

INDICATIONS AMM

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf

06/2018 : EMA/Avis CHMP positif pour une extension d'AMM dans le traitement du syndrome de relargage (libération) des cytokines, sévère ou menaçant le pronostic vital induit par une thérapie par cellules CAR-T, chez les patients adultes ou pédiatriques (à partir de 2 ans).

- **PR active, modérée à sévère** chez l'adulte, si **réponse inadéquate**, ou **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), **en association au MTX**.

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.

AMM européenne	■ 16/01/2009 (IV), 23/04/2014 (SC)
Avis HAS/CT	■ 09/09/2009 (IV), 23/07/2014 (SC), 20/04/2016 (SC; réévaluation, nouvelles données de tolérance), 11/05/2016 (IV; réévaluation)
Agrément aux collectivités	■ 05/11/2009 (IV), 30/04/2015 (SC)
Liste en sus	■ 05/11/2009 (IV), 05/02/2015 (SC)

Voie IV :

- SMR important

- **ASMR V** chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond classiques dont le MTX, par rapport aux anti-TNF.

- **ASMR II** chez les patients en échec à un précédent traitement par un ou plusieurs anti-TNF, (tout comme l'ORENCIA® - abatacept) dans la stratégie thérapeutique

Place dans la stratégie thérapeutique : Roactemra® conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la PR en échec aux traitements de fond classiques, en échec à un ou plusieurs anti-TNF, en association au méthotrexate ou en monothérapie.

Voie SC :

SMR important, ASMR V par rapport à la voie IV

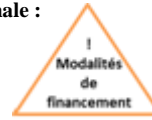
Pertinence scientifique :

► **Etude AMBITION** (Jones 2010), réalisée chez des patients qui n'étaient pas en échec du MTX (naïfs de MTX ou sans MTX depuis les 6 mois précédant la randomisation et n'ayant pas arrêté un traitement par MTX pour cause d'intolérance ou manque d'efficacité), la non infériorité puis la supériorité du TCZ (8 mg/kg) en monothérapie a été démontrée par rapport au MTX en termes de **pourcentage de réponse ACR 20 à 24 semaines** (critère principal) : 69,9% vs 52,5%, p<0,0001.

► **Etude ACT-RAY** (Dougados 2013), chez des patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX, le TCZ en monothérapie n'a **pas été statistiquement différent** du TCZ associé au MTX sur le taux de rémission DAS28 à 24 semaines < 2,6 : 34,8% versus 40,4%, p=NS.

*Une méta-analyse **d'études japonaises (Samourai/ Nishimoto 2007, Satori/Nishimoto 2009, Stream/ Nishimoto 2009)** chez 601 patients en échec des DMARD et traités par TCZ en monothérapie pendant une durée médiane de 3,8 ans est **en faveur** de l'efficacité du TCZ en monothérapie à 5 ans (réponse ACR 20 de 91,3%, rémission DAS28 <2,6 de 59,7%).

► **L'étude LITHE** randomisée, double insu vs placebo de phase III a montré que les patients recevant RoActemra® en association au méthotrexate (n=1196, 15 pays) ont eu des dommages articulaires significativement moins importants à deux ans par rapport aux patients sous méthotrexate seul (résultats à 2 ans)



► **2 études de phase III** contrôlées, randomisées, en double aveugle, ont évalué l'efficacité et la tolérance de **Roactemra® en injection SC (162 mg)** :

- **Etude SUMMACTA** (WA22762) : une fois par semaine *versus* Roactemra® IV une fois toutes les 4 semaines en association à un traitement de fond conventionnel (DMARD) à dose stable (étude de non-infériorité, n=1262),

- **Etude BREVACTA** (NA25220) : une semaine sur deux *versus* placebo en association à un DMARD à dose stable (étude de supériorité, n=656).

► **Données de suivi à long terme des études BREVACTA** (NA25220) (Kivitz et al 2014) et **SUMMACTA** (WA22762) (Burmester et al 2016)

► **CADTH 03/2013 : Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines.** Ce rapport est basé sur une revue CADTH 2010 où les biothérapies étaient recommandées dans la PR chez les patients adultes ayant une réponse inadéquate à des doses optimales de traitements de fond (DMARDs). Ce nouveau rapport fait le point sur l'efficacité clinique et le cout/bénéfice de l'utilisation des biothérapies chez les patients en 1^{ère} ligne de traitement. A partir des données de la littérature, aucune conclusion sur la sécurité de l'utilisation de ces biothérapies en 1^{ère} ligne ne peut être formulée.

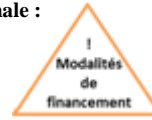
► **Recommandations de la Société Française de Rhumatologie** (Gaujoux-Viala C et al, 2014) : Ces recommandations s'appuient sur les recommandations de l'EULAR et sur une analyse systématique de la littérature. Elles sont destinées à tous les médecins prenant en charge les patients atteints de PR et visent à améliorer leur prise en charge. Extraits des recommandations concernant **le tocilizumab** :

- **Recommandation n° 9** : Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au méthotrexate, et en présence de **facteurs de mauvais pronostic** (atteintes structurales, activité clinique et/ou biologique de la maladie marquée, titres élevés des auto-anticorps facteur rhumatoïde (FR)/ACPA), l'addition d'une biothérapie peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab). L'habitude actuelle est le plus souvent de **débuter par un anti-TNF** en raison de l'expérience clinique de 15 ans et de l'excellente efficacité structurale de cette classe thérapeutique.

- **Recommandation n° 10** (niveau de preuve A) : toutes les biothérapies doivent être utilisées préférentiellement **en association avec le méthotrexate**. Le tocilizumab a **une situation à part** : plusieurs études ont indiqué sa **supériorité en monothérapie par rapport au MTX** (cependant, l'essai contrôlé randomisé ACT-RAY a comparé chez 556 patients souffrant de PR en échec de MTX, l'ajout de tocilizumab au MTX *vs* le remplacement du MTX par le tocilizumab : alors que les données à **6 mois** suggéraient une efficacité similaire, les **résultats à 1 an** montrent une **tendance à la supériorité de l'association tocilizumab+ MTX *vs* tocilizumab seul**) → quelle que soit la biothérapie, on l'utilisera **préférentiellement en association avec un traitement de fond synthétique**, surtout le MTX. **Cependant, en cas de nécessité d'utilisation de biothérapie en monothérapie, il semble logique de privilégier le tocilizumab.**

- **Recommandation n° 11** (niveau de preuve A) : Les patients en échec d'une première biothérapie doivent être traités par une autre biothérapie ; les patients en échec à un 1^{er} anti-TNF peuvent recevoir un 2^{ème} anti-TNF ou une biothérapie reposant sur un autre mode d'action (abatacept, rituximab ou tocilizumab). Il n'y a pas de preuve formelle à ce jour d'une efficacité supérieure d'une de ces biothérapies sur les autres. Le choix doit se faire en fonction des antécédents du patient et des caractéristiques de la biothérapie (voie d'administration, demi-vie, effets indésirables). La **probabilité de réponse** à un second anti-TNF semble plus importante si le premier a été arrêté en raison d'un **échappement** (perte au cours du temps d'une efficacité initiale) plutôt que d'un **échec primaire** (l'anti-TNFα n'a jamais fonctionné). Le groupe considère que les études sur le monitoring des anti-TNF (dosage sérique et dosage des Ac anti-biothérapie) doivent se poursuivre pour essayer d'aider à la décision thérapeutique du choix de la biothérapie de 2^{ème} ligne après échec des anti-TNF.

- **Recommandation n° 12** (niveau de preuve B) : En cas de **rémission persistante** (maintien de la rémission sur une période d'au moins 6 mois), et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose ≤ 5 mg/j), on peut envisager une **décroissance de la biothérapie**. Dans la PR établie, les études montrent que **l'arrêt brutal d'un anti-TNF** est souvent suivi de **rechute** et que plus la réponse thérapeutique avant l'arrêt était



profonde et prolongée, meilleures sont les chances de maintenir cet état sous traitement de fond synthétique seul. **La diminution de la dose de la biothérapie semble être une stratégie plus intéressante qu'un arrêt brutal.** Les données sur la décroissance des biothérapies non anti-TNF sont encore rares mais les résultats semblent similaires.

05/2016 : Actualisation de la revue Cochrane portant sur les traitements biologiques (biothérapies) utilisées dans la PR en échec de MTX ou de DMARDs. Les objectifs ont été d'évaluer les avantages et les inconvénients de neuf produits biologiques (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, étanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) versus un comparateur (MTX, DMARD, placebo ou une combinaison) chez les adultes atteints de PR qui ont échoué à répondre au MTX ou d'autres médicaments anti-rhumatismaux modificateurs de la maladie, c'est à dire MTX / DMARD répondeurs incomplets.

Cette mise à jour inclut 73 nouveaux essais contrôlés randomisés (ECR) pour un total de 90 ECR; 79 ECR avec 32 874 patients ont fourni des données utilisables.

Les principaux résultats sont les suivants : les biothérapies associées au MTX/DMARD ont été associées statistiquement et cliniquement à :

- une amélioration significative de l'ACR50 versus un comparateur,
- une amélioration importante de la qualité de vie/paramètres fonctionnels (questionnaire Health Assessment Questionnaire),
- une proportion plus importante de patients en rémission (score DAS < 1,6 ou DAS28 < 2,6) versus un comparateur,
- une progression radiographique réduite versus un comparateur,
- une augmentation significative du risque d'EI sévère, particulièrement marqué avec les anti-TNF,

Les résultats ne sont pas concluants pour savoir si les produits biologiques + MTX / DMARD sont associés à un risque accru de cancer ou d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012183/pdf/standard>

► **Revue Cochrane 2017 chez patients atteint de PR naïf de MTX** « *Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis* » : comparaison de biothérapies (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) seules ou en association vs MTX/DMARDs. 19 essais cliniques chez 6485 patients dans l'analyse. **Principales conclusions = Biothérapie + MTX vs comparateur actif** (MTX +/- methylprednisolone) → amélioration des signes et symptômes de la PR (douleurs et gonflements articulaires), augmentation des chances de rémission et de la mobilité fonctionnelle ; **Biothérapie seule (anti-TNFa, pas de données pour les autres) vs comparateur actif (MTX)** → il ne semble pas y avoir d'effet sur les signes et symptômes de la PR ou sur les chances de rémission. De plus, des incertitudes demeurent sur le risque de cancer, les effets indésirables et les complications liés aux biothérapies (manque de données).

Conclusion générale : **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1 sur les 3 critères suivants** (niveau de preuve modéré) : ACR50, qualité de vie, taux de rémission **et sur la progression radiographique** (niveau de preuve faible). Les **conclusions au regard des EI graves** sont plus modérées en raison d'une interrogation sur les **arrêts de traitement** et sur le **risque de cancer**.

► **Recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) 03/2017**

Fleischmann R et al, 2009; NICE 2012: Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance); Gaujoux-Viala C et al, 2014 (reco SFR) ; (Burmester et al 2014) ; (Burmester et al 2016)

- **PR active, modérée à sévère** chez l'adulte, si **réponse inadéquate**, ou **intolérance** à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs anti-TNF, en **monothérapie** en cas **d'intolérance au MTX**, ou lorsque la **poursuite du traitement par MTX est inadaptée**.

AMM européenne

■ 16/01/2009 (IV), 23/04/2014 (SC)

Avis HAS/CT

■ 04/12/2013 (IV), 23/07/2014(SC), 20/04/2016 (SC ; **réévaluation, nouvelles données de tolérance**), 11/05/2016 (IV ; **réévaluation**)



Agrément aux collectivités ■ 05/11/2009 (IV), 30/04/2015 (SC)

Liste en sus ■ 05/11/2009 (IV), 05/02/2015 (SC)

SMR important chez les patients nécessitant un traitement par biothérapie en monothérapie. Traitement de 2^{ème} intention ou plus.

ASMR IV (mineure) par rapport à l'adalimumab compte tenu de sa supériorité en termes d'efficacité.

Place dans la stratégie thérapeutique : ROACTEMRA® conserve une place dans la stratégie thérapeutique de la PR en échec aux traitements de fond classiques, en échec à un ou plusieurs anti-TNF, en association au méthotrexate ou en monothérapie.

Pertinence scientifique

► **Etude ADACTA** (Gabay 2013), chez 326 patients atteints de PR active, modérée à sévère, en échec du MTX, a montré la supériorité du tocilizumab (TCZ) en monothérapie par rapport à l'adalimumab (ADA) en monothérapie sur la variation moyenne du score DAS28 à 24 semaines (critère principal) : -3,3 vs -1,8 soit une différence de -1,5 (IC 95% [-1,8 ; -1,1]), p <0,0001. Cette étude montre que Roactemra® apporte **une amélioration mineure en termes d'efficacité par rapport à l'adalimumab** lorsqu'une monothérapie est envisagée chez des patients en échec du MTX. En revanche, sa place par rapport aux autres anti-TNF ne peut toujours pas être définie en l'absence de comparaison directe.

► **Etude SUMMACTA** (WA22762) de non infériorité de la forme SC par rapport à la forme IV et **BREVACTA** (NA25220), étude de supériorité vs placebo.

► **Recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) 03/2017**

Gabay C et al, 2013 ; Jones G. et al, 2010 ; Dougados M. et al, 2013 ; Nishimoto N. et al, 2007, 2009, 2010 ; Weinblatt ME. et al, 2013 ; Bykerk VP. et al, 2012 ; Smolen JS et al, 2008, 2014; Emery P. et al, 2008 ; Burmester GR et al, 2014 ; Kivitz A et al, 2014 ;

- **PR active, sévère et évolutive en association au méthotrexate (MTX)**, chez les patients adultes **non précédemment traités par MTX**.

AMM européenne ■ 01/09/2014 (IV), 29/07/2016 (SC)

Avis HAS/CT ■ 16/12/2015 (IV), 07/12/2016 (SC)

Agrément aux collectivités ■ Non

Liste en sus ■ Non

Voie IV : SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

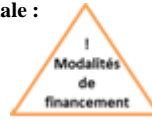
Voie SC : Pas de demande d'inscription par le laboratoire

Place dans la stratégie thérapeutique : En l'état actuel de la stratégie thérapeutique préconisée dans la prise en charge de la PR, à savoir une prescription en 1^{ère} intention de DMARD conventionnel (MTX, éventuellement léflunomide ou salazopyrine), **la prescription d'une biothérapie quelle qu'elle soit, ne se justifie pas en 1^{ère} ligne**. La seule situation, exceptionnelle, dans laquelle la prescription en 1^{ère} ligne d'une biothérapie telle que le tocilizumab en monothérapie pourrait être envisagée serait le cas d'une contre-indication à tous les DMARD conventionnels. **Par conséquent, ROACTEMRA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients non précédemment traités par le MTX.**

Pertinence scientifique :

► **Voie IV : Etude WA19926 ou FUNCTION de phase III** réalisée chez des patients naïfs de MTX (dont environ 20% avaient reçu un traitement préalable par DMARDs autre que MTX). Le tocilizumab (en monothérapie ou associé au MTX) a été significativement supérieur au MTX en monothérapie sur le taux de rémission DAS28 (DAS28<2,6) à 24 semaines : 38,7%/44,8% versus 15%, p≤0,0001 : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01007435>

► **Voie SC : Etude WA22762 ou SUMMACTA de phase III** randomisée, en double aveugle, qui compare l'efficacité et la sécurité de la voie SC à la voie IV <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01194414> publiée en 2016 (Burmester GR et al, 2016).



EMA: Assessment report 24 July 2014 EMA/552413/2014

► Revue [Cochrane 2017](#) chez **patients atteint de PR naïf de MTX** « *Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis* » : comparaison de biothérapies (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) seules ou en association vs MTX/DMARDs. 19 essais cliniques chez 6485 patients dans l'analyse. **Principales conclusions = Biothérapie + MTX vs comparateur actif (MTX +/- methylprednisolone)** → amélioration des signes et symptômes de la PR (douleurs et gonflements articulaires), augmentation des chances de rémission et de la mobilité fonctionnelle ; **Biothérapie seule (anti-TNFa, pas de données pour les autres) vs comparateur actif (MTX)** → il ne semble pas y avoir d'effet sur les signes et symptômes de la PR ou sur les chances de rémission. De plus, des incertitudes demeurent sur le risque de cancer, les effets indésirables et les complications liés aux biothérapies (manque de données).

Conclusion générale : **bénéfice des biothérapies associées au MTX en L1 sur les 3 critères suivants** (niveau de preuve modéré) : ACR50, qualité de vie, taux de rémission **et sur la progression radiographique** (niveau de preuve faible). Les **conclusions au regard des EI graves** sont plus modérées en raison d'une interrogation sur les **arrêts de traitement** et sur le **risque de cancer**.

► **Recommandations EULAR (European League Against Rheumatism) 03/2017**

- **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.

AMM européenne	■ 01/08/2011 (IV)
Avis HAS/CT	■ <u>09/05/2012</u> (IV) ; <u>11/05/2016</u> (IV)
Agrément aux collectivités	■ <u>05/11/2009</u> (IV)
Liste en sus	■ <u>05/11/2009</u> (IV)

SMR important. Traitement à visée symptomatique. Cette spécialité est indiquée en seconde intention de l'AJI systémique, chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes. Il n'existe pas d'autre médicament ayant spécifiquement l'AMM dans le traitement de l'AJI systémique. Selon les experts, l'anti-IL1 bien que n'ayant pas l'AMM peut être utilisé dans cette indication. Le MTX et les anti-TNF peuvent être utilisés bien qu'ils semblent moins fréquemment efficaces que les antagonistes de l'IL1 et de l'IL6 et que leur effet est souvent partiel, même en association (MTX + anti-TNF alpha).

ASMR III : sur la base des résultats au long cours des études cliniques et des données sur la croissance osseuse, du besoin thérapeutique partiellement couvert, des risques, notamment infectieux, liés à l'utilisation des anticorps monoclonaux à surveiller dans cette population pédiatrique, la CT considère que l'ASMR par ROACTEMRA® (tocilizumab) demeure modérée, dans la prise en charge de l'AJIs active chez les enfants âgés de 2 ans et plus ayant une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes.

Place dans la stratégie thérapeutique : ROACTEMRA® est un traitement de seconde intention chez les patients âgés de 2 ans et plus, atteints d'AJI systémique ayant eu une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémique.

Pertinence scientifique :

- **Etude TENDER** (WA18221, n=112) versus placebo, le choix du placebo comme comparateur se justifiant par l'absence de médicament ayant une AMM dans le traitement de l'AJI systémique.
- Ont été également fournis les résultats d'études réalisées au Japon, pays où Roactemra® dispose d'une AMM dans l'AJI systémique depuis avril 2008.
- De Benedetti et al, 2012 : Phase 3 randomisée, double insu, multicentrique, durée 12 semaines suivie d'une extension en ouvert (n=112, 2 à 17 ans), évaluant l'efficacité et la sécurité du tocilizumab : efficacité dans l'AJI systémique sévère et persistante



Deslandre J et al, 2003 ; Heyman R et al, 2006 ; Yokota S et al, 2008 ; NICE 12/2011, De Benedetti F et al, 2012.

► **HAS/PNDS** « Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) » (10/2017).

- **Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)** (facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue)
 - en **association au méthotrexate (MTX)**, chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par MTX.
 - en **monothérapie** en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.

AMM européenne	■ 30/05/2013 (IV) ; 12/04/2018 (SC)
Avis HAS/CT	■ 23/07/2014 (IV)
Agrément aux collectivités	■ 05/11/2009 (IV)
Liste en sus	■ 05/11/2009 (IV)

SMR important. L'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire est une affection chronique grave et invalidante. Roactemra® entre dans le cadre d'un traitement symptomatique. Son rapport efficacité/effets indésirables est important. Il existe des alternatives thérapeutiques. Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agr. coll. dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

ASMR V inexistante : en l'absence de comparaison directe aux autres biothérapies disponibles dans le traitement de l'AJI polyarticulaire et compte tenu de sa voie d'administration IV nécessitant une hospitalisation et une surveillance.

Pertinence scientifique :

► **Voie IV : Etude WA19977/CHERISH** menée en 3 phases, incluant une extension en ouvert chez des enfants (2-17 ans) atteints d'AJIp active :

* Phase 1 (n=188) : phase initiale de 16 semaines de traitement actif par tocilizumab,

* Phase 2 (n=166) : période de 24 semaines de traitement randomisé en double aveugle, contrôlé vs placebo,

* Phase 3 : période en ouvert de 64 semaines.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une poussée ACR30 pédiatrique à la semaine 40, par rapport à la semaine 16. **48 %** (39/81) des patients traités par placebo ont présenté une poussée, comparés à **25,6 %** (21/82) des patients traités par tocilizumab (p=0,0024).

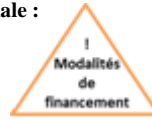
Sur les 12 critères secondaires d'efficacité évalués selon une approche séquentielle au cours de la phase II, **6 ont été améliorés de manière statistiquement significative** dans le groupe TCZ par rapport au groupe placebo notamment les taux de réponse ACR 30, ACR 50 et ACR 70 pédiatrique à S40 (plus pertinent que l'ACR 30), le nombre d'articulations actives, l'évaluation globale de la sévérité de la maladie et l'évaluation de la douleur.

Brunner H et al, 2012 ; Thierry S et al, 2014; Hermine I Brunner et al, 2014.

EMA/Assessment Report 25/04/2013 : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000955/WC500145204.pdf

► **HAS/PNDS** « Arthrites Juvéniles Idiopathiques (en dehors des AJI associées au psoriasis et des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles) » (10/2017).

► **Voie SC : Etude WA28117 de phase Ib** (pharmacocinétique-pharmacodynamie et de tolérance), **multicentrique, en ouvert, de 52 semaines.** 52 patients, âgés de 1 à 17 ans ont été inclus (37 naifs de RoActemra ; 15 passant à l'entrée de l'étude de Roactemra IV à SC). Les schémas d'administration de RoActemra SC (162 mg de toutes les 2 semaines chez les patients pesant < 30 kg (n = 25) et 162 mg toutes les 3 semaines < 30 kg (n = 27)) ont montré, respectivement, une exposition pharmacocinétique et des réponses pharmacodynamiques permettant de soutenir des **résultats d'efficacité et de tolérance similaires à ceux obtenus avec les schémas d'administration de RoActemra IV** approuvés pour l'AJIp. Les résultats



exploratoires d'efficacité ont montré que RoActemra SC améliorait le score médian d'activité de la maladie JADAS -71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) pour les patients naïfs de RoActemra et maintenait le score médian JADAS-71 pour les patients passant de la voie IV à la voie SC, pendant toute la durée de l'étude, quel que soit le poids.

• **Artérite à Cellules Géantes de l'adulte (ACG ou Maladie de Horton)**

AMM européenne	■ 18/09/2017 (SC)
Avis HAS/CT	■ Non (<u>PNDS mis en ligne sur le site de la HAS 24/08/2017</u>)
Agrément aux collectivités	■ Non
Liste en sus	■ Non

Pertinence scientifique :

► **Etude WA28119** (Stone et al. 2017) : étude de supériorité de phase III, randomisée, multicentrique, contrôlée en double aveugle versus placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité de Tocilizumab SC chez les patients atteints d'ACG. La supériorité du Tocilizumab SC vs placebo a été démontrée au vue du % de patients en **rémission prolongée en l'absence de corticoïdes à la semaine 52** (critère principal) : **56% dans le bras tocilizumab 1x/s** (+ traitement dégressif de prednisone sur 26 semaines, n=100) vs **14% dans le bras placebo** (+ traitement dégressif de prednisone sur 26 semaines, n=50); p<0,001. Une réduction significative du risque de poussée (p<0,01) et une dose cumulée de prednisone significativement plus basse à la semaine 52 (p<0,0001), ont également été observées dans le bras Tocilizumab.

► **PNDS artérite à Cellules Géantes** (Juillet 2017) : au vue de l'étude WA28119 et de l'état actuel des connaissances, le PNDS recommande un traitement adjuvant par immunosuppresseur (méthotrexate) ou thérapie ciblée par Tocilizumab (préférentiellement 162mg 1x/sem par voie SC) en cas de **rechutes multiples associées à une mauvaise tolérance de la corticothérapie et/ou d'une cortico-dépendance ≥ 7,5 à 15mg/j de prednisone**. Cependant, compte-tenu des connaissances limitées sur les effets bénéfiques à long terme et du coût élevé, une utilisation réfléchiée du Tocilizumab SC est encouragée.

SITUATIONS HORS AMM, HORS RTU, HORS PTT, POUR LESQUELS UN EXAMEN RAPIDE DE LA LITTERATURE A ETE REALISE

• **Maladie de Castleman inflammatoire (à CRP élevée) non associée au virus HHV8**

ANSM – Ex-RTU	■ Début : 07/04/2014 ; Fin : 19/12/2016 (en raison de l'absence d'inclusions)
HAS	■ <u>Recommandation de prise en charge</u>

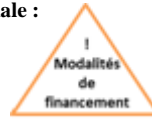
→ **Critères de prescription établis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients.**

- Maladie de Castleman symptomatique, multicentrique ou uni-centrique non opérable,
- Age > 2 ans,
- Indemne d'infection par HHV-8,
- Contexte Inflammatoire : CRP > 20 mg, en l'absence d'autre étiologie possible,
- Patient ayant arrêté la chimiothérapie et/ou la radiothérapie et/ou ayant eu leur dernière chirurgie depuis plus de 4 semaines (à l'exception d'une biopsie ganglionnaire réalisée à des fins diagnostiques),
- Si Patients VIH positif, charge virale plasmatique < 500 copies/ml,
- Les patients présentant une tuberculose latente doivent être traités par antituberculeux avant l'instauration du traitement par RoActemra®.

Pertinence scientifique

► **Etudes prospectives en ouvert :**

- *Nishimoto N et al, 2005, 2008* (n=28 patients) : évalue l'efficacité et tolérance de roactemra 8 mg/kg IV, 2 fois par semaine, chez les patients cortico-dépendants et pour une partie d'entre eux en échec de chimiothérapie.



- *Nishimoto N et al. 2000* (n=7 patients) : évalue l'efficacité de roactemra 50-100 mg, 1 à 2 fois par semaine

- *Song et al. 2010* (n=15 patients) : évalue l'efficacité de roactemra 8 mg/kg, 2 fois par semaine.

► Cas cliniques : *Kanda J et al, 2007, Matsuyama M et al, 2007 ; Komaba H et al, 2008 ; Kawabata H et al, 2007 ; Taniguchi K et al, 2009 ; Arita Y et al, 2010 ; Komatsuda A et al, 2010 ; Yuzuriha A et al, 2011 ; Higuchi T et al, 2010.*

► Cas cliniques enfants : *Galeotti C et al, 2011.*

Selon l'ANSM en 2014, « Roactemra® apparaît **efficace sur l'ensemble des symptômes de la maladie**: signes généraux, syndrome tumoral et manifestations associées. Le profil de **tolérance est favorable** en comparaison aux traitements par chimiothérapie cytotoxique qui expose à un risque immédiat d'aplasie et à des risques secondaires de myélodysplasie et de leucémie aiguë.»

Sur la base de ces données, l'ANSM avait donc considéré en 2014 que le tocilizumab offrait une alternative à la chimiothérapie cytotoxique dans les formes plasmocytaires, non associées au virus HHV8, inflammatoires (CRP élevée) et symptomatiques de la MC et avait accordé une RTU.

Sarrot-Reynauld F et al, 1998 ; Soulier J et al, 1995 ; Rahman I S A et al, 2012. EMA/EPAR Roactemra®.

Voir plus bas : **résumé des données d'efficacité du tocilizumab dans la maladie de Castleman plasmocytaire/RTU ANSM**

- Maladie de Still réfractaire de l'adulte

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL : Pas de proposition de RTU en l'état actuel des connaissances (évaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Maladie de still réfractaire de l'adulte: SURSIS A STATUER dans l'attente d'une évaluation du bénéfice/risque de l'anakinra dans la maladie de Still de l'adulte cortico-dépendante ou réfractaire à un traitement conventionnel et de la publication de nouvelles données d'efficacité et de tolérance du tocilizumab dans cette situation.

Pertinence scientifique - Niveau de preuve insuffisant :

- 2 études ouvertes, TCZ 5 à 8mg/kg toutes les 2 à 4 semaines, N = 25 patients réfractaires aux corticoïdes et à au moins 1 IS : rémission à M3 (DAS28 < 2.6) : 36 %, bonne réponse à M3 : 64-90%, rémission à M6 : 57%, disparition des signes systémiques (fièvre et arthralgies), réduction des doses de corticoïdes (56%), sevrage des corticoïdes (18%). Effets indésirables entraînant la sortie d'étude : angiodermite nécrosante, douleurs thoraciques, frissons à chaque perfusion.
 - Etude rétrospective (Ortiz-Sanjuan et al 2014) (n= 34 patients) : le tocilizumab est associé à une amélioration rapide et stable des patients réfractaires au traitement standard.
- Puéchal X et al, 2011 ; De Boysson H et al, 2012 (revue) ; Ortiz-Sanjuán F, 2014*

- Lupus érythémateux disséminé

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL : **Avis défavorables** pour accorder une RTU en l'état actuel des connaissances (évaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Pertinence scientifique :

- Etude de phase I, ouverte à doses croissantes (*Illei GG et al, 2010*) (n=16)

Données d'efficacité et de tolérance insuffisantes.

Il existe des alternatives thérapeutiques : pour les formes modérées de LES : hydroxychloroquine + anti-inflammatoires non-stéroïdiens ; Pour les formes sévères : corticoïdes + immunosuppresseurs (cyclophosphamide et azathioprine).

- Amylose AA

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL : **Avis défavorables** pour accorder une RTU en l'état actuel des connaissances (évaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Pertinence scientifique :

- Cas rapportés uniquement



Les données d'efficacité et de tolérance sont **insuffisantes**.

- Spondylarthrite ankylosante,

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL : Avis défavorables pour accorder une RTU en l'état actuel des connaissances (évaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Pertinence scientifique :

► L'étude clinique BUILDER-1 (phase II-III, n=204) a été réalisée chez des patients **naïfs** de traitement par anti-TNF α .

► L'étude de phase III (BUILDER-2, n=213) a été réalisée chez des patients **en échec** d'anti-TNF α .

Le critère principal de ces 2 études était la proportion de patients atteignant une amélioration de 20% de l'ASAS (ASAS20, Assessments in Axial SpondyloArthritis international Society). À la première revue d'efficacité et de sécurité à 12 semaines, l'essai BUILDER-1 **n'a pas démontré d'efficacité clinique** du TCZ chez les **patients naïfs** (en dépit d'un effet sur la CRP), et par conséquent, les 2 études BUILDER-1 et BUILDER-2 ont été **arrêtées**.

L'inhibition de l'IL-6 ne se traduit pas par un effet clinique significatif sur les symptômes axiaux, et d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de l'inhibition de l'IL-6 sur d'autres symptômes cliniques de la spondylarthrite ankylosante. (Clinical Trials : NCT01209702 et NCT01209689).

Il existe des **alternatives thérapeutiques**: infliximab, adalimumab et étanercept.

Sieper J et al, 2013 ; Gossec L et al, 2012 ; Lekpa FK et al, 2012

- Polychondrite atrophiante

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL : Avis défavorables pour accorder une RTU en l'état actuel des connaissances (évaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Pertinence scientifique : les données d'efficacité et de tolérance sont insuffisantes.

► Cas rapportés (*Kawai M et al, 2009*)

- Périartérite noueuse

SITUATIONS CLINIQUES HORS REFERENTIEL : Avis défavorables pour accorder une RTU en l'état actuel des connaissances (évaluation ANSM 2012 et avis Commission d'AMM du 25/10/2012).

Pertinence scientifique : absence de données d'efficacité et de tolérance.

A noter, un PHRC national INTOReTAK (PHRCN-16-0277) a été attribué en 2016 à une équipe de l'AP-HP (Tristan MIRAULT) pour réaliser un essai prospectif, multicentrique, randomisé comparant l'infliximab au tocilizumab en termes d'efficacité et de sécurité dans la maladie de Takayasu réfractaire ou en rechute.

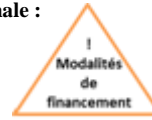
Références bibliographiques

Arita Y, Sakata Y, Sudo T, Maeda T, Matsuoka K, Tamai K, Higuchi K, Shioyoma W, Nakaoka Y, kanakura Y, Yamauchi-Takahara K. The efficacy of tocilizumab in a patient with pulmonary arterial hypertension associated with Castleman's disease. Heart Vessels. 2010; 24:444-447

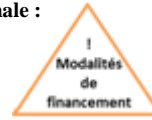
Brunner H, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: data from a phase 3 trial. ACR Annual Meeting Abstracts 2012;64:1597

Bykerk VP, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARD and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. Ann Rheum Dis 2012; 71 :1950-1954 (ACT-SURE).

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Carine Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay S M, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, and Alberto Martini A, for the PRINTO and PRCSG. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2012;367:2385-95



- Burmester GR *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:69-74.
- de Boysson H, Février J, Nicolle A, Auzary C, Geffray L. Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence. *Clin Rheumatol.* 2012 Oct 30.
- Dougados M. et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72 :43-50.
- Emery P. *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biologicals: results from a 24 week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1516-1523.
- Fleischmann R et al. LITHE: tocilizumab inhibits radiographic progression and improves physical function in rheumatoid arthritis (RA) patients at 2 years with increasing clinical efficacy over time. Oral presentation at the American College of Rheumatology (ACR), 18th October 2009
- Gabay C et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381 :1541-1550
- Galeotti C., Boucheron A., Guillaume S., Koné-Paut I. Sustained remission of multicentric Castleman disease in children treated with tocilizumab an anti-interleukin 6 receptor antibody. *EULAR* 2011
- Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A et al ; French Society for Rheumatology, Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine.* 2014 Jul;81(4):287-97.
- Gossec L, Del Castillo-Piñol N, Roux C, Dougados M, Lack of efficacy of tocilizumab in severe axial refractory spondyloarthritis: a report of 5 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Sep;30(5):805.
- Hermine I Brunner et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-8.
- Heyman R, Prieur AM. Les formes systémiques d'arthrite juvénile idiopathique : diagnostic et pronostic. *Med Ther Pédiatr* 2006; 9(1): 16-22. 9
- Higuchi T., Nakanishi T., Takada K., Matsumoto M., Okada M., Horikoshi H., Suzuki K. A Case of Multicentric Castleman's Disease Having Lung Lesion Successfully Treated with Humanized Anti-interleukin-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. *J Korean med Sci* 2010; 25 : 1364-1367.
- Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH et al, Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb; 62(2):542-52.
- Job Deslandre et al. Arthrites juvéniles idiopathiques. *Encyclopédie orphanet.* Septembre 2003.
- Jones G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
- Kanda J, Kawakawa H, Yamaji Y et al. Reversible cardiomyopathy associated with Multicentric Castleman disease: successful treatment with tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor antibody. *Int J Hematol* 2007;85:207-11.
- Kawabata H, Tomosugi N, Kanda J, Tanaka Y, Yoshizaki K, Uchiyama T. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica.* 2007 Jun;92(6):857-8.
- Kawai M, Hagihara K, Hirano T et al, Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Mar; 48(3):318-9.
- Kivitz A *et al.* Subcutaneous Tocilizumab vs Placebo in Combination With Disease Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014 Jun 18. doi: 10.1002/acr.22384. [Epub ahead of print].
- Komaba H, Nakazawa T, Yamaguchi Y, Kumagai S, Fukagawa M. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in various renal involvements associated with multicentric Castleman's disease: a report of three cases. *NDT Plus* (2008) 6: 423–426
- Komatsuda A., Wakui H., Togashi M., Sawada K-I. *Am J of the Med Sciences.* 2010;339 (5):486-490
- Lekpa FK, Poulain C, Wendling D et al, Club Rhumatismes et Inflammation. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? a multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther.* 2012 Mar 9; 14(2):R53.



- Matsuyama M, Suzuki T, Tsuboi H, Ito S, Mamura M, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Sumida T. Antiinterleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Intern Med.* 2007;46(11):771-4. Epub 2007 Jun 1.
- NICE 12/2011: Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13627/57489/57489.pdf>
- Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, Kishimoto T, Yoshizaki K. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood.* 2000 Jan 1;95(1):56-61.
- Nishimoto N, Terao K, Mima T et al, Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3959-64. Epub 2008 Sep 10.
- Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26. Erratum in: *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:691.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood* 2005;106:2627-32.
- Nishimoto N. Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005;28:221-30.
- Nishimoto N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI):evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66 :1162-1167.
- Nishimoto N. et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19 :12-19
- Nishimoto N. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 :1580-1584.
- Nishimoto N. et al. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010;20 :222-232.
- Ortiz-Sanjuán FI, Blanco R, Calvo-Rio V et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun;66(6):1659-65.
- Puéchal X, DeBandt M, Berthelot JM et al, Club Rhumatismes Et Inflammation. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jan; 63(1):155-9.
- Rahman I S A, Al-Amri A M. Castleman's disease. *The Korean J of Hematol;* 2012; 47 : 163-77
- Sarrot-Reynaud F; Morand P, Buisson M et le groupe français d'étude de la maladie de Castleman. *Maladie de Castleman, et infection par le virus HHV8. Rev Med Interne* 1998 ; 19 :413S
- Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials-(BUILDER I –II), *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun 13
- Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E et al, Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD012183.
- Smolen JS *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;37:987-97.
- Smolen SJ *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
- Song S-K J., Tomosugi N., Kawabata H., Ishikawa T., Nishikawa T., Yoshizaki K. Down-regulation of hepcidin resulting from long-term treatment with an anti IL-6 receptor antibody (tocilizumab) improves anemia of inflammation in multicentric Castleman disease. *Blood* 2010; 116: 3627-3634
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatter D, Babinet P et al. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995 : 86 : 1276-80
- Stone, John H., Katie Tuckwell, Sophie Dimonaco, Micki Klearman, Martin Aringer, Daniel Blockmans, Elisabeth Brouwer, et al. 2017. "Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis." *The New England Journal of Medicine* 377 (4):317–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613849>.

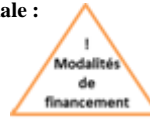
JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

TOCILIZUMAB

Nom commercial :

ROACTEMRA®



OMEDIT IDF 2017

Version : 30

Création : Novembre 2009
Révision : Juillet 2018

- Taniguchi K, Shimazaki C, Fujimoto Y, Shimura K, Uchiyama H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Taniwaki M. Tocilizumab is effective for pulmonary hypertension associated with multicentric Castleman's disease. *Int J Hematol*. 2009 Jul;90(1):99-102. Epub 2009 Jun 26.
- Thierry S et al. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*. 2014 ; 81 :112-7.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008 22;371: 998-1006.
- Yuzuriha A, Saitoh T, Koiso H et al, Successful Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Multicentric Castleman Disease by Anti- Interleukin-6 Receptor Antibody (Tocilizumab) Therapy. *Acta Haematol* 2011; 126:147-150
- Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 May 7;387(10031):1921–7.
- Weinblatt ME. et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: Twenty-four-week results of an open-label, clinical practice study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65 :362-371 (ACT-STAR).