

## FICHA TÉCNICA, VERSIÓN 2.0

---

Julio de 2016

### OCREVUS

Ocrelizumab

La información recogida en esta ficha técnica es válida para OCREVUS exclusivamente.

---

#### **1. DESCRIPCIÓN**

##### **1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20.

Código ATC: L04AA36

##### **1.2 FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para infusión.

##### **1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Infusión intravenosa (i.v.).

##### **1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD**

Producto estéril.

##### **1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Principio activo: ocrelizumab.

OCREVUS es una solución de límpida a ligeramente opalescente, entre incolora y de color pardo claro, que se presenta como una formulación para un solo uso que contiene 30 mg/ml (300mg por cada 10mL) de ocrelizumab en acetato de sodio 20 mM, dihidrato de trehalosa 106 mM y polisorbato 20 al 0,02 % (m/v) a pH 5,3. El producto farmacéutico se presenta en un volumen de 10,0 ml en un vial de vidrio de 15 ml.

Excipientes: Conforme al registro local.

#### **2. DATOS CLÍNICOS**

##### **2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

OCREVUS está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica) [1, 2].

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0**

OCREVUS está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha [1, 2].

**2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN****Información general**

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

*Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión*

Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, con el propósito de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*) [3, 4, 5].

Se recomienda administrar premedicación adicional con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de OCREVUS para reducir más la frecuencia y la gravedad de las RRI. También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) [3, 4, 5].

*Administración de OCREVUS*

OCREVUS se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al soporte médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de OCREVUS no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida [3, 4, 5]. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse (v. 4.1 *Conservación* y 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión*) [3, 4, 5].

*Dosis inicial*

OCREVUS se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

*Dosis posteriores*

Las dosis posteriores de OCREVUS se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

Entre cada dosis de OCREVUS y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses [3, 4, 5].

**Tabla 1 Dosis y pauta posológica de OCREVUS**

		<b>Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*</b>	<b>Instrucciones para la infusión</b>
<b>Dosis inicial (600 mg)</b> dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h.</li> <li>• Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h.</li> <li>• Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.</li> </ul>
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
<b>Dosis posteriores**</b> (600 mg) una vez cada 6 meses	Infusión única	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h.</li> <li>• Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h.</li> <li>• Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.</li> </ul>

\* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

\*\* La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

***Dosis diferidas u omitidas***

Si se omite una infusión prevista de OCREVUS, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de OCREVUS debe mantenerse entre las dosis [3, 4, 5].

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

### ***Ajustes de la infusión durante el tratamiento***

No se recomienda reducir la dosis de OCREVUS.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes [3, 4, 5]. En el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión*, se presenta más información sobre las RRI.

#### *Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales*

Se suspenderá de inmediato la administración de OCREVUS si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de soporte pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente OCREVUS.

#### *Reacciones graves relacionadas con la infusión*

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

#### *Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas*

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión*, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.

### **2.2.1 Pautas posológicas especiales**

#### **Pacientes pediátricos**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

#### **Pacientes geriátricos**



**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes  $\geq 65$  años.

**Insuficiencia renal**

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (v. 2.5.7 *Uso en poblaciones especiales - Insuficiencia renal* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia renal*).

**Insuficiencia hepática**

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática (v. 2.5.8 *Uso en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática*).

**2.3 CONTRAINDICACIONES**

OCREVUS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab o a cualquiera de los excipientes.

**2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

***Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)***

OCREVUS se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1 (v. *Reacciones de hipersensibilidad*).

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0**

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración*).

***Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión***

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas, véase el apartado 2.2 *Posología y forma de administración - Ajustes de la infusión durante el tratamiento*.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de OCREVUS puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de OCREVUS. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association) [3, 4, 5].

***Reacciones de hipersensibilidad***

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con OCREVUS en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

***Infecciones***

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de OCREVUS hasta que se haya resuelto la infección.

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0***Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)*

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de OCREVUS si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

*Reactivación de la hepatitis B*

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con OCREVUS. En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con OCREVUS a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

***Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con OCREVUS***

Cuando se instaure el tratamiento con OCREVUS después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar OCREVUS, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan (v.

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

*3.1.1 Mecanismo de acción - Efectos farmacodinámicos*). Se debe actuar con cautela al prescribir OCREVUS, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de OCREVUS en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

### **Vacunaciones**

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B (v. *3.1.1 Mecanismo de acción - Efectos farmacodinámicos*).

Después del tratamiento con OCREVUS durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales [6].

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben OCREVUS. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con OCREVUS. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS [3, 4, 5].

### **2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco**

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

### **2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta la fecha no indican que sean probables tales efectos.

### **2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas, pues no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas relacionadas con el CYP o con otras enzimas metabolizadoras o transportadores.

## **2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear**

#### ***Fecundidad***

Sin texto (v. *3.3.3 Trastornos de la fecundidad*).

#### ***Pruebas de embarazo***

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0**

Sin texto.

***Anticoncepción***

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos mientras reciben OCREVUS y durante 6 meses después de la última infusión de OCREVUS (v. 3.2.4 *Propiedades farmacocinéticas - Eliminación*) [7].

**2.5.2 Embarazo**

OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado, del subtipo de la inmunoglobulina G<sub>1</sub>, y es sabido que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria.

Se evitará usar OCREVUS durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de linfocitos B en neonatos humanos tras la exposición materna a OCREVUS. Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en embarazadas, se han notificado casos de depleción transitoria de los linfocitos B y linfocitopenia en lactantes cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo. V. 3.3.4 *Datos preclínicos sobre seguridad - Teratogenicidad* [6, 8, 9].

**2.5.3 Parto**

Sin texto.

**2.5.4 Lactancia**

Se ignora si el ocrelizumab se excreta en la leche materna humana, o si tiene algún efecto en el lactante o en la producción de leche. En estudios en animales se ha demostrado que el ocrelizumab se excreta en la leche materna (v. 3.3.4 *Datos preclínicos sobre seguridad - Teratogenicidad*). Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna, y puesto que no se conoce el potencial de absorción del ocrelizumab que pueda provocar una depleción de los linfocitos B en el lactante, se aconsejará a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OCREVUS [6].

**2.5.5 Uso en pediatría**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

**2.5.6 Uso en geriatría**

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥65 años.

**2.5.7 Insuficiencia renal**

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

renal leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por excreción renal), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia renal* [10, 11]).

### 2.5.8 Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por metabolismo hepático), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales - Insuficiencia hepática*) [10, 11].

## 2.6 REACCIONES ADVERSAS

### 2.6.1 Ensayos clínicos

La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de OCREVUS en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias [6].

#### ***Formas recidivantes de la esclerosis múltiple***

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron OCREVUS en dosis de 600 mg ( $n = 825$ ), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN)  $\beta$ -1a en dosis de 44  $\mu$ g ( $n = 826$ ) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de OCREVUS) [3, 4].

#### ***Esclerosis múltiple progresiva primaria***

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes OCREVUS en dosis de 600 mg ( $n = 486$ ) o placebo ( $n = 239$ ) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio) [5].

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia  $\geq 2\%$  y superior que la registrada con el fármaco de comparación <sup>1</sup> [6, 31]**

Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 <sup>2</sup>		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS <i>n</i> = 825	Interferón $\beta$ -1a <i>n</i> = 826	OCREVUS <i>n</i> = 486	Placebo <i>n</i> = 239	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>					
Reacciones relacionadas con la infusión <sup>3</sup>	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	<u>88 (10,7 %)</u>	<u>59 (12,1 %)</u>	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	<u>123 (14,9 %)</u>	84 (10,2 %)	<u>117 (24,1 %)</u>	<u>67 (28,0 %)</u>	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	<u>31 (6,4 %)</u>	<u>15 (6,3 %)</u>	Frecuente
Gripe	<u>38 (4,6 %)</u>	<u>39 (4,7 %)</u>	<u>57 (11,7 %)</u>	<u>20 (8,4 %)</u>	Muy frecuente
Herpes bucal	<u>25 (3,0 %)</u>	<u>18 (2,2 %)</u>	<u>13 (2,7 %)</u>	<u>2 (0,8 %)</u>	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	11 (2,3 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

<sup>1</sup> Interferón  $\beta$ -1a, 44  $\mu$ g s.c. o placebo.

<sup>2</sup> Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS:placebo).

<sup>3</sup> Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

### Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón  $\beta$ -1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4 [6, 31]. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas (v. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión) [6].

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis [6]. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión) [6].

### Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón  $\beta$ -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo) [6].

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con OCREVUS [6].

### Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con OCREVUS que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en



## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis (v. tabla 2) [6].

### Herpes

En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón  $\beta$ -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado [6, 31].

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con OCREVUS [6, 31].

### **Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple**

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo [6].

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia [6].

#### **2.6.1.1 Alteraciones analíticas**

##### *Inmunoglobulinas*

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

El tratamiento con OCREVUS redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves [6].

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente [12].

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente [13].

### *Neutrófilos*

En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón  $\beta$ -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %) [13, 31].

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con OCREVUS) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2 [6].

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de OCREVUS tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección [6].

### **2.6.2**      **Poscomercialización**

Sin texto.

#### **2.6.2.1**      **Alteraciones analíticas**

Sin datos.

### **2.7**            **SOBREDOSIS**

La experiencia en ensayos clínicos con dosis superiores a la dosis i.v. aprobada de OCREVUS es limitada. La mayor dosis probada hasta la fecha en pacientes con

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

esclerosis múltiple es de 2000 mg, administrada en 2 infusiones i.v. de 1000 mg con 2 semanas de diferencia (estudio de fase II de búsqueda de dosis en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente) [6, 14]. Las reacciones adversas eran congruentes con el perfil de seguridad de OCREVUS observado en los estudios clínicos fundamentales.

No existen antídotos específicos en caso de sobredosis; se debe interrumpir de inmediato la infusión y observar al paciente para detectar posibles RRI (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*, 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión*).

### **3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

#### **3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

##### **3.1.1 Mecanismo de acción**

El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa selectivamente en los linfocitos B que expresan el CD20 [15].

El CD20 es un antígeno de la superficie celular que se encuentra en los prelinfocitos B, en los linfocitos B maduros y de memoria, pero que no se expresa en los linfocitos B ni en las células plasmáticas [16, 17, 18].

No se conocen completamente los mecanismos precisos mediante los cuales el ocrelizumab ejerce sus efectos terapéuticos clínicos en la esclerosis múltiple, pero se supone que implican la inmunomodulación a través de la reducción del número y la función de los linfocitos B que expresan el CD20. Después de unirse a la superficie celular, el ocrelizumab provoca una depleción de los linfocitos B que expresan el CD20 [19] a través de la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, la citotoxicidad dependiente del complemento y la apoptosis. La capacidad de reconstitución de los linfocitos B y la inmunidad humoral preexistente se conservan [20, 21]. Además, la inmunidad innata y el número total de linfocitos T no se ven afectados [14].

##### ***Efectos farmacodinámicos***

El tratamiento con OCREVUS causa una depleción rápida de los linfocitos B CD19+ en la sangre 14 días después del tratamiento (primer momento de evaluación), lo que constituye un efecto farmacológico esperado. Este efecto se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento [22]. En lo que respecta al número de linfocitos B, se utiliza el CD19 ya que la presencia de OCREVUS interfiere en el reconocimiento del CD20 por el ensayo (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción*) [22].

En los estudios de fase III, entre cada dosis de OCREVUS, hasta un 5 % de los pacientes mostraron una repleción de los linfocitos B (por encima del LIN o del valor

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

inicial) al menos en un momento de valoración. El grado y la duración de la depleción de los linfocitos B fue congruente en los ensayos en la EMPP y la EMR [22].

El seguimiento más prolongado después de la última infusión de OCREVUS (estudio de fase II WA21493,  $N = 51$ ) indica que la mediana del tiempo transcurrido hasta la repleción de los linfocitos B (hasta alcanzar los valores iniciales o valores por encima del LIN, lo que antes ocurriera) fue de 72 semanas (intervalo 27-175 semanas). El 90 % de los pacientes mostraron una repleción de los linfocitos B hasta valores por encima del LIN o los valores iniciales aproximadamente dos años y medio después de la última infusión [22].

### 3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

#### ***Formas recidivantes de la esclerosis múltiple***

La eficacia y la seguridad de OCREVUS se evaluaron en dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble ocultación (doble ciego) y doble enmascaramiento, comparativos con tratamiento activo, con idéntico diseño, realizados en pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple (según los criterios de McDonald de 2010). En la tabla 3 se presenta un resumen del diseño de los estudios y las características iniciales de las poblaciones respectivas.

Las características demográficas y las características iniciales de la enfermedad estaban adecuadamente equilibradas en los dos grupos de tratamiento [12]. Los pacientes tratados con OCREVUS (grupo A) recibieron una dosis de 600 mg cada 6 meses (dosis 1 en 2 infusiones i.v. de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia); las dosis posteriores se administraron en una infusión i.v. única de 600 mg. Los pacientes del grupo B recibieron interferón  $\beta$ -1a (Rebif<sup>®</sup>) en dosis de 44  $\mu$ g mediante inyección subcutánea (s.c.) 3 veces por semana.

Los principales resultados clínicos y de las RMN relativos a la eficacia se presentan en la tabla 4 y la figura 1.

**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

**Tabla 3 Diseño y características demográficas de las poblaciones de los estudios [23, 24]**

	Estudio 1		Estudio 2	
<b>Nombre del estudio</b>	<b>WA21092 (OPERA I) (n = 821)</b>		<b>WA21093 (OPERA II) (n = 835)</b>	
<b>Diseño de los estudios</b>				
Población de los estudios	Pacientes con formas recidivantes de la esclerosis múltiple			
Antecedentes de la enfermedad en la preselección	Al menos dos recidivas en los dos años previos o una recidiva en el año anterior; puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) de 0-5,5, ambos inclusive.			
Duración del estudio	2 años (96 semanas)			
Grupos de tratamiento	Grupo A: OCREVUS, 600 mg Grupo B: interferón β-1a (Rebif®), 44 µg s.c. (IFN)			
<b>Características al inicio del estudio</b>	OCREVUS 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	OCREVUS 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Media de la edad (años)	37,1	36,9	37,2	37,4
Distribución por sexo ( % varones/ % mujeres)	34,1/65,9	33,8/66,2	35,0/65,0	33,0/67,0
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años)	6,74/4,88	6,25/4,62	6,72/5,16	6,68/5,07
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico (años)	3,82/1,53	3,71/1,57	4,15/2,10	4,13/1,84
Media del número de recidivas en el último año	1,31	1,33	1,32	1,34
Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio	1,69	1,87	1,82	1,95
Media del número de lesiones en T2	51,04	51,06	49,26	51,01

**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

**Tabla 4 Principales variables de valoración de la evolución clínica y los resultados de las RMN de los estudios WA21092 y WA21093 [2, 12, 23, 24]**

Variables de valoración	Estudio 1: WA21092 (OPERA I)		Estudio 2: WA21093 (OPERA II)	
	OCREVUS 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	OCREVUS 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
<b>Variables de valoración clínicas</b>				
Tasa de recidiva anualizada (variable de valoración principal)	0,156	0,292	0,155	0,290
Reducción relativa	46 % (p < 0,0001)		47 % (p < 0,0001)	
Proporción de pacientes con PDC - 12 semanas <sup>3</sup> Reducción del riesgo (análisis combinado) <sup>1</sup>	9,8 % con OCREVUS y 15,2 % con IFN 40 % (p = 0,0006)			
Reducción del riesgo (estudios individuales) <sup>2</sup>	43 % (p = 0,0139)		37 % (p = 0,0169)	
Proporción de pacientes con PDC - 24 semanas <sup>3</sup> Reducción del riesgo (análisis combinado) <sup>1</sup>	7,6 % con OCREVUS y 12,0 % con IFN 40 % (p = 0,0025)			
Reducción del riesgo (estudios individuales) <sup>2</sup>	43 % (p = 0,0278)		37 % (p = 0,0370)	
Proporción de pacientes con mejoría de la discapacidad confirmada mantenida durante al menos 12 semanas <sup>4</sup> (datos agrupados)	20,7 % con OCREVUS y 15,6 % con IFN			
Aumento relativo (análisis combinado) <sup>1</sup>	33 % (p = 0,0194)			
Aumento relativo (estudios individuales) <sup>2</sup>	61 % (p = 0,0106)		14 % (p = 0,4019)	
Media del cambio respecto a los valores iniciales en la puntuación en la escala funcional compuesta para la esclerosis múltiple (MSFC)	0,213	0,174	0,276	0,169
Diferencia	0,039 (p = 0,3261)		0,107 (p = 0,0040)	
Proporción de pacientes sin indicios de actividad de la enfermedad <sup>5</sup>	48 %	29 %	48 %	25 %
Aumento relativo <sup>2</sup>	64 % (p < 0,0001)		89 % (p < 0,0001)	
<b>Variables de valoración de los resultados de las RMN</b>				
Media del número de lesiones potenciadas en T1 con gadolinio por RMN	0,016	0,286	0,021	0,416
Reducción relativa	94 % (p < 0,0001)		95 % (p < 0,0001)	
Media del número de lesiones hiperintensas en T2 nuevas o de mayor tamaño por RMN	0,323	1,413	0,325	1,904
Reducción relativa	77 % (p < 0,0001)		83 % (p < 0,0001)	
Media del número de nuevas lesiones hipointensas en T1 (agujeros negros crónicos) por RMN	0,420	0,982	0,449	1,255

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

Reducción relativa	57 % ( $p < 0,0001$ )		64 % ( $p < 0,0001$ )	
Cambio porcentual del volumen encefálico de la semana 24 a la 96	-0,572	-0,741	-0,638	-0,750
Reducción relativa de la pérdida de volumen encefálico	22,8 % ( $p = 0,0042$ ) <sup>6</sup>		14,9 % ( $p = 0,0900$ )	
<b>Calidad de vida</b>				
Media del cambio respecto a los valores iniciales en el componente de la salud física del cuestionario SF-36	0,036	-0,657	0,326	-0,833
Diferencia	0,693 ( $p = 0,2193$ )		1,159 ( $p = 0,0404$ ) <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Datos de los estudios 1 y 2 agrupados prospectivamente.

<sup>2</sup> Valor  $p$  no confirmatorio; el análisis no formaba parte de la jerarquía de análisis preespecificada.

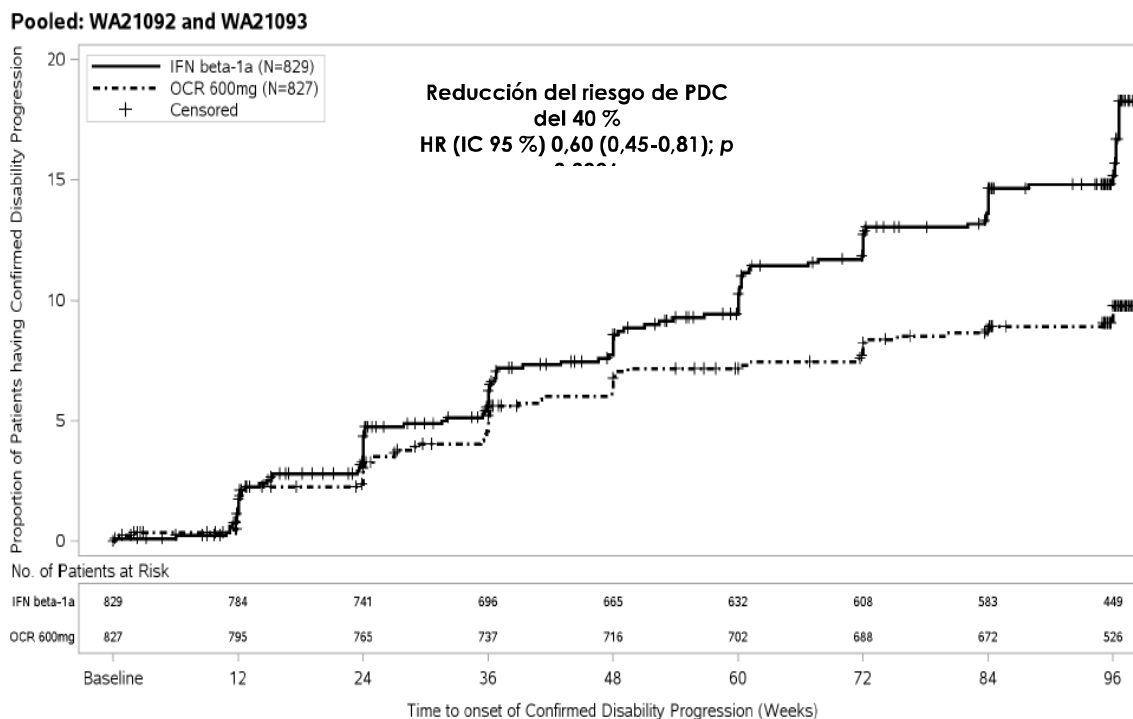
<sup>3</sup> Se definió como un aumento  $\geq 1,0$  punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial  $\leq 5,5$ , o  $\geq 0,5$  cuando la puntuación inicial es  $> 5,5$ ; estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 96.

<sup>4</sup> Se definió como una disminución  $\geq 1,0$  punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial  $\geq 2$  y  $\leq 5,5$ , o  $\geq 0,5$  cuando la puntuación inicial es  $> 5,5$ . No se incluyó en el análisis a los pacientes con una puntuación  $< 2$  al inicio del estudio.

<sup>5</sup> Se define como la ausencia de recidivas definidas en el protocolo, progresión de la discapacidad confirmada (PDC) y cualquier actividad en la RMN (ya sean lesiones potenciadas en T1 con gadolinio o lesiones en T2 nuevas o de mayor tamaño) durante las 96 semanas de tratamiento. Resultado exploratorio basado en la población por intención de tratar (ITT) completa.

<sup>6</sup> Valor  $p$  no confirmatorio; el procedimiento de análisis jerárquico concluyó antes de alcanzar el objetivo.

**Figura 1 Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, sostenida durante al menos 12 semanas, teniendo lugar el evento inicial de empeoramiento neurológico durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento (población ITT agrupada)\* [12]**



\* Análisis agrupado preespecificado de los estudios OPERA I y II

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0**

Los resultados de los análisis combinados preespecificados del tiempo transcurrido hasta la PDC sostenida durante al menos 12 semanas (reducción del riesgo del 40 % con OCREVUS en comparación con el interferón  $\beta$ -1a,  $p = 0,0006$ ) fue muy congruente con los resultados mantenidos durante al menos 24 semanas (reducción del riesgo del 40 % con OCREVUS en comparación con el interferón  $\beta$ -1a,  $p = 0,0025$ ).

***Esclerosis múltiple progresiva primaria***

La eficacia y la seguridad de OCREVUS se evaluaron también en un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo que se realizó en pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (estudio WA25046). En la tabla 5 se presenta un resumen del diseño del estudio y las características iniciales de la población.

Las características demográficas y las características de la enfermedad al inicio del estudio estaban adecuadamente equilibradas en los dos grupos de tratamiento [13].

Los pacientes tratados con OCREVUS (grupo A) recibieron una dosis de 600 mg cada 6 meses (en 2 infusiones i.v. de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia). Los pacientes del grupo B recibieron el placebo. Durante el estudio de fase III en pacientes con EMPP, los pacientes recibieron la dosis de 600 mg en 2 infusiones de 300 mg, administradas con 2 semanas de diferencia durante todo el periodo de tratamiento. Las infusiones de 600 mg en los pacientes con EMR y las 2 infusiones de 300 mg en los pacientes con EMPP mostraron perfiles farmacocinéticos-farmacodinámicos (FC-FD) congruentes. Los perfiles de RRI por infusión también fueron similares, independientemente de si la dosis de 600 mg se administró en una sola infusión de 600 mg o en 2 infusiones de 300 mg con 2 semanas de diferencia (v. 2.6 y 3.2), pero debido a que el número global de infusiones fue mayor con la pauta de 2 infusiones de 300 mg, el número total de RRI es mayor. En consecuencia, después de la dosis 1, se recomienda administrar OCREVUS en una infusión única de 600 mg (v. tabla 1) para reducir el número total de infusiones (con exposición concomitante a metilprednisolona administrada como profilaxis) y de RRI [2, 22].



**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

**Tabla 5 Diseño del estudio y características iniciales en el estudio WA25046**  
**[1, 13]**

Nombre del estudio	Estudio WA25046 ORATORIO (n = 732)	
<b>Diseño del estudio</b>		
Población del estudio	Pacientes con la forma progresiva primaria de la esclerosis múltiple	
Duración del estudio	Condicionada por los eventos ( <i>mínimo 120 semanas y 253 eventos de PDC</i> ) <i>Mediana del periodo de seguimiento: OCREVUS, 3,0 años; placebo, 2,8 años</i>	
Edad y antecedentes de la enfermedad en la preselección	Edad: 18-55 años, EDSS: 3,0-6,5	
Grupos de tratamiento	Grupo A: OCREVUS, 600 mg Grupo B: Placebo, con aleatorización en una proporción 2:1	
<b>Características al inicio del estudio</b>	OCREVUS 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Media de la edad (años)	44,7	44,4
Distribución por sexo (% varones/ % mujeres)	51,4/48,6	49,2/50,8
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el inicio de los síntomas de esclerosis múltiple (años)	6,7/6,0	6,1/5,5
Duración (media/mediana) de la enfermedad desde el diagnóstico de EMPP (años)	2,9/1,6	2,8/1,3
Media de la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS)	4,7	4,7

Los principales resultados clínicos y de las RMN se presentan en la tabla 6 y la figura 2.

**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

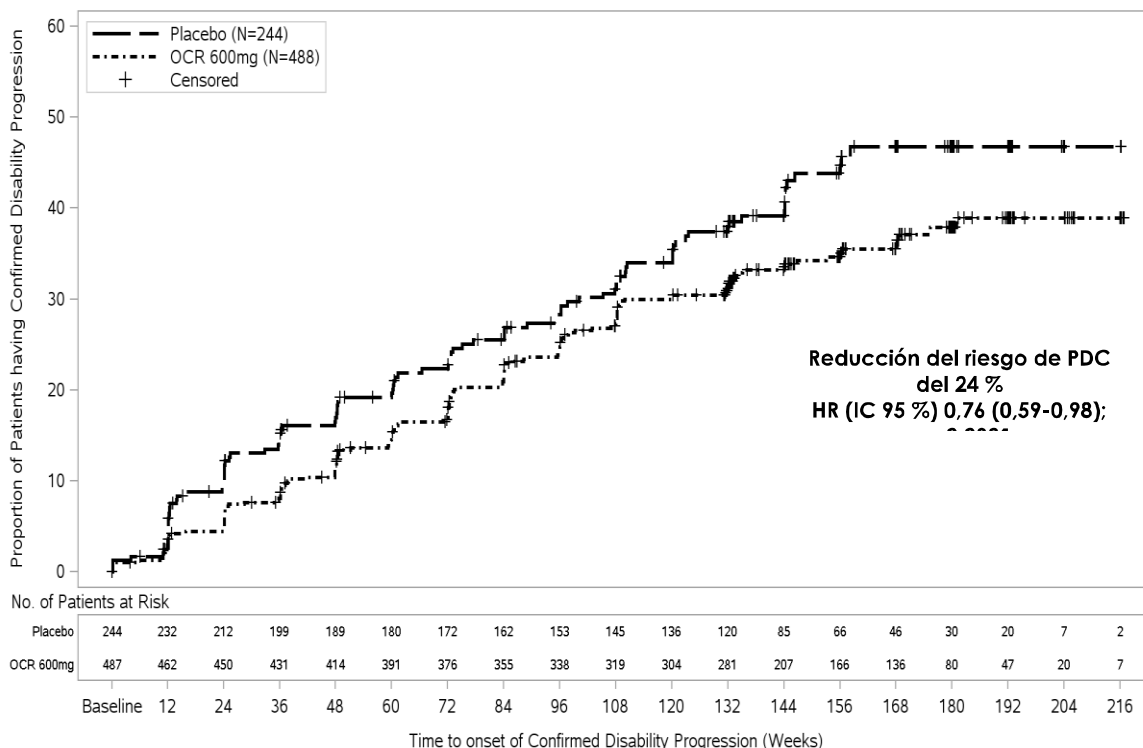
**Tabla 6 Principales variables de valoración de la evolución clínica y los resultados de las RMN del estudio WA25046 (EMPP) [13]**

	<b>Estudio 3</b>	
	<b>WA25046 (Oratorio)</b>	
<b>Variables de valoración</b>	<b>OCREVUS 600 mg (n = 488)</b>	<b>Placebo (n = 244)</b>
<b>Variables de valoración clínicas</b>		
<b>Variable principal de valoración de la eficacia</b> Proporción de pacientes con PDC - 12 semanas <sup>1</sup> (variable de valoración principal) Reducción del riesgo	30,2 %	34,0 %
	24 % (p = 0,0321)	
Proporción de pacientes con PDC - 24 semanas <sup>1</sup> Reducción del riesgo	28,3 %	32,7 %
	25 % (p = 0,0365)	
Cambio porcentual en la prueba de marcha de los 25 pies (test de marcha de los 25 pies (7,625 m; <i>Timed 25-foot Walk Test</i> [T25FW]) desde el inicio del estudio hasta la semana 120 Reducción relativa de la tasa de progresión en el tiempo de marcha	38,9	55,1
	29,4 % (p = 0,0404)	
<b>Variables de valoración de las RMN</b>		
Cambio porcentual en el volumen de las lesiones hiperintensas en T2 desde el inicio del estudio hasta la semana 120	-3,4	7,4
	(p < 0,0001)	
Cambio porcentual del volumen encefálico de la semana 24 a la 120 Reducción relativa de la tasa de pérdida de volumen encefálico	-0,902	-1,093
	17,5 % (p = 0,0206)	
<b>Calidad de vida</b>		
Media del cambio respecto a los valores iniciales en el componente de la salud física del cuestionario SF-36 Diferencia	-0,731	-1,108
	0,377 (p = 0,6034)	

<sup>1</sup> Se definió como un aumento  $\geq 1,0$  punto respecto al inicio del estudio en la puntuación en la escala del estado de discapacidad ampliada (EDSS) en los pacientes con una puntuación inicial  $\leq 5,5$ , o  $\geq 0,5$  cuando la puntuación inicial es  $> 5,5$ ; estimaciones de Kaplan-Meier en la semana 120.

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

**Figura 2** Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el inicio de la progresión de la discapacidad confirmada, sostenida durante al menos 12 semanas, teniendo lugar el evento inicial de empeoramiento neurológico durante el periodo de tratamiento con doble enmascaramiento (población ITT)\* [13]



\* El seguimiento de todos los pacientes de este análisis fue de 120 semanas como mínimo. El análisis principal se basa en todos los eventos acumulados.

### 3.1.3 Inmunogenicidad

En los ensayos de la esclerosis múltiple (WA21092, WA21093 y WA25046), se realizaron análisis para detectar anticuerpos contra el fármaco en múltiples momentos de valoración (al inicio del estudio y cada 6 meses después del tratamiento, durante todo el estudio). De los 1311 pacientes tratados con ocrelizumab, 12 (~1%) presentaron anticuerpos contra el fármaco durante el tratamiento; 2 de estos pacientes tenían anticuerpos neutralizantes. No se puede evaluar la repercusión en la seguridad y la eficacia del desarrollo de anticuerpos contra el fármaco durante el tratamiento, dada la baja incidencia de aparición de anticuerpos contra el fármaco asociados a la administración de OCREVUS [22].

Los datos relativos a la inmunogenicidad dependen mucho de la sensibilidad y la especificidad de los métodos de análisis utilizados. Por otra parte, la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico puede estar influida por

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

diversos factores, como la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, la interferencia de otros fármacos, la medicación concomitante y la enfermedad de fondo. Así pues, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra el ocrelizumab con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

### 3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La farmacocinética de OCREVUS en los estudios en pacientes con esclerosis múltiple se describió adecuadamente mediante un modelo bicompartimental con aclaramiento dependiente del tiempo, y con parámetros FC típicos de un anticuerpo monoclonal del tipo de la IgG<sub>1</sub>. Las estimaciones del aclaramiento y del volumen del compartimiento central fueron de 0,17 l/día y 2,78 l, las del volumen del compartimiento periférico y el aclaramiento entre compartimientos fueron de 2,68 l y 0,294 l/día, y la del aclaramiento dependiente del tiempo inicial fue de 0,0489 l/día, que disminuyó, con una semivida de 33 semanas [10, 22]. La exposición global (área bajo la curva de las concentraciones respecto al tiempo [ABC] durante los intervalos de administración de 24 semanas) fue idéntica en los estudios de pacientes con EMPP que recibieron 2 infusiones de 300 mg y de pacientes con EMR tratados con 1 infusión de 600 mg, tal como se esperaba al ser idéntica la dosis administrada [22]. El ABC<sub>T</sub> después de la cuarta dosis de 600 mg de OCREVUS fue de 3510 µg/ml·día, y la media de la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) fue de 212 µg/ml en los pacientes con EMR (infusión de 600 mg) y de 141 µg/ml en los pacientes con EMPP (infusiones de 300 mg). La semivida terminal fue de 26 días [22].

#### 3.2.1 Absorción

OCREVUS se administró mediante infusión i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

#### 3.2.2 Distribución

La estimación FC poblacional del volumen de distribución del compartimiento central fue de 2,78 l. Las estimaciones del volumen del compartimiento periférico y el aclaramiento entre compartimientos fueron de 2,68 l y 0,294 l/día, respectivamente [10, 22].

#### 3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del ocrelizumab, dado que los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

#### 3.2.4 Eliminación

La estimación del aclaramiento constante fue de 0,17 l/día, y la del aclaramiento dependiente del tiempo inicial fue de 0,0489 l/día, que disminuyó, con una semivida de 33 semanas. La semivida de eliminación terminal fue de 26 días [10, 22].

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0****3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales*****Pacientes pediátricos***

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética del ocrelizumab en niños y adolescentes (menores de 18 años).

***Ancianos***

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética del ocrelizumab en pacientes  $\geq 65$  años.

***Insuficiencia renal***

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes [10, 11].

***Insuficiencia hepática***

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve, sin que se observaran cambios en la farmacocinética del ocrelizumab en dichos pacientes [10, 11].

**3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD****3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, dado que no se dispone de modelos en animales o *in vitro* que sean adecuados para evaluar el potencial carcinógeno del ocrelizumab.

**3.3.2 Mutagenicidad**

No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutagénico del ocrelizumab. No es previsible que el ocrelizumab interactúe directamente con el ADN u otro tipo de material cromosómico.

**3.3.3 Trastornos de la fecundidad**

Los datos preclínicos no evidencian ningún peligro especial para el ser humano de acuerdo con los resultados de los estudios de la fecundidad masculina y femenina realizados en el macaco [25, 26].

**3.3.4 Teratogenicidad**

Se desconoce si OCREVUS puede provocar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas o si puede afectar a la fecundidad. En un estudio del desarrollo

## Ocrelizumab (Ro4964913) Core Data Sheet Version 2.0

embriofetal realizado en el macaco, no se hallaron indicios de toxicidad materna, teratogenicidad o embriotoxicidad después de administrar OCREVUS en dosis de 75/100 mg/kg (dosis de carga/dosis del estudio). Dado que las IgG atraviesan la barrera placentaria, el ocrelizumab causa depleción de los linfocitos B en fetos de macacos tratados [27].

En un estudio del desarrollo prenatal y posnatal en el macaco, la administración de OCREVUS (dosis de carga/dosis del estudio de 15/20 mg/kg y 75/100 mg/kg, que corresponden a dosis humanas equivalentes aproximadamente a 3000 mg [unas 5 veces superiores a la dosis clínica] y de 15 000 mg [aproximadamente 25 veces la dosis clínica], respectivamente) se asoció a glomerulopatía (7/24 animales), formación de folículos linfáticos en la médula ósea (9/24 animales) e inflamación linfoplasmocítica en el riñón (2/24 animales). El peso testicular de los neonatos disminuyó significativamente en el grupo de la dosis de 75/100 mg/kg en comparación con los animales de referencia. Se registraron dos casos de animales moribundos en el estudio (2/24), uno atribuido a debilidad a causa del nacimiento prematuro, asociada a una infección oportunista, y el otro a una meningoencefalitis infecciosa que afectaba al cerebelo de la cría de una hembra con infección activa (mastitis). Es posible que la depleción de los linfocitos B influyera en el curso de ambas infecciones neonatales. Se observó que las crías recién nacidas de hembras expuestas a OCREVUS presentaban una depleción de las poblaciones de linfocitos B en el periodo posnatal. Se detectaron concentraciones mensurables de ocrelizumab (aproximadamente un 0,2 % de las concentraciones séricas valle en el estado de equilibrio) durante el periodo de lactancia (v. 2.5.4 *Lactancia*) [28].

### 3.3.5 Otros

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para el ser humano de acuerdo con los resultados de los estudios farmacológicos de seguridad y de toxicidad aguda y con dosis repetidas.

## 4. DATOS FARMACÉUTICOS

### 4.1 CONSERVACIÓN

#### Viales

Consérvense los viales a 2-8 °C [29]

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz [29].

No debe congelarse. No debe agitarse.

**Ocrelizumab (Ro4964913)  
Core Data Sheet Version 2.0**Periodo de validez:

Conforme al registro local.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Periodo de validez de la solución para infusión intravenosa

La solución para infusión preparada debe usarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, puede conservarse hasta 24 h a 2-8 °C y hasta 8 horas a temperatura ambiente [30].

Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, la solución restante debe desecharse.

**4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN**

La preparación de OCREVUS debe realizarla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

El producto no contiene conservantes y es para un solo uso exclusivamente.

OCREVUS puede contener finas partículas translúcidas o reflectantes asociadas a una opalescencia elevada. No debe usarse la solución si presenta cambios de color o si contiene partículas extrañas aisladas.

OCREVUS debe diluirse antes de la administración. Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 % (300 mg/250 ml o 600 mg/500 ml), hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

La solución para infusión diluida debe administrarse usando un equipo de infusión con un filtro en línea de 0,2 µm o 0,22 µm.

Antes de iniciar la infusión i.v., se debe dejar el contenido de la bolsa de infusión a temperatura ambiente, para evitar una reacción a la infusión debido a la administración de la solución a una temperatura baja.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre OCREVUS y las bolsas y los equipos de administración i.v. de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina.

**Ocrelizumab (Ro4964913)**  
**Core Data Sheet Version 2.0**

No deben usarse otros diluyentes para la dilución de OCREVUS, ya que no se ha estudiado su uso.

*Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados*

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilídense los sistemas de recogida disponibles localmente.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

El producto que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.