

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DITE DE COHORTE

## PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

### Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Décembre 2017 – version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p><b>ATU</b></p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél.: 33 (0)1 55 87 39 37 Fax : 33 (0)1 55 87 33 32 E-mail : <a href="mailto:atuneurho@ansm.sante.fr">atuneurho@ansm.sante.fr</a></p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p><b>ROCHE SAS</b></p> <p>30 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex</p> <p>Coordonnées de la cellule ATU ocrelizumab : Société Euraxi Pharma Tél. : 0 800 101 045 Fax : 01 46 52 53 78 E-mail : <a href="mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr">atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr</a></p>
---	--

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3	Information des patients	4
<b>2</b>	<b>MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS</b>	<b>4</b>
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt du traitement	8
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	8
2.3	Rôle de Roche SAS	9
<b>3</b>	<b>PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>9</b>
3.1	Rôle des professionnels de santé	9
3.1.1	Qui déclare ?	9
3.1.2	Que déclarer ?	10
3.1.3	Quand déclarer ?	10
3.1.4	Comment déclarer ?	10
3.1.5	A qui déclarer ?	10
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	10
3.3	Rôle de Roche SAS	11
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Roche SAS a connaissance	11
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	11
3.4	Rôle de l'ANSM	11
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	12
<b>4</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>13</b>
	<b>Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte</b>	<b>14</b>
	<b>Annexe B : Notes d'information</b>	<b>31</b>
	Annexe B1 : Note d'information destinée au patient	32
	Annexe B2 : Note d'information pour le recueil de données concernant la grossesse de la partenaire d'un patient bénéficiant d'un traitement dans le cadre d'une ATU	49
	<b>Annexe C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations</b>	<b>51</b>
	<b>Annexe D : Fiches de suivi médical</b>	<b>53</b>
	Annexe D1 : Fiche de demande d'accès au traitement	55
	Annexe D2 : Fiche d'initiation du traitement	63
	Annexe D3 : Fiches de visites de suivi	66
	Annexe D4 : Fiche de déclaration d'événement indésirable	75
	Annexe D5 : Fiche de signalement de grossesse	78
	Annexe D6 : Fiche d'arrêt du traitement	83
	<b>Annexe E : Echelles d'évaluation clinique</b>	<b>89</b>
	Annexe E1 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) - Kurtzke	90
	Annexe E2 : Echelle EGS/DSS (EDMUS Grading Scale)	92

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 07/12/2017 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Roche SAS pour ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication : « traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire » (voire la rubrique « [2. Modalités pratiques de prescription, de délivrance du médicament et de suivi des patients](#) » du PUT pour plus de détails). »

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée pour ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion le 26 avril 2016 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency, EMA*) dans les deux indications SEP-RR et SEP-PP.

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'AMM lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

### 1.2.2 Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion, ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), établi par l'ANSM en concertation avec Roche SAS. Le protocole permet :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement par ocrelizumab dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par Roche SAS et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Roche SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU incluant la description de l'ensemble des données recueillies et notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;

- les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les événements indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par Roche SAS aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

2. l'information pertinente sur l'utilisation d'ocrelizumab afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU.

3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation d'ocrelizumab ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Roche SAS via la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) - rubrique ATU).

### 1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement par ocrelizumab, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des événements indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf. Annexe B1) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

## 2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

#### *Indication :*

Ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire :

- Age : 18 à 55 ans inclus,
- Score EDSS entre 3,0 et 6,5,
- Ancienneté de la maladie depuis les premiers symptômes de sclérose en plaques inférieure à 10 ans pour les patients ayant un score EDSS  $\leq$  5,0,
- Ancienneté de la maladie depuis les premiers symptômes de sclérose en plaques inférieure à 15 ans pour les patients ayant un score EDSS  $>$  5,0.
- Des données IRM doivent confirmer l'activité inflammatoire chez les patients devant bénéficier du traitement par ocrelizumab (c'est-à-dire lésions en T1 rehaussées par le Gadolinium et/ou lésions en T2 actives [nouvelles ou élargies]).

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (cf. Annexe A).

Dans le cadre de cette ATU, ocrelizumab est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en neurologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

## 2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

### 2.1.1 Formalités avant tout traitement

➤ Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par ocrelizumab pour un patient donné, il doit : prendre connaissance du PUT (disponible sur le site internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique ATUc en cours ou sur demande à la cellule ATU ocrelizumab -Société Euraxi Pharma).

- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- compléter la « *fiche de demande d'accès au traitement* » (cf. Annexe D1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma:

**Cellule ATU ocrelizumab - Société Euraxi Pharma**

**Tél. : 0 800 101 045**

**Fax : 01 46 52 53 78**

**E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)**

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, Roche SAS envoie au prescripteur et au pharmacien, via la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma, un accord d'accès au traitement pour chaque patient avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons pour lesquelles l'inclusion du patient dans l'ATU de cohorte est impossible (non-respect des critères de l'ATU).

## 2.1.2 Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit:

Visites ►	Demande d'accès au traitement	Initiation du traitement	Jour 15	Semaine 24	Semaine 48	Semaine 72	Semaine 96	Arrêt du traitement
<b>Evaluations ▼</b>								
Historique de la SEP-PP	X							
Vérification de l'absence de contre-indications	X		X	X	X	X	X	
Evaluation paraclinique	X							
Historique des épisodes neurologiques	X			X	X	X	X	X
Examen clinique <sup>1</sup>	X			X	X	X	X	X
Historique du handicap irréversible <sup>2</sup>	X			X	X	X	X	X
IRM <sup>3</sup>	X			X	X	X	X	X
Traitements de fond antérieurs ou en cours pour la SEP-PP	X							
Traitement concomitant avec la fampridine	X			X	X	X	X	X
Bilan hépatique <sup>4</sup>	X							
Bilan biologique <sup>5</sup>	X		X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>
Perfusions d'ocrelizumab		X (300 mg)	X (300 mg)	X (600 mg)	X (600 mg)	X (600 mg)	X (600 mg)	X <sup>6</sup>
Prémédication à la perfusion d'ocrelizumab		X	X	X	X	X	X	
Tolérance		X	X	X	X	X	X	X

<sup>1</sup> EDSS [(*Expanded Disability Status Scale*) – Kurtzke] et EGS/DSS (échelle EDMUS)

<sup>2</sup> DSS Kurtzke (*Disability Status Scale*)

<sup>3</sup> Dernière IRM disponible (cérébrale et médullaire) avant la demande d'accès au traitement et toute nouvelle IRM disponible lors de chaque visite de suivi

<sup>4</sup> HBsAg, HBcAb, et ADN du VHB (PCR) lors de la demande d'accès au traitement

<sup>5</sup> Leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, hémoglobine, plaquettes, VS, immunoglobulines (IgG et IgM) et CRP lors de la demande d'accès au traitement

<sup>6</sup> Date de la dernière perfusion et raison de l'arrêt du traitement

<sup>7</sup> Comprenant au minimum une NFS

### 2.1.2.1 Visite J1 de début de traitement

Après avoir obtenu de Roche SAS l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible à la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- vérifie les mises en garde et précautions d'emploi (cf. annexe A),
- confirme l'absence de contre-indication au traitement par ocrelizumab depuis la demande d'accès au traitement approuvée par Roche SAS ;
- vérifie que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes,
- s'assure que les femmes en âge de procréer utilisent une méthode de contraception efficace, au cours du traitement par ocrelizumab et durant les 12 mois suivant son arrêt,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de notification par le patient d'événements indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B1) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance désignée), ses effets indésirables, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit cette procédure d'information dans le dossier du patient,
- établit une ordonnance pour ocrelizumab,
- informe le médecin traitant du patient,
- remplit la « *fiche d'initiation du traitement* » (cf. Annexe D2) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma:

**Cellule ATU ocrelizumab - Société Euraxi Pharma**

**Tél. : 0 800 101 045**

**Fax : 01 46 52 53 78**

**E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)**

### 2.1.2.2 Visites de suivi

Les visites de suivi sont prévues comme indiqué ci-après, lors de chaque perfusion d'ocrelizumab :

- 2 semaines après l'initiation du traitement [au Jour 15 (J15)]
- puis tous les 6 mois [aux semaines 24 (S24), 48 (S48), 72 (S72) et 96 (S96)].

Au cours de chacune des visites de suivi, le médecin prescripteur :

- vérifie les mises en garde et précautions d'emploi (cf. annexe A),
- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- recherche la survenue d'événements indésirables et remplit une « *fiche de déclaration d'événement indésirable* » (cf. Annexe D4) le cas échéant,
- remplit la « *fiche de signalement de grossesse* » (cf. Annexe D5) le cas échéant,
- en cas de survenue d'une grossesse chez la partenaire d'un patient bénéficiant d'un traitement dans le cadre de l'ATU et préalablement au recueil de données relatives à la grossesse, une note d'information destinée à la partenaire du patient (cf. Annexe B2) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension,
- établit une ordonnance d'ocrelizumab,
- remplit la « *fiche de visite de suivi* » correspondante (cf. Annexe D3),
- remplit la « *fiche d'arrêt du traitement* » (cf. Annexe D6) le cas échéant.

Chaque fiche de visite de suivi est envoyée systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma, par fax ou e-mail :

**Cellule ATU ocrelizumab - Société Euraxi Pharma**

**Tél. : 0 800 101 045**

**Fax : 01 46 52 53 78**

**E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)**

Le cas échéant, la « *fiche de déclaration d'événement indésirable* » ou la « *fiche de signalement de grossesse* » est transmise sans délai à :

**Roche SAS - Département de Pharmacovigilance**  
Tél: 01 47 61 47 00  
Fax: 01 47 61 77 77  
E-mail: [neuilly.pharmacovigilance@roche.com](mailto:neuilly.pharmacovigilance@roche.com)

### 2.1.3 Arrêt du traitement

En cas d'arrêt du traitement par ocrelizumab, celui-ci devra être signalé à l'aide de la « *fiche d'arrêt du traitement* » (cf. Annexe D6). La raison de l'arrêt devra y être précisée.

Cette fiche doit être envoyée immédiatement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé qui la transmettra alors à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma par fax ou e-mail à :

**Cellule ATU ocrelizumab - Société Euraxi Pharma**  
Tél. : 0 800 101 045  
Fax : 01 46 52 53 78  
E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)

Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un événement indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante (cf. Annexe D4/D5) doit être également complétée et envoyée dans les 24 heures à :

**Roche SAS - Département de Pharmacovigilance**  
Tél: 01 47 61 47 00  
Fax: 01 47 61 77 77  
E-mail: [neuilly.pharmacovigilance@roche.com](mailto:neuilly.pharmacovigilance@roche.com)

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Le pharmacien de l'établissement de santé envoie la « *fiche de demande d'accès au traitement* » ainsi que les fiches de suivi complétées par le médecin prescripteur lors de chaque visite du patient à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma par fax ou e-mail :

**Cellule ATU ocrelizumab - Société Euraxi Pharma**  
Tél. : 0 800 101 045  
Fax : 01 46 52 53 78  
E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)

Après avoir reçu de la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma l'avis favorable de début de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien de l'établissement de santé peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien de l'établissement de santé envoie les commandes de traitement pour les patients inclus dans l'ATU de cohorte par fax ou email à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma.

**Cellule ATU ocrelizumab - Société Euraxi Pharma**  
Tél. : 0 800 101 045  
Fax : 01 46 52 53 78  
E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)

Les commandes de traitement sont honorées par Roche SAS, selon les conditions suivantes :

- 1- Concernant la première commande pour tout nouveau patient, elle est honorée après réception des documents suivants :
  - a- Le bon de commande
  - b- La copie de la « *fiche de demande d'accès au traitement* » (cf. Annexe D1) dûment complétée, avec l'approbation de Roche SAS



- 2- Concernant les commandes suivantes, elles sont honorées après réception des bons de commande stipulant le numéro qui aura été attribué au patient dans le cadre de l'ATU.

Le pharmacien assure la délivrance d'ocrelizumab, tel que prescrit par le médecin.

Les fiches de déclaration d'événement indésirable du PUT doivent lui permettre de déclarer à Roche SAS tout événement indésirable qui lui serait rapporté.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

## 2.3 Rôle de Roche SAS

Roche SAS a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), déclaration n° 1841450, se conformer à l'autorisation unique (AU041) pour la mise en œuvre de traitements automatisés de données à caractère personnel dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Le patient peut accepter ou refuser le traitement par un médicament prescrit dans le cadre de l'ATU après avoir été informé des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels. S'il accepte, des données le concernant sont obligatoirement collectées, il peut exercer son droit d'accès à ses données et de rectification de ses données auprès du médecin prescripteur.

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer leurs droits d'accès et de rectification des données recueillies, auprès du Correspondant Informatique et Libertés de Roche SAS, 30 Cours de l'île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt Cedex (tél. du standard +33 (0)1 47 61 40 00 – e-mail : [france.cil@roche.com](mailto:france.cil@roche.com)).

Roche SAS, via la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma:

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés, ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place,
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par ocrelizumab dans le cadre de l'ATU de cohorte,
- vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment concernant le respect des indications et contre-indications du traitement),
- adresse, par fax ou e-mail, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable signé d'accès au traitement, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres de son nom et les deux premières lettres de son prénom, sa date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus d'accès au traitement, cette information doit être également adressée au médecin et au pharmacien,
- honore, dès réception, les commandes provenant du pharmacien hospitalier pour les patients inclus dans l'ATU de cohorte,
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les données de pharmacovigilance,
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV d'Angers chargé du suivi national pour cette ATU,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet tous les 6 mois un rapport de synthèse à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP, pour information.

## 3 PHARMACOVIGILANCE

### 3.1 Rôle des professionnels de santé

#### 3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant connaissance d'un événement indésirable sous traitement dans le cadre de l'ATU, doit le notifier immédiatement.

Tout autre professionnel de santé peut également suivre cette procédure de notification.

### 3.1.2 Que déclarer ?

- tous les événements indésirables, graves et non graves,
- toutes les situations particulières : cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse incluant les erreurs de prescription, et d'exposition professionnelle avec ou sans événement indésirable associé,
- une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est à notifier également,
- toute grossesse chez une patiente en cours de traitement par ocrelizumab ou dans les 12 mois suivant la dernière administration doit être signalée,
- toute grossesse chez la partenaire d'un patient recevant ocrelizumab doit être notifiée de la même manière (grossesse survenue durant la période de traitement ou dans les 12 mois suivant la dernière administration).

### 3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les événements indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

### 3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la « *fiche de déclaration d'événement indésirable* » (cf. Annexe D4).

En cas d'arrêt de traitement, la « *fiche d'arrêt du traitement* » (cf. Annexe D6) doit être également complétée

En cas de grossesse, la « *fiche de signalement de grossesse* » (cf. Annexe D5) doit être également complétée.

### 3.1.5 A qui déclarer ?

Les déclarations doivent être faxées immédiatement à :

<p><b>Roche SAS - Département de Pharmacovigilance</b> <b>Tél: 01 47 61 47 00</b> <b>Fax: 01 47 61 77 77</b> <b>E-mail: <a href="mailto:neully.pharmacovigilance@roche.com">neully.pharmacovigilance@roche.com</a></b></p>
--

## 3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les événements indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosage.

### Comment déclarer ?

Le plus tôt possible après la survenue du ou des événements indésirables, le patient doit :

- le/les déclarer sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou compléter le formulaire<sup>1</sup> de déclaration d'événement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé (cf. Annexe B1) à transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement<sup>1</sup> (cf. Annexe B1).

<sup>1</sup> Ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : <http://www.ansm.sante.fr>

### 3.3 Rôle de Roche SAS

Roche SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

#### 3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Roche SAS a connaissance

Roche SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été portés à sa connaissance, soit :

- tout effet indésirable suspecté d'être grave qui a eu lieu en France et dont le laboratoire a eu directement connaissance, dans les 15 jours suivant la réception de l'information,
- tout effet indésirable suspecté d'être grave qui a eu lieu dans un pays hors Union Européenne et dont le laboratoire a eu directement connaissance, dans les 15 jours suivant la réception de l'information,
- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne, Roche SAS doit s'assurer qu'ils sont disponibles dans EudraVigilance (selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue).

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV en charge du suivi national sont définies par le CRPV et fournies à Roche SAS.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'événements indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque d'ocrelizumab et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs d'ocrelizumab octroyé dans le cadre de l'ATU (médecins, pharmaciens, patients), Roche SAS contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

#### 3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Roche SAS établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'ocrelizumab, les informations relatives à son efficacité et à sa tolérance qui comprend l'ensemble des événements indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de ce médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Roche SAS tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par e-mail ([atu@ansm.sante.fr](mailto:atu@ansm.sante.fr)) ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Roche SAS transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins hospitaliers, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

### 3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Roche SAS ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage d'ocrelizumab,
- informe Roche SAS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Roche SAS avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

### **3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national**

Le CRPV d'Angers est désigné responsable du suivi national des réactions indésirables rapportées avec ocrelizumab.

Il est destinataire (via Roche SAS) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents. Il peut demander à Roche SAS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à son évaluation.

## 4 ANNEXES

**Annexe A** : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte

**Annexe B** : Notes d'information

B1 : Note d'information destinée au patient

B2 : Note d'information pour le recueil de données concernant la grossesse de la partenaire d'un patient bénéficiant d'un traitement dans le cadre d'une ATU

**Annexe C** : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

**Annexes D** : Fiches de suivi médical

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche d'initiation du traitement

D3 : Fiches de suivi

D4 : Fiche de déclaration d'événement indésirable

D5 : Fiche de signalement de grossesse

D6 : Fiche d'arrêt du traitement

**Annexes E** : Echelles d'évaluation clinique (EDSS et EGS/DSS) :

E1 : EDSS (*Expanded Disability Status Scale* - Kurtzke)

E2 : Echelle EDMUS (EGS/DSS)

# Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 300 mg d'ocrelizumab dans 10 mL à une concentration de 30 mg/mL. La concentration finale du produit après dilution est d'environ 1,2 mg/mL.

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant anti-CD20, produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à marron pâle.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire (voir rubrique 5.1).

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par ocrelizumab doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions liées à la perfusion (RAP) graves.

#### **Prémédication pour les réactions liées à la perfusion**

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées avant chaque perfusion d'ocrelizumab afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (voir « Réactions liées à la perfusion » en rubrique 4.4 pour les mesures additionnelles permettant de réduire les RAP) :

- 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse (ou un équivalent) environ 30 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab ;
- antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab ;

De plus, une prémédication par un antipyrétique (par exemple paracétamol) peut également être envisagée environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab.

#### **Posologie**

##### *Dose initiale*

La dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions intraveineuses séparées ; une première perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg (Tableau 1).

##### *Doses suivantes*

Les doses suivantes d'ocrelizumab sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois (Tableau 1). La première des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la

première perfusion de la dose initiale. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab.

### **Ajustements de la perfusion en cas de RAP**

En cas de RAP au cours d'une perfusion, voir les ajustements ci-dessous. Des informations supplémentaires sur les RAP sont données à la rubrique 4.4.

#### *RAP engageant le pronostic vital*

En cas de signes d'une RAP engageant le pronostic vital ou d'une RAP invalidante au cours d'une perfusion, telle qu'une réaction d'hypersensibilité aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. Ocrelizumab doit être définitivement arrêté chez ces patients (voir rubrique 4.3).

#### *RAP sévères*

Si un patient présente une RAP sévère (telle que dyspnée) ou un ensemble de symptômes comprenant bouffées vasomotrices, fièvre et douleur pharyngée, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. La perfusion ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes. La vitesse de perfusion initiale à la reprise du traitement doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion au moment de l'apparition de la réaction. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

#### *RAP légères à modérées*

Si un patient présente une RAP légère à modérée (par exemple céphalées), la vitesse de perfusion doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion lors de l'apparition de l'événement. Cette vitesse de perfusion réduite doit être maintenue pendant au moins 30 minutes. Si elle est tolérée, la vitesse de perfusion peut alors être augmentée conformément à la vitesse de perfusion initiale du patient. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

### **Modifications de la dose au cours du traitement**

Les exemples ci-dessus d'interruption et de ralentissement de perfusion (pour les RAP légères à modérées et les RAP sévères) conduisent à un changement de la vitesse de perfusion et à une augmentation de la durée totale de perfusion, mais la dose totale n'est pas modifiée. Aucune réduction de dose d'ocrelizumab n'est recommandée.

### **Doses retardées ou oubliées**

Si une perfusion d'ocrelizumab est oubliée, elle doit être administrée dès que possible ; ne pas attendre la dose planifiée suivante. L'intervalle de traitement de 6 mois (avec un minimum de 5 mois) doit être maintenu entre les doses d'ocrelizumab (voir Tableau 1).

### **Populations particulières**

#### *Adultes de plus de 55 ans et sujets âgés*

Sur la base des données limitées disponibles (voir rubriques 5.1 et 5.2), aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 55 ans. Les patients ayant participé aux études cliniques continuent de recevoir 600 mg d'ocrelizumab tous les six mois après 55 ans.

#### *Insuffisance rénale*

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui est éliminé par catabolisme (c'est-à-dire par dégradation en peptides et en acides aminés) ; une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab n'ont pas été formellement étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques. Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui est éliminé par catabolisme (plutôt que par métabolisme hépatique) ; une modification de la dose ne devrait donc pas être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ocrelizumab chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Après dilution, ocrelizumab est administré par perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit. Les perfusions d'ocrelizumab ne doivent pas être administrées en injection rapide ou en bolus.

**Tableau 1 : Dose et schéma d'administration d'ocrelizumab**

		Quantité d'ocrelizumab à administrer	Instructions relatives à la perfusion
<b>Dose initiale (600 mg)</b> répartie en 2 perfusions	Perfusion 1	300 mg dans 250 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Débuter la perfusion à une vitesse de 30 mL/heure pendant 30 minutes</li><li>• La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 30 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 180 mL/heure</li><li>• Chaque perfusion doit être administrée sur environ 2,5 heures</li></ul>
	Perfusion 2 (2 semaines plus tard)	300 mg dans 250 mL	
<b>Doses suivantes (600 mg)</b> une fois tous les 6 mois	Perfusion unique	600 mg dans 500 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Débuter la perfusion à une vitesse de 40 mL/heure pendant 30 minutes</li><li>• La vitesse de perfusion peut être augmentée par paliers de 40 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 200 mL/heure</li><li>• Chaque perfusion doit être administrée sur environ 3,5 heures</li></ul>

Les solutions d'ocrelizumab pour perfusion intraveineuse sont préparées par dilution du médicament dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium à 0,9 %, jusqu'à une concentration finale d'environ 1,2 mg/mL. Pour des instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion (voir rubrique 4.4).

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Infection active en cours (voir rubrique 4.4)
- Patients présentant un déficit immunitaire sévère (voir rubrique 4.4)
- Affections malignes évolutives connues (voir rubrique 4.4)

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Réactions liées à la perfusion (RAP)**

Ocrelizumab est associé à des RAP, qui peuvent être dues à la libération de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques.



Les symptômes de RAP peuvent survenir lors de n'importe quelle perfusion, mais ils ont été plus fréquemment rapportés au cours de la première perfusion. Les RAP peuvent survenir dans les 24 heures suivant la perfusion. Ces réactions peuvent correspondre à un prurit, un rash, une urticaire, un érythème, une irritation de la gorge, une douleur oro-pharyngée, une dyspnée, un œdème pharyngé ou laryngé, des bouffées vasomotrices, une hypotension, de la fièvre, une fatigue, des céphalées, des étourdissements, des nausées et une tachycardie (voir rubrique 4.8).

Avant la perfusion :

- Gestion des réactions sévères : des ressources appropriées doivent être disponibles pour la prise en charge des réactions sévères telles que des RAP graves, des réactions d'hypersensibilité et/ou des réactions anaphylactiques.
- Hypotension : l'hypotension en tant que symptôme de RAP peut survenir au cours des perfusions d'ocrelizumab. Par conséquent, une interruption des traitements antihypertenseurs doit être envisagée 12 heures avant et pendant chaque perfusion d'ocrelizumab. Les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (classe III & IV de la classification New York Heart Association) n'ont pas été étudiés.
- Prémédication : les patients doivent recevoir une prémédication afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP (voir rubrique 4.2).

Pendant la perfusion :

- Les mesures ci-dessous doivent être prises en cas de symptômes pulmonaires sévères, tels que bronchospasme ou exacerbation de l'asthme :
  - la perfusion doit être immédiatement et définitivement arrêtée
  - un traitement symptomatique doit être administré
  - le patient doit être surveillé jusqu'à la résolution des symptômes pulmonaires car l'amélioration initiale des symptômes cliniques peut être suivie d'une détérioration
- L'hypersensibilité peut être difficile à distinguer d'une RAP sur le plan symptomatique. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité au cours de la perfusion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et de façon définitive (voir ci-dessous « Réactions d'hypersensibilité »).

Après la perfusion :

- Les patients traités par ocrelizumab doivent rester en observation pendant au moins une heure après la fin de la perfusion afin de détecter tout symptôme de RAP.
- Les médecins doivent prévenir leurs patients que des RAP peuvent survenir dans les 24 heures suivant la perfusion.

Pour les recommandations posologiques chez les patients qui présentent des symptômes de RAP, voir rubrique 4.2.

### **Réactions d'hypersensibilité**

Une réaction d'hypersensibilité peut également se produire (réaction allergique aiguë au médicament). Les réactions d'hypersensibilité aiguës de type 1 (médiées par les IgE) peuvent ne pas pouvoir être distinguées cliniquement des RAP.

Une réaction d'hypersensibilité peut survenir lors de n'importe quelle perfusion, même si elle ne se produit généralement pas pendant la première perfusion. Lors des perfusions suivantes, des symptômes plus sévères que ceux observés précédemment ou l'apparition de nouveaux symptômes sévères doivent rapidement faire envisager une réaction d'hypersensibilité potentielle. Les patients avec une hypersensibilité à ocrelizumab connue et médiée par les IgE ne doivent pas être traités (voir rubrique 4.3).

### **Infection**

L'administration d'ocrelizumab doit être reportée chez les patients présentant une infection active jusqu'à la résolution de l'infection.

Avant traitement, il est recommandé de vérifier le statut immunitaire du patient car les patients présentant un déficit immunitaire sévère (par exemple une lymphopénie, une neutropénie, une hypogammaglobulinémie) ne doivent pas être traités (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Globalement, la proportion de patients ayant présenté une infection grave était similaire à celle des comparateurs (voir rubrique 4.8). La fréquence des infections de grade 4 (engageant le pronostic vital) et de grade 5 (fatales) était faible dans tous les groupes de traitement, mais dans la SEP-PP elle était plus élevée avec ocrelizumab en comparaison au placebo pour les infections engageant le pronostic vital (1,6 % vs 0,4 %) et les infections fatales (0,6 % vs 0 %). Toutes les infections engageant le pronostic vital ont été résolues sans arrêter le traitement par ocrelizumab.

Dans la SEP-PP, les patients ayant des troubles de déglutition ont un risque plus élevé de pneumonie d'inhalation. Un traitement par ocrelizumab peut augmenter davantage le risque de pneumonie sévère chez ces patients. Les médecins doivent prendre rapidement toutes les mesures pour les patients présentant une pneumonie.

#### *Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*

Un risque de LEMP ne peut pas être exclu car des infections par le virus de John Cunningham (JC) débouchant sur une LEMP ont été observées chez des patients traités par des anticorps anti-CD20 et d'autres traitements de la SEP, et présentant des facteurs de risque (par exemple population de patients, polymédication avec immunosuppresseurs).

Les médecins doivent être vigilants afin de détecter les signes et symptômes précoces de LEMP, qui peuvent inclure toute nouvelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques, car ils peuvent être similaires à ceux de la SEP.

En cas de suspicion d'une LEMP, le traitement par ocrelizumab doit être interrompu. Une évaluation, incluant une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), de préférence avec produit de contraste (comparée à l'IRM d'avant traitement), un test de confirmation recherchant l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) du virus John Cunningham (JC) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et des évaluations neurologiques répétées doivent être envisagés. En cas de confirmation d'une LEMP, le traitement doit être définitivement arrêté.

#### *Réactivation de l'hépatite B*

Une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), débouchant dans certains cas sur une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et le décès, a été rapportée chez des patients traités par d'autres anticorps anti-CD20.

Un dépistage du VHB doit être effectué chez tous les patients avant l'instauration du traitement par ocrelizumab conformément aux recommandations locales. Les patients avec un VHB actif (c'est-à-dire une infection active confirmée par des résultats positifs aux tests recherchant l'Ag HBs et l'anticorps anti-HB) ne doivent pas être traités par ocrelizumab. Les patients avec une sérologie positive (c'est-à-dire négatifs pour l'Ag HBs et positifs pour l'anticorps anti-HBc (Ac HBc +), porteurs du VHB (positifs pour l'antigène de surface, Ag HBs +)) doivent consulter un médecin spécialisé en hépatologie avant le début du traitement et ils doivent être surveillés et pris en charge selon les recommandations médicales locales afin de prévenir une réactivation de l'hépatite B.

### **Cancers**

Un nombre plus élevé de cancers (dont des cancers du sein) a été observé dans les études cliniques chez des patients traités par ocrelizumab en comparaison aux groupes contrôles. Cependant, l'incidence était dans la limite attendue pour une population SEP.

Le bénéfice risque doit être considéré individuellement chez les patients qui ont des facteurs de risque de cancers et chez les patients sous surveillance étroite pour détecter une éventuelle récurrence d'un cancer. Les patients avec un cancer évolutif connu ne doivent pas être traités par ocrelizumab (voir rubrique 4.3). Les patientes doivent subir des examens standards de dépistage du cancer du sein conformément aux recommandations locales. Voir rubrique 4.2 concernant les populations qui n'ont pas été étudiées.

Pendant la période contrôlée des études cliniques, l'incidence des cancers cutanés non mélanome était faible et il n'y avait pas de différence entre les groupes de traitement. Une incidence plus élevée a été observée entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> année de traitement en raison de la survenue de carcinomes basocellulaires, ce qui n'a pas été observé les années suivantes. L'incidence reste dans la limite attendue pour une population SEP.

### **Traitement des patients présentant un déficit immunitaire sévère**

Les patients présentant un déficit immunitaire sévère ne doivent pas être traités avant résolution du déficit immunitaire (voir rubrique 4.3).

Dans d'autres maladies auto-immunes, l'utilisation concomitante d'ocrelizumab et de médicaments immunosuppresseurs (par exemple corticoïdes au long cours, médicaments de fond antirhumatismaux [disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs] non biologiques et biologiques, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, azathioprine) a entraîné une augmentation des infections graves, y compris des infections opportunistes. Ces infections comprenaient, mais sans s'y limiter : pneumonie atypique et pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie varicelleuse, tuberculose, histoplasmosse. Dans de rares cas, certaines de ces infections ont été fatales. Une analyse exploratoire a mis en évidence les facteurs de

risque d'infections graves suivants : utilisation de doses d'ocrelizumab plus fortes que les doses recommandées dans la SEP, présence d'autres comorbidités, utilisation au long cours d'immunosuppresseurs/corticoïdes.

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps qu'ocrelizumab, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées. Les connaissances sur le lien entre l'utilisation concomitante de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées et l'augmentation du risque d'infection en pratique clinique sont limitées. Dans les études pivots d'ocrelizumab dans la SEP, l'administration de corticoïdes pour le traitement des poussées n'était pas associée à une augmentation du risque d'infection grave.

Lors de l'instauration d'ocrelizumab après un traitement immunosuppresseur ou l'instauration d'un traitement immunosuppresseur après ocrelizumab, le potentiel chevauchement des effets pharmacodynamiques doit être pris en considération (voir rubrique 5.1 Effets pharmacodynamiques). Il convient de faire preuve de prudence lors de la prescription d'ocrelizumab en prenant en considération la pharmacodynamie des autres traitements de fond de la SEP.

### **Vaccins**

La sécurité d'une immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués après un traitement par ocrelizumab n'a pas été étudiée et la vaccination par des vaccins vivants atténués ou vivants n'est pas recommandée au cours du traitement et jusqu'à la repopulation en lymphocytes B (dans les études cliniques, le délai médian de repopulation en lymphocytes B a été de 72 semaines). Voir rubrique 5.1.

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de la vaccination chez les patients traités par ocrelizumab. Les médecins doivent vérifier le statut vaccinal des patients pour lesquels un traitement par ocrelizumab est envisagé. Si un vaccin est requis pour un patient, il devra être réalisé au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement par ocrelizumab.

Voir rubrique 4.5 pour plus d'informations sur les vaccinations.

#### *Exposition in utero à ocrelizumab et vaccination des enfants par des vaccins vivants ou vivants atténués*

En raison de la déplétion potentielle en lymphocytes B chez les enfants dont la mère a été exposée à ocrelizumab durant la grossesse, une surveillance de leurs lymphocytes B doit être mise en place et leurs vaccinations par des vaccins vivants ou vivants atténués doivent être reportées jusqu'à ce que le taux de lymphocytes B soit revenu à la normale. La sécurité et le délai de vaccination doivent être discutés avec le médecin de l'enfant (voir rubrique 4.6).

### **Sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement "sans sodium".

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée, car aucune interaction médicamenteuse n'est attendue par l'intermédiaire des enzymes du cytochrome P450, d'autres enzymes métabolisantes ou transporteurs.

### **Vaccins**

La sécurité d'une immunisation par des vaccins à virus vivants ou vivants atténués après un traitement par ocrelizumab n'a pas été étudiée.

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de la vaccination chez les patients traités par ocrelizumab. Voir rubrique 4.4.

Après un traitement de 2 ans par ocrelizumab, les proportions de patients avec des titres d'anticorps positifs contre *S. pneumoniae*, la rougeole, la rubéole et la varicelle, étaient généralement similaires aux proportions à l'inclusion.

### **Immunosuppresseurs**

Il n'est pas recommandé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs en même temps qu'ocrelizumab, à l'exception de corticoïdes pour le traitement symptomatique des poussées.

Voir rubrique 4.4 « Traitement des patients présentant un déficit immunitaire sévère » pour des informations sur l'utilisation d'immunosuppresseurs avant, pendant ou après le traitement par ocrelizumab.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Femmes en âge de procréer**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception pendant le traitement par ocrelizumab et durant les 12 mois qui suivent la dernière perfusion d'ocrelizumab (voir ci-dessous et rubriques 5.1 et 5.2).

### **Grossesse**

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé d'un sous-type d'immunoglobuline G1, et il est connu que les immunoglobulines traversent la barrière placentaire.

Il existe une quantité limitée de données concernant l'utilisation d'ocrelizumab chez la femme enceinte. Aucune donnée sur le taux de lymphocytes B n'a été collectée chez les enfants exposés à ocrelizumab et la durée d'une déplétion potentielle en lymphocytes B chez les enfants n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphopénie ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 pendant la grossesse.

Les études chez l'animal (toxicité embryo-fœtale) n'indiquent pas d'effets tératogènes. Une déplétion en lymphocytes B in utero a été détectée. Une toxicité sur la reproduction a été observée dans les études de développement pré et postnatal (voir rubrique 5.3).

Ocrelizumab doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

### **Allaitement**

Le passage d'ocrelizumab ou de ses métabolites dans le lait humain n'est pas connu. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré le passage d'ocrelizumab dans le lait (pour plus d'informations, voir rubrique 5.3). Un risque pour le nouveau-né ne peut être exclu. Il est conseillé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ocrelizumab.

### **Fertilité**

Les données précliniques issues des études de fertilité chez le singe *Cynomolgus* mâle et femelle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Ocrelizumab n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables (EI) les plus importants et les plus fréquemment rapportés ont été les RAP et les infections. Voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8 (sous-rubrique « Description des effets indésirables sélectionnés ») pour plus de détails.

### **Liste tabulée des effets indésirables**

Le profil de sécurité global d'ocrelizumab dans la sclérose en plaques est basé sur les données de patients inclus dans les études cliniques pivots menées dans la SEP (SEP-R et SEP-PP).

Le tableau 2 résume les EI qui ont été rapportés en association avec l'utilisation d'ocrelizumab chez 1311 patients (3054 patients-années) au cours des périodes de traitement contrôlées des études cliniques dans la SEP.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

**Tableau 2 : EI rapportés avec ocrelizumab (dans la SEP-R ou la SEP-PP)**

(MedDRA) Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent
<b>Infections et infestations</b>	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Toux, catarrhe
<b>Investigations</b>	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M	Diminution du taux sanguin d'immunoglobulines G
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Neutropénie
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	Réactions liées à la perfusion <sup>1</sup>	

<sup>1</sup> Les symptômes rapportés comme RAP dans les 24 heures suivant la perfusion sont décrits ci-dessous dans « Réactions liées à la perfusion »).

### **Description des effets indésirables sélectionnés**

#### *Réactions liées à la perfusion*

Dans les études de la SEP-R et de la SEP-PP, les symptômes associés à des RAP ont inclus, mais sans s'y limiter : prurit, rash, urticaire, érythème, bouffées vasomotrices, hypotension, fièvre, fatigue, céphalées, étourdissements, irritation de la gorge, douleur oro-pharyngée, dyspnée, œdème pharyngé ou laryngé, nausées, tachycardie. Dans les études contrôlées, il n'y a eu aucune RAP fatale.

Dans les études cliniques contrôlées *versus* un comparateur actif (SEP-R), les RAP ont été l'événement indésirable le plus fréquent chez les patients traités par ocrelizumab, avec une incidence globale de 34,3 % en comparaison à une incidence de 9,9 % dans le groupe de traitement par l'interféron bêta-1a (perfusion de placebo). L'incidence des RAP a été plus élevée pendant la perfusion 1 de la dose 1 (27,5 %) et a diminué avec le temps à < 10 % à la dose 4. La majorité des RAP dans les deux groupes de traitement a été légère à modérée. 21,7 % et 10,1 % des patients traités par ocrelizumab ont présenté des RAP respectivement légères et modérées, 2,4 % ont présenté des RAP sévères et 0,1 % ont présenté des RAP engageant le pronostic vital. Voir rubrique 4.4.

Dans l'étude clinique contrôlée *versus* placebo (SEP-PP), les RAP ont été l'événement indésirable le plus fréquent chez les patients traités par ocrelizumab, avec une incidence globale de 40,1 % en comparaison à une incidence de 25,5 % dans le groupe placebo. L'incidence des RAP a été plus élevée pendant la perfusion 1 de la dose 1 (27,4 %) et a diminué avec les doses suivantes à < 10 % à la dose 4. Dans chaque groupe, la proportion de patients ayant présenté des RAP était plus grande lors de la première perfusion de chaque dose que lors de la deuxième perfusion de cette dose. La majorité des RAP a été légère à modérée. 26,7 % et 11,9 % des patients traités par ocrelizumab ont présenté des RAP respectivement légères et modérées, 1,4 % ont présenté des RAP sévères. Il n'y a eu aucune RAP engageant le pronostic vital. Voir rubrique 4.4.

#### *Infection*

Dans les études contrôlées *versus* un comparateur actif dans la SEP-R, des infections sont survenues chez 58,5 % des patients ayant reçu ocrelizumab *versus* 52,5 % des patients ayant reçu l'interféron bêta-1a. Des infections graves sont survenues chez 1,3 % des patients recevant ocrelizumab *versus* 2,9 % des patients recevant l'interféron bêta-1a. Dans l'étude contrôlée *versus* placebo dans la SEP-PP, des infections sont survenues chez 72,2 % des patients ayant reçu ocrelizumab *versus* 69,9 % des patients ayant reçu le placebo. Des infections graves sont survenues chez 6,2 % des patients recevant ocrelizumab *versus* 6,7 % des patients recevant le placebo. Dans la SEP-R, une augmentation du taux d'infections graves a été observée entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> année de traitement, mais pas les années suivantes. Aucune augmentation du taux d'infections graves n'a été observée dans la SEP-PP.

### *Infections des voies respiratoires*

La proportion d'infections des voies respiratoires a été plus élevée chez les patients traités par ocrelizumab versus l'interféron bêta-1a et versus le placebo. Dans les études cliniques dans la SEP avec poussées, 39,9 % des patients traités par ocrelizumab et 33,2 % des patients traités par l'interféron bêta-1a ont présenté une infection des voies respiratoires supérieures, et 7,5 % des patients traités par ocrelizumab et 5,2 % des patients traités par l'interféron bêta-1a ont présenté une infection des voies respiratoires inférieures. Dans l'étude clinique dans la SEP-PP, 48,8 % des patients traités par ocrelizumab et 42,7 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une infection des voies respiratoires supérieures, et 9,9 % des patients traités par ocrelizumab et 9,2 % des patients ayant reçu le placebo ont présenté une infection des voies respiratoires inférieures.

Les infections des voies respiratoires rapportées chez les patients traités par ocrelizumab ont essentiellement été légères à modérées (80-90 %).

### *Herpès*

Dans les études cliniques contrôlées versus un comparateur actif (SEP-R), les infections herpétiques ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par ocrelizumab que chez les patients traités par interféron-bêta-1a, dont zona (2,1 % versus 1,0 %), herpès simplex (0,7 % versus 0,1 %), herpès buccal (3,0 % versus 2,2 %), herpès génital (0,1 % versus 0 %) et infection par le virus de l'herpès (0,1 % versus 0 %). Les infections ont été pour la plupart légères à modérées et les patients ont guéri avec un traitement standard.

Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo (SEP-PP), une proportion plus importante de patients avec un herpès buccal (2,7 % versus 0,8 %) a été observée dans le bras traité par ocrelizumab.

## **Anomalies biologiques**

### *Immunoglobulines*

Le traitement par ocrelizumab a entraîné une diminution des immunoglobulines totales au cours de la période contrôlée des études, due principalement à une réduction des IgM. Il pourrait y avoir une relation entre la réduction prolongée en IgG, IgM ou IgA et les infections graves, cependant, en raison de l'exposition et du nombre de patients limités, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Dans les études contrôlées versus un comparateur actif (SEP-R), la proportion de patients présentant à l'inclusion des IgG, IgA et IgM < limite inférieure de la normale (LIN) dans le bras traité par ocrelizumab était respectivement de 0,5 %, 1,5 % et 0,1 %. Après le traitement, la proportion de patients traités par ocrelizumab présentant des IgG, IgA et IgM < LIN à 96 semaines était respectivement de 1,5 %, 2,4 % et 16,5 %.

Dans l'étude contrôlée versus placebo (SEP-PP), la proportion de patients rapportant à l'inclusion des IgG, IgA et IgM < LIN dans le bras traité par ocrelizumab était respectivement de 0,0 %, 0,2 % et 0,2 %. Après le traitement, la proportion de patients traités par ocrelizumab présentant des IgG, IgA et IgM < LIN à 120 semaines était respectivement de 1,1 %, 0,5 % et 15,5 %.

### *Lymphocytes*

Dans la SEP-R, une diminution des lymphocytes < LIN a été observée chez 20,7 % des patients traités par ocrelizumab versus 32,6 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans la SEP-PP, une diminution des lymphocytes < LIN a été observée chez 26,3 % des patients traités par ocrelizumab versus 11,7 % des patients traités par placebo.

La majorité de ces diminutions observées chez les patients traités par ocrelizumab étaient de grade 1 (entre LIN et 800 cellules/mm<sup>3</sup>) et de grade 2 (entre 500 et 800 cellules/mm<sup>3</sup>). Environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab a présenté une lymphopénie de grade 3 (entre 200 et 500 cellules/mm<sup>3</sup>). Aucun de ces patients n'a présenté une lymphopénie de grade 4 (< 200 cellules/mm<sup>3</sup>).

Chez les patients traités par ocrelizumab, une augmentation du taux d'infections graves a été observée durant des périodes de diminution du nombre total de lymphocytes. Le nombre d'infections graves était trop faible pour établir une conclusion définitive.

### *Neutrophiles*

Au cours de la période de traitement contrôlée versus un comparateur actif (SEP-R), une diminution des neutrophiles < LIN a été observée chez 14,7 % des patients traités par ocrelizumab versus 40,9 % des patients traités par l'interféron bêta-1a. Dans l'étude clinique contrôlée versus placebo (SEP-PP), la proportion de patients traités par ocrelizumab présentant une diminution des neutrophiles a été plus élevée (12,9 %) que chez les patients sous placebo (10,0 %) ; parmi ces patients, un pourcentage plus important de patients (4,3 %) dans le groupe ocrelizumab a présenté une neutropénie de grade 2 ou plus versus 1,3 %

dans le groupe placebo ; environ 1 % des patients du groupe ocrelizumab a présenté une neutropénie de grade 4 versus 0 % dans le groupe placebo.

La majorité des cas de diminution des neutrophiles a été transitoire (observée une seule fois pour un patient donné traité par ocrelizumab) et de sévérité de grade 1 (entre LIN et 1500 cellules/mm<sup>3</sup>) et 2 (entre 1000 et 1500 cellules/mm<sup>3</sup>). Un patient avec une neutropénie de grade 3 (entre 500 et 1000 cellules/mm<sup>3</sup>) et un patient avec une neutropénie de grade 4 (< 500 cellules/mm<sup>3</sup>) ont eu besoin d'un traitement spécifique avec facteur de croissance granulocytaire, et ont continué à recevoir ocrelizumab après résolution de la neutropénie.

#### Autre

Un patient, qui a reçu 2000 mg d'ocrelizumab, est décédé d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) d'étiologie inconnue, suite à un examen IRM 12 semaines après la dernière perfusion ; une réaction anaphylactoïde à l'agent de contraste à base de gadolinium peut avoir contribué à ce SIRS.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

Il est nécessaire d'accorder une attention particulière à tout effet indésirable pouvant survenir dans le cadre de l'ATU de cohorte. Dans ce cadre, la notification des effets indésirables est importante compte tenu du recul limité sur le médicament. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche correspondante (Cf. Annexe D4) du Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT).

#### **4.9. Surdosage**

Dans les études cliniques, l'expérience d'administration de doses supérieures à la dose intraveineuse approuvée d'ocrelizumab est limitée. La dose la plus forte étudiée à ce jour chez des patients atteints de SEP est de 2000 mg, administrée en 2 perfusions intraveineuses de 1000 mg séparées de 2 semaines (étude de recherche de dose de phase II dans la SEP-RR). Les effets indésirables médicamenteux ont été concordants avec le profil de sécurité d'emploi d'ocrelizumab dans les études cliniques pivots.

Voir la rubrique 4.8 pour des informations sur le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) survenu chez un patient traité avec 2000 mg d'ocrelizumab.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage ; interrompre immédiatement la perfusion et placer le patient en observation pour les RAP (voir rubrique 4.4).

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs sélectifs, code ATC : L04AA36.**

#### **Mécanisme d'action**

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20.

Le CD20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes.

Les mécanismes précis par lesquels ocrelizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la SEP ne sont pas complètement élucidés, mais il est supposé qu'ils impliquent une immunomodulation par la réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20 par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), cytotoxicité dépendante du complément (complement-dependent cytotoxicity, CDC) et apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Le traitement par ocrelizumab entraîne une déplétion rapide en lymphocytes B CD19+ dans le sang dans les 14 jours suivant le traitement (premier temps d'évaluation), comme attendu en tant qu'effet pharmacologique. Cette déplétion s'est maintenue pendant toute la période de traitement. Pour la numération des lymphocytes B, le CD19 est utilisé car la présence d'ocrelizumab interfère avec la reconnaissance du CD20 lors du test.

Dans les études de phase III, entre chaque dose d'ocrelizumab, jusqu'à 5 % des patients ont montré une repopulation en lymphocytes B (au-dessus de la limite inférieure de la normale (LIN) ou au nombre à l'inclusion) à au moins un temps d'évaluation. L'ampleur et la durée de la déplétion en lymphocytes B ont été cohérentes dans les études conduites dans la SEP-PP et dans la SEP-R.

La durée de suivi la plus longue après la dernière perfusion d'ocrelizumab (étude de phase II WA21493, N = 51) indique que le délai médian de repopulation en lymphocytes B (retour au nombre à l'inclusion/LIN, selon la première de ces éventualités) a été de 72 semaines (intervalle : 27 - 175 semaines). 90 % de tous les patients ont obtenu une repopulation en lymphocytes B atteignant la LIN ou le nombre à l'inclusion environ deux ans et demi après la dernière perfusion.

### **Efficacité et sécurité cliniques**

#### *SEP primaire progressive*

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'ocrelizumab ont également été évaluées dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo chez des patients atteints de SEP primaire progressive (étude WA25046) qui étaient à un stade précoce de la maladie selon les principaux critères d'inclusion de l'étude : âge entre 18 et 55 ans inclus ; score EDSS à la sélection entre 3,0 et 6,5 ; durée de la maladie depuis les premiers symptômes de SEP inférieure à 10 ans pour les patients avec un score EDSS  $\leq 5,0$  à la sélection, ou durée de la maladie inférieure à 15 ans pour les patients avec un score EDSS  $> 5,0$  à la sélection. En ce qui concerne l'activité de la maladie, même dans la SEP progressive, les paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire peuvent être des paramètres d'imagerie (c'est-à-dire lésions en T1 rehaussées par le Gd et/ou lésions en T2 actives (nouvelles ou élargies)). Des résultats d'IRM doivent être utilisés pour confirmer l'activité inflammatoire chez tous les patients. Les patients de plus de 55 ans n'ont pas été étudiés. Le plan de l'étude et les caractéristiques à l'inclusion de la population de l'étude sont présentés dans le Tableau 5.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. L'IRM cérébrale a montré des paramètres caractéristiques d'une activité inflammatoire, soit par des lésions en T1 rehaussées par le Gd soit par des lésions en T2.

Au cours de l'étude de phase 3 dans la SEP-PP, les patients ont reçu 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois en 2 perfusions de 300 mg, administrées à 2 semaines d'intervalle pendant toute la période de traitement. Les perfusions de 600 mg dans la SEP-R et les 2 perfusions de 300 mg dans la SEP-PP avaient des profils PK/PD cohérents. Les profils de RAP par perfusion ont aussi été similaires, que la dose de 600 mg ait été administrée en une perfusion unique de 600 mg ou en deux perfusions de 300 mg séparées de deux semaines (voir rubriques 4.8 et 5.2), mais compte tenu que le nombre de perfusions a été globalement plus important avec le schéma 2 x 300 mg, le nombre total de RAP a été plus élevé. Par conséquent, après la Dose 1, il est recommandé d'administrer ocrelizumab en perfusion unique de 600 mg (voir rubrique 4.2) afin de réduire le nombre total de perfusions (et l'exposition concomitante à la méthylprednisolone à visée prophylactique et à un antihistaminique) et de réactions liées à la perfusion.



**Tableau 5 Plan de l'étude, caractéristiques démographiques et à l'inclusion pour l'étude WA25046**

<b>Nom de l'étude</b>	<b>Etude WA25046 ORATORIO (n = 732)</b>	
<b>Plan de l'étude</b>		
Population de l'étude	Patients avec une forme primaire progressive de SEP	
Durée de l'étude	Pilotée par les événements ( <i>minimum de 120 semaines et 253 événements de progression du handicap confirmée</i> ) (suivi médian : ocrelizumab 3,0 ans, placebo 2,8 ans)	
Anamnèse lors de la sélection	Age 18-55 ans, EDSS de 3.0 à 6.5	
Groupes de traitement	Groupe A : ocrelizumab 600 mg Groupe B : placebo, randomisation 2/1	
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
Age moyen (ans)	44,7	44,4
Intervalle d'âges (ans) à l'inclusion	20 – 56	18 – 56
Répartition des sexes (% d'hommes/% de femmes)	51,4/48,6	49,2/50,8
Durée moyenne/médiane de la maladie depuis le diagnostic de SEP-PP (ans)	2,9/1,6	2,8/1,3
Score EDSS moyen	4,7	4,7

Les principaux résultats d'efficacité cliniques et d'IRM sont présentés dans le Tableau 6 et la Figure 2.

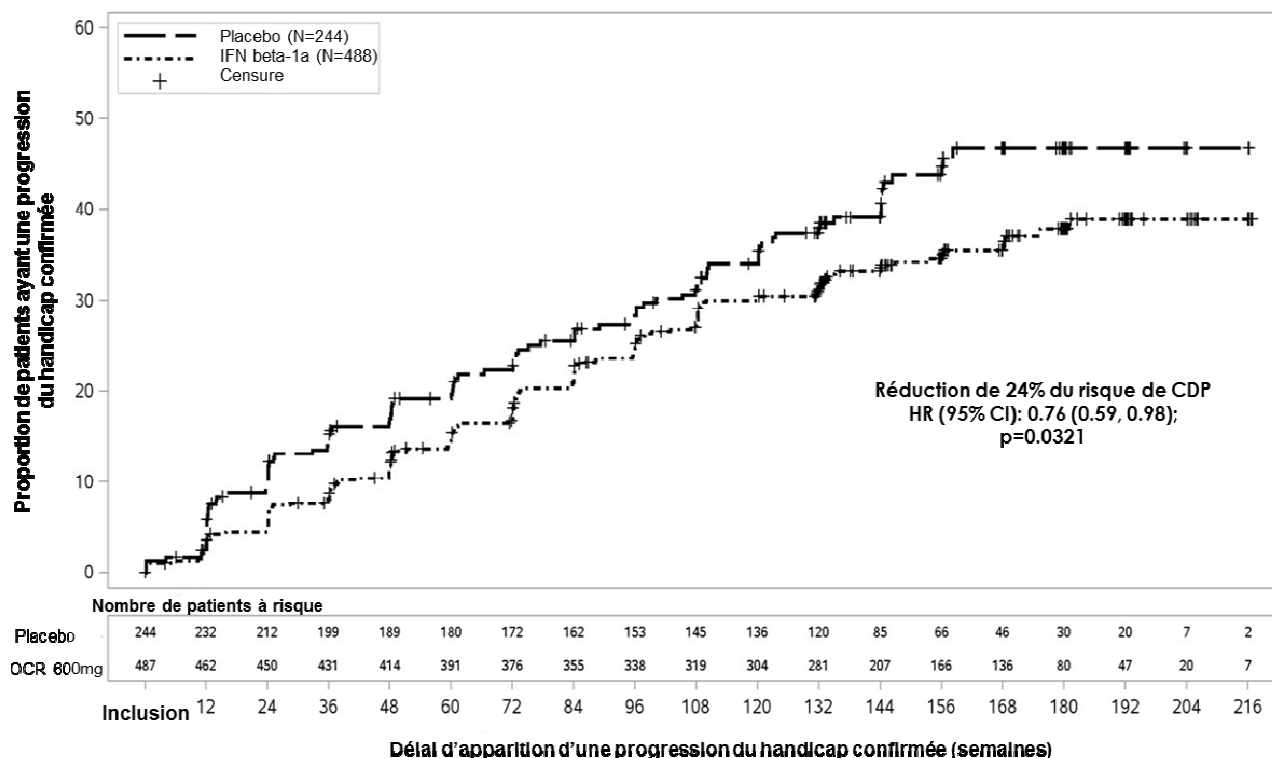
Les résultats de cette étude montrent qu'ocrelizumab retarde de manière significative la progression de la maladie et réduit la détérioration de la vitesse de marche versus placebo.

**Tableau 6 Principaux résultats cliniques et IRM de l'étude WA25046 (SEP-PP)**

	Etude 3	
	WA25046 (Oratorio)	
Critères d'évaluation	Ocrelizumab 600 mg (n = 488)	Placebo (n = 244)
<b>Critères d'évaluation cliniques</b>		
<b>Critère principal d'évaluation</b> Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines <sup>1</sup> (critère principal d'évaluation) Réduction du risque	30,2 %	34,0 %
	24 % ( <i>p</i> = 0,0321)	
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 24 semaines <sup>1</sup> Réduction du risque	28,3 %	32,7 %
	25 % ( <i>p</i> = 0,0365)	
Variation en pourcentage du temps de marche sur une distance de 25 pieds (7,62 mètres) entre l'inclusion et la semaine 120 Réduction relative du taux de variation du temps de marche	38,9	55,1
	29,4% ( <i>p</i> = 0,0404)	
<b>Critères d'évaluation IRM</b>		
Variation en pourcentage du volume des lésions hyperintenses en T2 entre l'inclusion et la semaine 120	-3,4	7,4
	( <i>p</i> < 0,0001)	
Variation en pourcentage du volume cérébral entre la semaine 24 et la semaine 120 Réduction relative du taux de perte de volume cérébral	-0,902	-1,093
	17,5 % ( <i>p</i> = 0,0206)	

<sup>1</sup> Définie comme une augmentation  $\geq 1,0$  point du score EDSS (Expanded Disability Status Scale) par rapport à l'inclusion pour les patients avec un score à l'inclusion de 5,5 ou moins, ou une augmentation  $\geq 0,5$  lorsque le score à l'inclusion est  $> 5,5$ , estimations de Kaplan-Meier à la semaine 120

**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du délai d'apparition d'une progression du handicap confirmée maintenue pendant au moins 12 semaines avec survenue de l'événement initial d'aggravation neurologique au cours de la période de traitement en double aveugle (population ITT WA25046)\***



\* Tous les patients inclus dans cette analyse ont été suivis pendant au minimum 120 semaines. L'analyse principale est basée sur tous les événements survenus.

Une analyse en sous-groupe prédéterminée du critère principal d'évaluation, n'ayant pas une puissance suffisante, suggère que les patients les plus jeunes ou ceux avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion ont un bénéfice thérapeutique supérieur aux patients plus âgés ou sans lésion en T1 rehaussée par le Gd ( $\leq 45$  ans : HR 0,64 [0,45 - 0,92] ;  $>45$  ans : HR 0,88 [0,62 - 1,26] ; avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion : HR 0,65 [0,40 - 1,06] ; sans lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion : HR 0,84 [0,62 - 1,13]).

De plus, des analyses post-hoc ont suggéré que les patients les plus jeunes avec des lésions en T1 rehaussées par le Gd à l'inclusion ont le meilleur effet thérapeutique ( $\leq 45$  ans : HR 0,52 [0,27 - 1,00] ;  $\leq 46$  ans [âge médian de l'étude WA25046] : HR 0,48 [0,25 - 0,92] ;  $<51$  ans : HR 0,53 [0,31 - 0,89]).

### **Immunogénicité**

Les patients des études dans la SEP (études WA21092, WA21093 et WA25046) ont été évalués à de multiples temps d'évaluation (à l'inclusion et tous les 6 mois après le traitement pendant toute la durée de l'étude) afin de détecter les anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies, ADA). Parmi les 1311 patients traités par ocrelizumab, 12 (~1 %) ont eu un test positif aux ADA apparus sous traitement, dont 2 patients testés positifs pour des anticorps neutralisants. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la sécurité d'emploi et l'efficacité ne peut pas être évalué compte tenu de la faible incidence des ADA associés à ocrelizumab.

### **Population pédiatrique**

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre des résultats d'études avec ocrelizumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique d'ocrelizumab dans les études de la SEP a été décrite par un modèle bicompartimental avec une clairance temps-dépendante et des paramètres PK caractéristiques d'un anticorps monoclonal IgG1.

L'exposition globale (ASC sur les 24 semaines d'intervalle entre les doses) était identique dans les études 2 x 300 mg dans la SEP-PP et 1 x 600 mg dans la SEP-R, comme attendu compte tenu de l'administration d'une dose identique. L'aire sous la courbe (ASC<sub>T</sub>) après la 4<sup>ème</sup> dose de 600 mg d'ocrelizumab était de 3510 µg/mL par jour et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) moyenne était de 212 µg/mL dans la SEP-R (perfusion de 600 mg) et de 141 µg/mL dans la SEP-PP (perfusions de 300 mg).

### **Absorption**

Ocrelizumab est administré en perfusion intraveineuse. Aucune étude n'a été conduite avec d'autres voies d'administration.

### **Distribution**

L'analyse pharmacocinétique de population a estimé le volume de distribution central à 2,78 l. Le volume périphérique et la clairance entre compartiments ont été estimés respectivement à 2,68 l et 0,294 l/jour.

### **Biotransformation**

Le métabolisme d'ocrelizumab n'a pas été étudié directement car les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme (c'est-à-dire dégradation en peptides et en acides aminés).

### **Élimination**

La clairance constante a été estimée à 0,17 l/jour et la clairance temps-dépendante initiale à 0,0489 l/jour qui a diminué avec une demi-vie de 33 semaines. La demi-vie d'élimination terminale d'ocrelizumab a été de 26 jours.

### **Pharmacocinétique dans des populations particulières**

#### *Population pédiatrique*

Aucune étude n'a été conduite pour évaluer la pharmacocinétique d'ocrelizumab chez les enfants et les adolescents âgés < 18 ans.

#### *Sujet âgé*

Il n'y a pas d'étude dédiée à la pharmacocinétique (PK) d'ocrelizumab chez les patients âgés ≥ 55 ans car l'expérience clinique est limitée (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite. Des patients présentant une insuffisance rénale légère ont été inclus dans les études cliniques et aucune modification de la pharmacocinétique d'ocrelizumab n'a été observée chez ces patients. Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite. Des patients présentant une insuffisance hépatique légère ont été inclus dans les études cliniques et aucune modification de la pharmacocinétique n'a été observée chez ces patients. Aucune information de PK n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de développement embryo-fœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénicité ou de mutagénicité n'a été conduite avec ocrelizumab.

Dans une étude de développement pré et postnatal chez le singe *Cynomolgus*, l'administration d'ocrelizumab depuis le jour 20 de la gestation jusqu'à environ 5 semaines postpartum a été associée à une glomérulopathie, la formation de follicules lymphoïdes dans la moelle osseuse, une inflammation lymphoplasmocytaire dans le rein et une diminution du poids des testicules dans la descendance. Les doses maternelles administrées dans cette étude ont conduit à des concentrations sériques maximales (C<sub>max</sub>) moyennes qui étaient 4,5 fois et 21 fois supérieures à celles attendues en clinique. Il y a eu 2 cas d'animaux moribonds, un attribué à une faiblesse due à une naissance prématurée s'accompagnant d'une infection opportuniste et l'autre à une méningo-encéphalite infectieuse impliquant le cerveau chez le nouveau-né d'une mère avec une infection active (mammite). L'évolution des deux infections néonatales a pu potentiellement être influencée par la déplétion en lymphocytes B. Les nouveau-nés nés de mères exposées à ocrelizumab ont montré une déplétion en lymphocytes B au cours de la phase postnatale. Des taux mesurables d'ocrelizumab ont été détectés dans le lait (environ 0,2 % des taux sériques résiduels à l'état d'équilibre) au cours de la période de lactation.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Acétate de sodium trihydraté

Acide acétique glacial

Tréhalose dihydraté

Polysorbate 20

Eau pour préparations injectables

### 6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité entre ocrelizumab et les poches en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO) et les tubulures d'administration intraveineuse n'a été observée.

Ne pas utiliser d'autres diluants que celui mentionné à la rubrique 6.6 pour diluer ocrelizumab car leur utilisation n'a pas été étudiée.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3. Durée de conservation

#### Flacon fermé

2 ans

#### Solution diluée pour perfusion intraveineuse

La stabilité chimique et physique de la solution diluée est de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis de 8 heures à température ambiante.

D'un point de vue microbiologique, la solution préparée doit être utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis 8 heures à température ambiante, sauf si la dilution est effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Si une perfusion intraveineuse n'est pas terminée à la fin de la journée, la solution restante doit être jetée.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 mL de solution à diluer dans un flacon en verre. Boîte de 1 flacon.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

#### Instructions de dilution

Ocrelizumab doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique. Ne pas agiter le flacon.

Le produit est à usage unique.

Ne pas utiliser la solution en cas de décoloration ou si la solution contient des particules étrangères (voir rubrique 3 pour la description de la solution).

Le médicament ocrelizumab doit être dilué avant l'administration. Les solutions d'ocrelizumab pour administration intraveineuse sont préparées par dilution du médicament dans une poche de perfusion

contenant du chlorure de sodium isotonique à 0,9 % (300 mg/250 mL ou 600 mg/500 mL), jusqu'à une concentration finale de médicament d'environ 1,2 mg/mL.

La solution diluée pour perfusion doit être administrée à l'aide d'une tubulure de perfusion avec un filtre intégré de 0,2 ou 0,22 micron.

Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante afin d'éviter une réaction liée à la perfusion due à l'administration de la solution à basse température.

### **Elimination**

*Elimination des médicaments non utilisés/périmés*

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

### **ROCHE**

30 COURS DE L'ILE SEGUIN  
92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION**

- 34009 589 010 6 5 : 10 mL de solution à diluer dans un flacon en verre de 15 mL, boîte de 1 flacon

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Médicament à prescription réservée aux spécialistes et services neurologie

## **Annexe B : Notes d'information**

B1 : Note d'information destinée au patient

B2 : Note d'information pour le recueil de données concernant la grossesse de la partenaire d'un patient bénéficiant d'un traitement dans le cadre d'une ATU

## **Annexe B1 : Note d'information destinée au patient**



## Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désigné.

A remettre au patient avant toute prescription

### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE**

Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le traitement (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

#### **1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)**

Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 07/12/2017. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce traitement dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

Les patients traités dans le cadre de l'ATU dont la partenaire est enceinte devront déclarer la grossesse immédiatement à leur médecin et des données relatives à la grossesse pourront être collectées et transmises à Roche SAS à des fins de pharmacovigilance.

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion, lors de votre traitement.

Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Roche SAS et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion, avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion, est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

**2) Informations sur ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion (notice destinée au patient)**

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient, disponible également dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion

**Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**

**Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.

**Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ocrelizumab et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ocrelizumab ?
3. Comment utiliser ocrelizumab ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ocrelizumab ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

### 1. QU'EST-CE QUE OCRELIZUMAB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Qu'est-ce qu'ocrelizumab

Ce médicament contient la substance active « ocrelizumab ». C'est un type de protéine appelée « anticorps monoclonal ». Les anticorps agissent en se liant à des cibles spécifiques dans votre corps.

#### Dans quel cas est-il utilisé

Ocrelizumab est utilisé pour traiter les patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce de la maladie.

#### Qu'est-ce que la sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) touche le système nerveux central, particulièrement les nerfs dans le cerveau et la moelle épinière. Dans la SEP, le système immunitaire (système de défense de votre corps) fonctionne anormalement et attaque une couche protectrice (appelée gaine de myéline) autour de vos cellules nerveuses et provoque une inflammation. La dégradation de la gaine de myéline empêche les nerfs de fonctionner correctement.

Les symptômes de la SEP dépendent de la partie du système nerveux central qui est affecté et peuvent inclure des problèmes de marche et d'équilibre, une faiblesse, un engourdissement, une vision double ou floue, une mauvaise coordination et des problèmes de vessie.

**Dans la SEP primaire progressive (SEP-PP)** les symptômes s'aggravent généralement de manière continue dès le début de la maladie.

#### Comment ocrelizumab agit-il ?

Ocrelizumab se lie à des lymphocytes B spécifiques, qui sont un type de globules blancs faisant partie du système immunitaire et qui jouent un rôle dans la SEP. Ocrelizumab cible et élimine ces lymphocytes B spécifiques. Ceci réduit l'inflammation et la dégradation de la gaine de myéline, réduit le risque de poussée et ralentit la progression de votre maladie.

**Dans la SEP primaire progressive (SEP-PP)**, ocrelizumab contribue à ralentir la progression de la maladie et à réduire la détérioration de la vitesse de marche.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER OCRELIZUMAB ?**

**Vous ne devez jamais utiliser ocrelizumab :**

- si vous êtes allergique à ocrelizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez actuellement une infection
- si l'on vous a informé que vous avez de graves problèmes avec votre système immunitaire
- si vous avez un cancer

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant de recevoir ocrelizumab.

### **Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir ocrelizumab** si vous êtes dans l'une des situations suivantes. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par ocrelizumab ou il peut décider de ne pas vous administrer ocrelizumab dans les cas suivants :

- Vous avez une **infection**. Votre médecin attendra la résolution de l'infection avant de vous administrer ocrelizumab.
- Vous avez déjà eu une **hépatite B** ou vous êtes porteur du virus de l'hépatite B. En effet, des médicaments comme ocrelizumab peuvent entraîner une réactivation du virus de l'hépatite B. Avant votre traitement par ocrelizumab, votre médecin vérifiera si vous présentez un risque d'avoir une hépatite B. Les patients qui ont eu une hépatite B ou qui sont porteurs du virus de l'hépatite B auront un examen sanguin et seront surveillés par un médecin afin de détecter les signes d'hépatite B.
- Vous avez un **cancer** ou vous avez eu un cancer par le passé. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par ocrelizumab.

### **Effets sur le système immunitaire :**

- **Maladies qui affectent votre système immunitaire :** si vous avez une autre maladie qui affecte le système immunitaire. Vous pourriez ne pas pouvoir recevoir ocrelizumab.
- **Médicaments qui affectent votre système immunitaire :** si vous avez déjà pris, prenez ou pourriez prendre des médicaments qui affectent le système immunitaire tels que chimiothérapie, immunosuppresseurs ou autres médicaments utilisés pour traiter la SEP. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par ocrelizumab ou il peut vous demander d'arrêter ce type de médicaments avant de commencer le traitement par ocrelizumab. Voir rubrique ci-dessous « Autres médicaments et ocrelizumab » pour plus d'informations.

### **Réactions liées à la perfusion**

- Les réactions liées à la perfusion sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par ocrelizumab.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez une réaction liée à la perfusion** (voir rubrique 4 pour la liste des réactions liées à la perfusion). Les réactions liées à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion.
- Pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion, votre médecin vous donnera d'autres médicaments à prendre avant chaque perfusion d'ocrelizumab (voir rubrique 3) et vous serez surveillé de près pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la perfusion.

### **Infections**

- Si vous pensez avoir une infection, prévenez votre médecin avant de recevoir ocrelizumab. Votre médecin attendra que l'infection soit résolue avant de vous administrer ocrelizumab.
- Vous pourriez contracter plus facilement des infections lors du traitement par ocrelizumab. En effet, les cellules immunitaires ciblées par ocrelizumab contribuent aussi à combattre les infections.
- Avant de débiter votre traitement par ocrelizumab et avant toute perfusion, votre médecin peut vous demander de réaliser des tests sanguins afin de vérifier votre système immunitaire car des infections peuvent survenir plus fréquemment si vous avez de graves problèmes avec votre système immunitaire.

- Si vous êtes traités par ocrelizumab pour une sclérose en plaques primaire progressive et que vous avez des troubles de déglutition, ocrelizumab peut augmenter le risque de pneumonie sévère.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces signes d'infection pendant ou après le traitement par ocrelizumab :**
  - fièvre ou frissons
  - toux qui ne disparaît pas
  - herpès (comme un bouton de fièvre, un zona ou un herpès génital).
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous pensez que votre SEP s'aggrave ou si vous remarquez un nouveau symptôme.** En effet, il existe une infection cérébrale très rare mais qui engage le pronostic vital, appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP), qui peut provoquer des symptômes similaires à ceux de la SEP. Des cas de LEMP peuvent survenir chez des patients prenant des médicaments comme ocrelizumab, et d'autres médicaments utilisés pour le traitement de la SEP.

Informez votre partenaire ou votre aidant de votre traitement par ocrelizumab. Ils pourraient remarquer des symptômes de LEMP que vous-même ne remarquez pas, comme des pertes de mémoire, des troubles de la pensée, des difficultés à marcher, une perte de la vision, des modifications de la façon dont vous parlez, que votre médecin pourrait juger nécessaires d'évaluer.

### Vaccins

- Informez votre médecin si vous avez récemment reçu un vaccin ou pourriez recevoir un vaccin dans un futur proche.
- Pendant votre traitement par ocrelizumab, vous ne devez pas recevoir de vaccins « vivants » ou « vivants atténués » (par exemple BCG contre la tuberculose ou vaccins contre la fièvre jaune). On ne sait pas comment ocrelizumab pourrait affecter votre réponse à d'autres types de vaccins.
- Votre médecin vérifiera si vous avez besoin de vaccins avant le début du traitement par ocrelizumab. Les vaccins doivent être administrés au moins 6 semaines avant le début du traitement par ocrelizumab.

### Enfants et adolescents

Ocrelizumab n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car ses effets n'ont pas été étudiés chez des patients de cette tranche d'âge.

### Autres médicaments et ocrelizumab

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez en particulier votre médecin dans les situations suivantes :

- vous avez récemment pris, prenez ou pourriez prendre des **médicaments qui affectent le système immunitaire** tels que chimiothérapie, immunosuppresseurs ou autres médicaments pour traiter la SEP. L'effet de ces autres médicaments associés à ocrelizumab sur le système immunitaire pourrait être trop fort. Votre médecin peut décider de reporter votre traitement par ocrelizumab ou il peut vous demander d'arrêter ces médicaments avant de commencer le traitement par ocrelizumab ;
- vous prenez des **médicaments contre l'hypertension artérielle**. En effet, ocrelizumab pourrait diminuer la pression artérielle. Votre médecin pourrait vous demander d'arrêter de prendre vos médicaments contre l'hypertension artérielle pendant 12 heures avant chaque perfusion d'ocrelizumab.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant de recevoir ocrelizumab.

### Grossesse

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. En effet, ocrelizumab pourrait traverser la barrière placentaire et affecter votre bébé.
- Vous ne devez pas utiliser ocrelizumab si vous êtes enceinte, sauf si vous en avez discuté au préalable avec votre médecin. Votre médecin prendra en considération le bénéfice du traitement par ocrelizumab par rapport au risque pour votre bébé

## **Contraception pour les femmes**

Si vous êtes en âge de procréer (concevoir), vous devez utiliser une contraception :

- pendant le traitement par ocrelizumab et
- durant les 12 mois qui suivent votre dernière perfusion d'ocrelizumab.

## **Allaitement**

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ocrelizumab car ocrelizumab pourrait passer dans le lait maternel.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

On ne sait pas si ocrelizumab peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines.

Votre médecin vous dira si votre SEP peut affecter votre aptitude à conduire ou à utiliser des outils ou des machines en toute sécurité.

## **Ocrelizumab contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol de **sodium** (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. COMMENT UTILISER OCRELIZUMAB ?**

Ocrelizumab vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère qui est expérimenté dans l'utilisation de ce traitement. Vous serez étroitement surveillé pendant l'administration du médicament. Vous pourriez en effet présenter des effets indésirables. Ocrelizumab vous sera toujours administré en perfusion intraveineuse.

### **Médicaments reçus avant ocrelizumab**

Avant l'administration d'ocrelizumab, vous recevrez d'autres médicaments afin de prévenir ou de réduire le nombre d'éventuels effets indésirables tels que des réactions liées à la perfusion (voir rubriques 2 et 4 pour les informations relatives aux réactions liées à la perfusion).

Vous recevrez un corticoïde et un antihistaminique avant chaque perfusion et vous recevrez peut-être aussi des médicaments pour réduire la fièvre.

### **Comment utiliser ocrelizumab**

- Ocrelizumab vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère. Il sera administré en perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse ou perfusion « IV »).
- Vous serez étroitement surveillé pendant la perfusion d'ocrelizumab et pendant au moins 1 heure après l'administration de la perfusion. Vous pourriez en effet développer des effets indésirables tels que des réactions liées à la perfusion. La perfusion peut être ralentie, interrompue temporairement ou arrêtée définitivement si vous développez une réaction liée à la perfusion, en fonction de sa gravité (voir rubriques 2 et 4 pour les informations relatives aux réactions liées à la perfusion).

### **Quelle quantité d'ocrelizumab vous allez recevoir et à quelle fréquence**

Vous recevrez une dose totale de 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois.

- La première dose de 600 mg d'ocrelizumab sera administrée en 2 perfusions séparées (de 300 mg chacune) à 2 semaines d'intervalle. Chaque perfusion durera environ 2 heures et 30 minutes.
- Les doses suivantes de 600 mg d'ocrelizumab seront administrées en une perfusion unique. Chaque perfusion durera environ 3 heures et 30 minutes.

### **Si vous oubliez une perfusion d'ocrelizumab**

- Si vous oubliez une perfusion d'ocrelizumab, adressez-vous à votre médecin pour recevoir cette perfusion le plus rapidement possible. N'attendez pas jusqu'à votre prochaine perfusion planifiée.
- Il est important que vous receviez chaque perfusion au moment prévu pour obtenir le bénéfice complet d'ocrelizumab.

## Si vous arrêtez le traitement par ocrelizumab

- Il est important de poursuivre votre traitement aussi longtemps que vous-même et votre médecin estimerez que ce traitement vous aide.
- Certains effets indésirables peuvent être liés à un taux de lymphocytes B bas. Après l'arrêt du traitement par ocrelizumab, vous pourriez toujours présenter des effets indésirables jusqu'à ce que vos lymphocytes B reviennent à un niveau normal. Votre taux de lymphocytes B circulant augmentera progressivement pour revenir à des taux normaux. Cela peut prendre 6 mois à 2 ans et demi, voir même plusieurs années dans de rares cas.
- Avant de débiter tout autre médicament, informez votre médecin du moment auquel vous avez reçu votre dernière perfusion d'ocrelizumab.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## 4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec ocrelizumab :

### Réactions liées à la perfusion

- Les réactions liées à la perfusion sont l'effet indésirable le plus fréquent du traitement par ocrelizumab (très fréquent : peut affecter plus d'1 personne sur 10). Dans la majorité des cas, ces réactions sont légères mais certaines réactions graves peuvent se produire.
- **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez tout signe ou symptôme d'une réaction liée à la perfusion au cours de la perfusion ou jusqu'à 24 heures après la perfusion.** Les symptômes peuvent inclure, mais ne sont pas limités à :
  - démangeaisons cutanées
  - éruption cutanée
  - urticaire
  - rougeur de la peau
  - irritation ou douleur de la gorge
  - essoufflement
  - gonflement de la gorge
  - bouffées vasomotrices
  - hypotension
  - fièvre
  - sensation de fatigue
  - céphalées
  - étourdissements
  - nausées
  - battements cardiaques rapides.
- Si vous développez une réaction liée à la perfusion, vous recevrez des médicaments pour traiter cette réaction et la perfusion devra peut-être être ralentie ou arrêtée. Quand la réaction sera terminée, la perfusion pourra être poursuivie. Si la réaction liée à la perfusion engage le pronostic vital, votre médecin arrêtera définitivement votre traitement par ocrelizumab.

### Infections

- Vous pourriez contracter plus facilement des infections avec ocrelizumab. Les infections suivantes ont été observées chez les patients traités par ocrelizumab dans la SEP :
  - **Très fréquent** : peut affecter plus d'1 personne sur 10
    - infection des voies respiratoires supérieures
    - grippe
  - **Fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- infection des sinus
- bronchite (inflammation de l'arbre bronchique)
- infection herpétique (bouton de fièvre ou zona)
- infection de l'estomac et de l'intestin (gastroentérite)
- infection des voies respiratoires
- infection virale
- infection de la peau (cellulite).

Certaines de ces infections peuvent être graves.

• **Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un de ces signes:**

- fièvre et/ou frissons
- toux qui ne disparaît pas
- herpès (comme un bouton de fièvre, un zona ou un herpès génital).

**Autres effets indésirables**

**Très fréquent** : peut affecter plus d'1 personne sur 10

- diminution de protéines spécifiques dans le sang (immunoglobulines) qui contribuent à protéger contre les infections

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- toux
- accumulation de mucus épais dans le nez, la gorge ou les bronches
- faible quantité d'un type de globule blanc (neutropénie).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

**Comment déclarer ?**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables

- compléter le formulaire\* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement\*

\* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

**5. COMMENT CONSERVER OCRELIZUMAB ?**

Ocrelizumab sera conservé par des professionnels de santé à l'hôpital ou la clinique, dans les conditions suivantes :

- Ce médicament doit être tenu hors de la vue et de la portée des enfants.
- Ce médicament ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Il ne doit pas être congelé. Les flacons doivent être conservés dans l'emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

Ocrelizumab doit être dilué avant de vous être administré. La dilution sera effectuée par un professionnel de santé. Il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après dilution. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité du



professionnel de santé et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis de 8 heures à température ambiante.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient ocrelizumab

- La substance active est ocrelizumab. Chaque flacon contient 300 mg d'ocrelizumab dans 10 mL à une concentration de 30 mg/mL.
- Les autres composants sont l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique glacial, le tréhalose dihydraté, le polysorbate 20 et l'eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce que ocrelizumab et contenu de l'emballage extérieur

- Ocrelizumab est une solution limpide à légèrement opalescente et incolore à marron pâle.
- Elle se présente en solution à diluer pour perfusion.
- Ce médicament se présente en boîte contenant 1 flacon (flacon de 10 mL de solution à diluer).

### Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

#### ROCHE

30 COURS DE L'ILE SEGUIN  
92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

### Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

#### ROCHE

30 COURS DE L'ILE SEGUIN  
92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

### Fabricant

#### ROCHE

30 COURS DE L'ILE SEGUIN  
92650 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX

### La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

< {mois AAAA}.>

### Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

**Les informations suivantes sont exclusivement destinées aux professionnels de santé :**

Lire le RCP pour plus d'informations.

**Posologie**

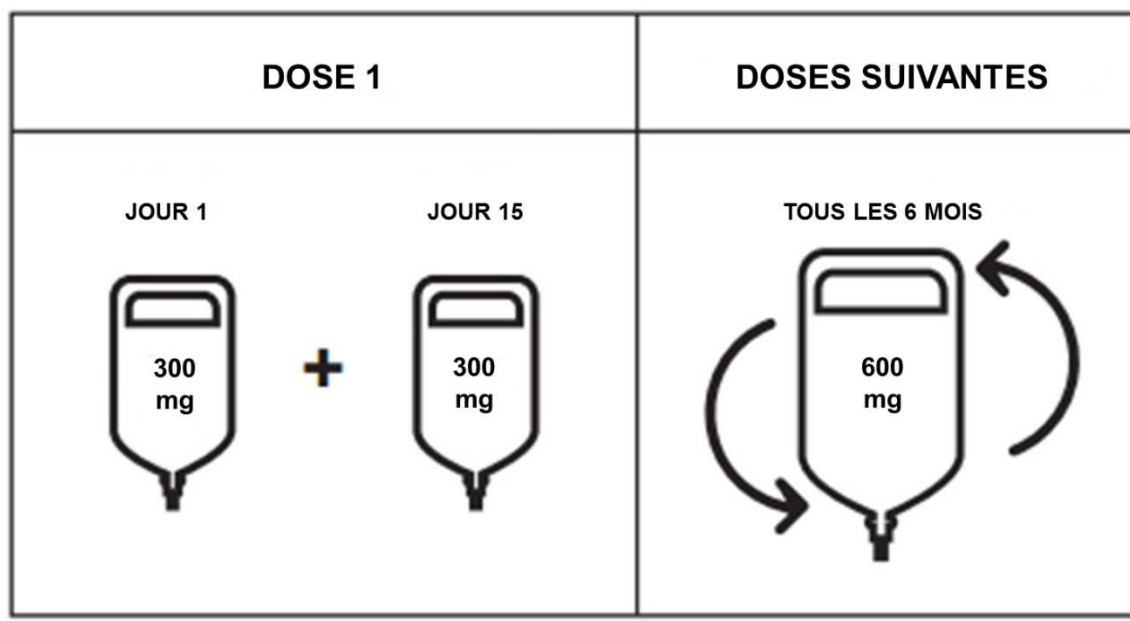
Dose initiale

La dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions intraveineuses séparées ; une première en perfusion de 300 mg, suivie 2 semaines plus tard d'une seconde perfusion de 300 mg.

Doses suivantes

Les doses suivantes d'ocrelizumab sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois (Tableau 1). La première des doses suivantes de 600 mg doit être administrée 6 mois après la première perfusion de la dose initiale. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab.

**Figure 1 : Dose et schéma d'administration d'ocrelizumab**



**Prise en charge des RAP avant la perfusion**

- Le traitement par ocrelizumab doit être instauré et surveillé par un professionnel de santé expérimenté ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables sévères tels que les réactions liées à la perfusion (RAP) graves, les réactions d'hypersensibilité et/ou les réactions anaphylactiques.

- Prémédication pour les réactions liées à la perfusion

Les deux prémédications suivantes doivent être administrées avant chaque perfusion d'ocrelizumab afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP :

- 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse (ou un équivalent) environ 30 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab ;
- antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab ;

De plus, une prémédication par un antipyrétique (par exemple paracétamol) peut également être envisagée environ 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab.

- Une hypotension, en tant que symptôme de RAP, peut survenir au cours des perfusions d'ocrelizumab. Une interruption des traitements antihypertenseurs doit donc être envisagée 12 heures avant et pendant chaque perfusion d'ocrelizumab. Les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (classe III & IV de la classification New York Heart Association) n'ont pas été étudiés.

## Instructions de dilution

- Ocrelizumab doit être préparé par un professionnel de santé utilisant une technique aseptique. Ne pas agiter le flacon.
- Le produit est à usage unique.
- Ocrelizumab peut contenir de fines particules translucides et/ou réfléchissantes associées à une plus forte opalescence. Ne pas utiliser la solution en cas de décoloration ou si la solution contient des particules étrangères.
- Le médicament ocrelizumab doit être dilué avant l'administration. Les solutions d'ocrelizumab pour administration intraveineuse sont préparées par dilution du médicament dans une poche de perfusion contenant du chlorure de sodium isotonique à 0,9 % (300 mg/250 mL ou 600 mg/500 mL), jusqu'à une concentration finale de médicament d'environ 1,2 mg/mL.
- La solution diluée pour perfusion doit être administrée à l'aide d'une tubulure de perfusion avec un filtre intégré de 0,2 ou 0,22 micron.
- Avant le début de la perfusion intraveineuse, le contenu de la poche de perfusion doit être à température ambiante afin d'éviter une réaction liée à la perfusion due à l'administration de la solution à basse température.

## Mode d'administration

- Après dilution, ocrelizumab est administré par perfusion intraveineuse réservée à ce seul produit.
- Les perfusions d'ocrelizumab ne doivent pas être administrées en injection rapide ou en bolus.

**Tableau 1 : Dose et schéma d'administration d'ocrelizumab**

		Quantité d'ocrelizumab à administrer	Instruction relative à la perfusion
<b>Dose initiale (600 mg)</b> répartie en 2 perfusions	Perfusion 1	300 mg dans 250 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Débuter la perfusion à une vitesse de 30 mL/heure pendant 30 minutes</li><li>• La vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 30 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 180 mL/heure</li><li>• Chaque perfusion doit être administrée sur environ 2,5 heures</li></ul>
	Perfusion 2 (2 semaines plus tard)	300 mg dans 250 mL	
<b>Doses suivantes (600 mg)</b> une fois tous les 6 mois	Perfusion unique	600 mg dans 500 mL	<ul style="list-style-type: none"><li>• Débuter la perfusion à une vitesse de 40 mL/heure pendant 30 minutes</li><li>• La vitesse de la perfusion peut être augmentée par paliers de 40 mL/heure toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse maximale de 200 mL/heure</li><li>• Chaque perfusion doit être administrée sur environ 3,5 heures</li></ul>

## Prise en charge des RAP pendant et après la perfusion

Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.

### **Pendant la perfusion**

- Ajustements de la perfusion en cas de RAP

En cas de RAP au cours d'une perfusion, voir les ajustements ci-dessous.

### RAP engageant le pronostic vital

En cas de signes d'une RAP engageant le pronostic vital ou d'une RAP invalidante au cours d'une perfusion, telle qu'une réaction d'hypersensibilité aiguë ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë, la perfusion

doit être immédiatement arrêtée et le patient doit recevoir un traitement approprié. Ocrelizumab doit être définitivement arrêté chez ces patients (voir rubrique 4.3).

#### RAP sévères

Si un patient présente une RAP sévère (telle que dyspnée) ou un ensemble de symptômes comprenant bouffées vasomotrices, fièvre et douleur pharyngée, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit recevoir un traitement symptomatique. La perfusion ne sera reprise qu'après la résolution de tous les symptômes. La vitesse de perfusion initiale à la reprise du traitement doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion au moment de l'apparition de la réaction. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les nouvelles perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

#### RAP légères à modérées

Si un patient présente une RAP légère à modérée (par exemple céphalées), la vitesse de perfusion doit être réduite de moitié par rapport à la vitesse de perfusion lors de l'apparition de l'événement. Cette vitesse de perfusion réduite doit être maintenue pendant au moins 30 minutes. Si elle est tolérée, la vitesse de perfusion peut alors être augmentée conformément à la vitesse de perfusion initiale du patient. Aucun ajustement de la perfusion n'est nécessaire pour les nouvelles perfusions suivantes sauf si le patient présente une RAP.

- En cas de symptômes pulmonaires sévères, tels que bronchospasme ou exacerbation de l'asthme, la perfusion doit être immédiatement et définitivement arrêtée. Après l'administration d'un traitement symptomatique, surveiller le patient jusqu'à la résolution des symptômes pulmonaires car l'amélioration initiale des symptômes cliniques peut être suivie d'une détérioration.
- L'hypersensibilité peut être difficile à distinguer d'une RAP sur le plan symptomatique. En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité au cours de la perfusion, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et définitivement.

#### Après la perfusion

- Les patients traités par ocrelizumab doivent rester en observation pendant au moins une heure après la fin de la perfusion afin de détecter tout symptôme de RAP.
- Les médecins doivent prévenir leurs patients que des RAP peuvent survenir dans les 24 heures suivant la perfusion.

#### **Durée de conservation**

##### Flacon fermé

24 mois

##### Solution diluée pour perfusion intraveineuse

- La stabilité chimique et physique de la solution diluée est de 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis de 8 heures à température ambiante.
- D'un point de vue microbiologique, la solution préparée doit être utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C puis 8 heures à température ambiante, sauf si la dilution est effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Si une perfusion intraveineuse n'est pas terminée à la fin de la journée, la solution restante doit être jetée.

### **3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosage peuvent également faire l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement.

Afin de vous permettre de signaler un effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation :

- vous pouvez le déclarer en ligne sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr).
- ou à l'aide du formulaire mis en place par l'ANSM et disponible également sur son site ([ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)). Une fois complété, vous devrez envoyer ce formulaire par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous les documents permettant de compléter votre déclaration (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité de ces données.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

## DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

<div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"><b>Personne ayant présenté l'événement indésirable</b></div> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Poids <input style="width: 20%;" type="text"/> Taille <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Ou Age au moment de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-top: 5px;"><b>Antécédents du patient</b></div>	<div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"><b>Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable)</b></div> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-top: 5px;"><b>Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament :</b></div> <p>par le nouveau-né directement</p> <p>par la mère pendant l'allaitement</p> <p>par la mère durant la grossesse lors du <input style="width: 20%;" type="text"/> trimestre(s)</p> <p><small>si disponible, indiquer la date des dernières règles</small></p> <p>par le père</p>	<div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"><b>Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable</b></div> <p>Nom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Prénom <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>E-mail <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Téléphone <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Adresse <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Code postal <input style="width: 20%;" type="text"/> Commune <input style="width: 70%;" type="text"/></p> <p>Qualification <input style="width: 90%;" type="text"/></p>
--	--	---

	<b>Médicament</b>	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

<div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"><b>Événement indésirable</b></div> <p>Date de survenue</p> <p><small>Jour mois année</small></p> <p>Durée de l'effet <input style="width: 20%;" type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i></p>	<div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"><b>Evolution</b></div> <p><b>Guérison</b></p> <p>sans séquelle</p> <p>avec séquelles, lesquelles</p> <p>en cours</p> <p><b>Sujet non encore rétabli</b></p> <div style="background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 2px; margin-top: 5px;"><b>Conséquences sur la vie quotidienne</b> (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...)</div> <p>NON                      OUI</p> <p>Préciser :</p>
---	--

### Description de l'événement indésirable et de son évolution

*Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressive ment, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :*

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

**Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)**

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance	Département de résidence	Adresse	Téléphone / Adresse e-mail
AMIENS	02, 60, 80	CRPV, CHU Hôpital Sud, 80054 AMIENS CEDEX 01	03 22 08 70 96 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-amiens.fr">pharmacovigilance@chu-amiens.fr</a>
ANGERS	49, 53, 72	CRPV, CHRU, 4, rue Larrey, 49033 ANGERS CEDEX 01	02 41 35 45 54 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-angers.fr">pharmacovigilance@chu-angers.fr</a>
BESANCON	25, 39, 70, 90	CRPV, CHR 2, Place St-Jacques Bt L, 25030 BESANCON CEDEX	03 81 21 83 99 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-besancon.fr">pharmacovigilance@chu-besancon.fr</a>
BORDEAUX	24, 33, 40, 47, 64, 97	CRPV, Hôpital Pellegrin, 33076 BORDEAUX CEDEX	05 56 98 16 07 <a href="mailto:pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr">pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr</a>
BREST	29, 56	CRPV, CHU Hôpital de la Cavale Blanche, Bd Tanguy Prigent, 29609 BREST CEDEX	02 98 34 79 75 <a href="mailto:crpv.brest@chu-brest.fr">crpv.brest@chu-brest.fr</a>
CAEN	14, 50, 61	CRPV CHRU/Niveau 3, Avenue de la Côte de Nacre, CS30001 14033 CAEN CEDEX 09	02 31 06 46 72 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-caen.fr">pharmacovigilance@chu-caen.fr</a>
CLERMONT-FERRAND	03, 15, 43, 63	CRPV, CHU-Centre de Biologie, 58, rue Montalembert BP 69 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 01	04 73 75 48 31 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr">pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr</a>
DIJON	21, 58, 71, 89	CRPV, Pôle des Vigilances, 14 rue Paul Gaffarel, B.P. n°77908 21079 DIJON CEDEX	03 80 29 37 42 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-dijon.fr">pharmacovigilance@chu-dijon.fr</a>
GRENOBLE	38	CRPV, CHU Pavillon E, CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 09	04 76 76 51 45 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-grenoble.fr">pharmacovigilance@chu-grenoble.fr</a>
LILLE	59, 62	CRPV, CHRU, 1 Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX	03 20 96 18 18 <a href="mailto:pharmacovigilance@chru-lille.fr">pharmacovigilance@chru-lille.fr</a>
LIMOGES	19, 23, 36, 87	CRPV, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX	05 55 05 67 43 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-limoges.fr">pharmacovigilance@chu-limoges.fr</a>
LYON	01, 07, 26, 69, 73, 74	CRPV, Hospices civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne Bt A 69424 LYON CEDEX 03	04 72 11 69 97 <a href="mailto:centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr">centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr</a>
MARSEILLE	04, 2A, 2B, 13, 84	CRPV, Hôpital Sainte-MArguerite AP-HM, 270 Bd de Ste-Marguerite 13009 MARSEILLE CEDEX 09	04 91 74 75 60 <a href="mailto:marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr">marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr</a>
MONTPELLIER	11, 30, 34, 48, 66	CRPV, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen G.Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 05	04 67 33 67 57 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-montpellier.fr">pharmacovigilance@chu-montpellier.fr</a>
NANCY	54, 55, 57, 88	CRPV, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY CEDEX	03 83 85 27 60 <a href="mailto:crpv@chu-nancy.fr">crpv@chu-nancy.fr</a>
NANTES	44, 85	CRPV CHR Hôtel-Dieu, Institut de biologie, 9 quai Moncoussu 44093 NANTES CEDEX 01	02 40 08 40 96 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nantes.fr">pharmacovigilance@chu-nantes.fr</a>
NICE	05, 06, 83	CRPV, Pavillon Victoria, Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine Victoria, CS 91179, 06003 NICE CEDEX 01	04 92 03 47 08 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-nice.fr">pharmacovigilance@chu-nice.fr</a>
PARIS HEGP	75 (1, 14, 15, 16), 92	CRPV, HEGP, 20-40 rue Leblanc 75015 PARIS	01 56 09 39 88 <a href="mailto:crpv.hegp@egp.aphp.fr">crpv.hegp@egp.aphp.fr</a>
PARIS HENRI MONDOR	77, 94	CRPV, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL CEDEX	01 49 81 47 00 <a href="mailto:pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr">pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr</a>
PARIS FERNAND-WIDAL	75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	CRPV, Hôpital Fernand Widal, 200 rue du faubourg St-Denis 75475 PARIS CEDEX 10	01 40 05 43 34 <a href="mailto:pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr">pharmacovigilance.fwd@lrb.aphp.fr</a>
PARIS PITIE-SALPETRIERE	75 (5, 8, 13), 28	CRPV, CHU Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie 47-83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS	01 42 16 16 79 <a href="mailto:pharmacovigilance@psl.aphp.fr">pharmacovigilance@psl.aphp.fr</a>
PARIS SAINT-ANTOINE	75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	CRPV, 184, rue du faubourg St-Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12	01 43 47 54 69 <a href="mailto:pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr">pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr</a>
PARIS COCHIN-PORT ROYAL	75 (6, 7), 91	CRPV, Gpe Hospitalier Cochin, bât Lavoisier, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS	01 58 41 34 79 / 01 43 35 59 16 <a href="mailto:pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr">pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr</a>
POITIERS	16, 17, 79, 86	CRPV, CHRU Pavillon.Le Blaye, Secteur Nord N°6 BP 577 86021 POITIERS CEDEX	05 49 44 44 53 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-poitiers.fr">pharmacovigilance@chu-poitiers.fr</a>
REIMS	8, 10, 51, 52	CRPV, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX	03 26 78 77 80 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-reims.fr">pharmacovigilance@chu-reims.fr</a>
RENNES	22, 35	CRPV CHRU Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX 09	02 99 28 24 26 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-rennes.fr">pharmacovigilance@chu-rennes.fr</a>
ROUEN	27, 76	CRPV, Institut de Biologie clinique, Hôpital Charles Nicolle 76031 ROUEN CEDEX	02 32 88 90 79 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-rouen.fr">pharmacovigilance@chu-rouen.fr</a>
SAINT-ETIENNE	42	CRPV, CHU Hôpital Nord, Bt A Niveau 0, avenue Albert Raimond, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 02	04 77 12 77 37 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr">pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr</a>
STRASBOURG	67, 68	CRPV, Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital, BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX	03 88 11 64 80 <a href="mailto:pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr">pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr</a>
TOULOUSE	9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	CRPV, CHU-Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 TOULOUSE	05 61 25 51 12 <a href="mailto:pharmacovigilance@chu-toulouse.fr">pharmacovigilance@chu-toulouse.fr</a>
TOURS	18, 37, 41, 45	CRPV, CHRU, 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 09	02 47 47 37 37 <a href="mailto:crpv@chu-tours.fr">crpv@chu-tours.fr</a>



**Annexe B2 : Note d'information pour le recueil de données concernant la grossesse de la partenaire d'un patient bénéficiant d'un traitement dans le cadre d'une ATU**

## **Note d'information pour le recueil de données concernant la grossesse de la partenaire d'un patient bénéficiant d'un traitement dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)**

A remettre à la partenaire du patient traité avant tout recueil des données relatives à la grossesse

### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE**

Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion

#### **Objectif de cette note d'information**

Votre grossesse est survenue alors que votre partenaire bénéficiait du traitement dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte ou dans les 12 mois après qu'il ait arrêté le traitement.

Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Les risques chez la partenaire enceinte des patients recevant ou ayant reçu ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion ne sont pas connus à ce jour.

Dans le cadre de ses obligations de pharmacovigilance, Roche SAS, le laboratoire exploitant le médicament en ATU de cohorte (Roche SAS sis 30 Cours de l'Île Seguin, 92650 Boulogne Billancourt), souhaiterait recueillir des informations relatives à votre grossesse afin de suivre son évolution et d'évaluer les risques potentiels pour vous et votre bébé.

#### **Recueil des données relatives à la grossesse**

Si vous acceptez que soient recueillies des informations relatives à votre grossesse, il ne sera pas nécessaire pour vous ou pour votre enfant de subir des examens médicaux, analyses ou investigations. Le médecin prescripteur qui suit votre partenaire dans le cadre de l'ATU de cohorte communiquera simplement à Roche SAS les données concernant votre grossesse et votre bébé.

#### **Confidentialité des données**

Toute information relative au devenir de votre grossesse est confidentielle et réglementée par la Loi. Les informations recueillies vous concernant, ou concernant votre bébé, seront codées de façon à ce que votre identité ou celle de votre bébé soient masquées.

Ces informations ne seront pas divulguées par Roche SAS. Cependant, elles peuvent être mises à la disposition des Agences Réglementaires.

Conformément aux dispositions de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées à des fins de pharmacovigilance. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 et suivants du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin prescripteur qui suit votre partenaire dans le cadre de l'ATU dite de cohorte et qui connaît votre identité.

Votre décision d'accepter le recueil de ces informations sur votre grossesse est purement volontaire et vous êtes libre de la refuser.

Votre partenaire pourra continuer de bénéficier du traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte même si vous ne souhaitez pas communiquer ces informations.

## **Annexe C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations**

**Fiche de demande de Protocole d'Utilisation Thérapeutique  
Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion**

**Roche SAS**

Afin de recevoir le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT), **vous devez fournir au préalable** toutes les informations relatives au **médecin hospitalier** et au **pharmacien** de l'établissement de santé (en cas de demande par un médecin hospitalier).

**Date** (JJ/MM/AAAA):   |\_|\_||\_|\_||\_|\_||\_|\_||\_|\_||\_|\_|

**Médecin faisant la demande**

Nom :	Prénom :
Spécialité :	Service :
<b>Centre OFSEP :</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Adresse:	
Code postal :	Ville :
Tel :	Fax :
Email :	
Nombre d'exemplaires souhaités du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)*, par courrier :	_____ exemplaires
Désirant recevoir le PUT également par email (fichier électronique) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

*\* Les fiches de suivi au format « cahier d'observation » seront envoyées ultérieurement, dès l'inclusion de patient(s) dans l'ATU de cohorte.*

**Pharmacien faisant la demande**

Nom :	Prénom :
Spécialité :	Service :
Adresse:	
Code postal :	Ville :
Tel :	Fax :
Email :	
Nombre d'exemplaires souhaités du protocole d'utilisation thérapeutique (PUT)*, par courrier :	_____ exemplaires
Désirant recevoir le PUT également par email (fichier électronique) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

*\* Les fiches de suivi au format « cahier d'observation » seront envoyées ultérieurement, dès l'inclusion de patient(s) dans l'ATU de cohorte.*

**Merci d'envoyer cette fiche à :**

**Cellule ATU ocrelizumab – Société Euraxi Pharma**  
**Tél. : 0 800 101 045**  
**Fax : 01 46 52 53 78**  
**E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)**

## **Annexe D : Fiches de suivi médical**

### **Calendrier des visites et du recueil des informations**

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche d'initiation du traitement

D3 : Fiches de suivi

D4 : Fiche de déclaration d'événement indésirable

D5 : Fiche de signalement de grossesse

D6 : Fiche d'arrêt du traitement

## Calendrier des visites et du recueil des informations

Visites ►	Demande d'accès au traitement	Initiation du traitement	Jour 15	Semaine 24	Semaine 48	Semaine 72	Semaine 96	Arrêt du traitement
<b>Evaluations ▼</b>								
Historique de la SEP-PP	X							
Vérification de l'absence de contre-indications	X		X	X	X	X	X	
Evaluation paraclinique	X							
Historique des épisodes neurologiques	X			X	X	X	X	X
Examen clinique <sup>1</sup>	X			X	X	X	X	X
Historique du handicap irréversible <sup>2</sup>	X			X	X	X	X	X
IRM <sup>3</sup>	X			X	X	X	X	X
Traitements de fond antérieurs ou en cours pour la SEP-PP	X							
Traitement concomitant avec la fampridine	X			X	X	X	X	X
Bilan hépatique <sup>4</sup>	X							
Bilan biologique <sup>5</sup>	X		X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>	X <sup>7</sup>
Perfusions d'ocrelizumab		X (300 mg)	X (300 mg)	X (600 mg)	X (600 mg)	X (600 mg)	X (600 mg)	X <sup>6</sup>
Prémédication à la perfusion d'ocrelizumab		X	X	X	X	X	X	
Tolérance		X	X	X	X	X	X	X

<sup>1</sup> EDSS [(*Expanded Disability Status Scale*) – Kurtzke] et EGS/DSS (échelle EDMUS)

<sup>2</sup> DSS Kurtzke (*Disability Status Scale*)

<sup>3</sup> Dernière IRM disponible (cérébrale et médullaire) avant la demande d'accès au traitement et toute nouvelle IRM disponible lors de chaque visite de suivi

<sup>4</sup> HBsAg, HBcAb, et ADN du VHB (PCR) lors de la demande d'accès au traitement

<sup>5</sup> Leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, hémoglobine, plaquettes, VS, immunoglobulines (IgG et IgM) et CRP lors de la demande d'accès au traitement

<sup>6</sup> Date de la dernière perfusion et raison de l'arrêt du traitement

<sup>7</sup> Comprenant au minimum une NFS

## **Annexe D1 : Fiche de demande d'accès au traitement**

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 1/7
---	--	--

Date de la fiche de demande d'accès au traitement (JJ/MM/AAAA):  _ _   _ _   _ _ _ _	
<b>Nom du médecin prescripteur :</b>	<b>Nom du pharmacien :</b>
<b>Adresse :</b>	<b>Adresse :</b>
<b>Tél :</b>	<b>Tél :</b>
<b>E-mail :</b>	<b>E-mail :</b>
<b>Fax :</b>	<b>Fax :</b>
<b>Signature :</b>	<b>Signature :</b>
<b>Tampon :</b>	<b>Tampon :</b>

**PATIENT**

---

Patient OFSEP :  Oui  Non

Date de naissance (MM/AAAA) : |\_|\_| |\_|\_|\_|\_| Sexe :  M  F

- Si de sexe féminin,  
La patiente est-elle enceinte ?  Oui  Non  
*Si Oui, ocrelizumab ne doit pas être prescrit*

Cette patiente utilise-t-elle une contraception efficace ?  
 Oui  Non  Non applicable, raison: .....

- Ce patient peut-il être inclus dans un essai clinique en cours ?  Oui  Non  
*(Une ATU ne peut se substituer à un essai clinique qui doit être privilégié)*

**HISTORIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES PRIMAIRE PROGRESSIVE (SEP-PP)**

---

- Patient atteint de SEP-PP ?  Oui  Non
- Date de diagnostic de la SEP-PP (MM/AAAA): |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|



**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 2/7
---	--	--

**EXAMEN PARACLINIQUE**

• **Liquide céphalo-rachidien (LCR) :**

➤ **Index IgG augmenté**

Date de positivité (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Ne sait pas

➤ **Bandes oligoclonales**

Date de positivité (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Ne sait pas

**HISTORIQUE DES EPISODES NEUROLOGIQUES**

- Le patient a-t-il présenté un épisode neurologique ?  Oui  Non  Ne sait pas

**Phase progressive**



Date	Jour/Mois	_ _ - _ _					
		_ _ _ _					
Type de l'épisode	(C,D,E)	_					
		<b>Sémiologie de l'épisode</b>					
Ne sait pas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles marche / équilibre		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres supérieurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres inférieurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensitif		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles miction / défécation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vestibulaire / Cochléaire		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles parole / déglutition		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Névrite optique		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoquet réfractaire / Nausée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Traitement de la poussée</b>	<i>Non/Oui</i>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>

Si Oui, corticoïde / plasmaphérèse

-

-

-

-

-

-

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  
|\_|\_| |\_|\_| |\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom

Numéro de patient attribué par CRO  
|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Demande d'accès au traitement**  
Page 3/7

## EXAMEN CLINIQUE

- Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|  
Score EDSS : |\_|\_| , |\_|\_|      Score DSS : |\_|\_|

## HISTORIQUE DU HANDICAP IRRÉVERSIBLE LIÉ À LA SEP (DSS de Kurtzke)

Score	Handicap irréversible	Date (MM/AAAA)
4	Marche sans aide ; périmètre de marche (PM) limité mais > 500 mètres d'une traite	_ _ _ _ _ _ _
6	Marche avec aide unilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite	_ _ _ _ _ _ _
7	Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite	_ _ _ _ _ _ _
8	Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs	_ _ _ _ _ _ _
10	Décès	_ _ _ _ _ _ _

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 4/7
---	--	--

**EXAMEN PARACLINIQUE : IRM**

- **Date de la dernière IRM disponible (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

		T1/gado			T2/PD/FLAIR			Nombre de lésions T2/PD/FLAIR		
		Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Periventriculaires	Juxtacorticales	Total
<b>Cérébrale</b>	Supratentoriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> < 9     _  <input type="checkbox"/> ≥ 9
	Infratentoriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3	<input type="checkbox"/> ≥ 1	<input type="checkbox"/> Lésions confluentes
<b>Médullaire</b>	Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0
	Dorsolombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥ 2

Comparaison avec l'IRM précédente	Nouvelle(s) lésion(s)		Globalement	
<b>Date de l'IRM précédente (JJ/MM/AAAA):</b>  _ _ _ _ _ _ _ _	<b>T1/gado</b> <input type="checkbox"/>	<b>T2/PD/FLAIR</b> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sans changement    ou <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Amélioration	

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 5/7
---	--	--

- **Traitements de fond antérieurs ou en cours pour la SEP-PP :**     Oui             Non

*Si Oui, merci de reporter tous ces traitements dans le tableau suivant*

Traitement (DCI, Nom de spécialité)	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA)	Raisons de l'arrêt du traitement
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	1: Intolérance locale                      2: Intolérance générale 3: Intolérance biologique                4: Absence d'efficacité 5: Evénement Indésirable Grave        6: Arrêt programmé 7: Convenance personnelle               8: (Desir de) grossesse 9: Autre
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_
	_ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _  ou <input type="checkbox"/> En cours	_

- **Le patient est-il traité actuellement par Fampyra® (fampridine) ?**     Oui             Non

*Si Oui,    Date de début (JJ/MM/AAAA) :*    |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 6/7
---	--	--

## BILAN BIOLOGIQUE

Date de la NFS pré-ocrelizumab (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

Leucocytes : |\_|\_|\_|, |\_|\_| G/L

Polynucléaires neutrophiles : |\_|\_|\_|, |\_|\_| G/L

Lymphocytes : |\_|\_|\_|, |\_|\_| G/L

Hémoglobine : |\_|\_|\_|\_| g/L

Plaquettes : |\_|\_|\_|\_| G/L

VS (1ère heure) : |\_|\_|\_|\_| min

CRP : |\_|\_|\_|\_| mg/l

Numération des lymphocytes

CD4+ : |\_|\_|\_|\_| /microL

CD8+ : |\_|\_|\_|\_| /microL

Dosage pondéral des immunoglobulines

IgG : |\_|\_|\_|, |\_|\_|\_| g/L

IgM : |\_|\_|\_|, |\_|\_|\_| g/L

### Statut actuel de l'hépatite B

- **HBsAg** :  Négatif  Positif  Non fait  
Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|
- **HBcAb** :  Négatif  Positif  Non fait  
Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|
- **ADN VHB (PCR)** :  Négatif  Positif  Non fait  
Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

## CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT PAR OCRELIZUMAB

- Infection active en cours ?  Oui  Non
- Déficit immunitaire sévère ?  Oui  Non
- Affections malignes évolutives ?  Oui  Non

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _   _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 7/7
---	--	--

Je soussigné(e) Dr ..... confirme :

- avoir vérifié que le(a) patient(e) ne présentait pas de contre-indication au traitement par ocrelizumab
- avoir vérifié que la patiente en âge de procréer n'était pas enceinte
- m'être assuré(e) que la patiente en âge de procréer utilisait une contraception efficace, de même pour le patient dont la partenaire est en âge de procréer, au cours du traitement par ocrelizumab et durant les 12 mois suivant l'arrêt du traitement

Date: (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

Tampon du médecin et signature :

Merci d'envoyer la fiche de demande d'accès au traitement au pharmacien de l'établissement de santé qui la faxera à :

**Cellule ATU ocrelizumab – Société Euraxi Pharma**

Tél. : 0 800 101 045

Fax : 01 46 52 53 78

E-mail : [atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr](mailto:atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr)

**Décision de Roche SAS (transmise via la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma) :**

Demande approuvée → Numéro attribué au patient : |\_|\_|\_|\_|\_|

Demande refusée → Raison : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Date (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| 20|\_|\_|\_|\_|

Signature :

**Pour la commande du traitement, la « fiche de demande d'accès au traitement » approuvée par Roche SAS et le bon de commande doivent être faxés à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma.**

## **Annexe D2 : Fiche d'initiation du traitement**

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche d'initiation du traitement</b> Page 1/2
---	--	---

<b>Nom du médecin prescripteur :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>	<b>Nom du pharmacien :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>
--	--

**Patient OFSEP :**  Oui  Non

**Date de la 1<sup>ère</sup> perfusion d'ocrelizumab (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

### PERFUSION D'OCRELIZUMAB

- **Prémédication avant la perfusion d'ocrelizumab ?**  Oui  Non
  - **Corticostéroïde :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement : \_\_\_\_\_*
  - **Antihistaminique :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement : \_\_\_\_\_*
  - **Antipyrétique :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement : \_\_\_\_\_*
  
- **La perfusion d'ocrelizumab a-t-elle été interrompue ?**  Oui  Non  
*Si Oui, merci de compléter la « fiche de déclaration d'événement indésirable », si applicable.*
  
- **Le traitement par ocrelizumab a-t-il été arrêté définitivement ?**  Oui  Non  
*Si Oui, merci de compléter la « fiche d'arrêt du traitement » et la « fiche de déclaration d'événement indésirable », si applicable.*



**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche d'initiation du traitement</b> Page 2/2
---	--	---

**ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE FAMPYRA® (fampridine) ?**

- Toujours en cours depuis la dernière visite
- Initié depuis la dernière visite → date de début (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_|\_|\_|.
- Arrêté depuis la dernière visite → date de fin (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_|\_|\_|.
- Pas d'administration depuis la dernière visite

**EVENEMENTS INDESIRABLES**

- En cas de survenue d'un événement indésirable, merci de bien vouloir compléter la fiche de déclaration d'événement indésirable (Annexe D4) et la transmettre immédiatement par fax ou par e-mail au département de Pharmacovigilance de Roche SAS.

Merci d'envoyer la « <i>fiche d'initiation du traitement</i> » (J1) au pharmacien d'établissement qui la transmettra à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma, par fax ou email :	Cellule ATU ocrelizumab – Société Euraxi Pharma Tél. : 0 800 101 045 Fax : 01 46 52 53 78 E-mail : atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr
Le cas échéant, merci d'envoyer la « <i>fiche de déclaration d'événement indésirable</i> » au département de Pharmacovigilance de Roche SAS, par fax ou e-mail :	Roche SAS - Département de Pharmacovigilance Tél: 01 47 61 47 00 Fax: 01 47 61 77 77 E-mail: neuilly.pharmacovigilance@roche.com

### **Annexe D3 : Fiches de visites de suivi**

Les fiches de visites de suivi doivent être complétées lors des perfusions d'ocrelizumab suivantes :

- 2 semaines après l'initiation du traitement (à J15)
- puis tous les 6 mois (à S24, S48, S72 et S96).

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi J15</b> Page 1/2
---	--	---

<b>Nom du médecin prescripteur :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>	<b>Nom du pharmacien :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>
--	--

**Patient OFSEP :**  Oui  Non

**Date de la 2<sup>ème</sup> perfusion d'ocrelizumab (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

- **La patiente est-elle enceinte ?**  Oui  Non  Non applicable  
*Si Oui, merci de compléter et la « fiche de signalement de grossesse » et d'arrêter le traitement avec ocrelizumab.*
- **Le patient présente-t-il une contre-indication au traitement par ocrelizumab ?**  
 Oui  Non  
*Si Oui, merci d'arrêter le traitement avec ocrelizumab et de compléter la « fiche d'arrêt de traitement »*

**PERFUSION D'OCRELIZUMAB**

- **Prémédication avant la perfusion d'ocrelizumab?**  Oui  Non
  - **Corticostéroïde :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement : \_\_\_\_\_*
  - **Antihistaminique :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement : \_\_\_\_\_*
  - **Antipyrétique :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement : \_\_\_\_\_*
- **La perfusion d'ocrelizumab a-t-elle été interrompue ?**  Oui  Non  
*Si Oui, merci de compléter la « fiche de déclaration d'événement indésirable », si applicable.*

- **Le traitement par ocrelizumab a-t-il été arrêté définitivement ?**  Oui  Non  
*Si Oui, merci de compléter la « fiche d'arrêt de traitement » et la « fiche de déclaration d'événement indésirable », si applicable.*

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi J15</b> Page 2/2
---	--	---

## **EVENEMENTS INDESIRABLES**

---

- En cas de survenue d'un événement indésirable depuis la dernière visite, merci de bien vouloir compléter la fiche de déclaration d'événement indésirable (Annexe D4) et la transmettre immédiatement par fax ou par e-mail au département de Pharmacovigilance de Roche SAS.

Merci d'envoyer : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la « <i>fiche de suivi J15</i> »</li> <li>• la « <i>fiche d'arrêt du traitement</i> », si applicable</li> </ul> au pharmacien d'établissement qui la/les transmettra à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma, par fax ou email :	Cellule ATU ocrelizumab – Société Euraxi Pharma Tél. : 0 800 101 045 Fax : 01 46 52 53 78 E-mail : atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr
Le cas échéant, merci d'envoyer au département de Pharmacovigilance de Roche SAS <ul style="list-style-type: none"> <li>• la « <i>fiche de déclaration d'événement indésirable</i> »</li> <li>• la « <i>fiche de signalement de grossesse</i> », par fax ou e-mail :</li> </ul>	Roche SAS - Département de Pharmacovigilance Tél: 01 47 61 47 00 Fax: 01 47 61 77 77 E-mail: neuilly.pharmacovigilance@roche.com

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _	<b>Fiche de suivi (tous les 6 mois)</b> Page 1/5
---	--	---

<b>Nom du médecin prescripteur :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>	<b>Nom du pharmacien :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>
--	--

**Patient OFSEP :**  Oui  Non

**Visite de suivi actuelle :**  S24  S48  S72  S96

**Date de la visite (JJ/MM/AAAA):** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

- **La patiente est-elle enceinte ?**  Oui  Non  Non applicable  
*Si Oui, merci de compléter et la « fiche de signalement de grossesse » et d'arrêter le traitement avec ocrelizumab*
- **Le patient présente-t-il une contre-indication au traitement par ocrelizumab ?**  
 Oui  Non  
*Si Oui, merci d'arrêter le traitement avec ocrelizumab et de compléter la « fiche d'arrêt de traitement »*

## HISTORIQUE DES EPISODES NEUROLOGIQUES

- **Le patient a-t-il eu un épisode neurologique depuis la dernière visite ?**  Ne sait pas  
 Non  
 Oui



**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi</b> <b>(tous les 6 mois)</b> Page 2/5
---	--	---

<b>Date</b>	Jour/Mois	_ _ - _ _	_ _ - _ _	_ _ - _ _	_ _ - _ _	_ _ - _ _	_ _ - _ _
	Année	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _	_ _ _
<b>Type de l'épisode</b>	(C,D,E)	_	_	_	_	_	_
<b>Sémiologie de l'épisode</b>							
Ne sait pas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles marche / équilibre		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres supérieurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres inférieurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensitif		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles miction / défécation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vestibulaire / Cochléaire		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles parole / déglutition		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Névrite optique		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoquet réfractaire / Nausée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Traitement de la poussée</b>	<i>Non/Oui</i>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>
<i>Si Oui, corticoïde / plasmaphérese</i>		<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>

**EXAMEN CLINIQUE**

• **Date de l'examen (JJ/MM/AAAA) :** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

**Score EDSS :** |\_|\_| , |\_|\_|      **Score DSS :** |\_|\_|

**HISTORIQUE DU HANDICAP IRRÉVERSIBLE LIÉ À LA SEP (DSS de Kurtzke)**

Score	Handicap irréversible	Date (MM/AAAA)
<b>4</b>	Marche sans aide ; périmètre de marche (PM) limité mais > 500 mètres d'une traite	_ _ _ _ _ _ _
<b>6</b>	Marche avec aide unilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite	_ _ _ _ _ _ _
<b>7</b>	Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite	_ _ _ _ _ _ _
<b>8</b>	Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs	_ _ _ _ _ _ _
<b>10</b>	Décès	_ _ _ _ _ _ _

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _	<b>Fiche de suivi (tous les 6 mois)</b> Page 3/5
---	--	---

**EXAMEN PARACLINIQUE : IRM**

- **Nouvelle IRM depuis la dernière visite :**  Oui  Non → *Si Oui, date de la dernière IRM disponible (JJ/MM/AAAA) :* |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

		T1/gado			T2/PD/FLAIR			Nombre de lésions T2/PD/FLAIR		
		Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Périvericulaires	Juxtacorticales	Total
<b>Cérébrale</b>	Supratentoriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> < 9     _  <input type="checkbox"/> ≥ 9
	Infratentoriel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3	<input type="checkbox"/> ≥ 1	<input type="checkbox"/> Lésions confluentes
<b>Médullaire</b>	Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0
	Dorsolombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥ 2

Comparaison avec l'IRM précédente	Nouvelle(s) lésion(s)		Globalement
Date de l'IRM précédente (JJ/MM/AAAA):  _ _ _ _ _ _ _ _	T1/gado <input type="checkbox"/>	T2/PD/FLAIR <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sans changement    ou <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Amélioration



**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche de Suivi (tous les 6 mois)</b> Page 4/5
---	--	---

## PERFUSION D'OCRELIZUMAB

- **Prémédication avant la perfusion d'ocrelizumab?**  Oui  Non
  - **Corticostéroïde :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement :* \_\_\_\_\_
  - **Antihistaminique :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement :* \_\_\_\_\_
  - **Antipyrétique :**  Oui  Non  
*Si Oui, précisez le nom, la dose et la voie d'administration du traitement :* \_\_\_\_\_
- **Perfusion d'ocrelizumab ?**  Oui  Non  
*Si Oui,*  
Date de cette perfusion d'ocrelizumab (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|
- **La perfusion d'ocrelizumab a-t-elle été interrompue ?**  Oui  Non  
*Si Oui, merci de compléter la « fiche de déclaration d'événement indésirable », si applicable.*
- **Le traitement par ocrelizumab a-t-il été arrêté définitivement ?**  Oui  Non  
*Si Oui, merci de compléter la « fiche d'arrêt de traitement » et la « fiche de déclaration d'événement indésirable », si applicable.*

## ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE FAMPYRA® (fampridine) ?

- Toujours en cours depuis la dernière visite
- Initié depuis la dernière visite → date de début (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|
- Arrêté depuis la dernière visite → date de fin (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|.|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|
- Pas d'administration depuis la dernière visite

## EVENEMENTS INDESIRABLES

- En cas de survenue d'un événement indésirable depuis la dernière visite, merci de bien vouloir compléter la fiche de déclaration d'événement indésirable (Annexe D4) et la transmettre immédiatement par fax ou par e-mail au département de Pharmacovigilance de Roche SAS.

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion**  
**Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _ _	<b>Fiche de Suivi</b> <b>(tous les 6 mois)</b> Page 5/5
---	--	---

Merci d'envoyer : <ul style="list-style-type: none"> <li>• cette fiche de suivi</li> <li>• la « <i>fiche d'arrêt du traitement</i> », si applicable</li> </ul> au pharmacien d'établissement qui la/les transmettra à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma, par fax ou email :	Cellule ATU ocrelizumab – Société Euraxi Pharma Tél. : 0 800 101 045 Fax : 01 46 52 53 78 E-mail : atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr
Le cas échéant, merci d'envoyer au département de Pharmacovigilance de Roche SAS <ul style="list-style-type: none"> <li>• la « <i>fiche de déclaration d'événement indésirable</i> »</li> <li>• la « <i>fiche de signalement de grossesse</i> », par fax ou e-mail :</li> </ul>	Roche SAS - Département de Pharmacovigilance Tél: 01 47 61 47 00 Fax: 01 47 61 77 77 E-mail: neuilly.pharmacovigilance@roche.com

## **Annexe D4 : Fiche de déclaration d'événement indésirable**

# FORMULAIRE DE RECUEIL D'ÉVÉNEMENT INDESIRABLE

## Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

ρ

**Partie réservée à Roche**

Date réception Roche \_\_/\_\_/20\_\_ AER \_\_\_\_\_ N° CTMS \_\_\_\_\_ N° Centre \_\_\_\_\_

N° Patient/ATU \_\_\_\_\_  Information initiale  Information complémentaire

**1. NOTIFICATEUR** **2. PATIENT**

<input type="checkbox"/> Médecin, Spécialité : _____ <input type="checkbox"/> Pharmacien <input type="checkbox"/> Infirmière <input type="checkbox"/> Autre, Préciser : _____  Nom: _____ Prénom : _____ Adresse: _____  E-mail: _____ N° Téléphone: _____ N° Fax: _____	Nom (3 premières lettres) Prénom (2 premières lettres)    ____ / ____  Sexe: <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin  Date naissance:    ____/____/____ <b>JJ-MM-AAAA</b>  Poids:                __ __ __ kg  Taille:                 __ __ __ cm
---	---

*ou TAMPON (avec nom et coordonnées)*

**3. MÉDICAMENT de l'ATU**

Nom du médicament	Indication	Posologie	Voie administration	Fréquence	Date de début <b>JJ-MM-AAAA</b>	Date de fin <b>JJ-MM-AAAA</b> ou en cours
<b>OCRELIZUMAB</b>					__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours

Le médicament de l'ATU a-t-il été interrompu suite à l'événement indésirable?  Oui  Non  
 Si oui, l'événement s'est-il amélioré / a-t-il disparu?  Oui  Non  Inconnu  
 Le médicament de l'ATU a-t-il été réintroduit?  Oui  Non → Si oui, l'événement est-il réapparu?  Oui  Non  Inconnu

**4. MÉDICAMENTS CONCOMITANTS (si plus de 5, compléter la section "informations complémentaires")**

Nom du médicament	Indication	Posologie / Forme	Voie administration	Fréquence	Date de début <b>JJ-MM-AAAA</b>	Date de fin <b>JJ-MM-AAAA</b> ou en cours
					__/__/____	__/__/____ -- <input type="checkbox"/> en cours
					__/__/____	__/__/____ -- <input type="checkbox"/> en cours
					__/__/____	__/__/____ -- <input type="checkbox"/> en cours
					__/__/____	__/__/____ -- <input type="checkbox"/> en cours

					__/__/____	__/__/____ -- <input type="checkbox"/> en cours
--	--	--	--	--	------------	---

**5. EVENEMENTS INDESIRABLES (si nécessaire, compléter la section "informations complémentaires")**

Événement indésirable (diagnostic sinon signes/symptômes)	Date début JJ-MM-AAAA	Date fin / amélioration JJ-MM-AAAA	Evolution* (voir choix ci- dessous)	Gravité** (voir choix ci-dessous)	L'événement est-il imputable à	
					médicament de l'ATU ? <b>O=Oui</b> <b>N=Non</b>	Un autre médicament ? <b>si oui précisez</b>
	__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours				

**INTENSITE :**  légère  modérée  sévère

**EVOLUTION\* :** 1. décès 2. résolu sans séquelles 3. résolu avec séquelles 4. amélioration 5. non rétabli 6. inconnu

**CRITERES DE GRAVITE\*\***

1. Décès *Date du décès (JJ-MM-AAAA) : \_\_ / \_\_ / 20 \_\_*
2. Mise en jeu du pronostic vital (*seulement s'il y a un risque immédiat de décès dû à l'événement*)
3. Hospitalisation / Prolongation d'hospitalisation
4. Anomalie ou malformation congénitale
5. Incapacité/Invalidité *important/durable*
6. Médicalement significatif (*événement important qui peut mettre en danger le patient et nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale*)
7. Événement indésirable non grave d'intérêt particulier (*non applicable dans le cadre de l'ATU*)
8. Non grave

**6. EXAMENS BIOLOGIQUES REALISES POUR EVALUER L'EVENEMENT INDESIRABLE (si nécessaire, compléter la section "informations complémentaires")**

Examen biologique	Date du test JJ-MM-AAAA	Résultat du test (unité)	Valeur de référence	En attente
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>

**7. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES (et suite de page 1)**

Compléter la description de l'événement, pathologies associées, antécédents médico-chirurgicaux, examens complémentaires, traitement correcteur de l'événement et évolution (*si pertinent joindre comptes-rendus d'hospitalisation ou d'examen complémentaires*)

**Pathologies associées / antécédents :**

**Description de l'événement indésirable :**

**Examens complémentaires :**

**Traitement correcteur de l'événement indésirable :**

**Signature du notificateur :** \_\_\_\_\_ **Date (JJ-MM-AAAA):** \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**A envoyer immédiatement au Département de Pharmacovigilance de Roche SAS par**  
**fax: 01 47 61 77 77 ou e-mail: neuilly.pharmacovigilance@roche.com**

## **Annexe D5 : Fiche de signalement de grossesse**

# FORMULAIRE DE SUIVI DE GROSSESSE

## Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

ρ

### Partie réservée à Roche

Date réception Roche \_\_/\_\_/20\_\_ AER \_\_\_\_\_ N° CTMS \_\_\_\_\_ N° Centre \_\_\_\_\_

N° Patient/ATU \_\_\_\_\_  Information initiale  Information complémentaire  Fin de grossesse

#### 1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : \_\_\_\_\_  Pharmacien  Infirmière  Autre, Préciser : \_\_\_\_\_

Nom : \_\_\_\_\_ **ou TAMPON**  
(Avec nom et coordonnées)  
 Prénom : \_\_\_\_\_  
 Adresse: \_\_\_\_\_  
 E-mail: \_\_\_\_\_  
 N° Téléphone: \_\_\_\_\_  
 N° Fax: \_\_\_\_\_

#### 2. PATIENT EXPOSE AU MEDICAMENT de l'ATU

Parent exposé :  Mère  Père

#### PERE (remplir si père exposé au médicament de l'ATU) :

Nom (3 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Date de naissance:	__/__/____
Prénom (2 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	(JJ/MM/AAAA)	
Poids:	__ __ __ kg		
Taille:	__ __ __ cm		

#### Traitements reçus au cours des 3 mois précédant la conception, y compris le médicament de l'ATU. (si plus de 4, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie d'administration	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Indication
<b>OCRELIZUMAB</b>				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours	
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours	
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours	
				__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours	

#### MERE (remplir même si père exposé au médicament de l'ATU) :

Nom (3 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	Date de naissance:	__/__/____	Age à la conception :  __  ans
Prénom (2 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	(JJ/MM/AAAA)		
Poids:	__ __ __ kg			
Taille:	__ __ __ cm			

Date dernières règles (JJ/MM/AAAA) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Date de conception estimée (JJ/MM/AAAA) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Date d'accouchement estimée (JJ/MM/AAAA) : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**1. Contraception :**  Oui  Non

Contraceptif oral  Oui  Non

Stérilet  Oui  Non

Préservatif  Oui  Non

Autres  Oui  Non Si oui, préciser : \_\_\_\_\_

**2. Traitement pour stérilité (procréation médicalement assistée)**  Oui  Non

Si oui, préciser : \_\_\_\_\_

**3. ANTECEDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRIQUES DE LA MÈRE**

Pathologies gynécologiques :  Oui  Non Si oui, préciser : \_\_\_\_\_

Nombre grossesses antérieures  __	Nombre IVG antérieures  __
Nombre grossesses ectopiques  __	Nombre ITG antérieures  __
Nombre accouchements antérieurs  __	Nombre fausses couches spontanées  __
Nombre enfants vivants sans anomalie  __	Nombre enfants décédés  __
Nombre enfants vivants avec anomalie congénitale / malformation  __	préciser : _____
préciser : _____	Autres (préciser) : _____

**4. AUTRES ANTECEDENTS / FACTEURS DE RISQUE DE LA MÈRE**

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Infection	<input type="checkbox"/> Maladie psychiatrique
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle	<input type="checkbox"/> Hypertension (HTA)
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> Allergie
<input type="checkbox"/> Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____

**5. TRAITEMENT DE LA MÈRE**

Traitements administrés pendant ou au cours des 3 mois précédant la grossesse et au cours de l'accouchement, y compris le médicament de l'ATU. (si plus de 7, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie admin	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Exposition* (cocher)					Indication
						Pré C	T1	T2	T3	Acc	
<b>OCRELIZUMAB</b>				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						

Exposition\*: Pré-C = pré-conception ; T1 = premier trimestre ; T2 = deuxième trimestre ; T3 = troisième trimestre ; Acc = accouchement



## 6. EVOLUTION DE LA GROSSESSE

Inconnue Date dernière information (JJ/MM/AAAA) : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

### Grossesse interrompue :

- Avortement spontané  
 IVG  Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG) cause : \_\_\_\_\_  
 Grossesse extra-utérine  
 Mort-né Date (JJ/MM/AAAA) : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_ Age gestationnel : \_\_\_\_ semaines

### Grossesse non interrompue :

- Grossesse en cours  
 Naissance vivante Date (JJ/MM/AAAA) : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

### 1. Accouchement par voie basse :

- A terme  Avant terme  Extraction instrumentale (forceps, ventouse)

### 2. Césarienne Programmée En urgence

Anomalies au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement/fin de grossesse ?  Oui  Non

Si oui, détailler :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 7. NOUVEAU-NE / FOETUS

Nombre de nouveau-nés / foetus : |\_\_| (si >1, compléter cette section sur une fiche supplémentaire séparée)

Initiales Nom-Prénom : |\_|-|\_|-| Sexe :  M  F

Poids de naissance : \_\_\_\_\_ g

Périmètre crânien de naissance : \_\_\_\_\_ cm

Taille de naissance : \_\_\_\_\_ cm

Prématuro  Retard de croissance intra-utérin Age gestationnel à la naissance : \_\_\_\_\_ semaines / jour d'aménorrhée

APGAR à 1 min : \_\_\_\_\_ à 5 min : \_\_\_\_\_ à 10 min : \_\_\_\_\_ Réanimation  Oui  Non

Nouveau-né :  normal  anomalies Si anomalies, préciser :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Décès du nouveau-né / foetus :  Oui  Non

Si oui, date du décès (JJ/MM/AAAA) : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Cause du décès : \_\_\_\_\_

Résultat d'autopsie :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. Examen de suivi du bébé le (JJ/MM/AAAA) : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Commentaires :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**4. Résultats de laboratoire / tests pour le nouveau-né / fœtus :**

Examens	Résultats (unités et valeurs normales si applicable)	Dates (JJ/MM/AAAA)	En attente (O/N)
		-- / -- / ----	
		-- / -- / ----	
		-- / -- / ----	
		-- / -- / ----	

**8. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES SUR GROSSESSE ET/OU ISSUE : hospitalisation, biologie, etc...**

*Joindre les comptes rendus (hospitalisation, résultats d'examens, etc....)*

**Signature du notificateur :**

**Cachet**

**Date (JJ-MM-AAAA)**

-- / -- / ----

**A envoyer immédiatement au Département de Pharmacovigilance de Roche SAS par**

**fax: 01 47 61 77 77 ou e-mail: [neuilly.pharmacovigilance@roche.com](mailto:neuilly.pharmacovigilance@roche.com)**

## **Annexe D6 : Fiche d'arrêt du traitement**

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt du traitement</b> Page 1/5
---	--	--

<b>Nom du médecin prescripteur :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>	<b>Nom du pharmacien :</b>  <b>Adresse :</b>  <b>Tél :</b> <b>E-mail :</b> <b>Fax :</b> <b>Signature :</b> <b>Tampon :</b>
--	--

**Patient OFSEP :**  Oui  Non

**Date de la visite (JJ/MM/AAAA):** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

### **ARRET DU TRAITEMENT**

---

- **Le patient a-t-il reçu au moins une perfusion d'ocrelizumab ?**  Oui  Non

*Si Oui,*

Date de la dernière perfusion (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

- **Principale raison d'arrêt du traitement :**

*Merci de cocher 1 SEULE RAISON*

- Intolérance locale (*merci de compléter une « fiche de déclaration d'événement indésirable »*)
- Intolérance générale (*merci de compléter une « fiche de déclaration d'événement indésirable »*)
- Intolérance biologique (*merci de compléter une « fiche de déclaration d'événement indésirable »*)
- Traitement inefficace
- Evénement indésirable grave (*merci de compléter une « fiche de déclaration d'événement indésirable »*)
- Arrêt du traitement programmé
- Souhait du patient
- Grossesse (*merci de compléter une « fiche de signalement de grossesse »*) ou désir de grossesse
- Autre, précisez : .....

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient           -           <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO 	<b>Fiche d'arrêt du traitement</b> Page 2/5
---	--	--

## HISTORIQUE DES EPISODES NEUROLOGIQUES

- Le patient a-t-il eu un épisode neurologique depuis la dernière visite?
  Ne sait pas  
 Non  
 Oui

**Phase progressive**



Date	Jour/Mois	-		-		-	
	Année						
Type de l'épisode	(C,D,E)						
<b>Sémiologie de l'épisode</b>							
Ne sait pas		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles marche / équilibre		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres supérieurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gêne motrice des membres inférieurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensitif		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles miction / défécation		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles sexuels		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles oculomoteurs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vestibulaire / Cochléaire		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte motrice du visage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atteinte sensitive du visage		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles parole / déglutition		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Névrite optique		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles cognitifs		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles psychiatriques		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Symptômes paroxystiques		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hoquet réfractaire / Nausée		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fatigue		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Traitement de la poussée</b>	<i>Non/Oui</i>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>
<i>Si Oui, corticoïde / plasmaphérèse</i>		<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/>

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _   _   _  -  _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt du traitement</b> Page 3/5
---	--	--

**EXAMEN CLINIQUE**

• **Date de l'examen (JJ/MM/AAAA):** |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|

**Score EDSS :** |\_| , |\_|      **Score DSS :** |\_|

**HISTORIQUE DU HANDICAP IRRÉVERSIBLE LIÉ À LA SEP (DSS de Kurtzke)**

Score	Handicap irréversible	Date (MM/AAAA)
<b>4</b>	Marche sans aide ; périmètre de marche (PM) limité mais > 500 mètres d'une traite	_ _   _ _ _ _ _
<b>6</b>	Marche avec aide unilatérale permanente ; PM < 100 mètres d'une traite	_ _   _ _ _ _ _
<b>7</b>	Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite	_ _   _ _ _ _ _
<b>8</b>	Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs	_ _   _ _ _ _ _
<b>10</b>	Décès	_ _   _ _ _ _ _

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _  <i>3èmes initiales nom – 2èmes initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt du traitement</b> Page 4/5
---	--	--

**EXAMEN PARACLINIQUE: IRM**

- **Nouvelle IRM depuis la dernière visite :**  Oui  Non → *Si Oui, date de la dernière IRM disponible (JJ/MM/AAAA) :* |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|

		T1/gado			T2/PD/FLAIR			Nombre de lésions T2/PD/FLAIR		
		Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Periventriculaires	Juxtacorticales	Total
<b>Cérébrale</b>	Supratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> < 9     _  <input type="checkbox"/> ≥ 9
	Infratentorial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3	<input type="checkbox"/> ≥ 1	<input type="checkbox"/> Lésions confluentes
<b>Médullaire</b>	Cervical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> 0
	Dorsolombaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥ 2

Comparaison avec l'IRM précédente	Nouvelle(s) lésion(s)		Globalement	
Date de l'IRM précédente (JJ/MM/AAAA):  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	T1/gado <input type="checkbox"/>	T2/PD/FLAIR <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sans changement    ou <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Amélioration	

**Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion  
Autorisation temporaire d'utilisation**

Initiales patient  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <i>3ères initiales nom – 2ères initiales prénom</i>	Numéro de patient attribué par CRO  _ _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt du traitement</b> Page 5/5
---	--	--

**ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE FAMPYRA® (fampridine) ?**

- Toujours en cours depuis la dernière visite
- Initié depuis la dernière visite → date de début (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Arrêté depuis la dernière visite → date de fin (JJ/MM/AAAA) : |\_|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|.|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|
- Pas d'administration depuis la dernière visite

**EVENEMENTS INDESIRABLES**

- En cas de survenue d'un événement indésirable depuis la dernière visite, merci de bien vouloir compléter la fiche de déclaration d'événement indésirable (Annexe D4) et la transmettre immédiatement par fax ou par e-mail au département de Pharmacovigilance de Roche SAS.

Merci d'envoyer la « <i>fiche d'arrêt du traitement</i> » au pharmacien d'établissement qui la transmettra à la cellule ATU ocrelizumab - société Euraxi Pharma, par fax ou email :	Cellule ATU ocrelizumab – Société Euraxi Pharma Tél. : 0 800 101 045 Fax : 01 46 52 53 78 E-mail : atu-ocrelizumab@euraxipharma.fr
Le cas échéant, merci d'envoyer au département de Pharmacovigilance de Roche SAS <ul style="list-style-type: none"> <li>la « <i>fiche de déclaration d'événement indésirable</i> »</li> <li>la « <i>fiche de signalement de grossesse</i> », par fax ou e-mail :</li> </ul>	Roche SAS - Département de Pharmacovigilance Tél: 01 47 61 47 00 Fax: 01 47 61 77 77 E-mail: neuilly.pharmacovigilance@roche.com



## **Annexe E : Echelles d'évaluation clinique**

- **Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale - Kurtzke)**
- **Echelle EGS/DSS (EDMUS Grading Scale)**

## **Annexe E1 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) - Kurtzke**

## Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) - Kurtzke

Score	Critères
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; le niveau du SF mental peut être coté à 1).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'un des SF (c'est-à-dire de niveau 1 sauf SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300 m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

### Sources

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33(11):1444-52.

Haber A, LaRocca NG. eds. Minimal Record of Disability for multiple sclerosis. New York: National Multiple Sclerosis Society; 1985.

## **Annexe E2 : Echelle EGS/DSS (EDMUS Grading Scale)**

## Echelle EGS/DSS (EDMUS Grading Scale)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal.
1	Aucune gêne fonctionnelle. Minimales anomalies à l'examen neurologique.
2	Gêne fonctionnelle minime et autre que locomotrice ; peut courir.
3	Périmètre de marche (PM) illimité d'une traite, mais ne peut courir ; ou gêne significative, autre que locomotrice
4	Marche sans aide ; PM limité mais > 500 mètres d'une traite.
5	Marche sans aide ; PM < 500 mètres d'une traite.
6	Marche avec aide permanente ; PM < 100 mètres d'une traite.
7	Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20 mètres d'une traite
8	Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs.
9	Confiné au lit, totalement dépendant.
10	Décès lié à la SEP.

### Sources

Confavreux C, Compston DAS, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1992;55:671-6.

Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung H-P, Kappos L, Thompson A, Trojano M, Vukusic S, Confavreux C for the Evaluation of the EDMUS system (EVALUED) Study Group: European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2004;251:1472-80.