

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 avril 2015

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 4 février 2015
a fait l'objet d'une audition le 15 avril 2015*

SYLVANT 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 Flacon (CIP : 34009 586 916 8 3)

SYLVANT 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1 Flacon (CIP : 34009 586 917 4 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	siltuximab
Code ATC (2014)	L04AC11 (biothérapie, inhibiteur de l'interleukine 6)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« SYLVANT est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman (MC) multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8) »

SMR	Modéré
ASMR	Au vu des données disponibles, la Commission considère que SYLVANT apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie de Castleman multicentrique chez les patients adultes, non infectés par le VIH et le HHV-8.
Place dans la stratégie thérapeutique	Actuellement, SYLVANT est la seule biothérapie à disposer d'une AMM pour le traitement des patients adultes atteints de MCM, non infectés par le VIH et l'HHV-8 et représente la biothérapie de choix dans cette indication.
Recommandations	Compte tenu des données cliniques limitées actuellement disponibles, la Commission souhaite réexaminer les spécialités SYLVANT dans la maladie de Castleman multicentrique sur la base des résultats de l'analyse actualisée des études CTO328MCD2001 et CTO328MCD2002 et du registre des patients traités ou candidats à un traitement par SYLVANT qui seront fournies à l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par le laboratoire.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 22/05/2014 (procédure centralisée) Engagements dans le cadre de l'AMM : - Analyse actualisée de la survie globale des études CNTO328MCD2001 et CNTO328MCD2002 - Registre des patients traités ou candidats à un traitement par SYLVANT - Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 30 novembre 2007) Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classement ATC	2014 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AC Inhibiteurs d'interleukines L04AC11 siltuximab
----------------	--

02 CONTEXTE

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) de type immunoglobuline G1κ (IgG1κ) produit dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) par technique de l'ADN recombinant. Dans la maladie de Castleman (MC) multicentrique, le siltuximab agit en formant des complexes stables de haute affinité avec les formes bioactives solubles de l'interleukine de type 6 (IL-6).

Le présent avis concerne une demande d'inscription des spécialités SYLVANT sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Il s'agit des premières spécialités ayant obtenu l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de MC multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et l'herpès-virus humain 8.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SYLVANT est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman (MC) multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8). »

04 POSOLOGIE

La dose recommandée de siltuximab est de 11 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse d'une heure, toutes les 3 semaines jusqu'à échec du traitement.

Critères de traitement

Au cours des 12 premiers mois, des analyses biologiques hématologiques doivent être effectuées avant chaque dose de traitement par SYLVANT, puis tous les trois cycles par la suite. Si les critères indiqués dans le Tableau 1 ne sont pas satisfaits avant la réalisation de la perfusion, le prescripteur doit envisager de retarder le traitement. La réduction posologique n'est pas recommandée.

Tableau 1 : Critères de traitement

Paramètre biologique	Exigences avant la première administration de SYLVANT	Critères de retraitement
Nombre absolu de neutrophiles	$\geq 1,0 \times 10^9/L$	$\geq 1,0 \times 10^9/L$
Numération plaquettaire	$\geq 75 \times 10^9/L$	$\geq 50 \times 10^9/L$
Hémoglobine	$< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$	$< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$

^aSYLVANT peut augmenter le taux d'hémoglobine chez les patients atteints de MC multicentrique

Le traitement par SYLVANT doit être suspendu si le patient présente une infection sévère ou toute toxicité non hématologique sévère et peut être repris à la même dose après récupération.

Si le patient développe une réaction sévère à la perfusion, une réaction anaphylactique, une réaction allergique sévère ou un syndrome de libération des cytokines en relation avec la perfusion, SYLVANT doit être arrêté. L'arrêt du traitement doit être envisagé si plus de 2 doses ont été différées en raison de toxicités liées au traitement au cours des 48 premières semaines.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune différence majeure liée à l'âge dans les propriétés pharmacocinétiques (PK) ou dans le profil de sécurité d'emploi n'a été observée au cours des études cliniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée pour explorer les propriétés PK de siltuximab chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de siltuximab chez les enfants âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le siltuximab doit être administré par perfusion intraveineuse.

Il est à noter qu'à ce jour, la quantité totale la plus élevée de siltuximab administrée au cours d'un essai clinique a été de 2 190 mg.

La maladie de Castleman (MC) ou hyperplasie angiofolliculaire est un syndrome lymphoprolifératif atypique dont la physiopathologie implique l'IL-6 sans être clairement élucidée. Elle se présente sous la forme d'un syndrome tumoral ganglionnaire associé ou non à des manifestations générales. La MC peut se présenter sous différentes formes histologiques dont les principales sont : la forme hyalino-vasculaire, la plus fréquente, et la forme plasmocytaire. Elle apparaît généralement à l'âge adulte, avec un âge moyen au diagnostic de 43 ans [10 ; 87]. Elle peut se présenter sous une forme localisée (ou unicentrique), limitée à un site ganglionnaire et majoritairement asymptomatique, ou sous une forme multicentrique, affectant plusieurs sites anatomiques et exclusivement symptomatique.

La maladie de Castleman multicentrique (MCM) est la forme la plus rare et la plus grave de la maladie. Elle peut s'observer au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'herpès-virus humain 8 (HHV-8). Dans ce cas, elle est liée à la production d'un homologue viral de l'IL-6. En l'absence d'infection par le HHV-8 et le VIH, l'étiologie pourrait être virale, inflammatoire ou néoplasique.

La symptomatologie de la MCM est hétérogène, associant une polyadénopathie périphérique et un syndrome inflammatoire quasi-systématisés, une hépatomégalie et/ou une splénomégalie et des signes généraux fréquents (fièvre, asthénie, sueurs nocturnes, perte de poids et d'appétit), voire des atteintes cutanées (rash, nodules), pulmonaires (toux, épanchements pleuraux), digestives, neurologiques (neuropathies sensitivomotrices), rhumatologiques (arthralgies, épanchements articulaires, myalgies) et rénales (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale). Un syndrome POEMS (neuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie monoclonale et atteinte cutanée) est observé chez près d'un quart des patients. L'histopathologie de la MCM est généralement de type plasmocytaire (80 à 90 %).

La MCM est associée à un pronostic vital défavorable, avec une médiane de survie globale d'environ 30 mois dans la littérature ; 26 % des patients décèdent dans l'année suivant le diagnostic et le taux de survie après 10 ans est de 13 %. La majorité des décès est due à des complications infectieuses ou à des tumeurs malignes (sarcome de Kaposi, lymphome non hodgkinien, myélome, maladie de Hodgkin...).

La prise en charge thérapeutique de la MCM n'est pas clairement établie en France. En pratique, plusieurs associations de traitements peuvent être utilisées, incluant notamment :

- l'exérèse chirurgicale des ganglions lymphatiques atteints ;
- les polychimiothérapies cytotoxiques de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ;
- les immunomodulateurs : interféron-alpha, corticostéroïdes, thalidomide ;
- les biothérapies : rituximab, tocilizumab, bortezomib.

Actuellement aucun traitement médicamenteux ne bénéficie d'une AMM dans cette indication en France. Depuis avril 2014, la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement des MC inflammatoires (avec CRP élevée) non associées au virus HHV-8^{4,5}.

² Larroche C, Cacoub P, Godeau P. La maladie de Castleman. Rev Med Interne 1996;17:1003-13.

³ Sarrot-Reynault F. Castleman's disease. Orphanet encyclopedia. August 2011.

<https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-castleman.pdf>

⁴ Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Recommandation temporaire d'Utilisation. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-concernant-la-specialite-Roactemra-tocilizumab-dans-la-maladie-de-Castleman-Point-d-information>

⁵ Haute Autorité de Santé. Recommandation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de ROACTEMRA (tocilizumab) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741412/fr/decision-n-20140086/dc-du-23-avril-2014-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-adoptant-la-recommandation-relative-a-la-prise-en-charge-a-titre-derogatoire-du-tocilizumab-roactemra-dans-le-cadre-dune-recommandation-temporaire-dutilisation?xtmc=&xtcr=1

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les spécialités SYLVANT sont les premières à avoir obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le VIH et HHV-8.

Les médicaments couramment utilisés hors AMM dans le traitement de la MC multicentrique sont :

- les polychimiothérapies cytotoxiques de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ;
- les immunomodulateurs : interféron-alpha, corticostéroïdes, thalidomide ;
- les biothérapies : MABTHERA (rituximab), ROACTEMRA (tocilizumab), VELCADE (bortezomib).

Depuis avril 2014, la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) bénéficie d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement des MC inflammatoires (avec CRP élevée) non associées au virus HHV-8.

06.2 Autres technologies de santé

L'exérèse chirurgicale des ganglions lymphatiques atteints peut être envisagée chez certains patients adultes ayant une maladie de Castleman multicentrique.

► Conclusion

Aucun produit ne dispose d'une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le VIH et l'HHV-8.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

A la date de rédaction de ce document, SYLVANT est pris en charge en Allemagne, au Danemark, en Finlande, en Norvège, aux Pays-Bas, en Suède et aux Etats-Unis. L'évaluation de sa prise en charge est en cours en Espagne, Italie et Royaume-Uni.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de SYLVANT (siltuximab) dans le traitement des patients adultes atteints de la MCM, non infectés par le VIH et l'HHV-8 repose sur :

- une étude de phase I (C0328T03) de recherche de dose, non comparative, dont les résultats ne seront pas détaillés dans le présent avis ;
- une étude de phase II (CNTO328MCD2001), contrôlée, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du siltuximab versus placebo chez 79 patients ;
- une étude de suivi (CNTO328MCD2002) en ouvert, actuellement en cours, visant à évaluer la tolérance et l'efficacité du siltuximab pendant 5 ans chez les patients ayant participé aux études de phase I et II ; seuls les résultats d'une analyse intermédiaire seront présentés dans l'attente des résultats de l'analyse finale prévus en février 2018.

08.1 Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de SYLVANT (siltuximab) dans le traitement des patients adultes atteints de la MCM, non infectés par le VIH et l'HHV-8 repose principalement sur l'étude de phase II, CNTO328MCD2001⁶.

8.1.1 Etude CNTO328MCD2001

Objectif :

Cette étude avait pour objectif principal de démontrer la supériorité du siltuximab par rapport au placebo, en association au traitement symptomatique optimal, en termes de réponse tumorale et symptomatique.

Méthode :

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, réalisée en double-aveugle au sein de 38 centres dans 19 pays dont 3 centres en France, entre février 2010 et mars 2013.

Population de l'étude :

Les patients adultes, atteints de MCM symptomatique⁷, non infectés par le VIH et le HHV-8, traités par 1mg/kg/jour d'équivalent prednisone maximum, pouvaient être inclus dans cette étude.

Traitement :

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1, avec une stratification sur le traitement par corticostéroïde, pour recevoir du siltuximab (11 mg/kg) ou un placebo, par voie intraveineuse (IV) pendant une heure toutes les 3 semaines, en association au traitement symptomatique optimal. Les modifications de dose n'ont pas été autorisées au cours de l'étude mais des reports de date d'administration ont été possibles (maximum 3 semaines).

Le traitement symptomatique optimal a pu inclure des transfusions, des antalgiques, des antipyrétiques, des antiprurigineux, des antihistaminiques ainsi que la prise en charge des épanchements pleuraux (drainage, diurétiques), des infections (antibiotiques, antifongiques, antiviraux à l'exception du ganciclovir) et des réactions au site d'administration.

Les traitements ont été administrés et poursuivis jusqu'à échec thérapeutique, arrêt, retrait d'étude ou jusqu'à 48 semaines après l'inclusion du dernier patient dans l'étude. Les patients répondeurs à la date de l'analyse ont pu poursuivre le traitement par siltuximab dans le cadre de l'étude de suivi CNTO328MCD2002.

⁶ Van Rhee F, Wong SR, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:966-74.

⁷ Définie par la présence de symptômes de grade ≥ 1 selon la classification du « National Cancer Institute » (NCI CTCAE) nécessitant un traitement

Critères de jugement :

Le critère principal de jugement a été la réponse tumorale et symptomatique durable, critère composite prenant en compte les éléments suivants (évaluation radiologique centralisée) :

- réponse complète (RC) : disparition complète de tous les signes mesurables et évaluables de la maladie associée à la résolution des symptômes observés à l'inclusion, pendant au moins 18 semaines ;
- réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 50 % de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions mesurables, associée à une amélioration ou une stabilité de la maladie pour l'ensemble des autres critères, en l'absence d'échec au traitement, pendant au moins 18 semaines.

Les principaux critères secondaires de jugement ont été la réponse tumorale, le délai avant échec thérapeutique et la survie globale.

Analyse statistique :

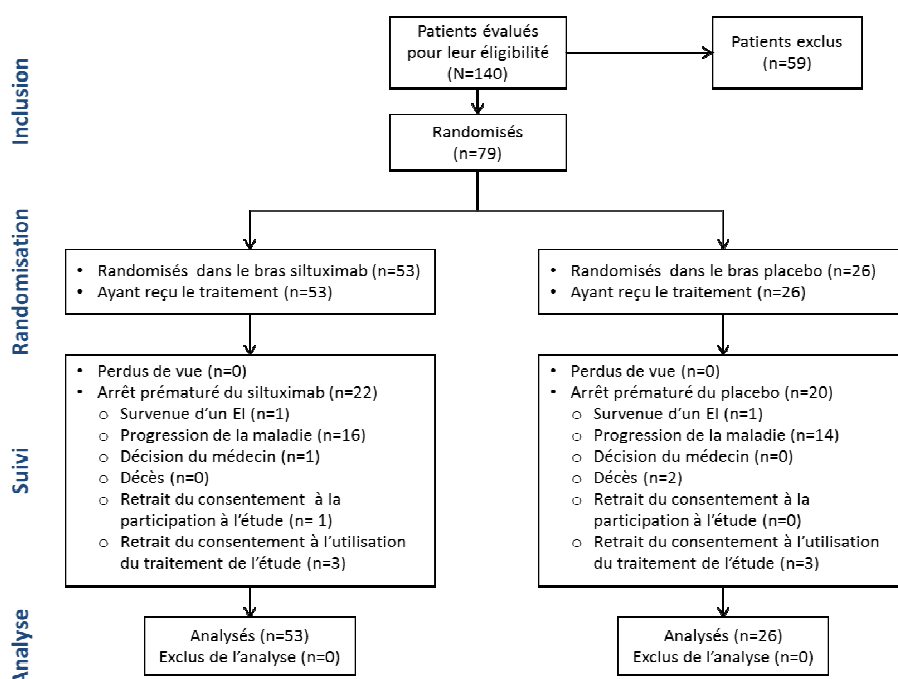
Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 78 (52 dans le groupe siltuximab et 26 dans le groupe placebo) afin de montrer une différence entre les deux bras de traitement en termes de réponse globale (30% dans le bras siltuximab vs 5% dans le bras placebo) avec une puissance de 80% (seuil bilatéral de significativité de 5%).

L'analyse principale des critères d'efficacité a porté sur la population en Intention de Traiter (ITT), incluant l'ensemble des patients randomisés. L'analyse du critère principal a été réalisée après les 48 semaines de traitement du dernier patient suivi (31 janvier 2013) en utilisant le test de Cochrane-Mantel-Haenszel afin de comparer les pourcentages de réponse observés dans les deux groupes, après ajustement sur le facteur de stratification.

Résultats :

Au total, 79 patients atteints de MCM symptomatique ont été randomisés et traités. Lors de la randomisation, l'âge médian des patients a été de 48 ans [20 à 74 ans] et le délai médian depuis le diagnostic de 0,66 an [0,1 à 16,6 ans]. La majorité des patients avait un indice de performance ECOG < 2 : 87 % dans le groupe siltuximab et 100 % dans le groupe placebo. Des traitements systémiques avaient été précédemment utilisés pour la MCM chez 55 % des patients du groupe siltuximab et 65 % des patients du groupe placebo. Il s'agissait principalement de corticoïdes (97 % des patients dans le groupe siltuximab et 88 % dans le groupe placebo) et de cytotoxiques (59 % des patients dans le groupe siltuximab et 71 % dans le groupe placebo). Les sous-types histologiques ont été similaires dans les deux bras de traitement, avec 33 % de sous-type hyalino-vasculaire, 23 % de sous-type plasmocytaire et 44 % de sous-type mixte.

Figure 1 : Patients de l'étude CNTO328MCD2001



La durée médiane de traitement a été de 375 jours [1 ; 1 031] dans le groupe siltuximab et 152 jours [23 ; 666] dans le groupe placebo. Le traitement a été arrêté prématurément au cours de l'étude pour 42 % (22/53) des patients du groupe siltuximab et 77 % (20/26) des patients du groupe placebo. La principale cause d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie (16/22 patients du groupe siltuximab et 14/20 du groupe placebo).

Les principaux résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 2.

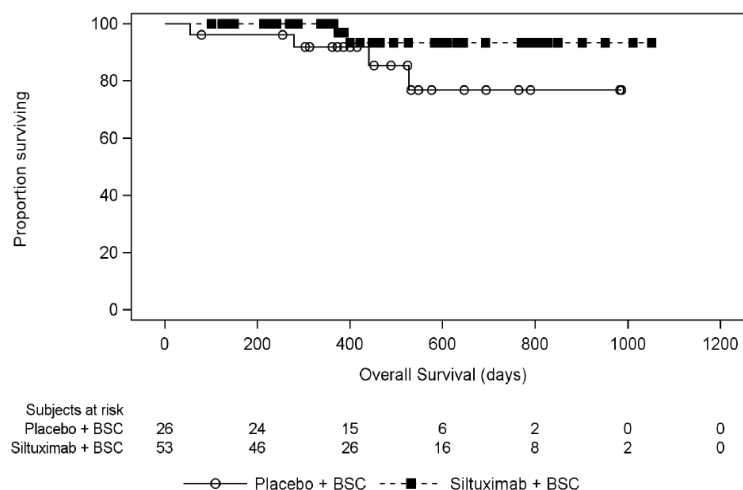
Tableau 2 : Etude CNTO328MCD2001 – Principaux résultats d'efficacité (population ITT)

	Placebo (N=26)	Siltuximab (N=53)
Type de réponse tumorale, n (%)		
Réponse complète (RC)	0 (0)	1 (1,9)
Réponse partielle (RP)	0 (0)	17 (32,1)
Stabilisation de la maladie (≥ 18 semaines)	9 (34,6)	19 (35,8)
Stabilisation de la maladie (< 18 semaines)	13 (50,0)	12 (22,6)
Progression de la maladie	4 (15,4)	4 (7,5)
Non évaluable	0	0
Réponse tumorale et symptomatique durable (RC et RP), (critère principal)		
n (%)	0 (0)	18 (34,0)
[IC 95%]	[0,0 ; 13,2]	[21,5 ; 48,3]
Différence (%), [IC 95%]	34,0 [11,1 ; 54,8]	
p	0,0012	
Réponse tumorale		
n (%)	1 (3,8)	20 (37,7)
IC 95%	[0,1 ; 19,6]	[24,8 ; 52,1]
Différence (%), [IC 95%]	33,9 [11,1 ; 54,8]	
p	0,0022	
Délai avant échec thérapeutique (jours)		
Médiane	134	Non évaluable
Risque relatif, [IC 95%]	0,418 [0,214 ; 0,815]	
p	0,0084	

Le pourcentage de réponse tumorale et symptomatique durable (critère principal) a été de 34 % dans le groupe siltuximab versus 0 % dans le groupe placebo (IC95 % [11,1 ; 54,8] ; p = 0,0012).

A la date de l'analyse principale, après un suivi médian de 422 jours, la médiane de survie globale n'a été atteinte pour aucun des deux groupes de traitement. Le taux de survie à un an a été de 100 % dans le groupe siltuximab versus 92 % dans le groupe placebo. Au total, deux décès ont été rapportés dans le groupe siltuximab (liés à une progression de la maladie) et quatre dans le groupe placebo (un suite à une bronchopneumonie et une défaillance cardiaque et trois liés à une progression de la maladie).

Figure 2 : Survie globale au cours de l'étude CNTO328MCD2001 (population ITT)



BSC : Best Supportive Care (traitement symptomatique optimal)

Les résultats sont cohérents dans les différentes analyses en sous-groupes planifiées (âge, utilisation initiale des corticoïdes, utilisation de traitements antérieurs...) sauf pour le sous-groupe hyalino-vasculaire dans lequel aucun patient n'a atteint le critère de jugement principal.

8.1.2 Etude CNTO328MCD2002

Cette étude de suivi en ouvert avait pour objectifs d'évaluer la tolérance et le maintien de l'efficacité du siltuximab chez les patients traités lors des précédentes études cliniques et poursuivant le traitement selon les mêmes modalités (11 mg/kg en IV toutes les 3 à 6 semaines).

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire réalisée le 2 janvier 2013. A cette date, 19 patients atteints de MCM initialement traités au cours de l'étude de phase I avaient été inclus. Avant la première administration de siltuximab, l'âge médian de ces patients était de 46 ans [15 à 78 ans], le délai médian depuis le diagnostic était de 4,8 mois [1,3 à 93,2 mois] et 6 patients étaient naïfs de traitement alors que 12 avaient précédemment reçu un traitement systémique.

A la date de l'analyse, aucun patient n'avait arrêté le traitement par siltuximab et le suivi médian était de 61,1 mois [40,9 à 86,5 mois]. Parmi les 19 patients inclus, un patient avait eu une réponse complète et 11 patients une réponse partielle (évaluation radiologique centralisée). Le contrôle de la maladie a été maintenu chez l'ensemble des patients, avec une durée médiane de 540 jours [523,0 ; 589,0].

08.2 Tolérance

8.2.1 Données des études cliniques

Etude C0328T03 :

Au moins un événement indésirable (EI) a été observé pour l'ensemble des 37 patients atteints de MC inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 20 (54 %) ont eu un EI de grade ≥ 3 , 10 (27 %) un EI grave et 3 (8 %) un EI ayant conduit à arrêter le traitement. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Etude CNTO328MCD2001 :

La fréquence des EI a été comparable dans les deux groupes de traitement : au moins un EI a été observé pour l'ensemble des 53 patients du groupe siltuximab et pour 25 des 26 patients du groupe placebo. Les EI les plus fréquents dans le groupe siltuximab par rapport au groupe placebo ont été : prurits (42 % vs 12 %), éruptions maculo-papuleuses (34 % vs 12 %), infections des voies respiratoires supérieures (36 % vs 15 %), œdèmes localisés (21% vs 4%), prise de poids (21 % vs 0 %), douleurs abdominales (15 % vs 4 %), rhinopharyngites (15 % vs 4 %) et thrombopénie (15 % vs 4 %). Un EI grave a été observé chez 12 (23 %) patients du groupe siltuximab contre 5 (19%) patients du groupe placebo et un EI a conduit à arrêter le traitement chez un patient dans chaque bras. Au total, 6 décès sont survenus au cours de l'étude : 2 (4 %) patients dans le groupe siltuximab (liés à une progression de la maladie) et 4 (15 %) dans le groupe placebo (un suite à une bronchopneumonie et une défaillance cardiaque et trois liés à une progression de la maladie).

Etude CNTO328MCD2002 :

A la date de l'analyse intermédiaire, le suivi médian était de 61,1 mois [40,9 à 86,5] et le nombre médian de perfusion de siltuximab était de 81 [49 à 129].

Au moins un EI a été observé pour l'ensemble des 19 patients inclus dont les plus fréquents ont été : infections des voies respiratoires supérieures (63 %), diarrhées (32 %), douleurs aux extrémités (21 %), arthralgie (21 %) et fatigue (21 %). Un EI grave a été observé chez 3 (16 %) patients mais aucun EI n'a conduit à arrêter le traitement. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude.

Données du RCP :

Le profil de tolérance du siltuximab a été évalué chez 103 patients atteints de MC et 365 patients atteints de MC ou d'une autre maladie.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les 82 patients atteints de MC multicentrique traités par siltuximab à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Etudes cliniques de phase I et II dans la MCM – Principaux effets indésirables

Effet indésirable	Fréquence
Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite	≥ 10 %
Neutropénie, thrombocytopénie	≥ 10 %
Réaction anaphylactique	1 à 10 %
Hypertriglycémie	≥ 10 %
Hypertension artérielle	≥ 10 %
Douleur abdominale	≥ 10 %
Éruption maculo-papuleuse, prurit	≥ 10 %
Atteinte de la fonction rénale	≥ 10 %
Œdème localisé	≥ 10 %
Augmentation du poids	≥ 10 %

8.2.2 Risques particuliers

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, notamment :

- **Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité** : au cours des études cliniques, siltuximab a été associé à des réactions liées à la perfusion ou d'hypersensibilité chez 4,8 % des patients (sévéres chez 0,8% des patients) traités par siltuximab en monothérapie.
- **Infections actives graves concomitantes** : les patients ayant des infections cliniquement significatives ou positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B ont été exclus des études cliniques. Des infections graves, notamment pneumonie et septicémie, des hypogammaglobulinémies cependant ont été observées ainsi que deux cas de réactivation de l'hépatite B lors de l'administration concomitante avec de la dexaméthasone à forte dose et du bortézomib ou de melphalan et prednisone chez des patients atteints de myélome multiple. Il est également à noter que siltuximab peut masquer les signes d'une inflammation aiguë, avec notamment une suppression de la fièvre et des marqueurs de la phase aiguë, tels que la protéine C réactive.
- **Tumeurs malignes** : les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeur maligne.
- **Perforations gastro-intestinales** : des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours d'études cliniques réalisées dans d'autres indications.
- **Hyperlipidémies** : une élévation des triglycérides et du cholestérol a été observée chez des patients traités par siltuximab.
- **Immunogénicité** : au cours des études cliniques, des anticorps anti-siltuximab ont été détectés par immunodosage à base d'électro-chimioluminescence (ECLIA) chez un des 168 patients testés (0,6 %).

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité de SYLVANT dans le traitement de la maladie de Castleman multicentrique (MCM), non associée au virus de l'immunodéficience humaine et à l'herpès-virus humain 8, repose sur une étude de phase II contrôlée versus placebo, randomisée, réalisée en double-aveugle chez 79 patients adultes (étude CTO328MCD2001).

Dans le groupe des 53 patients atteints de MCM traités par siltuximab en association au traitement symptomatique optimal, le pourcentage de réponse tumorale et symptomatique durable (critère de jugement principal) a été de 34 % versus 0 % dans le groupe placebo (IC95 % [11,1 ; 54,8] ; $p = 0,0012$). Ce résultat est essentiellement lié à la réponse partielle (32,1 % versus 1,9 % pour la réponse complète).

Après un suivi médian de 422 jours, la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Le taux de survie à un an a été de 100 % dans le groupe siltuximab versus 92 % dans le groupe placebo. Les résultats ont été cohérents dans les différentes analyses en sous-groupes planifiées (âge, utilisation initiale des corticoïdes, utilisation de traitements antérieurs...) sauf pour le sous-groupe hyalino-vasculaire dans lequel aucun patient n'a atteint le critère de jugement principal.

Les données de tolérance chez les patients atteints de MCM, non infectés par le VIH et l'HHV-8 sont très limitées. Les principaux effets indésirables rapportés chez ces patients ont été des infections des voies respiratoires supérieures, des neutropénies, des thrombocytopénies, des éruptions cutanées, des hypertriglycémies, des douleurs abdominales, des œdèmes localisés et des prises de poids.

Au vu des données disponibles, les principaux effets indésirables du siltuximab devant faire l'objet d'une attention particulière chez les patients atteints de MCM sont notamment : les réactions anaphylactiques, les infections, les cytopénies, les réactions cutanées et les tumeurs malignes secondaires.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de la MCM n'est pas clairement établie en France. En pratique, plusieurs associations de traitements peuvent être utilisées, incluant notamment :

- l'exérèse chirurgicale des ganglions lymphatiques atteints ;
- les polychimiothérapies cytotoxiques de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) ou ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) ;
- les immunomodulateurs : interféron-alpha, corticostéroïdes, thalidomide ;
- les biothérapies : MABTHERA (rituximab), ROACTEMRA (tocilizumab), VELCADE (bortezomib).

Actuellement, SYLVANT est la seule biothérapie à disposer d'une AMM pour le traitement des patients adultes atteints de MCM, non infectés par le VIH et l'HHV-8 et représente la biothérapie de choix dans cette indication.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ La maladie de Castleman multicentrique est un syndrome lymphoprolifératif rare, hétérogène, difficile à diagnostiquer qui lorsqu'elle est multicentrique peut, de par ses complications, mettre en jeu le pronostic vital des patients.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Leur rapport efficacité/effets indésirables est moyen, en raison de la faiblesse de la démonstration d'efficacité et du peu de recul en termes de tolérance.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative ayant une AMM dans cette indication en France.
- ▮ SYLVANT peut être utilisé en première intention ou dans des lignes de traitement ultérieures.

▮ Intérêt de santé publique :

La maladie de Castleman multicentrique est une pathologie orpheline grave, invalidante, pouvant entraîner des complications majeures, mettant alors en jeu le pronostic vital des patients, avec une médiane de survie globale d'environ 30 mois en l'absence de traitement. Du fait de sa rareté, son poids sur la santé publique est faible.

L'amélioration de la prise en charge des pathologies rares est un besoin de santé publique, inscrit notamment dans le Plan National Maladies Rares 2011-2014.

Au vu des données disponibles, l'impact du siltuximab sur la morbidité des patients traités est modéré. L'impact sur la mortalité n'a pas été documenté (la médiane de survie n'ayant pas été atteinte dans les deux bras de traitement). L'impact sur la qualité de vie, mesurée à l'aide du questionnaire SF-36⁸, peut être considéré comme faible. L'impact sur l'organisation des soins n'a pas été documenté.

La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable.

Le siltuximab représente donc une réponse partielle au besoin de santé publique défini.

Au total, du fait notamment de la rareté de cette maladie, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités SYLVANT est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et l'herpès-virus humain 8 » et aux posologies de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 30 %

⁸ Le score SF-36, évalue la qualité de vie en individualisant dimensions physique et mentale grâce à deux scores composites : le score composite physique et le score composite mental. Au total, le score est compris entre 0 et 100 ; plus il est élevé, plus la qualité de vie est bonne.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que SYLVANT apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie de Castleman multicentrique chez les patients adultes, non infectés par le VIH et le HHV-8.

010.3 Population cible

La population cible de SYLVANT est représentée par les patients atteints de la MCM, non infectés par le VIH et l'HHV-8.

Les données épidémiologiques relatives à la MCM actuellement disponibles sont limitées :

- Une étude prospective conduite en France sous l'égide de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) entre 1955 et 2001 auprès de 41 médecins internistes (33 centres hospitaliers), a permis d'identifier 49 cas de maladie de Castleman multicentrique⁹.
- Une étude prospective américaine réalisée entre 2000 et 2009 dans deux centres de références, auprès de 59 patients adultes atteints de MCM, a permis d'estimer la prévalence de la MCM à 2,37/1 000 000 et l'incidence à 0,15/1 000 000 par an¹⁰. Ainsi, la prévalence de la MCM en France peut être estimée à 120 patients, avec une incidence d'environ 8 nouveaux patients par an¹¹.
- Les données de la littérature^{9,10} permettent d'estimer qu'environ 85 % des patients atteints de MCM ne seraient pas infectés par le VIH et que 60 à 80 % de ces patients ne seraient pas infectés par l'HHV-8.

En conséquence, la population cible prévalente de SYLVANT peut être estimée à environ 60 à 80 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

Compte tenu des données cliniques limitées actuellement disponibles, la Commission souhaite réexaminer la spécialité SYLVANT dans la maladie de Castleman multicentrique sur la base des résultats de l'analyse actualisée des études CNTO328MCD2001 et CNTO328MCD2002 et du registre des patients traités ou candidats à un traitement par SYLVANT qui seront fournies à l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par le laboratoire.

⁹ Sarrot-Reynauld 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.

¹⁰ Robinson D, Reynolds M, Casper C, et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. Br J Haematol 2014;165:39-48.

¹¹ Population française (hors Mayotte) âgée de 18 ans et plus estimée à 51 211 448 personnes au 1^{er} janvier 2014 selon les données de l'INSEE.