

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
9 janvier 2019***Date d'examen par la Commission : 5 décembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 décembre 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 9 janvier 2019.****tocilizumab*****ROACTEMRA 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

Boîte de 1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 574 643 1 8)

Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 574 644 8 6)

Boîte de 1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 574 645 4 7)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	L04AC07 (Immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	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 (<u>ASMR V</u>) 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.
ISP	ROACTEMRA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ROACTEMRA (tocilizumab) est un traitement de 1^{ère} 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 KYMRIA, 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 KYMRIA peut être administré chez l'enfant sans limitation d'âge (conformément à son AMM).</p>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge En raison de l'utilisation de ROACTEMRA en situation d'urgence vitale, la Commission de la transparence demande l'élargissement des conditions de prescription aux spécialistes en médecine intensive et réanimation et aux anesthésistes-réanimateurs.</p> <p>► Demandes de données 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. 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 KYMRIA, 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 KYMRIA ; - 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>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2009 Extension d'indication faisant l'objet du présent avis : 23/08/18 (après avis positif du CHMP le 28/06/18)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée à aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne, en pédiatrie, en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang <u>L'élargissement aux spécialistes en médecine intensive et réanimation et aux anesthésistes-réanimateurs est demandé par la Commission de la transparence (cf. paragraphe 011 Recommandations).</u> Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	L L04 L04A L04AC L04AC07	Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs Inhibiteurs d'interleukines Tocilizumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de ROACTEMRA (tocilizumab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans une extension d'indication, 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 par voie S.C. n'est pas concernée par l'indication faisant l'objet du présent avis.

Cette extension d'indication a reçu un avis positif de l'EMA le 28/06/18, de façon concomitante aux avis positifs rendus pour les 2 premiers médicaments CAR T, YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) de GILEAD et KYMRIAH (tisagenlecleucel) de NOVARTIS, dans le traitement des :

- « patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » pour YESCARTA et KYMRIAH ;
- « patients adultes atteints du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » pour YESCARTA ;
- « enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus » pour KYMRIAH.

Il est rappelé que la disponibilité du tocilizumab fait partie des mesures additionnelles de réduction du risque qui ont été définies dans les AMM de YESCARTA et de KYMRIAH. En effet, chaque titulaire de l'AMM de ces CAR T doit s'assurer de la mise à disposition sur site et immédiate de 4 doses de tocilizumab pour chaque patient en tant que traitement symptomatique du SRC.

Le tocilizumab (ROACTEMRA) 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).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 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. »

04 POSOLOGIE

« 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 et KYMRIA pour plus de détails.

05 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 et KYMRIAH 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 patients¹ 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.

Les symptômes les plus fréquemment associés à ce syndrome dans les essais cliniques des CAR-T ayant obtenu une AMM (YESCARTA et KYMRIAH) ont été variés et ont inclus^{2,3} : 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 B² 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 LDGCB⁴.

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).

¹ Cf. Avis de la Commission de la transparence relatifs à YESCARTA et KYMRIAH en date du 12/12/18 (phase contradictoire en cours)

² Dans ces essais, la définition utilisée pour définir un SRC n'était pas précisée

³ Cf. RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de KYMRIAH

⁴ Cf. RCP de YESCARTA et KYMRIAH

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 considéré comme mal couvert. Il existe 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.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour, aucun médicament autre que ROACTEMRA ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement 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 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 : oxygène, vasopresseur(s), solutés de remplissage vasculaire, corticoïdes par voie intraveineuse (méthylprednisolone, dexaméthasone).

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Les patients ayant un syndrome de relargage de cytokines 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 dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

ROACTEMRA (tocilizumab) a obtenu cette extension d'indication aux Etats-Unis le 30/08/2017 avec une exigence post-commercialisation : le promoteur s'est engagé auprès de la FDA à mieux caractériser l'innocuité du tocilizumab dans le traitement des patients atteints de SRC induit par les CAR-T, y compris de collecter de données sur le délai d'administration du tocilizumab par rapport à la nature et au délai de survenue des effets indésirables.

La FDA a reconnu qu'il s'agissait d'une population rare et que les données sur un nombre réaliste de patients (environ 20 patients, par exemple) pourraient être suffisantes pour répondre à l'exigence dans un délai raisonnable.

Le titulaire de l'AMM prévoit de collaborer avec Kite Pharma, Inc. pour collecter ces données dans le cadre d'essais évaluant leur traitement par CAR-T, YESCARTA, en association à l'atezolizumab (TECENTRIQ) du laboratoire Roche. Un projet de plan de collecte de données est en préparation. Le titulaire de l'AMM s'est engagé à soumettre à la FDA, d'ici décembre 2023, le rapport final décrivant la sécurité des patients atteints d'un SRC induit par les CAR-T.

► Prise en charge à l'étranger

L'évaluation YESCARTA en Europe en vue d'établir les conditions de prise en charge est en cours.

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une synthèse :

- de l'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).

08.1 Efficacité

8.1.1 Analyse rétrospective de données provenant d'essais cliniques des CAR-T

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 tisagenlecleucel⁵ et de Lee 2014⁶ pour axicabtagène ciloleucel). Les critères diagnostiques du SRC n'étaient pas précisés.

- **Traitement du SRC faisant suite à l'administration du tisagenlecleucel (KYMRIA) 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 vital⁷. 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 sont décrites ci-après⁸. 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'axicabtagène ciloleucel (YESCARTA) dans 4 essais cliniques**

Parmi 76 patients traités par tocilizumab pour un SRC après injection d'axicabtagène 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'axicabtagène 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).

⁵ 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

⁶ Lee D, Gardner R, Porter D et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124:188-95

⁷ 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.

⁸ Cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques du RCP de ROACTEMRA

8.1.2 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. 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 notamment du faible niveau de preuve (biais de publication et informations non renseignées telles que la gravité du SRC, critères pour définir la réponse ...).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 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.

8.2.2 Données issues du RCP

Le profil de tolérance du tocilizumab est établi dans les indications en rhumatologie (à partir de 2 ans). A l'exception de l'hypersensibilité et des infections, les risques connus de ROACTEMRA 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). »

8.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données internationales présentées dans le dernier PBRER/PSUR couvrant la période du 11 avril 2017 au 10 avril 2018 ainsi que les données françaises en excluant celles recueillies dans le cadre des études cliniques interventionnelles. Ces données ne concernant pas l'extension d'indication de ROACTEMRA dans le traitement du syndrome de relargage de cytokines, elles ne seront pas décrites dans le présent avis.

8.2.4 Données issues du PGR

Le PGR européen a été mis à jour lors de l'extension d'indication de ROACTEMRA IV dans le syndrome de relargage de cytokines induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) et de ROACTEMRA SC dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Catégories	Risques
Risques identifiés importants	Infections graves Complications de diverticulite Réactions graves d'hypersensibilité Neutropénie
Risques potentiels importants	Thrombocytopénie et risque potentiel de saignement Elévation des enzymes hépatiques et de la bilirubine et risque potentiel d'hépatotoxicité Paramètres lipidiques élevés et risque potentiel d'événements cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires Affections malignes Troubles démyélinisants, Immunogénicité

Aucun nouveau risque ni aucune activité additionnelle dans l'indication du syndrome de relargage de cytokines induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) n'a été ajouté.

08.3 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible.

08.4 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet.

08.5 Programme d'études

Dans le dossier fourni à l'appui de la demande de remboursement, le laboratoire ne cite aucune étude en cours ou à venir. En réponse à la demande de complément d'information de la HAS, le laboratoire indique avoir connaissance de la poursuite du développement des CAR-T, notamment dans les pathologies suivantes en rechute ou réfractaire : lymphome folliculaire, lymphome non hodgkinien, lymphome B, leucémie lymphoïde chronique, myélome multiple, lymphome à cellules du manteau (Source : ClinicalTrials.gov). Aucune étude spécifique n'est conduite par ROCHE. Le laboratoire indique également que ROACTEMRA fera partie des protocoles d'études des CAR-T mais qu'il n'a pas accès à ces protocoles et qu'il ne dispose pas à ce jour d'information complémentaire.

On note cependant, que la cohorte 3 de l'étude de phase II ZUMA-1 de GILEAD⁹ a pour objectif d'étudier 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).

08.6 Résumé & discussion

Les données, à l'appui de l'extension d'indication du 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 les patients à partir de 2 ans et plus, sont limitées. Cette utilisation n'a pas fait l'objet d'un plan de développement dédié. Les doses recommandées pour cette extension d'indication sont celles utilisées en rhumatologie. Les

⁹ Avis de la Commission de la transparence relatifs à YESCARTA en date du 05/12/2018

données sont principalement issues d'une analyse rétrospective de données provenant de patients ayant eu un SRC après traitement par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (tisagenlecleucel / KYMRIA^H et axicabtagène ciloleucel / YESCARTA) dans des hémopathies malignes et dans le cadre d'essais cliniques.

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.

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. A 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, des incertitudes existent notamment sur :

- la quantification précise de l'effet clinique,
- le schéma optimal d'administration du ROACTEMRA (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.

Dans ce contexte, des données supplémentaires sont nécessaire pour étayer l'utilisation de ROACTEMRA, à minima avec un recueil prospectif (cf paragraphe 011 Recommandations de la Commission).

Alors que les algorithmes développés pour prendre en charge le SRC prévoient l'utilisation du tocilizumab dès la survenue d'un SRC modéré¹⁰, on note que l'AMM de ROACTEMRA n'est validée que pour les SRC sévères ou menaçant le pronostic vital. Par ailleurs, l'intérêt du ROACTEMRA en traitement préventif n'est pas établi.

Au total, au vu des données très limitées, rétrospectives et des nombreuses incertitudes sur l'estimation du pourcentage de répondeurs, ROACTEMRA n'a pas démontré d'impact sur la morbi-mortalité à court terme. Néanmoins, ROACTEMRA apporte une réponse partielle au besoin de santé 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 ou KYMRIA^H.

¹⁰ Cf. Annexes

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. A ce jour, deux médicaments CAR T disposent d'une AMM : YESCARTA et KYMRIAH dans le LDGCB en 3^{ème} ligne et plus et KYMRIAH 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 dans la stratégie thérapeutique

ROACTEMRA (tocilizumab) est un traitement de 1^{ère} 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 KYMRIAH, sa disponibilité (au minimum quatre doses) doit être assurée avant la perfusion du CAR T.

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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) 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 partielle apportée par la mise à disposition de ROACTEMRA pour permettre l'utilisation des CAR T, malgré le fait que les données rétrospectives 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 sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ROACTEMRA est important dans cette extension d'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 Y) 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

La population cible de ROACTEMRA est constituée de l'ensemble des patients, adultes et enfants de 2 ans et plus, recevant un CAR T et présentant un syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital.

A ce jour, deux CAR T disposent d'une AMM : YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIA^H (tisagenlecleucel), dans le traitement des :

- « patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » pour YESCARTA et KYMRIA^H ;
- « patients adultes atteints du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » pour YESCARTA ;
- « enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus » pour KYMRIA^H.

Par conséquent, la population cible de ROACTEMRA est estimée dans le cadre de l'utilisation de ces deux médicaments.

Dans les avis de la Commission relatifs à YESCARTA¹¹ et KYMRIA^H¹², la Commission a estimé la population cible dans :

- le LDGCB et le LMPGCB à au maximum de 679 patients par an dans un contexte où 407 patients auraient un état général et une espérance de vie compatible avec la procédure de production et d'administration d'un CAR T en appliquant les données issues des essais cliniques ;
- la LAL à au maximum de 50 patients de moins de 25 ans par an. Conformément à l'indication AMM de ROACTEMRA validée au-delà de 2 ans, il conviendrait d'exclure les patients de moins de 2 ans. Néanmoins, cette population étant peu nombreuse et difficilement estimable, aucune déduction n'est réalisée.

¹¹ Avis de la Commission de la transparence relatif à YESCARTA en date du 05/12/2018

¹² Evaluation de KYMRIA^H en cours

En appliquant le pourcentage de patients ayant eu un SRC sévère ou menaçant le pronostic vital dans les essais cliniques cités dans les avis de la Commission relatifs à YESCARTA et KYMRIA (13-22% dans le LDGCB et le LMPGCB soit environ entre 50 et 150 patients ; 44% dans la LAL soit 22 patients), la population cible de ROACTEMRA est estimée entre 70 et 170 patients par an.

En conclusion, dans le cadre d'une utilisation avec les deux CAR T disposant actuellement d'une AMM, la population cible de ROACTEMRA 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 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'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. » et aux posologies de l'AMM.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

En raison de l'utilisation de ROACTEMRA en situation d'urgence vitale, la Commission de la transparence demande l'élargissement des conditions de prescription aux spécialistes en médecine intensive et réanimation et aux anesthésistes-réanimateurs.

► Demandes de données

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.

Pour répondre à cette demande, plusieurs sources de données pourraient être exploitées :

- 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 KYMRIA, 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 KYMRIA ;
- toute autre source appropriée.

Les données demandées devront être fournies dans un délai maximal de un an à compter de la date du présent avis.

► Détermination du grade des SRC et recommandations de prise en charge dans le cadre d'un traitement par YESCARTA (axicabtagène ciloleucel)¹³

Grade du CRS (a)	Tocilizumab	Stéroïdes
Grade 1 Symptômes nécessitant uniquement un traitement symptomatique (par ex., fièvre, nausées, fatigue, céphalées, myalgies, malaise).	Non applicable	Non applicable
Grade 2 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention modérée. Besoin en oxygène FiO ₂ < 40% ou hypotension répondant à un remplissage vasculaire ou à un vasopresseur à faible dose ou toxicité d'organe de grade 2 (b).	Administrer le tocilizumab (c) 8 mg/kg par voie intraveineuse sur 1 heure (sans dépasser 800 mg). Répéter l'administration de tocilizumab toutes les 8 heures si nécessaire en cas d'absence de réponse à un remplissage vasculaire ou à l'augmentation de l'oxygénothérapie. Se limiter à un maximum de 3 doses par 24 heures ; un total de 4 doses maximum en cas d'absence d'amélioration clinique des signes et des symptômes de CRS.	Prendre en charge comme un Grade 3 si aucune amélioration dans les 24 heures suivant le début du traitement par tocilizumab.
Grade 3 Symptômes nécessitant et répondant à une intervention agressive. Besoin en oxygène FiO ₂ ≥ 40% ou hypotension nécessitant un vasopresseur à haute dose ou de multiples vasopresseurs ou toxicité d'organe de Grade 3 ou élévation des transaminases de Grade 4.	Prise en charge identique à celle du Grade 2	Administrer 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse deux fois par jour ou une dose équivalente de dexaméthasone (par ex., 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures). Continuer les corticoïdes jusqu'à ce que l'effet soit de Grade ≤ 1, puis diminuer progressivement sur 3 jours. En l'absence d'amélioration, la prise en charge est identique au Grade 4 (ci-dessous).
Grade 4 Symptômes mettant en jeu le pronostic vital. Besoin d'une assistance respiratoire continue ou d'une hémodialyse veino-veineuse (CVVHD) ou défaillance d'organe de Grade 4 (à l'exclusion de l'élévation des transaminases).	Prise en charge identique à celle du Grade 2	Administrer 1 000 mg/jour de méthylprednisolone par voie intraveineuse pendant 3 jours ; en cas d'amélioration, prendre en charge comme indiqué ci-dessus. Envisager d'autres immunosuppresseurs en l'absence d'amélioration ou si l'état s'aggrave.

(a) Lee et al 2014.

(b) Voir le Tableau 2 du RCP pour la prise en charge des effets indésirables neurologiques.

(c) Voir le RCP du tocilizumab pour plus de détails.

¹³ Cf. RCP de YESCARTA, rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

► **Algorithme de prise en charge du syndrome de relargage des cytokines dans le cadre d'un traitement par KYMRIA[®] (tisagenlecleucel)¹⁴**

Sévérité du syndrome de relargage des cytokines	Prise en charge
<p>Syndrôme prodromique : Fièvre peu élevée, fatigue, anorexie</p>	<p>Surveillance continue ; exclure une infection ; administrer des antibiotiques selon les recommandations locales en cas de neutropénie ; fournir un traitement symptomatique.</p>
<p>Syndrôme de relargage des cytokines nécessitant une légère intervention - un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre élevée - Hypoxie - Légère hypotension 	<p>Administrer des antipyrétiques, de l'oxygène, des solutés de remplissage et/ou des vasopresseurs à faible dose si nécessaire.</p>
<p>Syndrôme de relargage des cytokines nécessitant une intervention modérée à agressive - un ou plusieurs des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Instabilité hémodynamique malgré les solutés de remplissage intraveineux et le traitement vasopresseur - Aggravation de la détresse respiratoire, comprenant des infiltrats pulmonaires, augmentation des besoins en oxygène y compris oxygène à haut débit et/ou besoin d'une ventilation mécanique - Détérioration clinique rapide 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement vasopresseur à forte dose ou plusieurs traitements vasopresseurs, de l'oxygène, une ventilation mécanique et/ou d'autres soins de supports si nécessaire. • Administrer tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Patient pesant moins de 30 kg : 12 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d'1 heure - Patient pesant \geq 30 kg : 8 mg/kg par voie intraveineuse pendant plus d'1 heure (dose maximale 800 mg) <p>Répéter le tocilizumab selon les besoins avec un intervalle minimum de 8 heures s'il n'y a pas d'amélioration clinique.</p> <p>En l'absence de réponse à la deuxième dose de tocilizumab, envisagez une troisième dose de tocilizumab ou poursuivez avec les mesures alternatives de traitement des syndromes de relargage des cytokines.</p> <p>Se limiter à 4 doses de tocilizumab maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En l'absence d'amélioration dans les 12 à 18 heures suivant la première dose de tocilizumab, ou en cas d'aggravation à tout moment, administrer 2 mg/kg de méthylprednisolone comme dose initiale, puis 2 mg/kg par jour jusqu'à ce que les traitements vasopresseurs et l'oxygène à haut débit ne soient plus nécessaires, puis diminuer.

¹⁴ ¹⁴ Cf. RCP de KYMRIA[®], rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi