

Ansvarig: Katharina Fink (2017-11-11)

Läkemedel: Ocrelizumab (Ocrevus)

Datum för godkännande inom EU: 11 januari 2018.

EU Indikation: Vuxna med aktiv skovformad MS samt tidig primär progressiv (PP) MS med neuroradiologiska fynd talande för inflammatoriskt aktiv sjukdom

SMS förslag till indikation: Vuxna med aktiv skovformad eller progressiv inflammatorisk MS (PPMS och SPMS). Vid båda indikationerna skall inflammatorisk aktivitet stödjas kliniskt eller radiologiskt i form av Gd+ lesioner eller vid upprepad MR flera nya T2 lesioner alternativt vid lumbalpunktion höga neurofilament (NFL) nivåer. Vid uppföljning av den inflammatoriska aktiviteten skall det ha skett en normalisering eller påtaglig sänkning av MR aktivitet och NFL nivåer.

Dosering: Initialt ges 300 mg intravenöst två gånger med två veckors avstånd. Därefter ges ocrelizumab var sjätte månad som infusion med 600 mg iv. Avstånd av minst fem månader mellan infusioner ska upprätthållas.

Administrering av ocrelizumab:

1. 30 – 60 min före infusion ges premedicinering med:

- Tabl Paracetamol 1g
- Tabl Cetirizin 10 mg
- Metylprednisolon 100 mg i.v. alt. Deltison 50-100 mg p.o.

Infusion 1 och 2 (300 mg ocrelizumab ges i 250 ml 0.9% NaCl): börja med en hastighet på 30 ml/tim och stegras med 30 ml/ tim varje 30 min till en max hastighet på 180 ml/tim.

Följande infusioner ges med 600 mg ocrelizumab som späds i 500ml 0.9% NaCl. Initialt 40 ml/tim, vilket ökas med 40 ml/tim var 30:e min till en max hastighet av 200 ml/tim. Upptrappning av infusionshastigheten styrs av eventuella infusionsrelaterade biverkningar. Blodtryck och puls kontrolleras före infusion och därefter vid behov. Infusionen ska ges under övervakning.

Bakgrund: Ocrelizumab är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot CD20 på B-lymfocyterna. Den binder till en epitop som delvis överlappar med bindningsstället för rituximab. Antikroppsbindning till CD20 orsakar celldöd genom lysering. Ocrelizumab anses ha en större antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC) relativt till komplementberoende cytotoxicitet (CDC) jämfört med rituximab (1). På grund av att ocrelizumab är en humaniserad antikropp är den mindre immunogen än rituximab (1).

Klinisk effekt: Det finns flera studier som har påvisat effekten av ocrelizumab vid **RRMS**. I en dubbelblind fas II-studie randomiserades 220 patienter (1:1:1:1) till antingen 600 mg (300 mg x 2), 2000 mg (1000 mg x 2) ocrelizumab dag 1 och 15, placebo eller interferon β -1a (30

µg 1x/vecka; ej dubbelblindat) under 24 veckor (2). Därefter erhöjll alla patienter ocrelizumab. Primära utfallsmått var antal laddande Gd+ T1-lesioner. Dosen 600 mg reducerade dessa med 89 % (95 % CI 68–97 %) och 2000 mg med 96 % (89–99 %) jämfört med placebo. Antalet skov vid vecka 24 var signifikant reducerat jämfört med placebo. Jämförelsen med interferon β-1a betraktades som explorativ pga avsaknaden av dubbelblindning i den armen.

I två fas III studier med likartad design (OPERA I (821 patienter) och OPERA II (835 patienter)) (3) som var dubbelblindade, dubbeldummy, randomiserade (1:1) erhöjll MS patienter med skovformad MS (**RRMS**) 600 mg ocrelizumab var 24:e vecka (OPERA I n=410; OPERA II=417) eller interferon β-1a 44 µg s.c. 3 gånger per vecka under 96 veckor.

Inklusionskriterier var: MS, ålder 18-55 år, EDSS mellan 0,0-5,5, minst två kliniska skov de senaste två åren eller ett skov det senaste året.

Primärt utfallsmått var årliga skovfrekvens.

Den årliga skovfrekvensen reducerades med 46% respektive 47 % i ocrelizumabarmen jämfört med interferon β-1a i OPERA I respektive II (årlig skovincidens i båda studier var för ocrelizumab 0.16 och för interferon β-1a 0.29).

Sekundära utfallsmått rankades innan analysen. Man avstannade med vidare analys av utfallsmåtten enligt rankningslistan så fort en analys inte var signifikant.

Sekundära utfallsmått: Den relativa risken för bekräftad kvarstående försämring efter 12 och 24 veckor i den poolade analysen av båda studierna minskade med 40% vid båda tidpunkterna (p<0.001 respektive p=0.003) jämfört med interferon β-1a.

Antalet laddande Gd+ T1-lesioner reducerades med 94 respektive 95% jämfört med interferon β-1a (p<0.001). Även antalet nytillkomna eller förstörade hyperintensiva T2-lesioner var också signifikant reducerad i ocrelizumabarmen jämförd med interferonarmen. Någon statistiskt säkerställd effekt på minskad hjärnvolymer under vecka 24-96 kunde inte visas.

För effekten av ocrelizumab hos patienter med **PPMS** finns det en fas III studie (ORATORIO) (4). ORATORIO är en dubbelblindad, randomiserad (2:1) fas III-studie. Patienter med PPMS erhöjll ocrelizumab (n = 488) eller placebo (n = 244) på likartat sätt som för RRMS förutom att varje dos på 600 mg var uppdelad i 2 doser 300 mg med 14 dagars mellanrum. Studien var event-driven, dvs behandlingen pågick under minst 120 veckor och tills det att 253 fall av 12 veckors konfirmerad försämring i EDSS hade uppkommit.

Inklusionskriterier: PPMS; ålder 18-55 år; EDSS 3,0-6,5, en pyramidal FS score på minst 2, mindre än 15 års sjukdomsduration för patienter med en EDSS högre än 5.0 vid screening eller mindre än 10 år för patienter med en EDSS score av 5 eller mindre, dokumenterat fynd av stegrat IgG index eller OCB i likvor.

Primära utfallsmått var: Andel av patienter med 12 veckors konfirmerad sjukdomsprogression i en tid-till-event analys.

32.9% av patienterna i aktiv behandlingsarm uppnådde primärt utfall jämfört med 39.3% på placebo, motsvarande 24% relativ riskreduktion (HR 0.76; 95% konfidensintervall 0.59-0.98; p=0,03).

Sekundära utfallsmått rankades innan analysen. Man analyserade utfallsmått enligt rankingslistan fram till resultatet inte var signifikant längre. 29.6% av patienterna med ocrelizumab och 35.7% med placebo hade 24 veckors konfirmerad sjukdomsprogression (25% relativ riskminskning; $p=0.04$) och i ocrelizumabarmen var försämringen av 25-fots gång mindre (38.9%) jämförd med placeboarmen (55.1%). Den nästkommande analysen, den fysiska komponenten av SF36, var inte längre signifikant, varför ytterligare utfall inte analyserades statistiskt.

Det bör noteras att patientkaraktäristika visar att studien innehöll, för en population med PPMS, relativt unga patienter (medelålder 44.7 respektive 44.4 år för aktiv respektive placebo-arm) och att 27.5 respektive 24.7% hade Gd+ T1 lesioner vid studiens start. CHMP har i sin bedömning angett att behandlingen har visad effekt för *tidig* PPMS. Det kan därför diskuteras om den visade kliniska effekten beror av en anti-inflammatorisk effekt på traditionella mått (t ex Gd+ T1 lesioner) eller om det finns en uppbromsande effekt även hos patienter som saknar sådana fynd. I studien redovisas ett antal utfall för patienter med och utan Gd+ T1 lesioner vid baseline (4), men studien saknar power för att analysera subgrupper. För det primära utfallsmåttet var hazard ratio (95 % CI) för patienter med lesioner 0,65 (konfidensintervall 0,40 - 1,06) och för patienter utan lesioner 0,84 (0,62 - 1,13). Som en jämförelse visade OLYMPUS studien med rituximab vid PPMS ($n=439$) och en medelålder på 51 år (5) en 21% minskning av den relativa risken för 12 veckors konfirmerad försämring ($p=0.14$), men en signifikant minskad relativ risk (HR 0.33; $p=0.009$) hos patienter ≤ 50 år och förekomst av Gd+ T1 laddande lesion på MR vid baseline. Direkta jämförelser mellan OLYMPUS och ORATORIO försvåras av att den statistiska analysen skiljde sig mellan studierna. I ORATORIO användes t ex imputering av saknade värden, vilket kan ha bidragit till att den statistiska signifikansen förbättrades i den studien.

Biverkningar: De vanligaste biverkningarna är infusionsrelaterade biverkningar under själva infusionen varför premedicineringen och justeringen av dropphastigheten är viktiga. Infektioner, ffa övre luftvägsinfektioner och oral herpes sågs i studierna. Dessutom har man i en poolad analys av samtliga kontrollerade prövningar för ocrelizumab observerat ett dubblerat antal nyupptäckta maligniteter (bröstcancer, pancreascancer, basalcancer, adenocarcinom i endometriet samt anaplastisk large-cell lymphoma med huvudsakligen T-celler och en fibrous histiocytom) i aktiv behandlingsarm jämfört kontrollarmarna. Tumörrisk är dock svårvärderad över kortare observationstider och det finns ingen övertygande säkerhetssignal för andra anti-CD20 terapier som används för autoimmun sjukdom (6).

PML vid behandling enbart med ocrelizumab har inte observerats, men har rapporterats för en patient som bytte till ocrelizumab från natalizumab, vilket belyser vikten av att beakta denna risk vid byte från natalizumab.

Upprepade behandlingar med ocrelizumab bör kunna leda till hypogammaglobulinemi samt en specifik form av neutropeni liknande som vid rituximabbehandling och bör monitoreras.

Kontraindikationer och försiktigheter: Behandling skall undvikas eller ges med försiktighet vid svår hjärtsjukdom pga de infusionsrelaterade reaktionerna. Behandling skall inte ges under akuta eller kroniska infektioner. De viktigaste kroniska infektionerna som skall uppmärksammas är tbc, hepatit B och C samt HIV. Serologisk screening för dessa infektioner

liksom VZV rekommenderas innan behandlingsstart. Vid annan pågående långvarig immunosuppressiv behandling bör ocrelizumab undvikas. Man bör vara medveten om att de immunologiska effekterna av mångårig kontinuerlig B-cells depletion är ofullständigt kända.

Graviditet och amning: Det finns inga data om ocrelizumab och graviditet och amning. Man kan utgå ifrån att ocrelizumab blir aktivt transporterat över placentan under andra och tredje trimestern. En direkt exponering bör kunna undvikas om man håller sig till regeln att avvakta med familjebildning 5 halveringstider (26 dagar x 5 = 130 dagar) efter senaste dos. Den eventuella effekten på foster av en indirekt exponering genom att mamman saknar B-celler är fortfarande ostuderad.

IgG utsöndras i bröstmjölken och därmed borde även ocrelizumab återfinnas i bröstmjölken även om tillförlitliga data ännu saknas. Amning vid behandling med ocrelizumab ska därför undvikas.

Interaktioner: Ocrelizumab har farmakodynamisk interaktioner med andra läkemedel som påverkar immunsystemet som andra monoklonala antikroppar och vacciner. Levande vaccin skall inte ges under ocrelizumab behandling och annan vaccination skall göras ca 6 veckor innan nästa infusion.

Monitorering (vgs checklista):

Nivåer av B-lymfocyter (CD19/CD20) skall mätas initialt innan första och andra infusion och därefter årligen samt vid eventuell behandlingssvikt. Vanligtvis är B-celler inte detekterbara eller <2%. Vid förhöjda B-cells nivåer kontrolleras förekomst av ADA kontrolleras. Vid sjukdomsaktivitet med eller utan förhöjning av B-cells nivåer skall höjning av doseringen övervägas.

Hypogammaglobulinemi (s-IgG < 6 g/L) kan uppträda vid långvarig B-cells-depletion. IgG nivåer skall mätas inför varje infusion. Om hypogammaglobulinemi utvecklats kan IgG-värdena återgå till normala nivåer om ocrelizumab sätts ut men det kan ta lång tid. Vid värden under 4 g/L beskrivs en ökad risk för infektioner och man bör överväga att glesa ut doseringsintervallet. Vid hypogammaglobulinemi med upprepade bakteriella infektioner (sinuiter, bronkiter, pneumonier) kan ocrelizumab sättas ut alternativt substitution med immunglobuliner ges.

Blodstatus skall mätas inför varje infusion detta för att utesluta "late onset neutropenia" (LON). LON har beskrivits vid behandlingen av rituximab (7) och är definierat som neutrofiler < $1,5 \times 10^9/L$ där annan orsak är utesluten. Tillståndet är ofta reversibelt vid utsättning men kan i vissa fall kräva behandling med G-CSF. Det finns en korrelation mellan långvarig och komplett B-cells depletering och utvecklande av LON. Vanligtvis innebär uppträdandet av LON att man sätter ut det utlösande läkemedel tills neutrofilerna återhämtat sig.

Washout vid byte till ocrelizumab: Ingen washout tillämpas inför byte till ocrelizumab utom för terilunomid och fingolimod. Vid tidigare behandling med teriflunomide bör forcerad eliminering föregå behandlingsstart med ocrelizumab. Vid tidigare behandling med fingolimod kan en wash-out period på 1-2 månader övervägas då fingolimod ger en potentiell ökad risk för att autoreaktiva lymfocyter kan undgå cytolysen av ocrelizumabbehandlingen. Vid tidigare alemtuzumab eller cladribin behandling skall

normaliserad lymfocytnivån föreligga innan ocrelizumab behandling påbörjas. Vid byte från natalizumab är det viktigt att MR kontroll görs inför insättningen av ocrelizumab för att utesluta PML. Risken för PML vid JCV+ och tidigare behandling med natalizumab är ökad. Förnyad MR kontroll rekommenderas därför 3 månader efter byte från natalizumab

Washout vid byte från ocrelizumab: Om behandlingsbyte från ocrelizumab sker pga behandlingssvikt tillämpas ingen washout. Om det rör sig om ett planerat behandlingsbyte till annat preparat utan behandlingssvikt sätts den nya behandlingen lämpligen in sex månader efter senaste ocrelizumab-dosen.

Referenser:

1. Emery P, Rigby W, Tak PP, Dörner T, Olech E, Martin C, et al. Safety with Ocrelizumab in Rheumatoid Arthritis: Results from the Ocrelizumab Phase III Program. Schooling CM, editor. PLoS One. 2014 Feb 3;9(2):e87379.
2. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011 Nov 19;378(9805):1779–87.
3. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
4. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
5. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. 2009 Oct;66(4):460–71.
6. Wadström H, Frisell T, Askling J, Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. JAMA Intern Med. 2017;177(11):1605–12.
7. Late-onset neutropenia during long-term rituximab therapy in neuromyelitis optica. Mult Scler Relat Disord. 2014 Mar 1;3(2):269–72.