

ROACTEMRA® (Tocilizumab)

(205 cas en indications hors référentiels **2017**, soit 3,3% de toutes les indications hors référentiels de toutes les spécialités confondues)

INDICATIONS HORS REFERENTIELS (Hors AMM, RTU et PTT)

Toute prescription dans une indication hors référentiel doit être justifiée et documentée dans le dossier patient

205 cas au total, dont 5 indications majeures identifiées hors référentiel représentant 60 % des indications hors référentiels de la spécialité (Source données CAQES 2017)

Une indication supplémentaire prévisionnelle pour 2018 a été ajoutée du fait d'un nombre potentiel important de cas à l'APHP et de l'obtention récente d'un avis positif du CHMP dans cette indication.

Pour information le taux de prescription global en indications hors référentiel pour la spécialité concernée est de 29% (données OPALE)

Méthodologie utilisée :

A partir des données extraites des rapports CBUS renseignés par les différents établissements de l'AP-HP, les indications les plus fréquentes (plus de 10 cas sur l'ensemble de l'AP-HP) hors référentiels (hors AMM, PTT et RTU) ont été identifiées. Pour chaque indication, une recherche et une analyse bibliographique du niveau de preuve a été réalisée avec utilisation du grade HAS (de la publication) et d'autre part, l'émission d'un avis COMEDIMS après avis et consultations des référents Juste Prescription des PUI et d'experts médecins spécialistes des indications concernées. Un document de synthèse sous forme de tableau résume l'ensemble de ces données avec en fin de document, la bibliographie citée.

Comparaison nb cas indications hors référentiel 2017/2016

	2017	2016
Nb cas toutes spécialités confondues	6199	5468
Nb cas Roactemra®	205 (3,3%)	159 (2,9%)

Cotation des indications selon la HAS 4 niveaux de preuve 1 2 3 et 4 pour 3 grades A B et C ;

Grade A : preuve scientifiquement établie (méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, études de fort niveau de preuve notamment essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, analyse médico-économique de décision fondée sur des études bien menées) NIVEAU DE PREUVE 1;

Grade B : présomption scientifique (études de niveau de preuves intermédiaire notamment essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, étude de cohorte) ; NIVEAU DE PREUVE 2

Grade C : faible niveau de preuve (études de moindre niveau de preuve : cas témoin NIVEAU DE PREUVE 3 ; séries de cas, consensus d'experts NIVEAU DE PREUVE 4

Libellé des avis COMEDIMS

SIGLE	AVIS COMEDIMS	Définition
V	Indication validée	Niveau de preuve suffisant (indication II Juste Prescription) : démonstration acquise d'un rapport bénéfice-risque favorable
SAS	Sursis à statuer	Avis non encore émis en attente de la publication d'autres études, d'avis d'experts spécialistes et collégiales concernées ou de conclusions de groupes experts dédiés
NRC	Non recommandé	Ne pas prescrire (indications III Juste Prescription) pour inefficacité, bénéfice risque défavorable, non supériorité aux autres alternatives existantes, absence d'études publiées
IdD	Insuffisance de données	Niveau de preuve encore faible avec seulement présomption de bénéfice (indications IV Juste Prescription)

1. **TABLEAU SYNTHÈSE NIVEAUX DE PREUVE BIBLIOGRAPHIQUE DES INDICATIONS IDENTIFIÉES EN 2017**

Indications rencontrées dans 10 cas au moins	Proposition Avis COMEDIMS	Grade HAS	Références bibliographiques Nom auteur, année (type de document)	Commentaires et/ou informations complémentaires (indication présente ou proche justificatif JP OMEDIT IdF,)	Nb cas AP-HP 2017/2016/	Prix moyen traitement (en € pour 70 kg) posologie
Artérite à cellules géantes en rechute ou corticodépendante	V	A	<p>Stone 2017 (ERC) (étude pivot de l'AMM) Une étude en double aveugle contre placebo portant sur 251 adultes nouvellement diagnostiqués ou en rechute, randomisée avec tocilizumab toutes les semaines ou toutes les deux semaines en association à la prednisone a montré <u>un taux de rémission prolongée sans corticostéroïdes significativement plus élevé (56% pour l'administration hebdomadaire ou 53% pour l'administration toutes les deux semaines vs 14% ou 18%, p<0,001). De plus, la dose cumulative de prednisone sur les 52 semaines a été environ 50% plus faible chez les patients sous tocilizumab (p<0,001).</u> Les effets indésirables étaient similaires pour les deux groupes.</p> <p>A Villiger 2016 (ERC) Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle contre placebo monocentrique sur 30 patients nouvellement traités ou en rechute par voie intraveineuse sur 52 semaines a montré <u>une rémission complète à 12 semaines en faveur du tocilizumab (85% vs 20%, p=0,0301).</u> La survie sans</p>	<p>Traitement sous cutané de la maladie de l'artérite à cellules géantes Extension AMM européenne septembre 2017 Extension AMM FDA américaine octobre 2016</p>	<p>49/31</p>	<p>11290 ou 5644 € 162 mg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines sur 52 semaines par voie sous cutanée.</p> <p>9755€ 8mg/kg en 13 perfusions sur 52 semaines</p>

		<p>rechute était à 52 semaines de 85% vs 20%, (p=0,0010). La dose cumulative de prednisolone était plus faible dans le groupe tocilizumab (43mg/kg vs 110 mg/kg , p=0,0005).</p> <p>C Bienvenu 2016 (CE) Des recommandations françaises ne recommandent pas de traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur pour les cas nouvellement traités. Pour les patients en rechute avec multiples rechutes et corticorésistants, le tocilizumab peut être considéré en cas d'échec au méthotrexate.</p> <p>C HAS PNDS Artérite à cellules géantes (Horton) 2017 Sur le choix en rechute du traitement immunosuppresseur entre methotrexate ou tocilizumab, celui-ci doit se faire au cas par cas. Le tocilizumab paraît plus efficace que le méthotrexate mais il pourrait n'avoir qu'un effet suspensif et il y a moins de données disponibles quant à son efficacité et sa tolérance à moyen et long terme.</p>			
Maladie de Still réfractaire de l'adulte	IdD	<p>C Ma 2018 (MA) Une métaanalyse sur 10 études correspondantes à 147 cas a montré une rémission globale partielle et complète de 85,28% et 77,91% respectivement et le taux de rémission des patients réfractaires était de 87,92%.</p>	<p><i>Indication IV : maladie de Still réfractaire de l'adulte</i></p> <p><i>Le tocilizumab a l'AMM pour la maladie de Still de l'enfant (ou arthrite juvénile idiopathique systémique)</i></p>	21/20	

		<p>C Ortiz-Sanjuan 2014 Une étude multicentrique rétrospective en ouvert sur 34 patients réfractaires adultes a montré que le tocilizumab par voie intraveineuse a amélioré rapidement les paramètres cliniques et biologiques. <u>Après un an de thérapie, l'incidence des manifestations articulaires avait diminué de 97,1% au départ à 32,4%. L'incidence des manifestations cutanées et de la fièvre était passée de 58,8% à 5,9% et l'incidence de lymphadénopathie avait diminué de 29,4% à 0%. La posologie moyenne de prednisone était également réduite passant de 13,8 mg/j à 2,5mg/j au bout d'un an.</u> Après un suivi moyen de 19 mois, seulement 2 patients ont arrêté le traitement pour cause de sévères infections. En conclusion, les manifestations articulaires semblent les plus réfractaires comparées aux manifestations systémiques.</p>		<p><i>8mg/kg toutes les 4 semaines ou 4 mg/kg ou 8 mg/kg toutes les deux semaines selon les patients puis traitement d'entretien de 4-8 mg/kg toutes les deux ou 4 semaines</i></p>
		<p>C Song 2016 Une étude multicentrique rétrospective sur 22 patients coréens adultes réfractaires a montré une bonne réponse dans 50% des cas à 6 mois et de 64,3% à 1 an. <u>La posologie de glucocorticoïde est passée de 11,5mg/j à 7,5 mg/j à 6 mois et à 6,3 mg/j à 12 mois.</u></p>		<p>2626 à 5252 € € <i>4-8 mg/kg toutes les 4-5 semaines pendant 7,5 mois en moyenne</i></p>
		<p>C Elkayam 2014 Une étude israélienne sur 15 cas adultes réfractaires a montré que le tocilizumab par voie intraveineuse pendant 6 mois avec un suivi de 15,7 mois en moyenne avait diminué</p>		<p>4500 à 9000 € <i>8 mg/kg toutes les 4 semaines ou toutes les 2 semaines</i></p>

			<u>significativement le nombre d'articulations oedémateuses, les marqueurs de l'inflammation et la posologie en prednisone.</u>		
Maladie de Takayasu	IdD	A	Nakaoka 2018 (ERC) Une étude japonaise de phase 3 randomisée en double aveugle contre placebo sur 36 patients réfractaires n'a pas permis de montrer une différence sur l'objectif primaire qui était un taux de rechute supérieur pour le groupe traité (8 dans le groupe traité et 11 dans le groupe placebo). Les résultats suggèrent toutefois un effet favorable sur le taux de rechute. Une extension en ouvert des mêmes auteurs suggère un effet prometteur en tant qu'épargnant corticoïde.	18/17	4125 € <i>162 mg toutes les semaines par voie sous cutanée jusqu'à une rechute (19 semaines en moyenne)</i>
		C	Mekinian 2018 Une étude française multicentrique rétrospective sur 46 cas (7 en première ligne, 39 en rechute) a montré une diminution à 6 mois du score NIH de 3 à 0. La dose de prednisone était également diminuée à 6 mois de 15 mg à 5 mg. La survie globale sans progression était de 81% à 12 mois et de 78% à 48 mois.		750 € par mois <i>8 mg/kg/mois par voie intraveineuse</i>
		C	Osman 2014 (MA) Une métaanalyse incluant 25 séries de cas traités par agents biologiques (19 patients sous tocilizumab ayant eu une rémission) suggère que le tocilizumab peut être effectif dans les cas réfractaires, la limite étant que les études n'étaient que des séries de cas.		

		C	<p>Barra 2018 (MA) Une métaanalyse sur les traitements non corticoïdes dans 35 études observationnelles et 4 études contrôlées randomisées (128 cas traités par tocilizumab incluant l'essai clinique de Nakaoka) a montré <u>un taux de rémission similaire pour les immunosuppresseurs et les agents biologiques de 58% vs 64%. Le taux de rechute était de 54% vs 31%. Les deux types de traitement diminuaient les doses de glucocorticoïdes. En conclusion, tous les traitements sont modérément efficaces pour induire une rémission et le taux de rechute reste haut.</u></p>		
Syndrome néphrotique rénale en rhumatologie en particulier associé à une amylose rénale	IdD	C	<p><i>Case reports uniquement.</i></p> <p>Chantarogh 2017 Un cas d'amylose rénale associée à une arthrite juvénile idiopathique systémique a montré <u>une réponse clinique en 3 mois sous tocilizumab avec diminution des marqueurs inflammatoires. Sa fonction rénale était stable ainsi que sa créatininémie après 1 an de suivi.</u></p> <p>Yamagata 2017 Un cas de polyarthrite rhumatoïde ancien avec amylose A rénale et carcinome rénal après chirurgie a montré sous tocilizumab <u>une résolution de sa protéinurie.</u> Une biopsie du colon a montré une déposition amyloïde persistante au niveau du colon.</p> <p>Yamada 2014 Un cas associé à une polyarthrite rhumatoïde avec une amylose secondaire a vu <u>sa protéinurie diminuer au bout d'un mois et son syndrome</u></p>	13/ 16	<p>8mg/kg toutes les 2 semaines.</p> <p>NR</p> <p>8 mg/kg toutes les 4 semaines</p>

			<p><u>néphrotique disparaître au bout de deux mois de traitement. Le traitement une fois arrêté au bout de 18 mois, la protéinurie n'a pas récidivé.</u></p> <p>De la Torre 2011 Un cas associé à une arthrite juvénile idiopathique systémique avec syndrome néphrotique secondaire à une amylose AA résistant a normalisé son taux sérique de protéine amyloïde A et a vu son syndrome néphrotique disparaître avec une réduction de la protéinurie au bout d'un mois de traitement. Le patient est toujours sous traitement et au bout d'un an est resté asymptomatique.</p>		<p><i>pendant 18 mois</i></p> <p><i>8mg/kg en IV toute les 2 semaines puis 4mg/kg toutes les 2 semaines en traitement d'entretien</i></p>
Uvéite réfractaire non infectieuse	IdD	<p>A</p> <p>Sepah 2017 Une étude de dose randomisée contrôlée multicentrique sur 37 patients (uvéites et panuvéites non infectieuses) a comparé par voie intraveineuse 4mg/kg vs 8 mg/kg. Les deux doses sont efficaces et améliorent l'acuité visuelle, et réduisent le voile vitréen et l'épaisseur maculaire centrale à 6 mois.</p> <p>C</p> <p>Tappeiner 2016 Une étude rétrospective sur 17 patients (30 yeux) avec uvéites réfractaires associées à une arthrite juvénile idiopathique a montré une efficacité du tocilizumab par voie intraveineuse sur 10 patients (œdème maculaire inflammatoire) après 6 mois de traitement dont 3 ont récidivé pendant le suivi d'environ 8,7 mois. La consommation en glucocorticoïdes ou immunosuppresseurs a</p>		<p>19/7</p> <p>2250 à 4500 € <i>4 ou 8 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 6 mois</i></p> <p>4500 € <i>8 mg/kg toutes les 4 semaines pendant 6 mois.</i></p>	

			diminué chez 7 patients.			
		C	<p>Calvo-Rio 2017 Une étude multicentrique sur 25 patients (47 yeux) ayant une uvéite réfractaire associée à une arthrite juvénile idiopathique a montré après 12 mois de suivi moyen, <u>une amélioration visuelle persistante (diminution de l'épaisseur maculaire centrale, p=0,012 ; augmentation acuité visuelle, p <0,01) et une complète rémission chez 19 patients. Une diminution de la dose de prednisone était également observée.</u></p>			<p>4500€ 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 6 mois.</p>
		C	<p>Atienza-Mateo 2018 Une étude rétrospective multicentrique sur 11 cas (20 yeux) d'uvéite réfractaire associée à une maladie de Behcet a montré une amélioration rapide et maintenue sur tous les paramètres oculaires (amélioration de l'acuité visuelle dans 100% des cas, p=0,002) avec une complète rémission dans 8 cas avec un suivi moyen de 9,5 mois. Par contre, en ce qui concerne les manifestations extraoculaires, elles n'ont été améliorées que chez 3 patients.</p>			<p>4500€ 8 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines pendant 6 mois.</p>
Traitement du syndrome (sévère ou potentiellement mortel) de libération de cytokines (en particulier IL6,..) ou	V	B	<p>Le 2018 L'analyse rétrospective de données poolées issues d'essais cliniques prospectifs, <u>étude pivot de l'AMM</u>, a concerné une cohorte de 45 patients sous CTL019 (5 essais) et une de 15 patients (4 essais) sous KTE-C19. Le tocilizumab était donné</p>	<p><u>AMM aux USA (FDA, août 2017)</u> <u>Avis positif du CHMP (juin 2018)</u> pour le Roactemra® par voie sous cutanée ou intraveineuse chez les patients à partir de 2 ans dans le</p>	<p>Nb estim é >à 20-30 par an</p>	<p>750 € 8 mg/kg (12 mg/kg pour les patients de moins de 30 kg) par</p>

<p>SLC induits par un traitement par cellules CAR-T (ou chimeric antigen receptor T cell) (Kymriah®, Yescarta®,...) entre autre dans le lymphome non hodgkinien réfractaire agressif et la leucémie lymphoïde aiguë à cellules B (indication prévisionnelle)</p>		<p>en cas de SLC sévère ou potentiellement mortel. L'étude n'a porté que sur le premier épisode de SLC. Les patients répondeurs étaient considérés comme répondeurs si le SLC était résolu dans les 14 jours. <u>Pour le traitement CTL019, le pourcentage de répondeurs était de 69% et pour le traitement KTE-C19 de 53%.</u></p> <p>La dose optimale et le schéma d'administration ne sont pas encore bien établis.</p> <p><i>2 essais cliniques de phase 1 et 1/2a ont montré la fréquence de SLC ainsi que sa gravité et citent l'utilisation du tocilizumab pour le traiter :</i></p> <p>C Neelapu 2017 Cet essai multicentrique de phase 2 sur 111 patients portant sur l'axicabatagene cilocleucel dans le lymphome à grandes cellules B réfractaire a montré un taux de SLC chez 93% des patients mais seulement 13% de grade 3 ou plus sévère. 43% des patients ont reçu du tocilizumab qui a résolu le SLC dans tous les cas sauf 1.</p> <p>B Maude 2018 Cet essai de cohorte multicentrique de phase 2 sur des patients atteints de leucémie lymphoblastique à cellules B chez l'enfant et le jeune adulte avec le tisagenlecleucel a montré que le SLC survenait (temps de survenue dans les 3</p>	<p><i>syndrome de relargage de cytokines suite à un traitement par CAR-T</i></p> <p><i>Il est demandé de plus dans les protocoles d'ATU de cohorte des deux spécialités Kymriah® et Yescarta® que les PUI concernées aient au moins à disposition 4 doses de Ro-Actemra® avant l'institution d'un traitement.</i></p>	<p><i>voie intraveineuse</i></p> <p><i>En général au 4^{ème} jour de traitement par CAR T. Une première dose peut être administrée à H24 en absence de réponse à la première dose.</i></p>
---	--	---	---	--

			<p><u>jours, durée moyenne de 8 jours) dans 77% des cas dont 48% (28 patients) ont reçu du tocilizumab.</u></p> <p><i>Les deux essais concluent également que l'utilisation du tocilizumab n'a pas influencé le taux de réponse au traitement par CAR-T.</i></p> <p>C</p> <p>Brudno 2016</p> <p>Un article de synthèse du National Cancer Institute quant au SLC signale que :</p> <p>1) <u>En ce qui concerne les grades</u> (différents systèmes existent pour le SLC) seuls les grades élevés requièrent l'utilisation du tocilizumab c'est-à-dire de grade 3 ou plus, ou de grade 2 ou plus associant des comorbidités</p> <p>2) <u>Une liste de critères est donnée pour l'indication du tocilizumab (en particulier hémodynamiques spécifiques et seuils de fonction d'organes) qui sont plus pertinents que les grades</u></p> <p>3) <u>Le protocole d'administration pour tous les patients est de 4mg/kg perfusé sur 1 heure à une dose n'excédant pas 800 mg. Si nécessaire (si pas d'effet sous 12 heures) une administration d'une seconde dose est possible.</u></p>		
--	--	--	--	--	--

Légende : ERC (étude randomisée contrôlée), MA (méta analyse), CE (consensus experts), RS (revue systématique), Grade (niveau de preuve le plus élevé rencontré), prix APHP: coût du traitement selon le schéma posologique de l'étude (sur la base du prix AP-HP à ce jour 1mg= 1,34 €)

2. LISTE REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Maladie de Horton

Stone J H et al. Trial of tocilizumab in giant-cell arteritis. **N Eng J Med 2017 ; 377(4) :317-28**

Villiger P M et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis : a phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet 2016** ; 387 : 1921-7

Biennvenu B et al. Management of giant cell arteritis : Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). **Rev Med Interne 2016** ; 37 :154-65

HAS. Protocol National de Diagnostic et de Soins (PNDS) **2017**

Maladie de Still

Ma Y et al. Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease : A meta-analysis. **Modern Rheumatology 2018** on line 8 février

Ortiz-Sanjuan F et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease. Multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. **Arthritis Rheumatology 2014** ; 66(6) : 1659-65

Song S et al. Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease : a multicentre retrospective study of 22 cases. **Clin Exp Rheumatology 2016** ; 34(6) S02

Elkayam O et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease : the Israeli experience. **J Rheumatol 2014** ; 41(2) :244-7

Maladie de Takayasu

Mekinian A et al. Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis : Multicenter retrospective study of 46 patients. **Journal of Autoimmunity 2018** ; 1-6 (sous presse)

Barra L et al. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis : A systematic review and meta-analysis. **Autoimmunity Reviews 2018** (sous presse)

Osman M et al. The role of biological agents in the management of large vessel vasculitis (LVV) : A systematic review and metaanalysis. **PIOS One 2014** ; 9(12) : e115026 1-18

Nakaoka Y et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis : results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). **Ann Rheum Dis 2018** ; 77 :348-54

Syndrome néphrotique

Chantarogh S et al. Clinical improvement of renal amyloidosis in a patient with a systemic juvenile idiopathic arthritis who received tocilizumab treatment : a case report and literature review. **BMC Nephrology 2017** ;18 :159

Yamagata A et al. Rapid clinical improvement of amyloid A amyloidosis following treatment with tocilizumab despite persisting amyloid deposition : a case report. **BMC Nephrology 2017** ;18 :377

Yamada S et al. Tocilizumab-induced remission of nephrotic syndrome accompanied by secondary amyloidosis and glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. **CEN case report 2014** ;3 :237-43

De la Torre M et al. Rapid and sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in a patient with nephrotic syndrome secondary to systemic juvenile idiopathic arthritis-related amyloidosis. **NDT Plus 2011** ;4 :178-80

Uvéite

Sepah Y J et al. Primary (Month-6) outcomes of the STOP-Uveitis study : evaluating the safety , tolerability and efficacy of tocilizumab in patients with non infectious uveitis. **Am J Ophtalmol 2017** ; 183 :71-80

Tappeiner C et al. Evidence for tocilizumab as a treatment option in refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. **J Rheumatol 2016** ; 43 :2183-8

Calvo-Rio V et al. Anti-interleukin-6 receptor tocilizumab for severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. A multicenter study of twenty-five patients. **Arthritis and Rheumatology 2017** ;668-75

Atienza-Mateo B et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behcet's disease : multicentre retrospective study. **Rheumatology 2018** ; 57 :856-64

Syndrome de libération des cytokines du à un traitement par CAR T-cell

Le R Q et al. FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. **Oncologist. 2018** ; 23 :1-5

.Neelapu S S et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. **N Engl J Med. 2017** Dec 28;377(26):2531-2544. .

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

Brudno J N et al. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. **Blood** 2016 Jun 30;127(26):3321-30.