



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 MARS 2021

tocilizumab

ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les patients traités par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) sont sujets à de nombreux événements indésirables dont le syndrome de relargage des cytokines pouvant engager le pronostic vital. À ce jour, deux médicaments CAR T disposent d'une AMM : YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le LDGCB en 3^{ème} ligne et plus et KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la LAL B jusqu'à 25 ans. Dans les études cliniques portant sur les CAR T, plusieurs algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge ce syndrome induit par l'administration de CAR T avec des différences sur les critères de classification de gravité (faute de définition consensuelle). Selon l'algorithme (cf. Annexes), l'utilisation de tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, peut être préconisé pour un SRC considéré comme modéré.

Selon la sévérité du syndrome de relargage des cytokines, la prise en charge est limitée à l'utilisation de traitements symptomatiques ou peut nécessiter une prise en charge en soins intensifs en cas de syndrome sévère ou mettant en jeu le pronostic vital. Des corticoïdes peuvent être administrés.

Place de ROACTEMRA (tocilizumab) dans la stratégie thérapeutique :

ROACTEMRA (tocilizumab) reste un traitement de 1^{ère} intention du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital, induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) disposant d'une AMM, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

Le schéma optimal d'administration (posologie, nombre de doses, délai le plus optimum) ainsi que la place des corticoïdes restent à définir. Une utilisation importante du tocilizumab dans des SRC de faible grade ou en situation préventive a été observée dans le registre Français DESCAR-T, toutefois la Commission rappelle que ces situations ne sont pas prévues par l'AMM du tocilizumab.

Comme stipulé dans les RCP de YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel), sa disponibilité (au minimum quatre doses) doit être assurée avant la perfusion du CAR T.

Il est à noter que l'indication de ROACTEMRA (tocilizumab) n'est validée qu'à partir de 2 ans alors que KYMRIAH (tisagenlecleucel) peut être administré chez l'enfant sans limitation d'âge (conformément à son AMM).

► **Recommandations particulières**

La Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité pour les évaluations à venir sur les médicaments à base de cellules CAR-T.

Motif de l'examen	Réévaluation à l'initiative de la Commission sur la base des données demandées dans son avis du 9 janvier 2019.
Indication concernée	Traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'utilisation établie du tocilizumab dans cette indication dont la mise à disposition dans les centres qualifiés à l'usage des CAR-T est imposée par les AMM des médicaments à base de CAR-T commercialisés, - mais de l'absence d'étude clinique prospective et des faiblesses de l'étude française en vie réelle DESCAR-T (seulement 13 centres activés et monitoring des données non effectif) ne permettant pas d'évaluer l'intérêt thérapeutique de ce médicament, - et des incertitudes persistantes sur le schéma thérapeutique optimal de ce médicament avec notamment une large utilisation observée du tocilizumab en dehors de l'indication de l'AMM (traitements des SRC non graves ou en situation préventive), <p>la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. ROACTEMRA (tocilizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.</p>
ISP	ROACTEMRA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ROACTEMRA (tocilizumab) reste un traitement de 1ère intention du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital, induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) disposant d'une AMM, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Une utilisation importante du tocilizumab dans des SRC de faible grade ou en situation préventive a été observée dans le registre Français DESCAR-T, toutefois la Commission rappelle que ces situations ne sont pas prévues par l'AMM du tocilizumab.</p> <p>Comme stipulé dans les RCP de YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel), sa disponibilité (au minimum quatre doses) doit être assurée avant la perfusion du CAR-T.</p> <p>Il est à noter que l'indication de ROACTEMRA (tocilizumab) n'est validée qu'à partir de 2 ans alors que KYMRIA (tisagenlecleucel) peut être administré chez l'enfant sans limitation d'âge (conformément à son AMM).</p>
Population cible	La population cible de ROACTEMRA (tocilizumab) est estimée entre 70 et 170 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une réévaluation, à la demande de la Commission, de ROACTEMRA (tocilizumab), solution à diluer pour perfusion, dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

La présentation de ROACTEMRA (tocilizumab) par voie S.C. n'est pas concernée par l'indication faisant l'objet du présent avis.

Dans son avis d'inscription du 9 janvier 2019¹, la Commission a octroyé à ROACTEMRA (tocilizumab) un service médical rendu (SMR) important, et a estimé que la spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements CAR-T chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

Compte tenu du peu de données disponibles et des nombreuses incertitudes, la Commission avait également demandé des données complémentaires afin de clarifier les modalités thérapeutiques optimales du SRC par ROACTEMRA (indication en tant que traitement préventif ou curatif, caractéristiques des patients recevant le tocilizumab, modalités d'administration, co-administration ou non avec les corticoïdes ou avec d'autres thérapeutiques anti-cytokiniques, ...) et son profil de tolérance.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de la sous-classe des IgG1, dirigé contre les récepteurs de l'IL-6 humaine.

Depuis 2009, ce médicament dispose de plusieurs indications en rhumatologie chez l'adulte ou chez l'enfant de 2 ans et plus (cf. Indications ci-après).

À noter que les spécialités KYMRIAHA (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), médicaments à base de CAR-T sont en cours de réévaluation.

02 INDICATIONS

RoActemra, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué pour :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, sévère et évolutive chez les patients adultes non précédemment traités par MTX.
- le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF).

Chez ces patients, RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée. Il a été montré que RoActemra, en association avec le méthotrexate, réduit le taux de progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

RoActemra est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.

RoActemra en association au méthotrexate (MTX) est indiqué pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthrite étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ROACTEMRA (tocilizumab) en date du 09/01/2019

traitement par MTX. RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

RoActemra est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

« Syndrome de relargage de cytokines (chez l'adulte et l'enfant)

La posologie recommandée pour le traitement d'un SRC est de 8 mg/kg chez les patients dont le poids est supérieur ou égal à 30 kg ou de 12 mg/kg chez les patients pesant moins de 30 kg. RoActemra est administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes et peut être administré seul ou en association avec des corticoïdes.

Si aucune amélioration clinique des signes et des symptômes du SRC n'apparaît après la première administration, il peut être administré jusqu'à 3 doses supplémentaires de RoActemra. L'administration de 2 doses consécutives doit être espacée d'au moins 8 heures. Il n'est pas recommandé d'utiliser des doses supérieures à 800 mg par perfusion chez les patients atteints d'un SRC.

Les patients atteints d'un SRC de formes sévères ou menaçant le pronostic vital, présentent fréquemment des cytopénies ou une élévation des ALAT ou ASAT en rapport avec le cancer sous-jacent, avant même la déplétion lymphocytaire induite par la chimiothérapie ou le SRC. »

En complément, se référer aux RCP de YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel) pour plus de détails.

04 BESOIN MEDICAL

Le syndrome de relargage des cytokines (SRC) est une des complications survenant fréquemment après l'administration de lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer un récepteur à l'antigène TCR chimérique (CAR T).

A ce jour, deux médicaments à base de lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) disposent d'une AMM : YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel) en hématologie. De ce fait, en plus des essais cliniques en cours, le syndrome de relargage de cytokines induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) concerne actuellement la prise en charge des patients² traités pour :

- un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) ou un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B, chez des adultes en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique,
- une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, chez des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

De par leur mécanisme d'action, diverses toxicités peuvent être observées après administration de CAR T. Les plus fréquentes et graves sont le syndrome de relargage de cytokines et les toxicités neurologiques qui peuvent être liées. Le SRC correspond à un syndrome inflammatoire systémique lié à la prolifération des cellules T activées et des macrophages de l'hôte associé à un relargage de cytokines pro-inflammatoires. Il s'agit d'un syndrome clinico-biologique peu spécifique de gravité variable. Il n'existe pas de critères objectifs permettant une définition diagnostique consensuelle du SRC. Par ailleurs, l'histoire naturelle du SRC sévère non traité n'est pas connue.

² Cf. Avis de la Commission de la Transparence relatifs à YESCARTA et KYMRIAH en date du 12/12/18 (phase contradictoire en cours)

Les symptômes les plus fréquemment associés à ce syndrome dans les essais cliniques des CAR-T ayant obtenu une AMM (YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) et KYMRIAH (tisagenlecleucel)) ont été variés et ont inclus^{3,4} : une fièvre élevée, une hypotension artérielle, une hypoxie, tachycardie. Les SRC ont été associés à des défaillances d'organes (par exemple hépatique, rénale, cardiaque et pulmonaire). En outre, une aggravation des pathologies organiques sous-jacentes peut survenir. Dans certains cas, une coagulation intravasculaire disséminée avec de faibles taux de fibrinogène, un syndrome de fuite capillaire et une lymphohistiocytose hémophagocytaire/un syndrome d'activation des macrophages ont été décrits dans le contexte d'un syndrome de relargage des cytokines.

Les facteurs de risque du syndrome de relargage des cytokines sévère chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL à cellules B³ sont : une masse tumorale élevée avant la perfusion, une masse tumorale non contrôlée ou en phase d'accélération après la chimiothérapie lymphodéplétive, une infection active et une apparition précoce de la fièvre ou du syndrome de relargage des cytokines après la perfusion du CAR-T. Ces facteurs ne sont pas connus chez les adultes atteints de LDGCB⁵.

La prise en charge du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital fait notamment appel aux médicaments suivants : oxygène, vasopresseur(s), solutés de remplissage vasculaire, corticoïdes par voie intraveineuse (méthylprednisolone, dexaméthasone). Le risque théorique de lympho-toxicité des corticoïdes n'est pas étayé par des preuves robustes (telles que des données démontrant une diminution du nombre de cellules CAR T après utilisation de corticoïdes ou une moindre efficacité clinique en termes de réponse tumorale après utilisation de corticoïdes pour le traitement d'un SRC).

Malgré une surveillance et une prise en charge, adaptées à la sévérité des symptômes (nécessitant des traitements symptomatiques et/ou des interventions modérées à agressives), le syndrome de relargage de cytokines peut mettre en jeu le pronostic vital. Des issues fatales ont été rapportées au cours des développements des CAR-T.

Après administration de CAR T, un SRC est observé chez la majorité des patients [58% (64/111) à 93% (94/101)]. La gravité des SRC observés est mesurée à l'aide de différentes échelles tenant compte principalement de la nécessité de recours aux techniques de suppléances vitales (oxygène, catécholamines). Dans les études cliniques ayant évalué les CAR T (anti-CD19) disposant d'une AMM dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B, un SRC sévère (nécessité d'une oxygénothérapie et/ou de vasopresseurs) a été observé dans 22% des cas pour KYMRIAH (grades ≥ 3 selon UPenn) et dans 57% des cas pour YESCARTA (grades ≥ 2 selon Lee ; 13% de grades ≥ 3).

Au cours des études cliniques chez les enfants et les jeunes adultes présentant une LAL à cellules B (N=104), des syndromes de relargage des cytokines ont été rapportés chez 81% des patients dont 44% de grades ≥ 3 .

Dans ce contexte et compte tenu de la gravité du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T), le besoin médical est toujours considéré comme mal couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de traitements ayant démontré leur efficacité et leur bonne tolérance afin d'atténuer les conséquences du syndrome de relargage de cytokines sans pour autant affecter l'efficacité du CAR-T.

³ Dans ces essais, la définition utilisée pour définir un SRC n'était pas précisée.

⁴ Cf. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de KYMRIAH

⁵ Cf. RCP de YESCARTA et KYMRIAH

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

À ce jour, aucun médicament autre que ROACTEMRA (tocilizumab) ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par CAR-T, chez l'adulte et l'enfant âgé de 2 ans et plus. Il est précisé dans le RCP de ROACTEMRA (rubrique Posologie) que ce médicament peut être administré seul ou en association aux corticoïdes.

La prise en charge du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital fait notamment appel aux médicaments suivants recommandés : oxygène, vasopresseur(s), solutés de remplissage vasculaire, corticoïdes par voie intraveineuse (méthylprednisolone, dexaméthasone).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients ayant un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital sont généralement pris en charge dans une unité de soins intensifs pour disposer de l'équipement et du personnel adaptés à la surveillance et aux interventions d'urgence nécessaires.

► Conclusion

Les corticoïdes sont les comparateurs cliniquement pertinents de ROACTEMRA (tocilizumab) dans cette indication.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) dispose d'une AMM aux USA avec un libellé superposable : *Adults and pediatric patients 2 years of age and older with chimeric antigen receptor (CAR) T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome.*

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	Pas de demande de remboursement
Allemagne	Oui (23 août 2018)	Population AMM
Espagne	Non	Pas de demande de remboursement
Italie	Non	Pas de demande de remboursement

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	09/01/2019 (inscription)
Indication	RoActemra est indiqué dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ROACTEMRA (tocilizumab) est un traitement de 1ère intention du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital, induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) disposant d'une AMM, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus. Le schéma optimal d'administration (posologie, nombre de doses, délai le plus optimum) ainsi que la place des corticoïdes restent à définir. Comme stipulé dans les RCP de YESCARTA et KYMRIAHA, sa disponibilité (au minimum quatre doses) doit être assurée avant la perfusion du CAR-T.</p> <p>Il est à noter que l'indication de ROACTEMRA n'est validée qu'à partir de 2 ans alors que KYMRIAHA peut être administré chez l'enfant sans limitation d'âge (conformément à son AMM).</p>
ASMR (libellé)	<p>Faute de donnée prospective et compte tenu des nombreuses incertitudes qui en découlent, l'apport thérapeutique de ROACTEMRA ne peut être déterminé. Par conséquent, ROACTEMRA (tocilizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.</p>
Etudes demandées	<p>Compte tenu du peu de données disponibles et des nombreuses incertitudes, la Commission demande des données complémentaires qui devront permettre de clarifier les modalités thérapeutiques optimales du SRC par ROACTEMRA (indication en tant que traitement préventif ou curatif, caractéristiques des patients recevant le tocilizumab, modalités d'administration, co-administration ou non avec les corticoïdes ou avec d'autres thérapeutiques anti-cytokiniques, ...) et son profil de tolérance.</p> <p>Pour répondre à cette demande, plusieurs sources de données pourraient être exploitées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les essais cliniques de CAR T, en particulier celles de la cohorte 3 (en cours) de l'étude ZUMA-1 qui concerne l'impact d'un traitement préventif par tocilizumab et levetiracetam sur la survenue d'événements indésirables (en particulier syndrome de relargage des cytokines et événements neurologiques) ; - le registre européen de l'EBMT ; pour rappel, dans les avis relatifs à YESCARTA et KYMRIAHA, la Commission a demandé des données complémentaires issues d'un registre commun aux médicaments à base de cellules CAR-T. Parmi les données qui devront être recueillies figurent les stratégies thérapeutiques mises en place avec notamment l'utilisation du tocilizumab ; - les dispositifs ATU et post-ATU de YESCARTA et KYMRIAHA ; - toute autre source appropriée. <p>Les données demandées devront être fournies dans un délai maximal de un an à compter de la date du présent avis.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) dans le traitement du syndrome de relargage des cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par CAR T reposait principalement sur :

- une analyse rétrospective des données des essais cliniques des CAR-T (tisagenlecleucel et axicabtagène ciloleucel) au cours desquels a été observé un SRC induit par ces traitements,
- des données issues de la littérature (comprenant des abstracts et des publications).

Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 09/01/2019¹ sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les données issues du registre DESCAR-T mis en place suite à la demande de données post-inscription par la Commission (détaillées au paragraphe 8.4) ;
- une publication résumant les données d'une étude américaine bicentrique, non comparative dont l'objectif était d'évaluer la toxicité cardiaque liés à l'administration des CAR-T et l'impact de l'utilisation du tocilizumab sur les événements cardiovasculaires (détaillée au paragraphe 9) ;
- et l'actualisation des données de tolérance (détaillées au paragraphe 8.3).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappels des données déjà évaluées par la Commission (avis du 09/01/2019)

8.1.1.1 Analyse rétrospective des données issues des développements cliniques de tisagenlecleucel et axicabtagène ciloleucel

Cette analyse rétrospective a été réalisée sur la base des données disponibles en 2016 et provenant de 9 essais cliniques (majoritairement de phase 1/2 ou 2) évaluant le tisagenlecleucel (KYMRIAH) et l'axicabtagène ciloleucel (YESCARTA) dans des hémopathies malignes.

Parmi les patients traités par tocilizumab dans ces essais cliniques, l'analyse a été réalisée rétrospectivement en sélectionnant ceux ayant reçu 8 mg/kg de tocilizumab (12 mg/kg pour les patients < 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour le traitement d'un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. Seul le premier épisode de SRC a été pris en compte.

Pour analyser les données, les critères suivants ont été définis a posteriori :

- la résolution du SRC : absence de fièvre et d'utilisation de vasoconstricteurs pendant au moins 24 heures ;
- les patients étaient considérés comme des répondeurs si le SRC disparaissait dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab, si pas plus de 2 doses de tocilizumab étaient nécessaires et si aucun autre médicament que tocilizumab et les corticoïdes n'était utilisé pour le traitement.

Les données provenant de ces 9 essais n'ont pas été groupées car les échelles de classification de la gravité n'étaient pas les mêmes dans les études cliniques (classifications de UPenn pour tisagenlecleucel⁶ et de Lee 2014⁷ pour axicabtagène ciloleucel). Les critères diagnostiques du SRC n'étaient pas précisés.

⁶ Maude S, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018 Feb 1;378(5):439-448

⁷ Lee D, Gardner R, Porter D et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124:188-95

► **Traitement du SRC faisant suite à l'administration du tisagenlecleucel (KYMRIA^H) dans 5 essais cliniques**

Parmi 58 patients traités par tocilizumab pour un SRC après injection de tisagenlecleucel, 45 patients avaient un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital⁸. Ces patients avaient une LAL avec un âge médian de 12 ans (3 - 23).

Le délai médian entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab a été de 4 jours (0-18 jours) et 95,6% (43/45) des patients ont reçu une seule dose de tocilizumab par jour. Le nombre médian total de doses de tocilizumab administrées a été de 1 (1 - 4 jours).

Une réponse dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab a été observée chez 31 patients parmi les 45 (69%). Le délai médian entre la première dose et la réponse a été de 4 jours (1-12 jours).

Les données figurant dans le RCP de ROACTEMRA (tocilizumab) sont décrites ci-après⁹. Dans la population évaluable de 51 patients traités pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital et ayant un âge moyen de 17 ans (de 3 à 68 ans), le délai médian entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab a été de 3 jours (de 0 à 18 jours). Trente-neuf patients parmi les 51 traités par tocilizumab (76,5% IC_{95%} [62,5 ; 87,2]) ont été considérés comme répondeurs dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab.

► **Traitement du SRC faisant suite à l'administration de l'acicabtagène ciloleucel (YESCARTA) dans 4 essais cliniques**

Parmi 76 patients traités par tocilizumab pour un SRC après injection d'acicabtagène ciloleucel, 15 patients avaient un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital. L'âge médian était de 60 ans (9 - 75) avec un seul enfant. Ces patients avaient un lymphome diffus à grandes cellules B (12), un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (1) ou une LAL (2).

Le délai médian entre le début du SRC et la première dose de tocilizumab a été de 3 jours (intervalle, 0-14 jours) et 5 patients sur 15 ont reçu 2 ou 3 doses de tocilizumab par jour. Le nombre médian total de doses de tocilizumab a été de 2 (1-13 jours).

Dans la cohorte de 15 patients atteints de SRC induit par l'acicabtagène ciloleucel, environ la moitié des patients (8/15 ; 53% IC_{95%} [30,1 ; 75,2]) ont été considérés comme répondeurs dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab. Le délai médian entre la première dose et la réponse a été de 4,5 jours (2-7 jours).

8.1.1.2 Analyse bibliographique

Le laboratoire a fourni une revue de la littérature visant à identifier les données décrivant l'efficacité du tocilizumab dans le traitement des SRC sévères ou menaçant le pronostic vital.

La recherche bibliographique a été réalisée en juin 2016 et a permis d'identifier 22 publications : 7 articles et 15 abstracts de congrès.

L'analyse de ces publications a montré qu'au total, parmi les 55 patients traités par tocilizumab pour un SRC (dont 1 patient suite à un traitement autre qu'un CAR-T), 50 ont obtenu une résolution du SRC. Pour 6/55 patients, tocilizumab a été administré en association à un autre traitement anti-cytokine (étanercept ou siltuximab), avec ou sans corticoïdes.

Ces données sont citées uniquement à titre descriptif compte tenu de leur faible niveau de preuve (biais de publication et informations non renseignées telles que la gravité du SRC, critères pour définir la réponse ...).

8.1.2 Nouvelles données

Le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée issue d'un essai clinique et aucune nouvelle donnée pertinente issue de la littérature n'est identifiée.

⁸ Le RQ, Li L, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. The Oncologist. 2018 ; 23:943-7.

⁹ Cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP de ROACTEMRA

08.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

08.3 Tolérance

8.3.1 Analyse rétrospective de données provenant d'essais cliniques

Des données sur la tolérance du tocilizumab n'ont pas été spécifiquement collectées dans les essais cliniques évaluant les CAR-T pris en compte pour l'analyse rétrospective de l'efficacité.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de ROACTEMRA (tocilizumab) (version 26.0 approuvé le 23 juillet 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections graves Complications de diverticulite Réactions graves d'hypersensibilité Neutropénie Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	Thrombopénie et risque potentiel de saignement Paramètres lipidiques élevés et risque potentiel d'événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires Affections malignes Troubles démyélinisants Immunogénicité
Informations manquantes	/

8.3.3 Données issues du RCP

Le profil de tolérance du tocilizumab est établi dans les indications en rhumatologie (à partir de 2 ans). À l'exception de l'hypersensibilité et des infections, les risques connus de ROACTEMRA (tocilizumab) sont généralement associés à une utilisation au long cours.

Concernant spécifiquement le SRC, peu d'informations sont disponibles. Il est précisé dans le RCP que « La tolérance du tocilizumab dans le SRC a été évaluée dans une analyse rétrospective des données provenant d'essais cliniques dans lesquels 51 patients ont été traités par tocilizumab par voie intraveineuse à la dose de 8 mg/kg (12 mg/kg pour les patients de moins de 30 kg) avec ou sans administration supplémentaire de corticoïdes à forte dose pour un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital induit par un traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Une dose de tocilizumab en médiane a été administrée (intervalle de 1 à 4 doses). »

8.3.4 Données issues du PSUR

Les données de tolérance présentées dans cette synthèse sont celles enregistrées dans la base de données de pharmacovigilance internationale de Roche, du 11 avril 2019 au 10 avril 2020. Elles excluent les données recueillies dans le cadre des études cliniques interventionnelles.

Pendant la période concernée, le nombre des patients exposés au produit a été estimé à 331 422 patients (ou 280 959 patients-années).

Suite à la reclassification de l'hépatotoxicité de risque important 'potentiel' à 'identifié', les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et insuffisances hépatiques ont été ajoutées en tant qu'effets indésirables dans le RCP et la notice.

Par ailleurs, la fréquence des cas d'anaphylaxie et de syndrome de Stevens-Johnson rapportés depuis la commercialisation a été réévaluée comme 'rare', sur la base des données post-AMM. En dehors des informations mentionnées ci-dessus, aucune mise à jour du Plan de Gestion des Risques ou autre action additionnelle n'a été jugée nécessaire.

Plus spécifiquement sur la période concernée, un total de 39 cas pour lesquels l'indication a été rapportée avec des termes compatibles avec le SRC, a été identifié dans la base de données de pharmacovigilance internationale de Roche.

08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

8.4.1 Méthode

Référence	Étude DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) Registre français des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T (protocole 1.0 – version du 03/11/2020)
Type de l'étude	Étude de cohorte non comparative comportant un volet rétrospectif et prospectif
Objectif principal de l'étude	Décrire l'utilisation du tocilizumab en pratique courante de soins dans le traitement des patients ayant un SRC associé aux CART et inclus dans le registre.
Date et durée de l'étude	Date du 1er patient inclus : Décembre 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse : 06/01/2021 La durée du registre est de 20 ans (5 ans de recrutement et 15 ans de suivi)
Lieu de l'étude	Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Toutefois, à la date d'extraction des données ; 13 centres avaient été activés (CHU Lyon-Sud, CHU de Montpellier, CHU de Nantes, CHU Pontchaillou, Hôpital Saint Louis, CHRU de Lille, Hôpital Henri Mondor, Centre Francois Magendie, CHU de Toulouse, CHU Brabois, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, CHU de Dijon, CHU Estaing). L'activation des centres pour le registre est encore en cours ou récente, et le monitoring des données n'a pas encore été effectué. Par conséquent, le nombre de données manquantes ou erronées est élevé.
Principaux critères d'inclusion	- patients ayant reçu une perfusion de CAR-T et ayant reçu un traitement pour le SRC (tocilizumab ou autre traitement), qu'il soit prophylactique ou curatif ; Et - patients ayant réalisé la visite à un mois de suivi après la première administration de CAR-T (ou ne l'ayant pas réalisé pour cause de décès).
Principaux critères de non-inclusion	Patients n'ayant pas eu au moins un mois de suivi depuis la date de perfusion de CAR-T au moment de l'extraction des données.
Traitements étudiés	Tocilizumab administré en pratique courante de soin dans le cadre de leur AMM (ou de l'ATU).
Critère de jugement principal	Description de l'utilisation du tocilizumab pour le traitement d'un SRC chez des patients traités par CAR-T en termes de : - Fréquence des SRC de bas grade (absence de SRC et grade 1-2) - Fréquence des SRC de haut grade (grade 3-4 de SRC) - Visée prophylactique ou curative selon l'avis de l'investigateur - Nombre de jours de traitement par TCZ
Critères de jugement secondaires	Analyse du SRC par échelle de gravité - Nombre et proportion de patients par degré de gravité, nombre de jours en unité de soins intensifs (USI) avec nécessité ou non de ventilation mécanique invasive - Proportion des traitements utilisés dans le SRC (TCZ, corticostéroïdes, anti-IL1 ou autres, y compris en association) Analyse de l'efficacité du tocilizumab sur le SRC - Délai entre l'administration du CAR-T et l'apparition du SRC - Statut du SRC (résolu / en cours) - Délai de résolution du SRC (défini à partir de la date d'apparition du SRC jusqu'à sa date de résolution) - Nombre de jours de traitement avant résolution, - Nombre de jours en unité de soins intensifs (nécessité ou non de ventilation mécanique invasive)

Référence	Étude DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) Registre français des patients souffrant d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T (protocole 1.0 – version du 03/11/2020)
	<p><u>Autres traitements (en combinaison ou non) du SRC, en particulier l'utilisation de corticostéroïdes</u>, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type d'utilisation <ul style="list-style-type: none"> • SRC de bas grade (absence de SRC et grade 1-2) • SRC de haut grade (grade 3-4 de SRC) • Visée prophylactique ou curative selon l'avis de l'investigateur - Nombre de patients traités, dose (mg / kg), nombre de jours de traitement - Résolution ou persistance du SRC, temps de résolution, nombre de jours de traitement avant résolution, nombre de jours en unité de soins intensifs (nécessité ou non de ventilation mécanique invasive) <p><u>Efficacité des CAR-T après l'administration de tocilizumab, de corticostéroïdes, d'anti-IL1 ou d'autres (en combinaison ou non)</u> en terme de survie, de meilleur réponse obtenue jusque trois mois de suivi après perfusion de CAR-T.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Aucun calcul de taille d'échantillon n'a été effectué. Seules les données jusqu'à et comprenant la visite à 3 mois après la perfusion de CAR-T sont rapportées.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> : toutes les analyses reportées sont à visée descriptive. <u>Populations d'analyse</u> : deux groupes ont été définis pour l'interprétation des résultats.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe « tocilizumab » : patients traités par tocilizumab (prophylactique ou curatif), seul ou en association pour un SRC - Groupe « autre » : patients ayant reçu un autre traitement pour le SRC, seul ou en association

8.4.2 Résultats

► Effectifs

Un total de 250 patients de la base a reçu un traitement pour un SRC considéré de grade 3 ou plus pour 30 patients (12%) :

- 222 patients ont reçu un traitement par tocilizumab en association aux corticoïdes (111 patients – 50%), seul (94 patients – 42%), ou en association à d'autres traitements (anti IL 1 ou IL6) (17 patients 8%).
- et 28 patients n'ont pas reçu de tocilizumab pour le traitement de leur SRC (18 ont reçu uniquement des corticostéroïdes, un patient des corticostéroïdes avec un anti IL1 et 9 des anticonvulsivants)

Le détail des effectifs de la population du registre DESCAR-T est détaillé dans le diagramme ci-dessous.

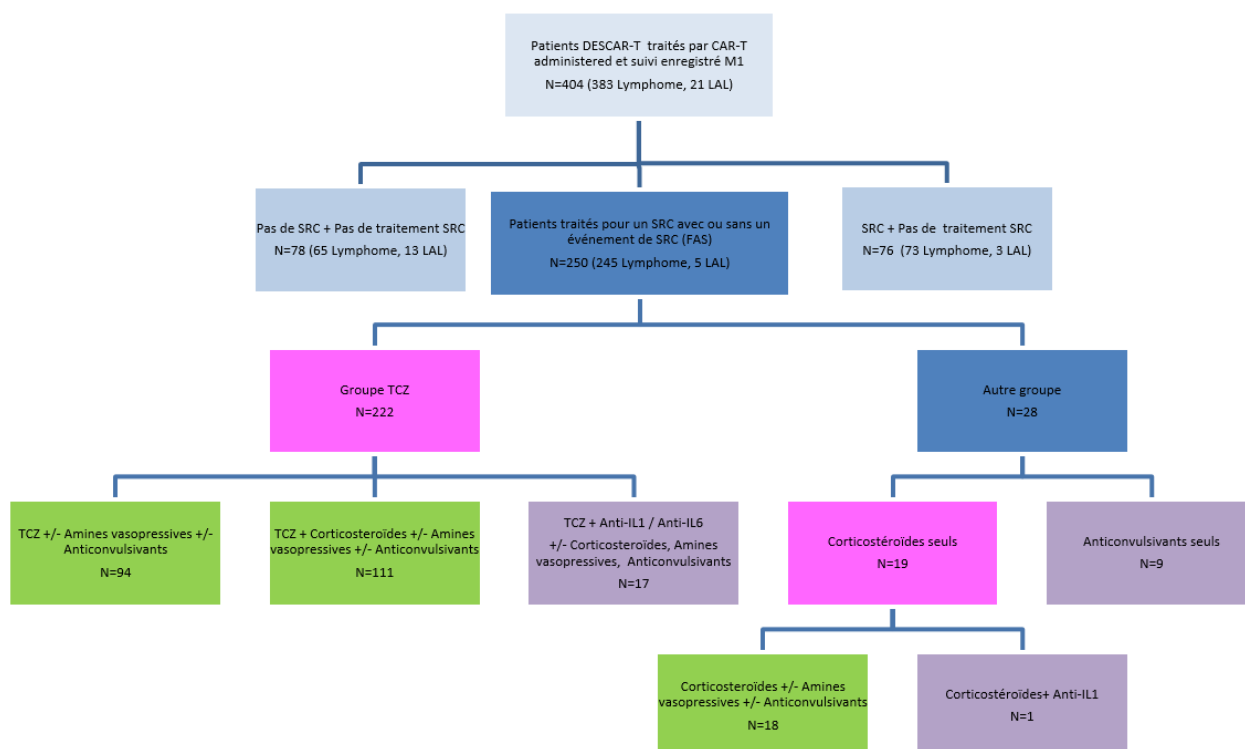


Figure 1 : Flow chart des patients du registre DESCAR-T inclus dans l'analyse d'intérêt du LYSARC

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients traités par tocilizumab (seul ou en association) étaient majoritairement des hommes (60,8%), avec un âge médian de 63,5 ans (min : 7 ; 78), dont 45% âgés de 65 ans ou plus ce qui est représentatif de la population générale du registre DESCAR-T¹⁰. La majorité des patients (217/222) ont reçu un CART pour le traitement d'un lymphome et seulement 5 patients pour le traitement d'une leucémie aigüe lymphoblastique à cellule B.

► Traitement du SRC

Les SRC traités par tocilizumab étaient majoritairement de grade 1/2 ou non déclarés (80% - n=178/222 patients). L'association tocilizumab + corticostéroïdes a été plus fréquemment utilisée pour les SRC de haut grade (23 patients, 20,7%) par rapport au tocilizumab seul (4 patients, 4,3%), et plus souvent associée à des anticonvulsivants ou des amines vasopressives.

Le traitement par tocilizumab, seul ou en association, a été donné à visée curative pour 89% des patients (198/222 patients). Les conditions d'utilisation du tocilizumab seul ou en association sont détaillées dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

Tableau 1 : Conditions d'utilisation du tocilizumab seul

	Groupe tocilizumab seul N=94
Groupe tocilizumab seul	
tocilizumab en monothérapie	72 (76.6%)
tocilizumab en association avec :	22 (23.4%)
- Anticonvulsivants	22 (23.4%)
- Amines vasopressives	1 (1.1%)
Type d'utilisation	
Curative	90 (95.7%)
Prophylactique	4 (4.3%)
Type d'utilisation (Grade SRC)	
Faible (Pas de SRC, ou grade 1-2)	90 (95.7%)

¹⁰ La population d'analyse générale était composée de 59% d'hommes, avec un âge médian de 63,5 ans, dont 45% âgés de 65 ans ou plus.

	Groupe tocilizumab seul N=94
Elevé (Grade 3-4)	4 (4.3%)
Patients ayant reçu un traitement Anti-IL6 / Anti R IL-6	94 (100.0%)
Tocilizumab	94 (100.0%)
Nombre de jours de traitement de Tocilizumab	
1	50 (53.8%)
2	27 (29.0%)
3	11 (11.8%)
4	3 (3.2%)
5	1 (1.1%)
8	1 (1.1%)
Données manquantes	1
Dose totale (mg/kg)	
N	88
Données manquantes	6
Moyenne (ET)	14.40 (9.813)
Médiane	8.14
Q1 ; Q3	7.9 ; 22.4
Min ; Max	0.0 ; 40.0

Tableau 2 : Conditions d'utilisation du tocilizumab en association

	Groupe tocilizumab + corticostéroïdes N=111
Groupe TCZ + corticostéroïdes	
tocilizumab en association avec :	111 (100.0%)
- Corticostéroïdes	
- Anticonvulsivants	54 (48.6%)
- Amines vasopressives	16 (14.4%)
Type d'utilisation (Jugement par l'investigateur)	
Curatif	108 (97.3%)
Prophylactique	3 (2.7%)
Type d'utilisation (Grade SRC)	
Faible (Pas de SRC, ou grade 1-2)	88 (79.3%)
Elevé (Grade 3-4)	23 (20.7%)
Patients ayant reçu un traitement Anti-IL6 / Anti R IL-6	111 (100.0%)
Tocilizumab	111 (100.0%)
Nombre de jours de traitement par tocilizumab	
1	33 (30.3%)
2	47 (43.1%)
3	13 (11.9%)
4	14 (12.8%)
5	1 (0.9%)
6	1 (0.9%)
Données manquantes	2
Dose totale (mg/kg)	
N	107
Données manquantes	4
Moyenne (ET)	18.60 (14.001)
Médiane	15.79
Q1 ; Q3	8.0 ; 24.8
Min ; Max	0.0 ; 85.5
Patients ayant reçu un traitement par corticostéroïdes	111 (100.0%)
Traitement reçu	
DEXAMETHASONE	94 (84.7%)
DEXAMETHASONE + SOLUMEDROL	5 (4.5%)
DEXAMETHASONE, PREDNISONE	1 (0.9%)

	Groupe tocilizumab + corticostéroïdes N=111
METHYLPREDNISOLONE	3 (2.7%)
SOLUMEDROL	8 (7.2%)
Nombre de jours de traitement par corticostéroïdes	
N	90
Données manquantes	21
Moyenne (ET)	7.2 (4.83)
Médiane	7.0
Q1 ; Q3	3 ; 9
Min ; Max	1 ; 22
Dose totale (mg/kg)	
N	73
Données manquantes	38
Moyenne (ET)	2.30 (2.511)
Médiane	1.53
Q1 ; Q3	0,5 ; 2.7
Min ; Max	0,1 ; 11.0

► Efficacité des traitements du SRC

- **Groupe tocilizumab seul**

Chez les patients traités par tocilizumab seul, le SRC a été considéré comme résolu lors de l'extraction de la base dans 97% des cas, dont 94% dans les 14 jours suivant l'administration du CART. 29 patients (31%) ont été admis en unité de soins intensifs (USI) et aucun n'a nécessité une ventilation mécanique

- **Groupe tocilizumab + corticostéroïdes**

Chez les patients traités par tocilizumab et corticostéroïdes, le SRC a été considéré comme résolu lors de l'extraction de la base dans 100% des cas, dont 94,2% dans les 14 jours suivant l'administration du CART. 63 patients (57%) ont été admis en USI dont 11 nécessitant une ventilation mécanique.

Ces données sont détaillées dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : Evolution du SRC chez les patients traités par tocilizumab

	TCZ seul N=94				TCZ + Corticostéroïdes N=111				
	Grade 1 N=49	Grade 2 N=41	Grade 3 N=4	Tous N=94	Grade 1 N=45	Grade 2 N=43	Grade 3 N=22	Grade 4 N=1	Tous N=111
Si oui, délai entre la perfusion de CAR-T et la date de début de SRC (jours)									
N	49	40	4	93	42	43	21	1	107
Manquant	0	1	0	1	3	0	1	0	4
Moyenne (ET)	3.1 (2.30)	4.2 (2.97)	5.0 (4.83)	3.6 (2.76)	3.6 (4.83)	3.4 (2.53)	3.5 (2.42)	2.0 (.)	3.5 (3.56)
Médiane	3.0	4.0	3.5	3.0	3.0	3.0	4.0	2.0	3.0
Q1 ; Q3	1 ; 4	1 ; 6	2 ; 8	1 ; 5	1 ; 4	1 ; 5	1 ; 5	2 ; 2	1 ; 5
Min ; Max	0 ; 10	0 ; 11	1 ; 12	0 ; 12	0 ; 31	0 ; 12	0 ; 10	2 ; 2	0 ; 31
Patient admis en USI au moins une fois									
Non	42 (85.7%)	23 (56.1%)	0 (0.0%)	65 (69.1%)	29 (64.4%)	17 (39.5%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	48 (43.2%)
Oui	7 (14.3%)	18 (43.9%)	4 (100.0%)	29 (30.9%)	16 (35.6%)	26 (60.5%)	20 (90.9%)	1 (100.0%)	63 (56.8%)
Si oui, nombre de jours									
N	7	17	4	28	16	26	20	1	63
Manquant	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Moyenne (ET)	30.6 (21.83)	5.6 (6.53)	10.3 (15.17)	12.5 (16.48)	5.8 (4.52)	6.7 (4.04)	6.9 (5.39)	10.0 (.)	6.6 (4.56)
Médiane	29.0	4.0	3.0	4.0	4.0	5.5	6.0	10.0	5.0
Q1 ; Q3	4 ; 46	3 ; 5	3 ; 18	3 ; 18	3 ; 7	4 ; 8	3 ; 9	10 ; 10	3 ; 8
Min ; Max	4 ; 61	1 ; 29	2 ; 33	1 ; 61	2 ; 18	2 ; 17	1 ; 24	10 ; 10	1 ; 24
Si oui, ventilation mécanique									
Non	7 (100.0%)	18 (100.0%)	4 (100.0%)	29 (100.0%)	15 (93.8%)	20 (76.9%)	17 (85.0%)	0 (0.0%)	52 (82.5%)
Oui	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	6 (23.1%)	3 (15.0%)	1 (100.0%)	11 (17.5%)
Nombre total de jours de traitement TCZ									
N	49	40	4	93	45	41	22	1	109
Manquant	0	1	0	1	0	2	0	0	2
Moyenne	1.7 (1.24)	1.8 (0.95)	2.0 (0.82)	1.7 (1.10)	1.7 (0.71)	2.4 (1.09)	2.6 (1.33)	2.0 (.)	2.1 (1.08)
Médiane	1.0	1.5	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Q1 ; Q3	1 ; 2	1 ; 2	2 ; 3	1 ; 2	1 ; 2	2 ; 3	2 ; 4	2 ; 2	1 ; 3
Min ; Max	1 ; 8	1 ; 5	1 ; 3	1 ; 8	1 ; 4	1 ; 4	1 ; 6	2 ; 2	1 ; 6
Issue du SRC									
Résolu	48 (100.0%)	39 (95.1%)	3 (75.0%)	90 (96.8%)	45 (100.0%)	43 (100.0%)	21 (100.0%)	1 (100.0%)	110 (100.0%)
En cours	0 (0.0%)	2 (4.9%)	1 (25.0%)	3 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Manquante	1	0	0	1	0	0	1	0	1
Si résolu durée de la toxicité (jours)									
N	46	35	2	83	41	40	21	1	103
Manquant	2	4	1	7	4	3	0	0	7
Moyenne (ET)	6.5 (3.83)	6.6 (3.47)	4.5 (0.71)	6.5 (3.63)	6.3 (2.97)	16.4 (57.32)	8.5 (6.11)	10.0 (.)	10.7 (35.90)
Médiane	6.0	6.0	4.5	6.0	6.0	6.0	7.0	10.0	6.0
Q1 ; Q3	4 ; 8	4 ; 8	4 ; 5	4 ; 8	4 ; 7	5 ; 11	5 ; 9	10 ; 10	5 ; 9
Min ; Max	2 ; 20	2 ; 16	4 ; 5	2 ; 20	3 ; 15	2 ; 369	3 ; 29	10 ; 10	2 ; 369
Si résolu, résolution dans les 14 jours après le début du SRC									
Non	3 (6.5%)	2 (5.7%)	0 (0.0%)	5 (6.0%)	1 (2.4%)	3 (7.5%)	2 (9.5%)	0 (0.0%)	6 (5.8%)
Oui	43 (93.5%)	33 (94.3%)	2 (100.0%)	78 (94.0%)	40 (97.6%)	37 (92.5%)	19 (90.5%)	1 (100.0%)	97 (94.2%)
Manquant	2	4	1	7	4	3	0	0	7

08.5 Données d'utilisation

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé une publication d'une étude de tolérance américaine¹¹ résumée ci-dessous.

► Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte non comparative réalisée chez les patients traités dans deux centres américains (Massachusetts General Hospital, Boston et Moffitt Cancer Center Tampa, Floride) par CAR-T entre le 01/01/2016 et le 10/11/2016 et suivis jusqu'au 31/01/2019. Les données ont été collectées rétrospectivement sur les dossiers médicaux des patients. La représentativité de cette cohorte n'est donc pas assurée.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la toxicité cardiaque et les événements cardiovasculaires possiblement liés à l'administration des CAR-T. L'impact de l'utilisation du tocilizumab sur les événements cardiovasculaires a été également rapporté.

► Résultats

Un total de 137 patients a été inclus dans cette cohorte. L'âge médian des patients était de 62 ans, 67% étaient des hommes, 88% avaient un lymphome et 8% un myélome. Environ 50% des patients ont été traités par des CAR-T mis sur le marché (Yescarta ou Kymriah), le reste des patients a reçu des produits en cours d'investigation clinique.

Sur les 137 patients inclus, 56 (40,9%) ont reçu du tocilizumab pour le traitement d'un SRC, 27 heures en médiane après le début du syndrome. Dans cette cohorte, le tocilizumab n'a été administré qu'aux patients présentant un SRC de grade 2 ou plus. La dose médiane de tocilizumab administrée était de 640mg, en cohérence avec la posologie de 8mg/kg de l'AMM ; 38% des patients ont reçu plus d'une dose.

Un événement cardiovasculaire a été rapporté chez 17 patients (12%) 21 jours en médiane après l'injection du CART (6 décès dus à un événement cardiovasculaire, 6 insuffisances cardiaques décompensées et 5 arythmies). Une analyse multivariée ajustée sur la présence de facteur de risque cardiovasculaire suggère qu'un délai plus long entre la survenue d'un SRC et que l'administration du tocilizumab a été associée à une augmentation des événements cardiovasculaires (OR=1.22, IC95% = [1,01-1,53]).

08.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de ROACTEMRA (tocilizumab), à la demande de la Commission, dans l'indication : « traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus ».

8.6.1 Rappels de la première évaluation (avis du 09/01/2019)

La première évaluation de ROACTEMRA (tocilizumab) dans cette indication reposait principalement sur une analyse rétrospective de données provenant de patients ayant eu un SRC après traitement par CAR-T dans le cadre d'essais cliniques de KYMRIAH (tisagenlecleucel) et YESCARTA (axicabtagène ciloleucel), cette indication n'ayant pas fait l'objet d'un plan de développement dédié.

Pour estimer le pourcentage de réponse au tocilizumab (en association ou non aux corticoïdes) dans l'analyse rétrospective, un patient était considéré comme répondeur en cas de disparition du SRC dans les 14 jours suivant la première dose de tocilizumab, avec pas plus de 2 doses de tocilizumab nécessaires et avec aucun autre médicament que tocilizumab et les corticoïdes.

¹¹ Alvi RM et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). J Am Coll Cardiol. 2019; 74: 3099-3108

La définition de ce critère de réponse n'est pas fondée sur un consensus scientifique. Elle est uniquement basée sur des paramètres cliniques et elle aurait été perfectible en tenant compte de bio-marqueurs (tels que la ferritine, la CRP...) et des assistances vitales autres qu'hémodynamiques. Le long délai retenu (14 jours) est discutable compte tenu des algorithmes de prise en charge avec intensification rapide de la prise en charge en cas d'inefficacité.

La co-administration de corticoïdes (dans une proportion non déterminée) ne permet pas l'évaluation de l'efficacité intrinsèque du tocilizumab.

Dans ce cadre, l'analyse rétrospective suggère un pourcentage de réponse au tocilizumab de 76,5% (39/51) IC_{95%} [62,5 ; 87,2] dans les suites de l'administration du tisagenlecleucel. À la suite de l'administration de l'axicabtagène ciloleucel, huit patients sur 15 ont répondu au tocilizumab (53% IC_{95%} [30,1 ; 75,2]).

Aucune analyse en sous-groupe, selon que le tocilizumab a été ou non associé aux corticoïdes, n'est disponible. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 3 ans.

Compte tenu du recueil rétrospectif des données très limitées, la Commission avait souligné les nombreuses incertitudes concernant :

- la quantification précise de l'effet clinique,
- le schéma optimal d'administration du ROACTEMRA (tocilizumab) (dose, délai d'administration, nombre de perfusions...) et l'association aux corticoïdes,
- la tolérance en cas d'administration de doses multiples sur une courte période,
- l'éventuel impact de l'utilisation du tocilizumab sur la fréquence des événements neurologiques ou infectieux.

La Commission avait également relevé que les algorithmes développés pour prendre en charge le SRC prévoient l'utilisation du tocilizumab dès la survenue d'un SRC modéré, alors que l'AMM de ROACTEMRA (tocilizumab) n'est validée que pour les SRC sévères ou menaçant le pronostic vital. Enfin, l'intérêt du ROACTEMRA (tocilizumab) en traitement préventif n'était pas établi, bien que parfois utilisé en pratique clinique.

Dans ce contexte, des données supplémentaires avaient été demandées afin de clarifier les modalités d'utilisation optimales du tocilizumab dans cette indication.

8.6.2 Nouvelles données

Suite à cette demande, le laboratoire a déposé un dossier de réévaluation comprenant les nouvelles données suivantes :

- les données issues du registre DESCAR-T mis en place suite à la demande de données post-inscription par la Commission (non publiée) ;
- une publication résumant les données d'une étude de tolérance américaine bicentrique, non comparative dont l'objectif était de décrire la toxicité cardiovasculaire associée au CAR-T et sa modulation par tocilizumab¹¹.

► Efficacité (dont qualité de vie)

- Étude DESCAR-T

Afin de répondre à la demande de la Commission, le registre français DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et de Suivi des CAR-T) concernant tous les patients français atteints d'une hémopathie et éligibles à un traitement par cellules CAR-T a été mis en place. Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, non comparative, comportant un volet rétrospectif puis prospectif.

Le registre vise à être exhaustif pour tous les patients traités par CAR-T en France. Toutefois, à la date d'extraction des données, seuls 13 ont été activés dans le registre DESCAR-T. La représentativité de cet échantillon par rapport à l'ensemble de la population éligible à un traitement par CAR-T en France n'est donc pas assurée. De plus le monitoring des données pour les centres récemment activés n'était pas encore effectif, impactant la qualité et l'exactitude des données.

Les données fournies dans le présent dossier sont issues d'une analyse préliminaire au 6 janvier 2021.

À cette date, 250 patients de la base ont reçu un traitement un SRC considéré de grade 3 ou plus pour 30 patients (12%). Sur ces 250 patients, 222 patients ont reçu un traitement par tocilizumab en

association aux corticoïdes (111 patients – 50%), seul (94 patients – 42%), ou en association à d'autres traitements (anti IL 1 ou IL6) (17 patients 8%). Le traitement tocilizumab, seul ou en association, a été donné à visée curative pour 89% des patients (198/222 patients).

Chez les patients traités par tocilizumab seul, le SRC a été considéré comme résolu lors de l'extraction de la base dans 97% des cas, dont 94% dans les 14 jours suivant l'administration du CART. 29 patients (31%) ont été admis en unité de soins intensifs (USI) et aucun n'a nécessité une ventilation mécanique.

Chez les patients traités par tocilizumab et corticostéroïdes, le SRC a été considéré comme résolu lors de l'extraction de la base dans 100% des cas, dont 94,2% dans les 14 jours suivant l'administration du CART. 63 patients (57%) ont été admis en USI dont 11 nécessitant une ventilation mécanique.

- **Publication de Alvi RM et al.**

Il s'agit d'une étude de cohorte non comparative réalisée chez les patients traités dans deux centres américains par CAR-T entre le 01/01/2016 et le 10/11/2016 et suivis jusqu'au 31/01/2019. Les données ont été collectées rétrospectivement sur les dossiers médicaux des patients. La représentativité de cette cohorte n'est donc pas assurée. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la toxicité cardiaque et les événements cardiovasculaires possiblement liés à l'administration des CAR-T. L'impact de l'utilisation du tocilizumab sur les événements cardiovasculaires a été également rapporté.

Un total de 137 patients a été inclus dans cette cohorte. L'âge médian des patients était de 62 ans, 67% étaient des hommes, 88% avaient un lymphome et 8% un myélome. Sur les 137 patients inclus, 56 ont reçu du tocilizumab pour le traitement d'un SRC, 27 heures en médiane après le début du syndrome. Dans cette cohorte, le tocilizumab n'a été administré qu'aux patients présentant un SRC de grade 2 ou plus. La dose médiane de tocilizumab administrée était de 640mg, en cohérence avec la posologie de 8mg/kg de l'AMM ; 38% des patients ont reçu plus d'une dose.

Un événement cardiovasculaire a été rapporté chez 17 patients (12%) (6 décès due à un événement cardiovasculaire, 6 insuffisances cardiaques décompensées et 5 arythmies). Une analyse multivariée ajustée sur la présence de facteur de risque cardiovasculaire suggère qu'un délai plus long entre la survenue d'un SRC et l'administration du tocilizumab a été associé à une augmentation des événements CV (OR=1.22, IC95% = [1,01-1,53], p=0.022).

► **Tolérance**

Peu de données de tolérance spécifique à l'indication faisant l'objet de cet avis de réévaluation sont disponibles. Ces nouvelles données, notamment issues du dernier PSUR, ne sont pas de nature à modifier les précédentes évaluations sur le profil de tolérance du tocilizumab qui reste marqué par des risques importants d'infections graves, de complications de diverticulite, de réactions graves d'hypersensibilité, de neutropénie et d'hépatotoxicité.

8.6.3 Discussion

Au total, malgré les nouvelles données déposées dans le cadre de cette réévaluation, les incertitudes identifiées par la Commission dans son avis du 9 janvier 2019 persistent. Le registre DESCAR-T est en effet immature à ce jour, avec une représentativité non assurée et un monitoring des données non effectif. Ces données ne permettent donc pas de lever les incertitudes notamment sur l'utilisation optimale du tocilizumab dans cette indication.

La Commission souligne d'ailleurs que le registre DESCAR-T rapporte une large utilisation du tocilizumab hors AMM pour le traitement des SRC de grade 1 ou 2 (87%) ou dans une situation préventive (11%). Le protocole de l'étude DESCAR-T a de plus été amendé pour collecter le nombre de jours de traitement par tocilizumab au lieu du nombre de doses, ce qui limite la comparaison des données avec celles issues des essais cliniques.

Au total, au vu des données très limitées et des nombreuses incertitudes sur l'utilisation optimale de ce médicament, l'impact de ROACTEMRA (tocilizumab) sur la morbi-mortalité à court terme démontré. Néanmoins, ROACTEMRA (tocilizumab) apporte une réponse très partielle au besoin

médical mal couvert par sa mise à disposition, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus, pour traiter le SRC sévère ou menaçant le pronostic vital, en particulier dans la mesure où sa disponibilité est requise par l'AMM dans l'instauration d'un traitement par YESCARTA (tisagenlecleucel) ou KYMRIA (axicabtagène ciloleucel).

08.7 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les patients traités par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) sont sujets à de nombreux événements indésirables dont le syndrome de relargage des cytokines pouvant engager le pronostic vital. À ce jour, deux médicaments CAR T disposent d'une AMM : YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le LDGCB en 3^{ème} ligne et plus et KYMRIA (tisagenlecleucel) dans la LAL B jusqu'à 25 ans. Dans les études cliniques portant sur les CAR T, plusieurs algorithmes de traitement ont été développés pour prendre en charge ce syndrome induit par l'administration de CAR T avec des différences sur les critères de classification de gravité (faute de définition consensuelle). Selon l'algorithme (cf. Annexes), l'utilisation de tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, peut être préconisé pour un SRC considéré comme modéré.

Selon la sévérité du syndrome de relargage des cytokines, la prise en charge est limitée à l'utilisation de traitements symptomatiques ou peut nécessiter une prise en charge en soins intensifs en cas de syndrome sévère ou mettant en jeu le pronostic vital. Des corticoïdes peuvent être administrés.

Place de ROACTEMRA (tocilizumab) dans la stratégie thérapeutique :

ROACTEMRA (tocilizumab) reste un traitement de 1^{ère} intention du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital, induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) disposant d'une AMM, chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

Une utilisation importante du tocilizumab dans des SRC de faible grade ou en situation préventive a été observée dans le registre Français DESCAR-T, toutefois la Commission rappelle que ces situations ne sont pas prévues par l'AMM du tocilizumab.

Comme stipulé dans les RCP de YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel), sa disponibilité (au minimum quatre doses) doit être assurée avant la perfusion du CAR T.

Il est à noter que l'indication de ROACTEMRA (tocilizumab) n'est validée qu'à partir de 2 ans alors que KYMRIA (tisagenlecleucel) peut être administré chez l'enfant sans limitation d'âge (conformément à son AMM).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le syndrome de relargage de cytokines, sévère ou menaçant le pronostic vital, induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) est une urgence médicale grave.
- ▶ ROACTEMRA entre dans le cadre d'un traitement à visée curative du syndrome de relargage de cytokines (SRC) induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques bien que ne disposant pas d'une AMM spécifique dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention du syndrome de relargage de cytokines sévère et/ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T),
- de son incidence,
- du besoin médical mal couvert à ce stade de gravité,
- de la réponse très partielle apportée par la mise à disposition de ROACTEMRA (tocilizumab) pour permettre l'utilisation des CAR-T (sa disponibilité étant requise par leur AMM), malgré le fait que les données disponibles ne permettent pas de démontrer un impact sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins, ROACTEMRA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'utilisation établie du tocilizumab dans cette indication dont la mise à disposition dans les centres qualifiés à l'usage des CAR-T est imposée par les AMM des médicaments à base de CAR-T commercialisés,
- mais de l'absence d'étude clinique prospective et des faiblesses de l'étude française en vie réelle DESCAR-T (seulement 13 centres activés et monitoring des données non effectif) ne permettant pas d'évaluer l'intérêt thérapeutique de ce médicament,
- et des incertitudes persistantes sur le schéma thérapeutique optimal de ce médicament avec notamment une large utilisation observée du tocilizumab en dehors de l'indication de l'AMM (traitements des SRC non graves ou en situation préventive),

la Commission considère que ses précédentes conclusions ne sont pas susceptibles d'être modifiées. ROACTEMRA (tocilizumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du syndrome de relargage de cytokines sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus.

010.3 Population cible

Les nouvelles données épidémiologiques disponibles ne sont pas de nature à modifier la précédente évaluation de la Commission en date du 09/01/2019, à savoir que la population cible de ROACTEMRA (tocilizumab dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus est **estimée entre 70 et 170 patients par an. Cette estimation sera susceptible d'augmenter dans les prochaines années, au rythme des AMM octroyées pour les CAR T.**

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité pour les évaluations à venir sur les médicaments à base de cellules CAR-T.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22 janvier 2021 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 4 ml (CIP : 34009 574 643 1 8) 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 574 644 8 6) 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 574 645 4 7)
Demandeur	ROCHE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16 janvier 2009 Extension d'indication faisant l'objet du présent avis : 23 août 2018 (après avis positif du CHMP le 28 juin 2018)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L04AC07

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire