, se debe considerar que se trate de una posible reacción de hipersensibilidad. No se debe tratar a los pacientes con hipersensibilidad conocida a ocrelizumab o a cualquier otro excipiente mediada por IgE (véase la sección 2.3).

Infecciones

Se debe retrasar la administración de ocrelizumab en pacientes con infección activa hasta que la infección se resuelva.

Se recomienda verificar el estado inmunitario del paciente antes de la administración de la dosis, ya que los pacientes en un estado inmunocomprometido grave (p.ej., con linfopenia, neutropenia, hipogammaglobulinemia) no deben ser tratados (véase las secciones 2.3 y 2.8).

En estudios con ocrelizumab intravenoso el porcentaje total de pacientes que experimentaron una infección grave fue similar al grupo comparador (véase la sección 2.8). La frecuencia de las infecciones de grado 4 (potencialmente mortales) y de grado 5 (mortales) fue baja en todos los grupos de

tratamiento, sin embargo, en EMPP, en el grupo de ocrelizumab intravenoso en comparación con el grupo de placebo fue mayor la frecuencia de infecciones potencialmente mortales (1,6% vs 0,4%) y la frecuencia de infecciones mortales (0,6% vs 0%). Todas las infecciones potencialmente mortales se resolvieron sin interrumpir el tratamiento con ocrelizumab.

En EMPP, los pacientes con problemas de deglución tienen un mayor riesgo de neumonía por aspiración. El tratamiento con ocrelizumab puede aumentar más el riesgo de neumonía grave en estos pacientes. Los médicos deben tomar medidas de forma inmediata en los pacientes con neumonía.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La infección por el virus John Cunningham (VJC) como causa de LMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 incluyendo ocrelizumab se ha observado muy raramente, y en la mayoría asociada a factores de riesgo (población de pacientes con, por ejemplo, linfopenia, edad avanzada, terapia múltiple con inmunosupresores).

Los médicos deben mantenerse alerta ante la aparición de síntomas y signos tempranos de LMP, que pueden incluir cualquier nueva aparición o empeoramiento de los signos o síntomas neurológicos, ya que pueden ser similares a la EM.

Si existe la sospecha de LMP, se debe suspender la dosificación de ocrelizumab. Se debe considerar realizar una evaluación que incluya un control por resonancia magnética (RM), preferiblemente con contraste (comparada con la RM previa al tratamiento), pruebas confirmatorias de presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) del VJC en líquido cefalorraquídeo (LCR) y repetir las evaluaciones neurológicas. Si se confirma la LMP el tratamiento se debe interrumpir permanentemente.

Reactivación de Hepatitis B

Se han notificado algunos casos de reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB) que provocaron hepatitis fulminante, fallo hepático y muerte, en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20.

Se debe llevar a cabo la detección del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, conforme a las recomendaciones locales. Los pacientes con VHB activa (p. ej. una infección activa confirmada por un resultado positivo en la prueba de HBsAg y anti HB) no deben recibir tratamiento con ocrelizumab (véase la sección 2.3). Los pacientes con serología positiva (p. ej. negativos para HBsAg y positivos para el anticuerpo contra el anticuerpo core de HB (HBcAb+); los portadores del VHB (positivos para el antígeno de superficie, HBsAg+) deben consultar con especialistas en enfermedades hepáticas antes del inicio del tratamiento y deben ser supervisados y tratados de acuerdo con la práctica clínica local para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía

Se han notificado casos de neutropenia tardía, al menos 4 semanas después de la última perfusión de ocrelizumab intravenoso (véase la sección 2.8). Aunque algunos casos fueron de Grado 3 o 4, la mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2. Se recomienda medir los neutrófilos en sangre en pacientes que presenten signos y síntomas de infección.

Neoplasias malignas

Se ha observado un incremento en el número de casos de neoplasias malignas (incluyendo cánceres de mama) en ensayos clínicos en pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso, comparado con los grupos control. La incidencia se encontraba dentro del índice de referencia previsible para una población con EM. Los pacientes con una neoplasia maligna activa conocida no deben recibir tratamiento con ocrelizumab (véase la sección 2.3). Se debe analizar el beneficio/riesgo individual en pacientes con factores de riesgo conocidos de neoplasias malignas y en pacientes en seguimiento activo de la recurrencia de una neoplasia maligna. Los pacientes deben seguir un cribado de cáncer

de mama estándar según las guías locales.

En la fase controlada de los ensayos clínicos con ocrelizumab intravenoso, la incidencia de cánceres de piel no melanómicos fue baja y no hubo desequilibrio entre los grupos de tratamiento. Entre los años 3 y 4 de tratamiento se observó un aumento de la incidencia debido a la presencia de carcinoma basocelular, que no se observó en los años siguientes. La incidencia se encontraba dentro de la tasa esperada para la población con EM.

Tratamiento de pacientes en un estado inmunocomprometido grave

Los pacientes en un estado inmunocomprometido grave no deben ser tratados hasta que se resuelva esta condición (véase la sección 2.3).

En otros trastornos autoinmunes, el uso concomitante de ocrelizumab con medicamentos inmunosupresores (p. ej., corticosteroides crónicos, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] biológicos y no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) produjo un aumento de las infecciones graves, incluidas las infecciones oportunistas. Las infecciones incluyeron, entre otras, neumonía atípica y neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por varicela, tuberculosis, histoplasmosis. En casos raros, algunas de estas infecciones fueron mortales. Un análisis exploratorio identificó los siguientes factores asociados con el riesgo de padecer infecciones graves: dosis de ocrelizumab superiores a las recomendadas en la EM, otras comorbilidades, y uso crónico de inmunosupresores/corticosteroides.

No se recomienda el uso concomitante de otros inmunosupresores con ocrelizumab, excepto los corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas. El conocimiento es limitado en cuanto a si el uso concomitante de esteroides para el tratamiento sintomático de recaídas se asocia con un mayor riesgo de infecciones en la práctica clínica. En los estudios pivotaes de ocrelizumab intravenoso en EM, la administración de corticosteroides para el tratamiento de la recaída no se asoció con un mayor riesgo de infección grave.

Al iniciar ocrelizumab después de un tratamiento inmunosupresor o al iniciar un tratamiento inmunosupresor después de ocrelizumab, se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan efectos farmacodinámicos solapados (véase la sección 3.1). Se debe tener precaución al prescribir ocrelizumab y tener en cuenta la farmacodinámica de otros tratamientos para la EM modificadores de la enfermedad.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento y no se recomienda la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas durante el tratamiento y hasta que se produzca la repleción de linfocitos B (en ensayos clínicos, la mediana del tiempo de la repleción de linfocitos B fue de 72 semanas) (véase la sección 3.1).

En un estudio aleatorizado abierto, los pacientes con EMR tratados con ocrelizumab intravenoso mantuvieron la capacidad de producir respuesta humoral, aunque disminuida, frente al toxoide tetánico, al polisacárido neumocócico de 23 serotipos con o sin vacunación de refuerzo, al neoantígeno de hemocianina de lapa californiana, y a vacunas de la gripe estacional (Véase las secciones 2.5 y 3.1).

Se recomienda vacunar a los pacientes en tratamiento con ocrelizumab con vacunas de la gripe estacional que estén inactivadas.

Los médicos deben revisar el estado de inmunización de los pacientes a quienes están considerando para el tratamiento con ocrelizumab. Los pacientes que requieran vacunación deben completar su inmunización al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento con ocrelizumab.

Exposición a ocrelizumab en el útero y vacunación de neonatos y lactantes menores con vacunas vivas

o vivas atenuadas:

Debido al potencial de depleción de las células B en lactantes nacidos de madres que han estado expuestas a ocrelizumab durante el embarazo, se recomienda que la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas se retrase hasta que los niveles de células B se hayan recuperado, por lo que se recomienda medir los niveles de células B CD19 positivas en neonatos y lactantes antes de la vacunación.

Se recomienda que todas las vacunas a excepción de las vacunas vivas o vivas atenuadas deben seguir el calendario local de vacunación y se debería considerar medir títulos de respuesta inducida por la vacuna para comprobar si los individuos han desarrollado una respuesta inmune protectora debido a que la eficacia de la vacunación puede estar disminuida.

La seguridad y la fecha de vacunación debe acordarse con el médico del niño (véase la sección 2.6).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica, ya que no se prevén interacciones farmacológicas por la vía de las enzimas del citocromo P450, otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

Vacunas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas o vivas atenuadas después del tratamiento con ocrelizumab.

Se dispone de datos sobre los efectos de las vacunas del toxoide tetánico, del polisacárido neumocócico de 23 serotipos, del neoantígeno de hemocianina de lapa californiana y de la gripe estacional en pacientes que reciben ocrelizumab intravenoso (véase las secciones 2.4 y 3.1).

Después del tratamiento con ocrelizumab intravenoso durante 2 años, la proporción de pacientes con niveles positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, paperas, rubeola y varicela fue, por lo general, similar a las proporciones registradas al inicio.

Inmunosupresores

No se recomienda el uso concomitante de otras terapias inmunosupresores con ocrelizumab excepto corticosteroides para el tratamiento sintomático de las recaídas (véase la sección 2.4).

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben Ocrevus y durante 12 meses tras finalizar la última dosis de ocrelizumab administrada.

Embarazo

Existen pocos datos sobre el uso de ocrelizumab en mujeres embarazadas. Ocrelizumab es una inmunoglobulina G (IgG). Se sabe que las IgG atraviesan la barrera placentaria. Se debe considerar retrasar la vacunación con vacunas vivas o vivas atenuadas en neonatos y lactantes que han estado expuestos a ocrelizumab en el útero de su madre. No se han recogido datos de recuentos de células

B en neonatos y lactantes expuestos a ocrelizumab y se desconoce la duración potencial de la depleción de células B en neonatos y lactantes (véase la sección 2.4).

Se han notificado depleción de linfocitos B periféricos y linfocitopenia de carácter transitorio en lactantes nacidos de madres expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. En estudios con animales también se detectó depleción de linfocitos B en el útero.

Los estudios en animales (toxicidad embriofetal) no indican efectos teratogénos. Se observó toxicidad para la reproducción en estudios de desarrollo pre y posnatal (véase la sección 3.3).

Se debe evitar el uso de Ocrevus durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si ocrelizumab o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de ocrelizumab en la leche (véase la sección 3.3). No se puede excluir el riesgo en los neonatos y lactantes. Se debe indicar a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento.

Fertilidad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos de acuerdo a los estudios de fertilidad masculina y femenina en monos cynomolgus que han sido expuestos a ocrelizumab.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ocrevus sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (34,3%, 40,1% en EMR y EMPP, respectivamente) e infecciones (58,5%, 72,2% en EMR y EMPP, respectivamente). Para más información (véase la sección 2.4).

El perfil de seguridad de Ocrevus solución inyectable fue consistente con el perfil de seguridad conocido de ocrelizumab intravenoso que se muestra en la Tabla 1, excepto por la reacción adversa muy frecuente de las RI.

Tabla de reacciones adversas.

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas a ocrelizumab intravenoso, observadas en ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistemas (SOC) de MedDRA y por categoría de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de la Clasificación por Órganos y Sistemas, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe	Sinusitis, bronquitis, herpes oral, gastroenteritis, infección de las vías respiratorias, infección viral, herpes zóster, conjuntivitis, celulitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	Neutropenia de inicio tardía ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, catarro	
Exploraciones complementarias	Disminución de inmunoglobulina M en sangre	Disminución de inmunoglobulina G en sangre	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión ¹ reacciones a la inyección ^{2,3}		

¹ Observado únicamente en el conjunto de datos agrupados de ocrelizumab intravenoso

² Observado en un estudio fuera del conjunto de datos agrupados de ocrelizumab intravenoso (asociado a la administración subcutánea).

³ Observados en el periodo pos comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones a la inyección

En función de los síntomas observados, las RI se clasifican en RI sistémicas y RI locales.

En el estudio OCARINA II, 118 pacientes (sin tratamiento previo con ocrelizumab) recibieron la primera inyección. Los síntomas más frecuentes notificados con las RI sistémicas y las RI locales fueron: cefalea (2,5%), náuseas (1,7%), eritema en el lugar de la inyección (29,7%), dolor en el lugar de la inyección (14,4%), hinchazón en el lugar de la inyección (8,5%) y prurito en el lugar de la inyección (6,8%). Se produjeron RI en el 48,3% de estos pacientes después de la primera inyección. De los 118 pacientes, el 11,0% y el 45,8% presentaron al menos un caso de RI sistémica y de RI local, respectivamente. Entre los pacientes con RI, la mayoría (82,5%) presentaron RI en las 24 horas posteriores al final de la inyección, en lugar de durante la inyección. Todas las RI fueron no graves y de intensidad leve (71,9%) o moderada (28,1%). La mediana de la duración de la RI fue de 3 días en el caso de las RI sistémicas y de 4 días en el caso de las locales. Todos los pacientes se recuperaron de las RI, de las que el 26,3% precisaron tratamiento sintomático.

En el estudio OCARINA I, 125 pacientes recibieron una o más inyecciones subcutáneas de ocrelizumab 1.200 mg. De los 125 pacientes que recibieron la primera inyección, el 16,0% de los pacientes presentaron al menos un caso de RI sistémica y el 64,0% de los pacientes presentaron al menos un caso de RI local. En los 104 pacientes que recibieron la segunda inyección, la incidencia de RI sistémicas y de RI locales disminuyó al 7,7% y al 37,5%, respectivamente. Todas las RI fueron no graves y todas, excepto una, tuvieron una intensidad leve o moderada en la primera inyección.

Todas las RI fueron no graves y de intensidad leve o moderada en la segunda inyección. El 21,2% y el 17,9% de los pacientes que presentaron una RI precisaron tratamiento sintomático después de la primera y la segunda inyección, respectivamente.

Ocrelizumab intravenoso se asocia a reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), que también pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Las RRP se pueden presentar como prurito, erupción, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor orofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, rubefacción, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareo, náuseas, taquicardia y anafilaxia. Se han notificado RRP graves, algunas de ellas con necesidad de hospitalización, con el uso de ocrelizumab intravenoso.

Infección

En los estudios con control activo en la EMR, se produjeron infecciones en el 58,5% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso frente al 52,5% que recibían interferón beta 1a. Se produjeron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso frente al 2,9% de los pacientes que recibían interferón beta-1a. En el estudio controlado con placebo de la EMPP, se produjeron infecciones en el 72,2% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso frente al 69,9% de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron infecciones graves en el 6,2% de los pacientes que recibían ocrelizumab intravenoso frente al 6,7% de los pacientes que recibían placebo. Todos los pacientes de los estudios pivotaes con ocrelizumab intravenoso en EMR y EMPP cambiaron a ocrelizumab intravenoso durante la fase abierta. Entre los años 2 y 3 de tratamiento se observó un aumento en la tasa de infecciones graves en los pacientes con EMR que no se observó en los años siguientes. No se observó un aumento en EMPP.

Infección de las vías respiratorias

La proporción de infecciones de las vías respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso en comparación con interferón beta-1a y placebo.

En los ensayos clínicos de EMR, el 39,9% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 33,2% de los pacientes tratados con interferón beta-1a experimentaron infección de las vías respiratorias superiores y el 7,5% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 5,2% de los pacientes tratados con interferón beta-1a experimentaron infección de las vías respiratorias inferiores.

En el ensayo clínico de EMPP, el 48,8% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 42,7% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron infección de las vías respiratorias superiores y el 9,9% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y el 9,2% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron infección de las vías respiratorias inferiores.

Las infecciones de las vías respiratorias notificadas en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso fueron predominantemente de leves a moderadas (80-90%).

Herpes

En los ensayos clínicos con control activo (EMR), las infecciones por herpes se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que en los pacientes tratados con interferón beta-1a, incluyendo la infección por herpes zóster (2,1% frente al 1,0%), herpes simplex (0,7% frente al 0,1%), herpes oral (3,0% frente al 2,2%), herpes genital (0,1% frente al 0%) y herpes virus (0,1% frente al 0%). Todas las infecciones fueron de leves a moderadas en intensidad, excepto una Grado 3 y los pacientes se recuperaron con tratamientos estándar.

En el ensayo controlado con placebo (EMPP), se observó en el grupo de tratamiento con ocrelizumab intravenoso una mayor proporción de pacientes con herpes oral (2,7% frente al 0,8%).

Anomalías analíticas

Inmunoglobulinas

El tratamiento con ocrelizumab produjo una disminución de las inmunoglobulinas totales durante el periodo controlado de los estudios con ocrelizumab intravenoso, motivada principalmente por la reducción de IgM. Los datos obtenidos de los ensayos clínicos han mostrado una asociación entre una disminución de los niveles de IgG (e igualmente de IgM o IgA, aunque inferior) y las infecciones graves.

Linfocitos

En EMR, se observó una disminución en el valor de los linfocitos < LIN en el 20,7% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso en comparación con el 32,6% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. En EMPP, se observó una disminución de los linfocitos < LIN en el 26,3% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso la mayoría de estas disminuciones notificadas fueron de gravedad de grado 1 (< LIN-800 células/mm³) y de grado 2 (entre 500 y 800 células/mm³). Aproximadamente el 1% de los pacientes del grupo de ocrelizumab intravenoso tenían linfopenia de grado 3 (entre 200 y 500 células/mm³). En ninguno de los pacientes se notificó linfopenia de grado 4 (< 200 células/mm³).

Se observó un incremento en la tasa de infecciones graves durante episodios con un descenso confirmado en el recuento de linfocitos totales en pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso. No se pudieron extraer conclusiones definitivas debido a que el número de infecciones graves fue demasiado bajo.

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento con control activo (EMR), se observó un descenso de los neutrófilos < LIN en el 14,7% de los pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso en comparación con el 40,9% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. En el ensayo clínico controlado con placebo (EMPP), la proporción de pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso que presentaron un descenso de los neutrófilos fue superior (12,9%) que los pacientes tratados con placebo (10,0%); entre ellos, un porcentaje mayor de pacientes (4,3%) en el grupo de ocrelizumab intravenoso presentaron neutropenia de Grado 2 o superior en comparación con el 1,3% de los pacientes en el grupo de placebo; aproximadamente el 1% de los pacientes en el grupo de ocrelizumab intravenoso presentaron neutropenia de Grado 4 en comparación con el 0% de los pacientes en el grupo de placebo.

La mayoría de los descensos de los neutrófilos fue de carácter transitorio (solamente se observó una vez en un paciente tratado con ocrelizumab) y de gravedad de grado 1 (entre < LIN y 1.500 células/mm³) y de grado 2 (entre 1.000 y 1.500 células/mm³). En general, aproximadamente el 1% de los pacientes del grupo de ocrelizumab intravenoso tenían neutropenia de Grado 3 o 4. Un paciente con neutropenia de Grado 3 (entre 500 y 1.000 células/mm³) y un paciente con neutropenia de Grado 4 (< 500 células/mm³) requirieron tratamiento específico con factor estimulador de colonias de granulocitos, y permanecieron en el grupo de ocrelizumab después del episodio. Se puede producir neutropenia varios meses después de la administración de ocrelizumab (véase la sección 2.4).

Otras

Un paciente, que recibió 2.000 mg de ocrelizumab intravenoso, murió de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRI) de etiología desconocida, tras un examen por resonancia magnética (RM) 12 semanas después de la última perfusión; una reacción anafiláctica al agente de contraste con gadolinio (Gd) para RM podría haber contribuido al SRI.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Peru) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis

Existe poca experiencia en ensayos clínicos con dosis superiores a la dosis aprobada de ocrelizumab. La dosis más elevada estudiada hasta la fecha en pacientes con EM es de 2.000 mg, administrada como dos perfusiones intravenosas de 1.000 mg separadas por un intervalo de 2 semanas (estudio en fase II de búsqueda de dosis en la EMRR) y 1200 mg, administrada en inyección subcutánea (estudio en fase Ib de búsqueda de dosis). Las reacciones adversas al medicamento fueron coherentes con el perfil de seguridad en los estudios clínicos pivotaes.

No existe un antídoto específico en caso de sobredosis; interrumpa la inyección inmediatamente y observe al paciente para detectar RI (véase la sección 2.4).

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, anticuerpos monoclonales. Código ATC: L04AG08

Mecanismo de acción

Ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa de forma selectiva contra linfocitos B que expresan CD20.

CD20 es un antígeno de superficie celular que se encuentra en linfocitos pre-B, linfocitos B maduros y linfocitos B de memoria, pero que no se expresan en las células madre linfoides ni en las células plasmáticas.

Los mecanismos exactos a través de los cuales ocrelizumab ejerce sus efectos clínicos terapéuticos en la EM no se han esclarecido completamente, pero se cree que está implicado en la inmunomodulación a través de la reducción del número y de la función de los linfocitos B que expresan CD20. Tras la unión a la superficie celular, ocrelizumab reduce de forma selectiva los linfocitos B que expresan CD20 a través de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y apoptosis. Se conservan la capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados.

Ocrelizumab subcutáneo contiene hialuronidasa recombinante humana (rHuPH20), una enzima utilizada para aumentar la dispersión y absorción de los principios activos coformulados cuando se administran por vía subcutánea.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con ocrelizumab produce la rápida depleción de linfocitos B CD19+ en la sangre al cabo de 14 días después del tratamiento (primer punto temporal de la evaluación), siendo este un efecto farmacológico esperado. Esto se mantuvo a lo largo del periodo de tratamiento con ocrelizumab intravenoso. Para los recuentos de linfocitos B se emplea CD19, ya que la presencia de ocrelizumab interfiere con el reconocimiento de CD20 por parte del ensayo.

En los estudios en fase III, entre cada dosis de ocrelizumab intravenoso, hasta el 5% de los pacientes mostraron repleción de linfocitos B (> límite inferior de la normalidad (LIN) o el valor inicial) al menos en un momento determinado. La magnitud y la duración de la depleción de linfocitos B fueron consistentes en los ensayos en la EMPP y la EMR.

El tiempo de seguimiento más prolongado después de la última perfusión intravenosa (estudio en fase II WA21493, N=51) indica que la mediana del tiempo hasta la repleción de linfocitos B (retorno al valor inicial/LIN, lo que se produzca antes) fue de 72 semanas (intervalo de 27-175 semanas). El 90% de todos los pacientes presentaron repleción de linfocitos B hasta el LIN o hasta el valor inicial al cabo de aproximadamente dos años y medio después de la última perfusión.

Eficacia clínica y seguridad

Formulación subcutánea

Estudio OCARINA II

El estudio CN42097 (OCARINA II) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, realizado para evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad, la inmunogenicidad, los efectos radiológicos y clínicos de ocrelizumab subcutáneo en comparación con ocrelizumab intravenoso en pacientes con EMR o EMPP. OCARINA II se diseñó para demostrar la no inferioridad del tratamiento con ocrelizumab subcutáneo frente a ocrelizumab intravenoso basándose en la variable primaria de farmacocinética, el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de concentración en función del tiempo, hasta la semana 12 después de la inyección/perfusión (AUC_{w1-12}). Se reclutó un total de 236 pacientes con EMR o EMPP (213 pacientes con EMR, 23 pacientes con EMPP) fueron asignados al azar en una proporción 1:1 al grupo de subcutáneo o al grupo de intravenoso. Durante el periodo controlado (desde el día 0 hasta la semana 24), los pacientes recibieron una única inyección subcutánea de 920 mg en el día 1 del estudio o dos perfusiones intravenosas de 300 mg en los días 1 y 14 del estudio. Después del periodo controlado, todos los pacientes tuvieron la oportunidad de recibir inyecciones subcutáneas adicionales de 920 mg de ocrelizumab en las semanas 24 y 48 (dosis 2 y 3, respectivamente). Se excluyó a los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 en los últimos 24 meses, incluido ocrelizumab.

Los pacientes tenían entre 18-65 años de edad y una puntuación EDSS de entre 0 y 6,5 en el momento de la selección. Las características demográficas fueron similares y las características iniciales estuvieron bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La media de edad fue de 39,9 años en el grupo de administración subcutánea y de 40,0 años en el grupo de administración intravenosa. El 34,7% de los pacientes eran varones en el grupo de administración subcutánea y el 40,7% eran varones en el grupo de administración intravenosa. La media/mediana del tiempo desde el diagnóstico de EM fue de 5,70/3,10 años en el grupo de administración subcutánea y de 4,78/2,35 años en el grupo de administración intravenosa.

Se demostró la no inferioridad de la exposición de ocrelizumab tras la administración de 920 mg de Ocrevus subcutáneo en comparación con 600 mg de ocrelizumab por vía intravenosa basándose en la variable primaria de farmacocinética, el AUC hasta la semana 12 (AUC_{w1-12}) después de la inyección (véase la sección 3.2).

Formulación intravenosa

Formas recurrentes de Esclerosis Múltiple (EMR)

La eficacia y la seguridad de ocrelizumab se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con doble simulación y controlados con comparador activo (WA21092 y WA21093), con diseño idéntico, en pacientes con formas recurrentes de EM (de acuerdo con los criterios de McDonald de 2010) y con evidencia de enfermedad activa (definida por características clínicas o de imagen) en los dos años anteriores. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se

resumen en la Tabla 3.

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Los pacientes que recibían ocrelizumab (Grupo A) recibieron 600 mg cada 6 meses (dosis 1 consta de 2 perfusiones intravenosas de 300 mg, administradas con un intervalo de separación de 2 semanas, y las dosis posteriores se administraron como una única perfusión intravenosa de 600 mg). Los pacientes del Grupo B recibieron interferón beta-1a 44 mcg mediante inyección por vía subcutánea 3 veces por semana.

Tabla 2. Diseño del estudio y características demográficas y basales

Tabla 2. Diseño del estudio y características demográficas y basales				
	Estudio 1		Estudio 2	
Nombre del estudio	WA21092 (OPERA I) (n=821)		WA21093 (OPERA II) (n=835)	
Diseño del estudio				
Población del estudio	Pacientes con formas recurrentes de EM			
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Al menos dos recaídas en los dos años anteriores o una recaída en el año anterior; EDSS* entre 0 y 5,5, ambos incluidos.			
Duración del estudio	2 años			
Grupos de tratamiento	Grupo A: Ocrelizumab 600 mg Grupo B: interferón beta-1a 44 mcg S.C. (IFN)			
Características basales	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Edad media (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Rango de edad (años) en la inclusión	18-56	18-55	18-55	18-55
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Media/Mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Pacientes naïve a tratamientos modificadores de la enfermedad anteriores (%)**	73,4	71,0	72,7	74,9
Número medio de recaídas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Proporción de pacientes con lesiones en T1 captantes de Gd	42,5	38,1	39,0	41,4
EDSS* media	2,82	2,71	2,73	2,79

* Escala ampliada del estado de discapacidad (Expanded Disability Status Scale)

** Pacientes que no habían recibido ningún tratamiento modificador de la enfermedad (TME) en los 2 años anteriores a la aleatorización.

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 3 y la Figura 1.

Los resultados de estos estudios revelan que ocrelizumab suprimió de forma significativa las recaídas, la actividad de la enfermedad subclínica medida por RM y la progresión de la enfermedad en comparación con la administración subcutánea de 44 mcg de interferón beta-1a.

Tabla 3. Variables principales clínica y de RM de los estudios WA21092 y WA21093 (EMR)

Variables	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=410)	IFN 44 mcg (n=411)	Ocrelizumab 600 mg (n=417)	IFN 44 mcg (n=418)
Variables clínicas				
Tasa anualizada de recaídas (ARR, por sus siglas en inglés) (variable primaria)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46% (p<0,0001)		47% (p<0,0001)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ³	9,8% Ocrelizumab frente a 15,2% IFN 40% (p=0,0006) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0139) ⁷		37% (p=0,0169) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas (PDC) ³	7,6% Ocrelizumab frente a 12,0% IFN 40% (p=0,0025) ⁷			
Reducción del riesgo (análisis combinado ¹)	43% (p=0,0278) ⁷		37% (p=0,0370) ⁷	
Reducción del riesgo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes con mejora de la discapacidad confirmada a las 12 semanas como mínimo ⁴	20,7% Ocrelizumab frente a 15,6% IFN 33% (p=0,0194)			
Aumento relativo (análisis combinado ¹)	61% (p=0,0106)		14% (p=0,4019)	
Aumento relativo (estudios individuales ²)				
Proporción de pacientes sin recaídas a las 96 semanas ²	80,4%	66,7%	78,9%	64,3%
	(p<0,0001)		(p<0,0001)	
Proporción de pacientes sin evidencia de actividad de la enfermedad (NEDA) ⁵	48%	29%	48%	25%
Aumento relativo ²	64% (p<0,0001)		89% (p<0,0001)	
Variables de RM				
Número medio de lesiones en T1 captantes de Gd por RM	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94% (p<0,0001)		95% (p<0,0001)	
Número medio de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o aumentadas por RM	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77% (p<0,0001)		83% (p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa en la pérdida de volumen cerebral	22,8% (p=0,0042) ⁶		14,9% (p=0,0900)	

¹ Datos combinados de forma prospectiva de los Estudios 1 y 2

² Análisis no confirmatorio del valor de p; no forma parte de la jerarquía analítica preespecificada

³ PDC definido como un aumento de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96

⁴ Definida como una reducción de $\geq 1,0$ puntos con respecto a la puntuación inicial de EDSS para pacientes con una puntuación inicial de EDSS ≥ 2 y $\leq 5,5$, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$. Los pacientes con una puntuación inicial < 2 no se incluyeron en el análisis.

⁵ NEDA se define como la ausencia de recaídas definidas según el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada (PDC) a las 12 semanas, y cualquier actividad en la RM (lesiones en T1 captantes de Gd, o lesiones en T2 nuevas o aumentadas) durante la totalidad del periodo de tratamiento de 96 semanas. Resultado exploratorio basado en la población con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) completa.

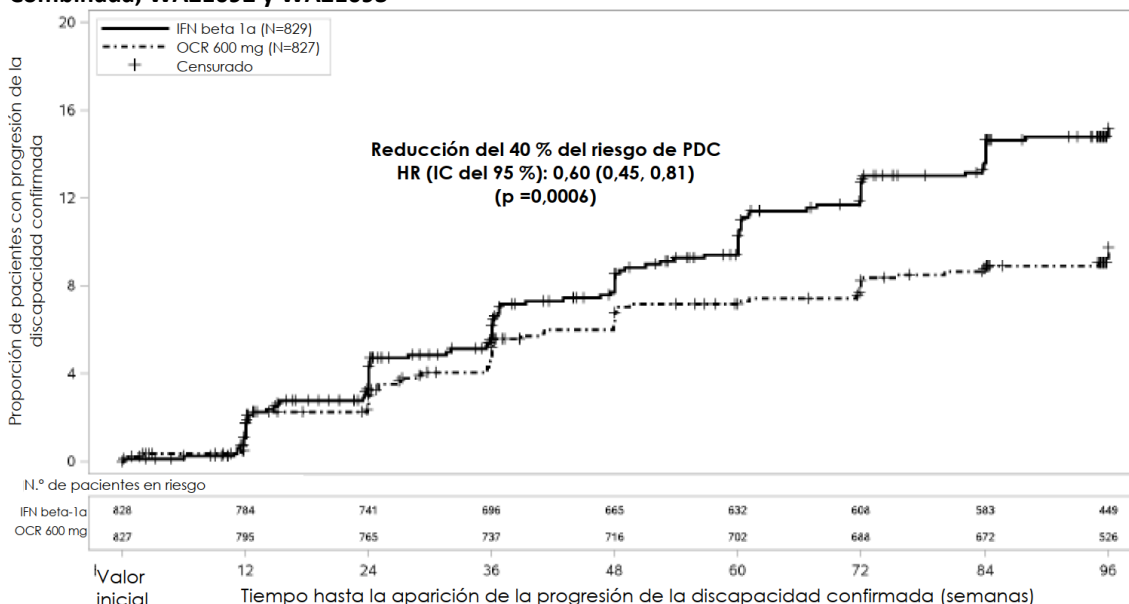
⁶ Valor de p no confirmatorio; procedimiento analítico jerárquico finalizado antes de alcanzar la variable

⁷ Prueba de rangos logarítmicos

⁸ Recaídas confirmadas (acompañadas de un cambio clínicamente significativo en EDSS).

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el periodo de tratamiento doble ciego (población ITT combinada en los estudios WA21092 y WA21093)*

Combinada; WA21092 y WA21093



*Análisis combinado preespecificado de WA21092 y WA21093

Los resultados de los análisis combinados preespecificados del tiempo hasta la PDC mantenida durante al menos 12 semanas (reducción del 40% del riesgo para ocrelizumab en comparación con interferón beta-1a, $p=0,0006$) coincidieron en gran medida con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del 40% del riesgo para ocrelizumab en comparación con interferón beta-1a, $p=0,0025$).

Los estudios incluyeron pacientes con enfermedad activa. Estos incluyeron tanto pacientes activos sin tratamiento previo como pacientes con respuesta subóptima a tratamientos previos, definido por características clínicas o de imagen. El análisis de las poblaciones de pacientes con diferentes niveles iniciales de actividad de la enfermedad, incluida la enfermedad activa y muy activa, mostró que la eficacia de ocrelizumab sobre la ARR (tasa anualizada de recaídas) y la PDC de 12 semanas coincidía con la de la población general.

Esclerosis Múltiple primaria progresiva (EMPP)

La eficacia y la seguridad de ocrelizumab también se evaluaron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con EM primaria progresiva (Estudio WA25046) que se encontraban en una fase temprana de la enfermedad según los principales criterios de inclusión, p.ej.: entre los 18 y los 55 años de edad, incluidos; EDSS en el cribado de 3,0 a 6,5 puntos; duración de la enfermedad menor de 10 años de edad desde el inicio de los síntomas de la EM en los pacientes con EDSS en el cribado $\leq 5,0$ o menor de 15 años de edad en los pacientes con un EDSS en el cribado $> 5,0$. En relación con la actividad de la enfermedad, las características propias de actividad inflamatoria, incluso en EM progresiva, pueden estar relacionadas con las imágenes, (p.ej. las lesiones en T1 captantes de Gd y/o las lesiones T2 activas [nuevas o aumentadas]). La evidencia de las imágenes de RM es importante para confirmar la actividad inflamatoria en todos los pacientes. No se estudiaron pacientes mayores de 55 años de edad. El diseño del estudio y las características iniciales de la población del estudio se presentan en la Tabla 4.

Las características demográficas e iniciales estaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. En las imágenes de la RM cerebral se observó actividad inflamatoria por la presencia de lesiones captantes de Gd en T1 o lesiones en T2.

Durante el estudio en fase III de la EMPP, los pacientes recibieron 600 mg de ocrelizumab cada 6 meses como dos perfusiones de 300 mg, administradas con un intervalo de dos semanas entre sí, a lo largo del periodo de tratamiento. Las perfusiones de 600 mg en la EMR y las 2 perfusiones de 300 mg en la EMPP demostraron perfiles de FC/FD coincidentes. Los perfiles de RRP por perfusión fueron también similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró como perfusión única de 600 mg o como dos perfusiones de 300 mg separadas por un intervalo de dos semanas (véase las secciones 2.8 y 3.2), pero debido a que se administraron más perfusiones con la pauta de 2 perfusiones de 300 mg, el número total de RRP fue superior. Por tanto, después de la Dosis 1 se recomienda administrar ocrelizumab como perfusión única de 600 mg (véase la sección 2.2) para reducir el número total de perfusiones (con exposición simultánea a metilprednisolona profiláctica y un antihistamínico) y las reacciones relacionadas con la perfusión.

Tabla 4. Diseño del estudio y características demográficas e iniciales del Estudio WA25046

Tabla 4. Diseño del estudio y características demográficas e iniciales del Estudio WA25046		
Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n=732)	
	Diseño del estudio	
Población del estudio	Pacientes con forma primaria progresiva de EM	
Duración del estudio	En función de los acontecimientos (un mínimo de 120 semanas y 253 acontecimientos confirmados de progresión de la discapacidad) (Mediana del tiempo de seguimiento: Ocrelizumab 3,0 años, Placebo 2,8 años)	
Antecedentes de la enfermedad en la selección	Edad entre 18 y 55 años, EDSS de entre 3,0 y 6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: ocrelizumab 600 mg Grupo B: placebo, con aleatorización 2:1	
Características basales	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Edad media (años)	44,7	44,4
Rango de edad (años) en la inclusión	20-56	18-56
Distribución de sexo (% hombres/% mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Media/mediana de la duración de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
EDSS media	4,7	4,7

Los resultados principales de eficacia clínicos y de RM se presentan en la Tabla 5 y la Figura 2.

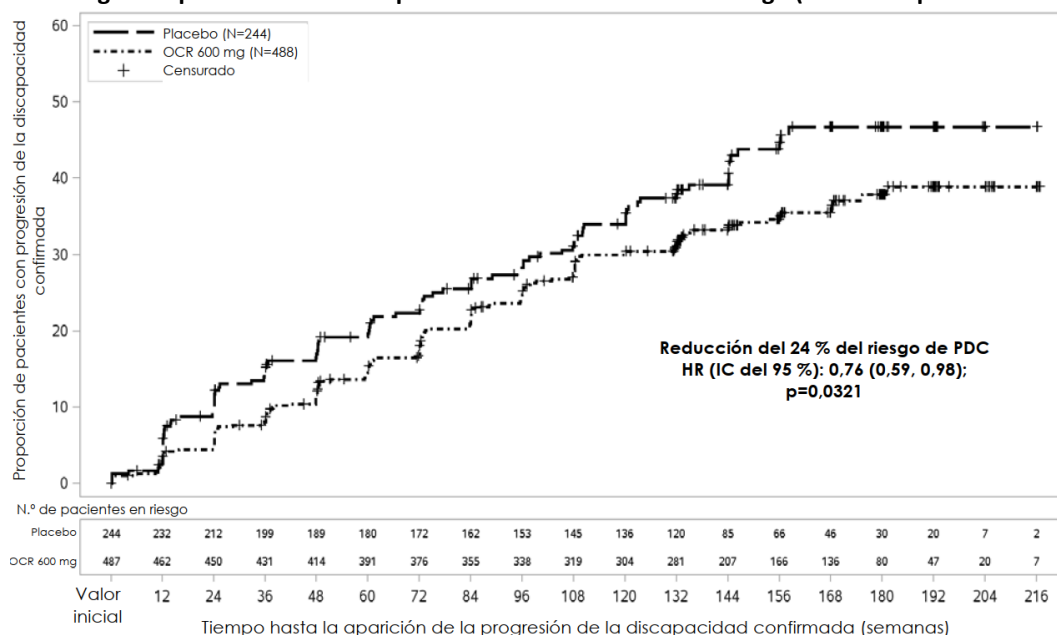
Los resultados de este estudio revelan que ocrelizumab retrasa de forma significativa la progresión de la enfermedad y reduce el deterioro en la velocidad de la marcha en comparación con placebo.

Tabla 5. Variables principales clínicas y de RM del estudio WA25046 (EMPP)

Estudio 3		
Variables	WA25046 (Oratorio)	
	Ocrelizumab 600 mg (n=488)	Placebo (n=244)
Variables clínicas		
Variable primaria de eficacia Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 12 semanas ¹ (variable primaria) Reducción del riesgo	30,2%	34,0%
	24% (p=0,0321)	
Proporción de pacientes con progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas ¹ Reducción del riesgo	28,3%	32,7%
	25% (p=0,0365)	
Cambio porcentual en la marcha cronometrada de 25 pies desde el inicio hasta la semana 120 Reducción relativa en la tasa de progresión del tiempo de marcha	38,9	55,1
	29,4% (p=0,0404)	
Variables de RM		
Cambio porcentual en el volumen de la lesión hiperintensa en T2 desde el inicio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	(p<0,0001)	
Cambio porcentual en el volumen cerebral desde la semana 24 hasta la semana 120 Reducción relativa en la tasa de pérdida de volumen cerebral	-0,902	-1,093
	17,5% (p=0,0206)	

¹ Definido como un aumento $\geq 1,0$ punto con respecto a la puntuación inicial de la EDSS para pacientes con una puntuación inicial de 5,5 o inferior, o $\geq 0,5$ cuando la puntuación inicial es $> 5,5$, estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 120.

Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas, en la que el acontecimiento inicial de empeoramiento neurológico se produce durante el periodo de tratamiento doble ciego (WA25046 población ITT)*



*Todos los pacientes de este análisis tenían un seguimiento mínimo de 120 semanas. El análisis principal se basa en todos los acontecimientos acumulados.

Un análisis de subgrupos pre-especificado de la variable primaria, pero sin estimación de su potencia, sugiere que los pacientes más jóvenes o aquellos con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio obtuvieron mayor beneficio del tratamiento que los pacientes mayores o sin lesiones en T1 captantes de Gd [≤ 45 años de edad: HR 0,64 [0,45, 0,92] , >45 años de edad: HR 0,88 [0,62, 1,26] , con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio: HR 0,65 [0,40-1,06], sin lesiones en T1 captantes de Gd al inicio: HR 0,84 [0,62-1,13].

Además, análisis post-hoc sugirieron que los pacientes más jóvenes con lesiones en T1 captantes de Gd al inicio consiguen el mejor efecto del tratamiento (≤ 45 años de edad: HR 0,52 [0,27-1,00]; ≤ 46 años [mediana de edad del estudio WA25046]; HR 0,48 [0,25-0,92]; < 51 años de edad: HR 0,53 [0,31-0,89].

Los análisis post-hoc se realizaron en el Período Controlado Extendido (PCE), que incluye tratamiento doble ciego y aproximadamente 9 meses adicionales de seguimiento controlado antes de continuar con la fase de extensión abierta (OLE) o hasta la retirada del tratamiento del estudio. En la semana 144, la proporción de pacientes con Progresión de la Discapacidad Confirmada a las 24 semanas con EDSS $\geq 7,0$ (PDC 24 semanas con EDSS $\geq 7,0$, tiempo hasta la necesidad de utilizar silla de ruedas) fue del 9,1% en el grupo placebo en comparación con el 4,8% en el grupo ocrelizumab, lo que significó una reducción del riesgo de tiempo hasta la necesidad de utilizar silla de ruedas del 47% (HR 0,53, [0,31, 0,92]) durante el PCE. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a que fueron de naturaleza exploratoria e incluyeron datos después del desenmascaramiento.

Inmunogenicidad

Formulación subcutánea

En los estudios OCARINA I y OCARINA II, ningún paciente presentó anticuerpos antifármaco (AAF) contra ocrelizumab durante el tratamiento. Los pacientes del estudio OCARINA II fueron evaluados al inicio y cada 6 meses después del tratamiento durante todo el ensayo para determinar la presencia de AAF. Por consiguiente, es posible que no se detecten AAF transitorios entre los momentos evaluados.

La incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 (hialuronidasa) durante el tratamiento en pacientes tratados con ocrelizumab subcutáneo en el estudio OCARINA I fue del 2,3% (3/132). Ningún paciente del estudio OCARINA II presentó anticuerpos anti-rHuPH20 durante el tratamiento.

Formulación intravenosa

Los pacientes de los ensayos de EM (WA21092, WA21093 y WA25046) fueron analizados en múltiples puntos temporales (al inicio y cada 6 meses después del tratamiento durante todo el ensayo) para detectar la presencia de AAF. 12 de los 1.311 (~1%) de los pacientes tratados con ocrelizumab, dieron positivo para AAF producidos durante el tratamiento, de los cuales 2 pacientes dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. El impacto de los AAF surgidos durante el tratamiento sobre la seguridad y la eficacia no puede evaluarse debido a la baja incidencia de AAF asociados con ocrelizumab.

Inmunización

En un estudio aleatorizado, abierto, en pacientes con EMR (N=102), el porcentaje de pacientes con una respuesta positiva a la vacuna del tétanos transcurridas 8 semanas desde la vacunación fue del 23,9% en el grupo con ocrelizumab intravenoso en comparación con el 54,5% en el grupo control (tratamiento no modificador de la enfermedad excepto interferón beta). La media geométrica de los títulos de anticuerpos específicos frente al toxoide tetánico tras 8 semanas fue 3,74 y 9,81 UI/ml, respectivamente.

La respuesta positiva a ≥ 5 serotipos en 23-PPV a las 4 semanas de la vacunación fue del 71,6% en el grupo con ocrelizumab intravenoso y del 100% en el grupo control. La administración de una vacuna

de refuerzo (13-PCV) cuatro semanas después de la 23-PPV en pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso no mejoró de forma relevante la respuesta frente a 12 serotipos en común con 23-PPV. Antes de la vacunación, el porcentaje de pacientes con títulos seroprotectores frente a cinco cepas de gripe osciló entre el 20,0 – 60,0% y entre el 16,7 – 43,8%, y 4 semanas después de la vacunación osciló entre el 55,6 – 80,0% y entre el 75,0–97,0%, en pacientes tratados con ocrelizumab intravenoso y en el grupo control, respectivamente. Véase las secciones 2.4 y 2.5.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Ocrevus en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la esclerosis múltiple. véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de ocrelizumab en los estudios de EM se describió mediante un modelo de dos compartimentos con aclaramiento dependiente del tiempo y con parámetros de FC típicos para un anticuerpo monoclonal IgG1. Tras la administración subcutánea de 920 mg de ocrelizumab, la exposición media estimada (AUC durante el intervalo de administración de 24 semanas) fue de 3.730 µg/ml·día. La variable primaria de farmacocinética en el estudio OCARINA II, AUCw1-12, tras administrar vía subcutánea 920 mg de ocrelizumab no fue inferior al de 600 mg de ocrelizumab intravenoso. El cociente entre medias geométricas del AUCw1-12 fue de 1,29 (IC90%: 1,23-1,35).

Absorción

Ocrelizumab se administró como inyección subcutánea.

La biodisponibilidad estimada tras la administración subcutánea de 920 mg de ocrelizumab fue del 81%. La C_{máx} media fue de 132 µg/ml y el t_{máx} se alcanzó al cabo de aproximadamente 4 días (intervalo: 2-13 días).

Distribución

La estimación de la farmacocinética poblacional del volumen de distribución central fue de 2,78 l. Las estimaciones del volumen periférico y del aclaramiento intercompartimental fueron de 2,68 l y 0,294 l/día.

Biotransformación

No se ha estudiado directamente el metabolismo de ocrelizumab, ya que los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo (p.ej. rotura en péptidos y aminoácidos).

Eliminación

El aclaramiento constante se estimó en 0,17 l/día y el aclaramiento inicial dependiente del tiempo en 0,0489 l/día, que se redujo con una semivida de 33 semanas. La semivida de eliminación terminal de ocrelizumab fue de 26 días.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de ocrelizumab en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Edad avanzada

No se han realizado estudios de FC de ocrelizumab en pacientes ≥ 55 años debido a la limitada experiencia clínica (véase la sección 2.2).

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. Se incluyó en los ensayos clínicos a pacientes con insuficiencia renal leve y no se observó ningún cambio en la farmacocinética de ocrelizumab en estos pacientes. No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. Se incluyó en los ensayos clínicos a pacientes con insuficiencia hepática leve y no se observó ningún cambio en la farmacocinética en estos pacientes. No se dispone de información de la FC en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y desarrollo embriofetal. No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni mutagenicidad con ocrelizumab.

En dos estudios de desarrollo pre y posnatal en monos cynomolgus, la administración de ocrelizumab intravenoso desde el día gestacional 20 hasta al menos la fase de inducción al parto se asoció con glomerulopatía, formación de folículos linfoides en la médula ósea, inflamación renal linfoplasmaática y reducción del peso testicular en la descendencia. Las dosis maternas administradas en estos estudios produjeron concentraciones séricas máximas (C_{máx}) medias desde 4,5 hasta 21 veces más elevadas que las previstas en el entorno clínico.

Hubo cinco casos de neonatos moribundos, uno atribuido a debilidad debida a nacimiento prematuro acompañado de infección oportunista bacteriana, otro debido a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo del neonato cuya madre presentaba una infección bacteriana activa (mastitis) y tres con evidencia de ictericia y daño hepático, con sospecha de etiología viral, posiblemente un poliomavirus. La evolución de estas cinco infecciones confirmadas o sospechosas podría haberse visto afectada por la depleción de linfocitos B. Se observó que las crías de madres expuestas a ocrelizumab presentaban poblaciones reducidas de linfocitos B durante la fase posnatal. Se detectaron niveles medibles de ocrelizumab en la leche materna (aproximadamente 0,2% de los niveles séricos mínimos en situación de equilibrio) durante el periodo de lactancia.

Hialuronidasa

Los datos de los estudios preclínicos de la hialuronidasa recombinante humana no muestran riesgos especiales según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas incluyendo variables de seguridad farmacológica.

La hialuronidasa (rHuPH20) se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano. La administración de ocrelizumab subcutáneo con hialuronidasa fue bien tolerada en ratas y cerdos enanos en los estudios de tolerancia locales.

Los estudios de toxicología para la función reproductora con rHuPH20 revelaron toxicidad embriofetal en ratones, sin embargo, con un nivel de efecto >1100 veces superior a la dosis clínica sugerida, sin evidencia de teratogenicidad.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)
- Alfa, alfa-trehalosa dihidrato
- Ácido acético glacial
- L-metionina
- Polisorbato 20
- Acetato de sodio trihidrato
- Agua para inyección

4.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

4.3 Periodo de validez

Vial cerrado

24 meses

Jeringa preparada

- Se ha demostrado la estabilidad física y química una vez abierto el envase hasta 30 días a 2-8 °C y durante 8 horas a ≤ 30 °C sin protección frente a la luz.
- Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el producto se debe usar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben superar las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el refrigerador (2°C – 8°C).

No congelar. No agitar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Si fuera necesario, el vial sin abrir se puede conservar fuera del refrigerador a temperaturas ≤ 25 °C durante un máximo de 12 horas.

Los viales se pueden sacar y volver a colocar en el refrigerador siempre que el tiempo total del vial sin abrir fuera del refrigerador no supere las 12 horas a ≤ 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la preparación de la jeringa, véase la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo un vial de vidrio tipo I incoloro x 23 mL.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El medicamento se debe inspeccionar visualmente antes de su administración para comprobar que no hay partículas o decoloración.

El medicamento es de un solo uso y debe ser preparado por un profesional sanitario utilizando una

técnica aséptica.

No se han observado incompatibilidades entre este medicamento y el polipropileno (PP), policarbonato (PC), polietileno (PE), cloruro de polivinilo (PVC), poliuretano (PUR) y acero inoxidable.

Preparación de la jeringa

- Antes del uso, se debe retirar el vial del refrigerador para dejar que la solución alcance la temperatura ambiente.
- Se debe extraer todo el contenido de la solución inyectable de Ocrevus del vial con una jeringa y una aguja de transferencia (se recomienda una aguja de calibre 21G).
- Retire la aguja de transferencia y conecte un equipo de perfusión subcutánea (p. ej. con alas/mariposa) que contenga una aguja de 24-26G para la inyección. Para la administración se debe utilizar un equipo de perfusión subcutánea con un volumen de retención residual que NO sea superior a 0,8 ml.
- Hay que purgar la vía de perfusión subcutánea con la solución inyectable para eliminar el aire de la vía de perfusión y se detendrá antes de que el líquido llegue a la aguja.
- Asegúrese de que la jeringa contiene exactamente 23 ml de solución después de purgar y expulsar cualquier exceso de volumen de la jeringa.
- La administración se debe realizar de inmediato para evitar que la aguja se obstruya. No se debe almacenar la jeringa preparada que se ha conectado al equipo de perfusión subcutánea ya purgado.

Si la dosis no se administra inmediatamente, consulte “Conservación de la jeringa” a continuación.

Conservación de la jeringa

- Si no se va a administrar la dosis inmediatamente, utilice una técnica aséptica para extraer todo el contenido de Ocrevus solución inyectable del vial a la jeringa para tener en cuenta el volumen de dosis (23 ml) y el volumen de purgado del equipo de perfusión subcutánea. Se debe sustituir la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa. No acople un equipo de perfusión subcutánea para la conservación.
- Si la jeringa se ha conservado en el refrigerador, deje que alcance la temperatura ambiente antes de la administración.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: **septiembre 2024**

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños