

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SYLVANT 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
SYLVANT 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SYLVANT 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon à usage unique contient 100 mg de siltuximab, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution, la solution contient 20 mg de siltuximab par ml.

SYLVANT 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon à usage unique contient 400 mg de siltuximab, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution, la solution contient 20 mg de siltuximab par ml.

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) de type immunoglobuline G1 κ (IgG1 κ) produit dans une lignée de cellules d'ovaire de hamster chinois (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) par technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Le produit se présente sous forme de poudre blanche lyophilisée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré par des professionnels de santé qualifiés et sous une surveillance médicale appropriée.

Posologie

La dose recommandée de siltuximab est de 11 mg/kg administrée par perfusion intraveineuse d'1 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	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/L)}$	$< 170 \text{ g/l (10,6 mmol/L)}$

^a SYLVANT 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 recommencé 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.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, la dénomination commerciale et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections actives graves concomitantes

Les infections, y compris les infections localisées, doivent être traitées avant l'administration de SYLVANT. Des infections graves, notamment pneumonie et septicémie, ont été observées au cours des études cliniques (voir rubrique 4.8).

Une hypoglobulinémie a été observée chez 4 à 11,3% des patients dans l'étude clinique.

Des diminutions des concentrations totales d'IgG, IgA ou IgM en dessous de la normale ont été observées dans l'intervalle de 4 à 11% des patients dans l'essai clinique MC multicentrique (Etude 1).

Toutes les études cliniques avec SYLVANT excluait les patients ayant des infections cliniquement significatives, y compris ceux positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B. Deux cas de réactivation de l'hépatite B ont été rapportés lors de l'administration concomitante de SYLVANT avec de la dexaméthasone à forte dose et du bortézomib, du melphalan et de la prednisone chez des patients atteints de myélome multiple.

SYLVANT peut masquer les signes et les symptômes d'une inflammation aiguë, avec notamment une suppression de la fièvre et des marqueurs de la phase aiguë, tels que la protéine C réactive (CRP). Par conséquent, les prescripteurs doivent surveiller attentivement les patients recevant le traitement afin de détecter d'éventuelles infections graves.

Vaccinations

Des vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés simultanément ou dans les 4 semaines précédant le traitement par SYLVANT, dans la mesure où la sécurité d'emploi clinique n'a pas été établie.

Paramètres lipidiques

Des élévations des triglycérides et du cholestérol (paramètres lipidiques) ont été observées chez des patients traités par SYLVANT (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être contrôlés conformément aux directives cliniques actuelles pour la prise en charge de l'hyperlipidémie.

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité

Au cours de la perfusion intraveineuse de SYLVANT, des réactions légères à modérées à la perfusion peuvent s'améliorer en ralentissant ou en interrompant la perfusion. Après disparition de la réaction, la reprise de la perfusion à une vitesse inférieure et l'administration d'antihistaminiques, de paracétamol et de corticoïdes peuvent être envisagées. SYLVANT doit être interrompu chez les patients qui ne tolèrent pas la perfusion après ces interventions. Pendant ou après la perfusion, le traitement doit être interrompu chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité sévère liée à la perfusion (par exemple, anaphylaxie). Les modalités de prise en charge des réactions sévères à la perfusion doivent être dictées par les signes et les symptômes de la réaction. Un personnel approprié et les médicaments adaptés doivent être disponibles pour traiter une anaphylaxie le cas échéant (voir rubrique 4.8).

Tumeurs malignes

Les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de tumeur maligne. Compte tenu de l'expérience limitée avec le siltuximab, les données disponibles ne suggèrent aucune augmentation du risque de tumeur maligne.

Perforation gastro-intestinale

Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés au cours des essais cliniques réalisés avec le siltuximab, mais en dehors de ceux réalisés dans la MC multicentrique. Le siltuximab doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque accru de perforation gastro-intestinale. Les patients présentant des symptômes pouvant être associés ou évocateurs de perforation gastro-intestinale doivent être évalués immédiatement.

Insuffisance hépatique

Après l'administration du traitement par SYLVANT dans le cadre d'essais cliniques, une élévation transitoire ou intermittente, légère à modérée, des taux de transaminases hépatiques ou d'autres tests de la fonction hépatique, comme la bilirubine, a été signalée. Les patients traités par SYLVANT qui présentent une atteinte hépatique connue ainsi que les patients présentant des taux élevés de transaminases ou de bilirubine doivent être surveillés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Dans les études non cliniques, l'interleukine 6 (IL-6) est connue pour diminuer l'activité du cytochrome P450 (CYP450). La liaison de l'IL-6 bioactive au siltuximab peut entraîner une augmentation du métabolisme des substrats du CYP450, dans la mesure où l'activité des isoenzymes du CYP450 se normalisera. Par conséquent, l'administration de siltuximab avec des substrats du CYP450 présentant une marge thérapeutique étroite peut potentiellement changer les effets thérapeutiques et la toxicité de ces médicaments, du fait d'une altération des voies du CYP450. Lors du début ou de l'arrêt du traitement par siltuximab chez des patients traités de façon concomitante par des médicaments substrats du CYP450 et présentant une marge thérapeutique étroite, la surveillance de l'effet (par exemple, warfarine) ou de la concentration du médicament (par exemple, ciclosporine ou théophylline) est recommandée. La dose des médicaments concomitants doit être ajustée le cas échéant. L'effet de siltuximab sur l'activité des isoenzymes du CYP450 peut persister pendant plusieurs semaines après l'interruption du traitement. Les prescripteurs doivent également prendre des précautions lors de l'administration concomitante de siltuximab et de médicaments substrats de l'isoenzyme CYP3A4, pour lesquels une diminution de l'efficacité peut s'avérer préjudiciable (par exemple, contraceptifs oraux).

Population pédiatrique

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée dans cette population.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de siltuximab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal avec siltuximab n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la grossesse ou sur le développement embryofœtal (voir rubrique 5.3). Siltuximab n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Siltuximab doit être administré chez la femme enceinte uniquement si le bénéfice est clairement supérieur au risque encouru.

Comme avec les autres anticorps de type immunoglobuline G, le siltuximab traverse la barrière placentaire, comme cela a été mis en évidence au cours des études chez le singe. Par conséquent, les enfants nés de femmes traitées par siltuximab peuvent présenter des risques majorés d'infection et des précautions doivent être prises en cas d'administration de vaccins vivants chez ces enfants (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si le siltuximab est excrété dans le lait maternel.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec siltuximab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets du siltuximab sur la fertilité n'ont pas été évalués chez l'Homme. Les données non cliniques disponibles ne suggèrent pas d'effet sur la fertilité lors d'un traitement par le siltuximab (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le siltuximab n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études cliniques menées dans la maladie de Castleman (MC) et survenus chez > 20 % des patients traités par le siltuximab ont été les suivants : infections (notamment infections des voies respiratoires supérieures), prurit, éruption cutanée, arthralgies et diarrhée. L'effet indésirable le plus grave associé à l'utilisation du siltuximab a été constitué par les réactions anaphylactiques.

Les données de tous les patients traités par le siltuximab en monothérapie (n = 370) constituent la base globale de l'évaluation de la sécurité d'emploi.

Le Tableau 2 indique les fréquences des effets indésirables identifiés chez 87 patients atteints de MC multicentrique (Étude 1, Étude 2 et Étude 3) traités à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines (détails présentés dans la rubrique 5.1).

Tableau des effets indésirables

Le Tableau 2 présente les effets indésirables observés chez les patients atteints de MC multicentrique traités par siltuximab à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines. Dans les classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 2 : Effets indésirables observés chez les patients atteints de MC multicentrique traités par siltuximab au cours des études cliniques ^a

Classes de systèmes d'organes Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, rhinopharyngite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Très fréquents	Neutropénie, thrombocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Fréquent	Réaction anaphylactique
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Très fréquent	Hypertriglycéridémie, hyperuricémie
Fréquent	Hypercholestérolémie
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Sensation vertigineuse, céphalées
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Très fréquent	Douleurs oro-pharyngées
<i>Affections vasculaires</i>	
Très fréquent	Hypertension artérielle
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Nausées, douleurs abdominales, vomissements, constipation, diarrhée, reflux gastro-œsophagien, ulcérations buccales
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Très fréquent	Éruption cutanée, prurit, eczéma
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>	
Très fréquent	Arthralgies, douleurs aux extrémités
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Très fréquent	Atteinte de la fonction rénale
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	Œdème localisé

Investigations	
Très fréquent	Augmentation du poids

^a Tous les patients atteints de MC traités par le siltuximab à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines [(y compris les patients ayant effectué un cross-over, N = 87)].

Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité

Au cours des études cliniques, siltuximab a été associé à des cas de réaction liée à la perfusion ou d'hypersensibilité chez 5,1 % (réactions sévères chez 0,8%) des patients traités par siltuximab en monothérapie.

Dans le traitement à long terme de patients atteints de MC traités par siltuximab à la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines, des réactions liées à la perfusion ou des réactions d'hypersensibilité ont été observées à une fréquence de 6,3 % (1,3 % pour les réactions sévères).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration/**

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
---	---

Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les essais cliniques. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout signe ou symptôme d'effet indésirable, et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine ; code ATC : L04AC11.

Mécanisme d'action

Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique homme-souris qui forme des complexes stables de haute affinité avec les formes bioactives solubles de l'IL-6 humaine. Le siltuximab empêche la liaison de l'IL-6 humaine aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 (IL-6R), inhibant ainsi la formation du complexe de signalisation hexamérique avec la gp130 à la surface cellulaire.

L'interleukine-6 est une cytokine pro-inflammatoire pléiotrope produite par différents types de cellules, notamment les lymphocytes T et les lymphocytes B, d'autres types de lymphocytes, les monocytes et les fibroblastes, ainsi que les cellules malignes. Il a été déterminé que l'IL-6 participait à différents processus physiologiques normaux, tels que l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines, l'initiation de la synthèse des protéines hépatiques de la phase aiguë et la stimulation de la prolifération et de la différenciation des cellules précurseurs hématopoïétiques. L'hyperproduction d'IL-6, au cours des maladies inflammatoires chroniques et des affections malignes, a été liée à l'anémie et à la cachexie, et il a été supposé qu'elle jouait un rôle central dans la prolifération des plasmocytes et les manifestations systémiques observées chez les patients atteints de MC.

Effets pharmacodynamiques

In vitro, le siltuximab a inhibé de manière dose-dépendante la croissance d'une lignée cellulaire de plasmocytome murin dépendant de l'IL-6 en réponse à l'IL-6 humaine. Dans des cultures de cellules d'hépatome humain, la production stimulée par l'IL-6 de la protéine sérique de la phase aiguë, l'amyloïde A, a été inhibée de manière dose-dépendante par le siltuximab. De même, dans des cultures de cellules humaines de lymphome de Burkitt, la production d'immunoglobulines M en réponse à l'IL-6 a été inhibée de manière dose-dépendante par le siltuximab.

Biomarqueurs

Il est bien établi que l'IL-6 stimule au cours de la phase aiguë l'expression de la protéine C réactive (CRP). Le mécanisme d'action du siltuximab est la neutralisation de la bioactivité de l'IL-6, qui peut être mesurée indirectement par la suppression de la CRP. Le traitement par siltuximab de la MC multicentrique entraîne une diminution rapide et prolongée des concentrations sériques de CRP. Le dosage des concentrations d'IL-6 dans le sérum ou le plasma au cours du traitement ne doit pas être utilisé comme un marqueur pharmacodynamique, dans la mesure où les complexes entre l'anticorps neutralisé par le siltuximab et l'IL-6 interfèrent avec les méthodes de quantification immunologiques actuelles de l'IL-6.

Efficacité et sécurité clinique

Étude 1

Une étude de phase 2 internationale, randomisée (2:1), en double aveugle, contrôlée *versus* placebo a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de siltuximab (11 mg/kg toutes les 3 semaines) par rapport au placebo en association avec le traitement symptomatique optimal (*Best Supportive Care*, BSC) chez des patients atteints de MC multicentrique. Le traitement a été poursuivi jusqu'à un échec thérapeutique (défini par une progression de la maladie basée sur l'augmentation des symptômes, une progression radiologique ou une détérioration de l'indice de performance) ou une toxicité inacceptable. Au total, 79 patients atteints de MC multicentrique symptomatique ont été randomisés et traités. L'âge médian a été de 47 ans (entre 20 et 74 ans) dans le bras siltuximab et de 48 ans (entre 27 et 78 ans) dans le bras placebo. Un nombre plus important de patients masculins ont été inclus dans le bras placebo (85 % dans le groupe placebo vs 56 % dans le groupe SYLVANT). L'indice de performance ECOG (0/1/2) à l'inclusion a été respectivement de 42 %/45 %/13 % dans le bras siltuximab et de 39 %/62 %/0 % dans le bras placebo. À l'inclusion, 55 % des patients dans le bras siltuximab et 65 % des patients dans le bras placebo avaient reçu des traitements systémiques antérieurs pour la MC multicentrique et 30 % des patients dans le bras siltuximab et 31 % dans le bras placebo utilisaient des corticoïdes. 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. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse tumorale et symptomatique durable, définie comme une réponse tumorale examinée de manière indépendante et une résolution complète ou une stabilisation des symptômes de MC multicentrique collectés de manière prospective, pendant au moins 18 semaines sans échec thérapeutique.

Dans l'étude 1, une différence statistiquement significative du taux de réponse tumorale et symptomatique durable examiné de manière indépendante dans le bras siltuximab, par rapport au bras placebo (respectivement 34 % vs 0 % ; [IC95 % :11,1 - 54,8], p = 0,0012) a été observée. Le taux de réponse tumorale global a été évalué de manière indépendante et par l'investigateur, sur la base des critères de Cheson modifiés.

Les principaux résultats d'efficacité de l'Étude 1 sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Critères d'efficacité de l'étude 1

Critères d'efficacité	Siltuximab + BSC*	Placebo + BSC	Valeur de p ^a
Critère d'efficacité principal			
Réponse tumorale & symptomatique durable (examen indépendant)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Critères d'efficacité secondaires			
Réponse tumorale & symptomatique durable (examen de l'investigateur)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Meilleure réponse tumorale (examen indépendant)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Meilleure réponse tumorale (évaluation de l'investigateur)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Délai avant échec thérapeutique	Non atteint	134 jours	0,0084 ; RR 0,418
Augmentation de l'hémoglobine > 15 g/l (0,9 mmol/l) à la Semaine 13 / population évaluable pour la réponse sur l'hémoglobine	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Durée de la réponse tumorale & symptomatique (jours) – examen indépendant ; médiane (min, max)	340 (55 ; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Réponse symptomatique complète durable ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Durée de la réponse symptomatique complète durable (jours), médiane (min, max)	472 (169 ; 762) ^e	N/A	N/A

* BSC = best supportive care (traitement symptomatique optimal)

^a Ajustée pour l'utilisation des corticoïdes lors de la randomisation

^b Au moment de l'analyse principale, les données de 19 réponders tumoraux et symptomatiques sur 20 ont été censurées à cause d'une réponse en cours

^c N/A = « Non applicable », il n'y a eu aucun répondeur dans le bras placebo, par conséquent la durée n'est pas applicable

^d Une réponse symptomatique complète est définie par une réduction de 100 % du score global initial des symptômes de MC multicentrique, maintenue pendant au moins 18 semaines avant échec thérapeutique

^e Les données de 11 réponders symptomatiques complets sur 13 ont été censurées à cause d'une réponse en cours

Les signes et les symptômes liés à la MC multicentrique ont été collectés de manière prospective. Un score global pour l'ensemble des symptômes (désigné par le terme de Score global des symptômes liés à la MC multicentrique) a été constitué par la somme des grades de sévérité (grade NCI-CTCAE) des signes et des symptômes liés à la MC multicentrique [symptômes généraux liés à la MC multicentrique (fatigue, malaise, hyperhidrose, sueurs nocturnes, fièvre, perte de poids, anorexie, douleur tumorale, dyspnée et prurit), phénomènes auto-immuns, rétention liquidienne, neuropathie et troubles cutanés]. Le pourcentage de changement par rapport aux valeurs initiales du score des signes et des symptômes liés à la MC multicentrique et du score global des symptômes liés à la MC multicentrique à chaque cycle a été calculé. Une réponse symptomatique complète a été définie par une réduction de 100 % par rapport aux valeurs initiales du score global des symptômes liés à la MC multicentrique, maintenue pendant au moins 18 semaines avant échec thérapeutique.

La réponse sur l'hémoglobine a été définie comme un changement par rapport aux valeurs initiales ≥ 15 g/l (0,9 mmol/l) à la Semaine 13. Une différence statistiquement significative (61,3% vs 0% respectivement ; p = 0,0002) dans la réponse sur l'hémoglobine a été observée dans le bras siltuximab par rapport au bras placebo.

Analyses en sous-groupes

Les analyses des critères d'évaluation principaux et secondaires dans différents sous-groupes définis selon l'âge (< 65 ans et ≥ 65 ans) ; l'ethnie (origine caucasienne et non caucasienne) ; la région (Amérique du Nord, Europe, Moyen-Orient, Afrique et Asie-Pacifique) ; l'utilisation initiale de corticoïdes (oui et non) ; l'utilisation de traitements antérieurs (oui et non) ; et l'histologie de la MC multicentrique (plasmocytaire et mixte) a montré de façon cohérente un effet thérapeutique en faveur du bras siltuximab, sauf pour le sous-groupe hyalino-vasculaire dans lequel aucun patient n'a atteint le critère d'évaluation principal. Un effet thérapeutique cohérent en faveur des patients traités par le siltuximab pour tous les critères secondaires majeurs a été mis en évidence dans le sous-groupe hyalino-vasculaire. Une sélection de résultats d'efficacité de l'Étude 1 dans le sous-groupe hyalino-vasculaire est présentée dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Sélection de résultats d'efficacité dans le sous-groupe hyalino-vasculaire de l'Étude 1

Critères d'efficacité	Siltuximab+BSC*	Placebo+BSC	IC 95 % ^a
Critère d'efficacité principal			
Réponse tumorale & symptomatique durable (examen indépendant)	0/18 (0 %)	0/8 (0 %)	(N/A ; N/A) ^b
Critères d'efficacité secondaires			
Réponse tumorale & symptomatique durable (examen de l'investigateur)	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7 ; 55,9)
Meilleure réponse tumorale (examen indépendant)	1/18 (5,6 %)	1/8 (12,5 %)	(-46,7 ; 35,3)
Meilleure réponse tumorale (évaluation de l'investigateur)	4/18 (22,2 %)	0/8 (0 %)	(-20,3 ; 60,6)
Délai avant échec thérapeutique	206 jours	70 jours	(0,17 ; 1,13) ^c
Augmentation de l'hémoglobine > 15 g/l (0,9 mmol/l) à la Semaine 13 / population évaluable pour la réponse sur l'hémoglobine	3/7 (42,9 %)	0/4 (0 %)	(-22,7 ; 83,7)
Réponse symptomatique complète durable ^d	3/18 (16,7 %)	0/8 (0 %)	(-25,7 ; 55,9)

* BSC = Best Supportive Care (traitement symptomatique optimal)

^a Intervalle de confiance à 95% pour la différence de proportions

^b N/A = « Non applicable », il n'y a eu aucun répondant par conséquent IC 95% n'est pas applicable

^c Intervalle de confiance à 95% pour le risque relatif

^d Une réponse symptomatique complète est définie par une réduction de 100% du score global initial des symptômes de MC multicentrique, maintenue pendant au moins 18 semaines avant un échec thérapeutique

Étude 2

Outre l'Étude 1, des données d'efficacité sont disponibles chez des patients atteints de MC ayant participé à une étude de phase 1 à bras unique (Étude 2). Dans cette étude, 37 patients atteints de MC (35 atteints d'une MC multicentrique) ont été traités par le siltuximab. Chez les 16 patients atteints de MC multicentrique traités à la dose de 11 mg/kg toutes les 3 semaines, le taux de réponse tumorale global déterminé par un examen indépendant a été de 43,8 %, avec 6,3 % de réponse complète. Toutes les réponses tumorales ont été durables pendant > 18 semaines. Dans cette étude, 16 patients parmi les 35 atteints de MC multicentrique étaient de sous-type hyalino-vasculaire ; 31% de ces patients ont eu une réponse radiologique déterminée par un examen indépendant et 88% ont montré un bénéfice clinique comme défini dans le protocole.

Étude 3

Une étude en ouvert, multicentrique et non randomisée de phase 2 a évalué la sécurité et l'efficacité d'un traitement prolongé par siltuximab chez 60 patients atteints de MC qui avaient déjà participé à l'Étude 1 (41 patients) ou à l'Étude 2 (19 patients). La durée médiane du traitement par siltuximab était de 5,52 ans (0,8 à 10,8 ans) ; plus de 50 % des patients ont reçu un traitement par siltuximab pendant

≥ 5 ans. Après une médiane de suivi de 6 ans, aucun des 60 patients n'était décédé et le maintien du contrôle de la maladie a été démontré chez 58 des 60 patients.

Dose totale la plus élevée dans les essais cliniques

A ce jour, la quantité totale la plus élevée de siltuximab administrée dans un essai clinique était de 2 190 mg (11 mg/kg).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le siltuximab dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la MC (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après la première administration de siltuximab (posologies comprises entre 0,9 et 15 mg/kg), l'aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps (ASC) et la concentration sérique maximale (C_{max}) ont augmenté de manière proportionnelle à la dose, tandis que la clairance (Cl) a été indépendante de la dose. Après l'administration d'une dose unique selon le schéma posologique recommandé (11 mg/kg toutes les 3 semaines), la clairance a été de $3,54 \pm 0,44$ ml/kg/jour et la demi-vie a été de $16,3 \pm 4,2$ jours. Après l'administration de doses répétées à la posologie recommandée, la clairance du siltuximab n'a pas varié par rapport au temps et l'accumulation systémique a été modérée (indice d'accumulation de 1,7). Conformément à la valeur de la demi-vie après la première dose, les concentrations sériques ont atteint l'état d'équilibre à la sixième perfusion administrée (intervalles toutes les 3 semaines) avec des concentrations maximale et minimale moyennes (\pm ET) respectives de 332 ± 139 et 84 ± 66 µg/ml.

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de développement d'anticorps anti-médicament (immunogénicité). L'immunogénicité du siltuximab a été évaluée avec différentes méthodes : dosage immunoenzymatique (EIA) avec pontage de l'antigène et immunodosage à base d'électro-chimioluminescence (ECLIA).

Au cours des études cliniques, incluant des études en monothérapie et en association, des échantillons sur un total de 432 patients étaient disponibles pour un test de détection d'anticorps anti-siltuximab avec 189 patients avec au moins un échantillon testé par l'immunodosage ECLIA hautement sensible au médicament. Le taux d'incidence des anticorps anti-siltuximab détectables a été de 0,9 % (4/432) dans l'ensemble et de 2,1 % (4/189) chez les patients dont au moins un échantillon a été testé par l'immunodosage ECLIA hautement sensible au médicament. Des analyses d'immunogénicité complémentaires ont été effectuées pour tous les échantillons positifs des 4 patients présentant des anticorps anti-siltuximab détectables. Aucun de ces patients n'avait d'anticorps neutralisants. Aucune preuve de modification du profil de sécurité ou d'efficacité n'a été mise en évidence chez les patients ayant développé des anticorps dirigés contre le siltuximab.

Populations particulières

Des analyses croisées de PK de population ont été effectuées à travers les études sur les données de 378 patients présentant différents types de pathologies ayant reçu le siltuximab en monothérapie à des posologies comprises entre 0,9 et 15 mg/kg. Les effets de différentes covariables sur les propriétés PK du siltuximab ont été évalués au cours des analyses.

La clairance du siltuximab a augmenté parallèlement au poids corporel ; cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire par rapport au poids corporel, dans la mesure où l'administration est effectuée sur la base d'une dose en mg/kg. Les facteurs suivants n'ont eu aucun effet clinique sur la clairance du siltuximab : sexe, âge et ethnicité. L'effet du statut des anticorps anti-siltuximab n'a pas été examiné, dans la mesure où le nombre de patients positifs aux anticorps anti-siltuximab était trop faible.

Sujets âgés

Les propriétés PK de population du siltuximab ont été analysées afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Les résultats n'ont montré aucune différence significative au niveau des propriétés PK du siltuximab chez les patients âgés de plus de 65 ans comparé aux patients âgés de 65 ans ou moins.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle n'a été menée sur les effets d'une atteinte de la fonction rénale sur la pharmacocinétique du siltuximab. Aucun effet significatif sur les propriétés PK du siltuximab n'a été observé chez les patients présentant une clairance de la créatinine initiale de 12 ml/mn ou plus. Quatre patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 12 et 30 ml/min) ont été inclus dans l'ensemble des données.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle n'a été menée sur les effets d'une atteinte de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du siltuximab. Aucun effet significatif sur les propriétés PK du siltuximab n'a été observé. Chez les patients présentant une concentration d'alanine aminotransférase initiale jusqu'à 3,7 fois la limite supérieure de la normale, une concentration initiale d'albumine comprise entre 15 et 58 g/l et une concentration initiale de bilirubine comprise entre 1,7 et 42,8 mg/dl.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du siltuximab n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie en doses répétées de siltuximab menées chez de jeunes macaques cynomolgus à des doses de 9,2 et 46 mg/kg/semaine (une exposition totale jusqu'à 22 fois plus élevée que celle des patients recevant 11 mg/kg toutes les 3 semaines) n'ont montré aucun signe de toxicité. Une légère réduction de la réponse immunologique dépendante des lymphocytes T et une réduction de la taille des centres germinatifs spléniques après une immunisation par l'hémocyanine de patelle (KLH) ont été observées et considérées comme des réponses pharmacologiques à l'inhibition de l'IL-6 ne présentant pas de signification toxicologique.

Le siltuximab (9,2 et 46 mg/kg/semaine) n'a entraîné aucune toxicité sur l'appareil reproducteur chez le macaque cynomolgus. Chez les souris recevant un anticorps monoclonal anti-IL-6 de souris par voie sous-cutanée, aucun effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles n'a été observé.

Lors d'une étude de développement embryofœtal où le siltuximab était administré par voie intraveineuse à des macaques cynomolgus femelles gestantes (jours de gestation 20 à 118) à des doses de 9,2 et 46 mg/kg/semaine, aucune toxicité maternelle ou fœtale n'a été observée. Le siltuximab a traversé la barrière placentaire au cours de la gestation où les concentrations sériques fœtales de siltuximab au 140^e jour de gestation ont été similaires aux concentrations maternelles. L'examen histopathologique des tissus lymphoïdes des fœtus au 140^e jour de gestation n'a montré aucune anomalie morphologique dans le développement du système immunitaire.

Les études de carcinogénicité chez les rongeurs n'ont pas été effectuées avec siltuximab. Les preuves apportées par les études menées avec siltuximab et d'autres inhibiteurs des IL-6 suggèrent que le potentiel de siltuximab de provoquer une carcinogénicité est faible. Cependant, il existe également des preuves qui suggèrent que l'inhibition des IL-6 peut supprimer les réponses immunitaires, la surveillance immunitaire et diminuer les défenses contre les tumeurs existantes. Par conséquent, une susceptibilité accrue à des tumeurs spécifiques ne peut être totalement exclue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Histidine
Chlorhydrate d'histidine monohydraté
Polysorbate 80
Saccharose

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans

Après reconstitution et dilution

La stabilité chimique et physique du produit en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 8 heures à température ambiante (voir rubrique 6.6).

D'un point de vue microbiologique, à part si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution élimine le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Si l'utilisation n'est pas immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

SYLVANT 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de verre de type 1 de 8 ml muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium constituant un bouchon amovible contient 100 mg de siltuximab. Conditionnement de 1 flacon.

SYLVANT 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Un flacon de verre de type 1 de 30 ml muni d'une fermeture en élastomère et d'un opercule en aluminium constituant un bouchon amovible contient 400 mg de siltuximab. Conditionnement de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique seulement.

- Utiliser une technique aseptique
- Calculer la dose, le volume total de solution reconstituée de SYLVANT requis et le nombre de flacons nécessaires. L'aiguille recommandée pour la préparation est une aiguille de calibre 21 de 1,5 pouce (38 mm). Les poches de perfusion (250 ml) doivent contenir du dextrose à 5% et

doivent être constituées de chlorure de polyvinyle (PVC), de polyoléfine (PO), de polypropylène (PP) ou de polyéthylène (PE). Des flacons en PE peuvent également être utilisés.

- Laisser le(s) flacon(s) de SYLVANT atteindre la température ambiante (de 15°C à 25°C) pendant environ 30 minutes. SYLVANT doit rester à température ambiante pendant toute la durée de la préparation.

Chaque flacon de 100 mg doit être reconstitué avec 5,2 ml d'eau pour préparations injectables à usage unique afin d'obtenir une solution à 20 mg/ml.

Chaque flacon de 400 mg doit être reconstitué avec 20 ml d'eau pour préparations injectables à usage unique afin d'obtenir une solution à 20 mg/ml.

- Remuer doucement les flacons reconstitués en effectuant un mouvement de rotation (NE PAS AGITER, NI PASSER AU VORTEX, NI SECOUER VIGOUREUSEMENT) afin de faciliter la dissolution de la poudre. Ne pas prélever le contenu avant que toute la poudre n'ait été complètement dissoute. La poudre doit se dissoudre en moins de 60 minutes. Inspecter les flacons afin de contrôler qu'ils ne présentent pas de particules ou de décoloration, avant la préparation de la dose. Ne pas utiliser en cas d'opacité visible, de particules étrangères et/ou de décoloration de la solution.
- Diluer le volume total de la dose de solution reconstituée dans 250 ml de dextrose stérile à 5%, en ayant soin de retirer au préalable un volume équivalent au volume de la solution reconstituée de SYLVANT de la poche de dextrose à 5% de 250 ml. Ajouter lentement le volume total de la solution reconstituée de SYLVANT à la poche de perfusion de 250 ml. Mélanger doucement.
- La solution reconstituée ne doit pas être conservée plus de 2 heures avant d'être ajoutée à la poche de perfusion intraveineuse. La perfusion doit être effectuée dans un délai de 6 heures après l'ajout de la solution reconstituée dans la poche de perfusion. Administrer la solution diluée pendant une période d'une heure en utilisant des ensembles de perfusion avec tubulures de PVC, polyuréthane (PU), ou PE, contenant un filtre en ligne de polyéthersulfone (PES) de 0,2 micron. SYLVANT ne contient pas de conservateur ; par conséquent, ne pas conserver la fraction de solution de perfusion non utilisée pour une utilisation ultérieure.
- Aucune étude de compatibilité biochimique et physique n'a été menée pour évaluer la possibilité d'administrer SYLVANT avec d'autres médicaments. Ne pas perfuser SYLVANT simultanément dans la même tubulure de perfusion que celle utilisée pour d'autres agents.
- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EUSA Pharma
(Netherlands) B.V.
Johannes Vermeerplein 11
1071 DV
Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SYLVANT 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/14/928/001

SYLVANT 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
EU/1/14/928/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mai 2014.
Date de dernier renouvellement : 2 avril 2019.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/09/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.