

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ROACTEMRA (tocilizumab), immunosuppresseur



Intérêt clinique important 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) mais pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge

L'essentiel

- ▶ ROACTEMRA a l'AMM 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 ≥ 2 ans.
- ▶ 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 et son apport ne peut être déterminé.
- ▶ Sa mise à disposition permet de traiter le SRC sévère ou menaçant le pronostic vital, en particulier dans l'instauration d'un traitement par YESCARTA ou KYMRIA.

Indications préexistantes*

- Depuis 2009, ce médicament dispose de plusieurs indications en rhumatologie chez l'adulte ou chez l'enfant de 2 ans et plus (Cf. AMM pour plus de précisions).

Stratégie thérapeutique

- Les patients traités par CAR T, c'est-à-dire par des lymphocytes T génétiquement modifiées ex vivo pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR), sont sujets à de nombreux événements indésirables dont le syndrome de relargage des cytokines (SRC) pouvant engager le pronostic vital. A ce jour, deux médicaments CAR T disposent d'une AMM : YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) et KYMRIA (tisagenlecleucel) dans le lymphome diffus à grandes cellules B en 3^e ligne et plus et KYMRIA 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 avec des différences sur les critères de classification de gravité (faute de définition consensuelle). Selon l'algorithme, l'utilisation du tocilizumab, seul ou associé à des corticoïdes, peut être préconisée pour un SRC considéré comme modéré. Selon la sévérité du SRC, 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 du médicament dans la stratégie thérapeutique**
ROACTEMRA est un traitement de 1^{ère} intention du SRC sévère ou menaçant le pronostic vital, induit par les cellules 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. ROACTEMRA ne peut être utilisé qu'à partir de 2 ans alors que KYMRIA peut être administré chez l'enfant sans limitation d'âge.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- Les données, à l'appui de l'extension d'indication du tocilizumab dans le traitement du SRC sont limitées. Cette utilisation n'a pas fait l'objet d'un plan de développement dédié. Les doses recommandées dans cette indication sont celles utilisées en rhumatologie. Les données sont principalement issues d'une analyse rétrospective réalisée chez des patients ayant eu un SRC après traitement par CAR T (axicabtagène ciloleucel ou tisagenlecleucel) 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, un maximum 2 doses de tocilizumab nécessaires et 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 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.
- Alors que les algorithmes développés pour prendre en charge le SRC prévoient l'utilisation du tocilizumab dès la survenue d'un SRC modéré, 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne, en pédiatrie, en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang
- L'élargissement aux spécialistes en médecine intensive et réanimation et aux anesthésistes-réanimateurs est demandé par la Commission de la transparence.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ROACTEMRA est important.
- ROACTEMRA n'apporte 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 par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) chez l'adulte et chez l'enfant de 2 ans et plus.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 janvier 2019 (CT-17462) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »