



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 16 SEPTEMBRE 2020

*siltuximab*

**SYLVANT 100 et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Réévaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans 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).

#### ► Quel progrès ?

SYLVANT (siltuximab) apporte un progrès thérapeutique.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas de maladie symptomatique et inflammatoire, la première ligne thérapeutique repose sur les médicaments ciblant l'axe IL6 / IL6 récepteur. Ces traitements sont uniquement suspensifs. Le siltuximab disposant d'une AMM dans cette indication est un traitement de première intention (niveau 1 de recommandation). La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab), autre anti-IL6, est également utilisée mais ne dispose pas d'AMM en France dans cette indication. Selon les recommandations, son utilisation est recommandée au même stade de la stratégie que le siltuximab avec un niveau de preuve plus faible (catégorie 2A ou 2B selon les recommandations) compte tenu de l'absence de données comparatives.

Un anticorps ciblant les lymphocytes B, le rituximab, pourra également être proposé hors AMM dans des formes peu sévères et peu inflammatoires ou après échec des anti-IL6. Les corticoïdes sont également utilisés en association aux immunothérapies pour contrôler le syndrome inflammatoire. En deuxième ligne, le traitement fait appel aux immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou à la chimiothérapie.

#### **Place de SYLVANT dans la stratégie thérapeutique**

Actuellement, SYLVANT (siltuximab) est la seule biothérapie à disposer d'une AMM en France dans le traitement des patients adultes atteints de MC multicentrique non infectés par le VIH et l'HHV-8 et par conséquent reste la biothérapie de choix dans cette indication.

La place de SYLVANT (siltuximab) par rapport au tocilizumab utilisé hors-AMM ne peut être définie faute de données comparatives.

### **► Recommandations particulières**

En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de maladie de Castleman multicentrique idiopathique, la commission recommande que la décision d'instauration de traitement par SYLVANT (siltuximab) soit prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence de la maladie de Castleman.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire
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	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la supériorité démontrée du siltuximab en comparaison au placebo en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable avec un gain de + 34 % (34 % versus 0 %, p = 0,0012),</li> <li>- de l'absence de gain à ce jour démontré sur la survie globale,</li> <li>- de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,</li> <li>- du profil de tolérance marqué notamment par des infections secondaires et des risques importants identifiés d'hypertension artérielle et d'hyperlipidémie,</li> <li>- des données additionnelles à valeur descriptive issues du registre ACCELERATE,</li> </ul> <p>la Commission considère que SYLVANT (siltuximab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la maladie de Castleman multicentrique chez les patients adultes, non infectés par le VIH et le HHV-8.</p>
ISP	SYLVANT (siltuximab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Actuellement, SYLVANT (siltuximab) est la seule biothérapie à disposer d'une AMM en France dans le traitement des patients adultes atteints de MC multicentrique non infectés par le VIH et l'HHV-8 et par conséquent reste la biothérapie de choix dans cette indication.</p> <p>La place de SYLVANT (siltuximab) par rapport au tocilizumab utilisé hors-AMM ne peut être définie faute de données comparatives.</p>
Population cible	<p>La population cible prévalente de SYLVANT (siltuximab) peut être estimée à environ 40 à 75 patients en France et la population cible incidente à environ 10 à 20 patients par an.</p> <p>La Commission précise que compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.</p>
Recommandations	<p>► <b>Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</b></p> <p>En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de maladie de Castleman multicentrique idiopathique, la commission recommande que la décision d'instauration de traitement par SYLVANT (siltuximab) soit prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence de la maladie de Castleman.</p> <p>► <b>Autres demandes</b></p> <p>La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus humain 8 (HHV-8) sans disposer du siltuximab. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative disposant d'une AMM à ce stade de la maladie et de l'apport du siltuximab dans la stratégie thérapeutique.</p>

## 01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande du laboratoire de la spécialité SYLVANT (siltuximab) 100 mg et 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans son indication obtenue en mai 2014 dans « 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) ». A l'occasion de cette réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), le laboratoire sollicite une actualisation de la population cible.

Il a été supposé que l'hyperproduction d'interleukine 6 (IL-6) jouait un rôle central dans la prolifération des plasmocytes et les manifestations systémiques observées chez les patients atteints de MC. Le siltuximab est un anticorps monoclonal chimérique formant des complexes stables de haute affinité avec les formes bioactives solubles de l'IL-6.

Dans son avis d'inscription du 15 avril 2015, la Commission avait octroyé un SMR **modéré** et une ASMR **mineure** (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique<sup>1</sup>. Compte tenu des données cliniques disponibles limitées, la Commission avait souhaité réexaminer les spécialités SYLVANT (siltuximab) 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 requis par l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) lors de l'octroi de l'AMM et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par le laboratoire. Ces données actualisées et nouvelles font l'objet de ce présent avis de réévaluation.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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). »

## 03 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 (selon RCP SYLVANT)**

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	$< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$	$< 170 \text{ g/L (10,6 mmol/L)}$

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.

## 04 BESOIN MEDICAL<sup>2,3,4</sup>

La maladie de Castleman (MC) ou hyperplasie angiofolliculaire est une maladie lymphoproliférative bénigne 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 systémiques. 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 ganglionnaires et symptomatique.

**La MC multicentrique 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, on parle de MC multicentrique idiopathique, l'étiologie et la physiopathologie ne sont à ce jour pas clairement élucidées. Les hypothèses actuellement explorées sont une cause auto-immune, auto-inflammatoire, néoplasique ou infectieuse.

La symptomatologie de la MC multicentrique est hétérogène, associant une polyadénopathie périphérique et un syndrome inflammatoire quasi-systématique, une splénomégalie et des signes généraux fréquents (fièvre, asthénie, sueurs nocturnes, perte de poids et d'appétit). Des atteintes cutanées (rash, nodules), pulmonaires (toux, épanchements pleuraux), digestives, neurologiques (neuropathies sensitivomotrices), rhumatologiques (arthralgies, épanchements articulaires, myalgies) ou rénales (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale) peuvent aussi être observés. L'analyse biologique révèle également une atteinte hématologique marquée par une anémie. L'histopathologie de la MC multicentrique est généralement de type plasmocytaire ou mixte (80 à 90 %). Un syndrome POEMS (neuropathie périphérique, organomégalie, endocrinopathie, dysglobulinémie monoclonale et atteinte cutanée) est observé chez près d'un quart des patients. Le syndrome TAFRO (Thrombopénie, Anasarque, Fièvre et Fibrose médullaire, atteinte Rénale, Organomégalie), constitue un sous-groupe particulier pour lequel l'histologie des lésions est marquée par l'intensité des anomalies vasculaires associée à une fibrose médullaire.

La MC multicentrique idiopathique est associée à un pronostic vital défavorable, avec, selon les données de la littérature publiées avant l'arrivée du siltuximab, un taux de survie globale à 1 an à plus de 90 % et à 5 ans situé entre 55 % et 77 %. 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 MC multicentrique idiopathique a fait récemment l'objet de recommandations françaises<sup>4</sup> et internationales<sup>3</sup>. L'objectif de la prise en charge actuelle est le contrôle des symptômes généraux et inflammatoires ainsi que du syndrome tumoral. En cas de maladie symptomatique et inflammatoire, la première ligne thérapeutique repose sur les médicaments ciblant l'axe IL6 / IL6 récepteur. Le siltuximab dispose d'une AMM spécifique dans cette indication en France (indication faisant l'objet du présent avis). La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab), autre anti-IL6, est également utilisée mais ne dispose pas d'AMM en France dans

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

<sup>3</sup> Frits van Rhee et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2018;132(20):2115-2124

<sup>4</sup> HAS. Maladie de Castleman. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Mis en ligne le 27/11/2019. Disponible sur le site : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3121172/fr/maladie-de-castleman](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3121172/fr/maladie-de-castleman)

cette indication et aucune donnée comparative n'a évalué son efficacité dans la MC de façon robuste. Seule une étude prospective ouverte non comparative ayant inclus 35 patients ayant une MC multicentrique a été réalisée<sup>5,6</sup>.

Un anticorps ciblant les lymphocytes B, le rituximab, pourra être proposé hors-AMM dans des formes peu sévères et peu inflammatoires ou après échec des inhibiteurs de l'axe IL6. Les corticoïdes sont également utilisés en association aux immunothérapies pour contrôler le syndrome inflammatoire. En deuxième ligne, le traitement fait appel aux immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou à la chimiothérapie.

**Dans la prise en charge de la MC multicentrique idiopathique, le besoin médical est considéré comme non couvert (à l'exception de SYLVANT). Il existe un besoin à disposer de traitements ayant démontré leur efficacité, bien tolérés et permettant aux patients une amélioration de leur qualité de vie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SYLVANT (siltuximab) dans l'indication de l'AMM sont toutes les thérapeutiques utilisées **en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement** dans la prise en charge des patients adultes atteints de la MC multicentrique, non infectés par le VIH et l'HHV-8.

### 05.1 Médicaments

Les spécialités SYLVANT (siltuximab) sont les seules à disposer d'une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de la MC multicentrique, non infectés par le VIH et l'HHV-8 (idiopathique).

La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) est un anticorps anti-IL6 utilisé hors-AMM en France<sup>7</sup> dans la prise en charge de la MC multicentrique idiopathique. A noter qu'entre avril 2014 et décembre 2016, cette spécialité a bénéficié d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) dans le traitement des MC inflammatoires (avec CRP élevée) non associées au virus HHV-8<sup>8</sup>.

Néanmoins, considérant les éléments suivants :

- le niveau de recommandation de l'utilisation du tocilizumab dans cette indication est d'un niveau plus faible que celui de SYLVANT (catégorie 2A<sup>9</sup> ou 2B<sup>10</sup> selon les recommandations pour le tocilizumab et catégorie 1 pour le siltuximab),
- les données d'efficacité et de tolérance permettant d'évaluer l'intérêt de l'utilisation du tocilizumab dans cette indication sont limitées, la seule étude prospective ouverte non comparative ayant inclus un total de 35 patients atteints de la MC multicentrique<sup>5,6</sup> n'étant pas suffisante,
- les données d'utilisation du tocilizumab dans cette indication sont limitées dans la mesure où la RTU a été arrêtée sans inclure aucun patient,

la spécialité ROACTEMRA (tocilizumab) n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de SYLVANT (siltuximab) dans l'indication évaluée.

<sup>5</sup> Nishimoto N, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005;106(8):2627-2632.

<sup>6</sup> Nishimoto N, et al. Long-term (5-year) sustained efficacy of tocilizumab for multicentric Castleman's disease and the effect on pulmonary complications. *Blood*. 2007; 110(11).

<sup>7</sup> ROACTEMRA dispose d'une AMM au Japon dans la maladie de Castleman.

<sup>8</sup> ANSM. Recommandation temporaire d'Utilisation concernant la spécialité ROACTEMRA. <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>

<sup>9</sup> Catégorie 2A selon les recommandations internationales<sup>4</sup>, correspondant à un consensus établi sur un niveau de preuve intermédiaire (« Based upon lower-level evidence, there is uniform consensus that the intervention is appropriate »)

<sup>10</sup> Catégorie 2B selon les recommandations françaises<sup>4</sup> correspondant à une présomption scientifique établie sur un niveau de preuve scientifique intermédiaire (essais comparatifs randomisés de faible puissance ou études comparatives non randomisées bien menées ou études de cohortes)

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans la MC multicentrique et contrairement à la MC unicentrique, l'exérèse chirurgicale d'un ganglion n'a pas de visée thérapeutique ; elle permet seulement d'en établir le diagnostic<sup>4</sup>.

### ► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de SYLVANT (siltuximab) dans son indication. La Commission souligne l'usage hors-AMM du tocilizumab, sans que son intérêt clinique n'ait été formellement démontré dans l'indication concernée.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire a indiqué les éléments ci-dessous :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non renseigné par le laboratoire	
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	Non renseigné par le laboratoire	
Espagne	Oui	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Celle de l'AMM

Aux Etats-Unis, SYLVANT est autorisé depuis le 23/04/2014 pour le traitement des patients atteints de la maladie de Castleman multicentrique (MCD), non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès virus-8 (HHV-8).

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	15 Avril 2015 (Inscription)
Indication	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 (libellé)	<b>Modéré</b>
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.
ASMR (libellé)	Au vu des données disponibles, la Commission considère que SYLVANT apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) dans la prise en charge de la maladie de Castleman multicentrique chez les patients adultes, non infectés par le VIH et le HHV-8.
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 CNT0328MCD2001 et CNT0328MCD2002 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.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial des spécialités SYLVANT (siltuximab) dans le traitement des patients adultes atteints de la MC multicentrique idiopathique avait principalement reposé sur :

- une étude de phase II (CNTO328MCD2001 ou MCD2001) contrôlée, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du siltuximab versus placebo chez 79 patients ; les résultats de l'analyse principale avaient été présentés à la commission ;
- une étude de suivi (CNTO328MCD2002 ou MCD2002) en ouvert, visant à évaluer la tolérance et le maintien de l'efficacité du siltuximab pendant 5 ans chez les patients ayant participé aux études de phase I et II ; les résultats d'une analyse intermédiaire avaient été présentés à la commission.

Les principaux résultats de ces études déjà examinées dans l'avis du 15 avril 2015<sup>1</sup>, sont rappelés ci-après.

Pour rappel, dans son avis du 15 avril 2015, compte tenu de données cliniques qu'elle avait jugé limitées, la Commission avait formulé l'intention de réexaminer les spécialités SYLVANT sur la base des résultats de l'analyse actualisée des études MCD2001 et MCD2002 et du registre des patients traités ou candidats à un traitement par SYLVANT.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la réévaluation de SYLVANT reposent sur :

- les résultats actualisés de l'étude de phase II MCD2001 (principalement les résultats de l'analyse de suivi de la survie globale à 6 ans),
- les résultats définitifs de l'étude de suivi MCD2002 (principalement les données de tolérance à 6 ans),
- les données disponibles à la date du présent rapport issues d'un registre observationnel de patients ayant la MC (cf. 08.4 Données d'utilisation : registre ACCELERATE).

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude de phase II MCD2001 (NCT01024036) (analyse actualisée – résultats descriptifs)

##### 8.1.1.1 Rappel de la méthodologie

###### Objectif principal :

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.

###### Type de l'étude :

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

###### Population de l'étude :

Les patients adultes, atteints de MC multicentrique symptomatique<sup>11</sup>, non infectés par le VIH et le HHV-8, traités par un maximum de 1mg/kg/jour d'équivalent prednisone pouvaient être inclus dans cette étude.

###### Traitements étudiés :

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1, avec une stratification sur le traitement par corticostéroïde, pour recevoir du siltuximab à la dose de 11 mg/kg ou un placebo, par voie

<sup>11</sup> Définie par la présence de symptômes de grade  $\geq 1$  selon la classification du « National Cancer Institute » (NCI CTCAE) nécessitant un traitement



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).

Les traitements ont été administrés et poursuivis jusqu'à échec thérapeutique, arrêt, retrait d'étude ou jusqu'à 48 semaines (soit environ 1 an) après l'inclusion du dernier patient dans l'étude.

Les patients répondeurs à la date de l'analyse principale ont pu poursuivre le traitement par siltuximab dans le cadre de l'étude de suivi MCD2002. Les patients n'ayant pas répondu au traitement par placebo en association au traitement symptomatique optimal pouvaient recevoir un traitement par siltuximab.

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.

#### 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 de jugement secondaires non hiérarchisés ont été la réponse tumorale, le délai avant échec thérapeutique et **la survie globale**.

#### Analyse statistique :

Le nombre de patients 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 Cochran-Mantel-Haenszel afin de comparer les pourcentages de réponse observés dans les deux groupes, après ajustement sur le facteur de stratification. Les analyses des critères secondaires n'a pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses, elles sont donc exploratoires.

#### **8.1.1.2 Rappel des résultats précédemment évalués par la Commission**

Au total, 79 patients atteints de MC multicentrique symptomatique ont été randomisés et traités : 53 patients dans le groupe siltuximab et 26 patients dans le groupe placebo. Lors de la randomisation, l'âge médian des patients a été de 48 ans [20 à 74 ans]. 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.

La durée médiane de traitement a été de 375 jours dans le groupe siltuximab et 152 jours 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).

A la date de l'analyse principale, au 31 janvier 2013, le pourcentage de réponse tumorale et symptomatique durable (critère de jugement principal, examen indépendant) a été de 34 % dans le groupe siltuximab versus 0 % dans le groupe placebo, soit une différence de 34 %, IC<sub>95%</sub> [11,1 ;

54,8] ;  $p = 0,0012$ . Ce résultat ayant démontré la supériorité du siltuximab en comparaison au placebo et en association au traitement symptomatique optimal a été essentiellement lié à la réponse partielle (32,1 % de réponses partielles et 1,9 % de réponses complètes).

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.

A la date de l'analyse principale, après un suivi médian de 422 jours (soit environ 14 mois), la médiane de survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire) n'avait été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. Le taux de survie à 1 an avait été de 100 % dans le groupe siltuximab versus 92 % dans le groupe placebo.

### 8.1.1.3 Résultats actualisés de la survie globale (résultats descriptifs)

L'analyse de suivi se base sur les données recueillies jusqu'à la fin de l'étude, soit 5 ans après la date de randomisation du dernier patient. Pour rappel, l'analyse de la survie globale n'a pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des analyses (critère et analyse exploratoires).

A la date de l'analyse de suivi, après un suivi médian de 5 ans, 6/53 patients (11 %) du groupe siltuximab et 5/26 patients (19 %) du groupe placebo étaient décédés. Les médianes de survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire) n'étaient atteintes dans aucun des deux groupes de traitement. Le taux de survie à 6 ans a été estimé à 86,3 % dans le groupe siltuximab versus 79,5 % dans le groupe placebo.

A noter que 14 patients initialement randomisés dans le groupe placebo ont reçu du siltuximab (cross-over). Pour autant, les résultats n'ont pas été ajustés pour ces patients du groupe placebo ayant basculé vers un traitement par siltuximab.

Il est souligné les faibles effectifs de l'étude et le très faible nombre d'événements. Il convient de rappeler que l'étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour tester la mortalité dans les deux groupes de traitement. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée de ces résultats.

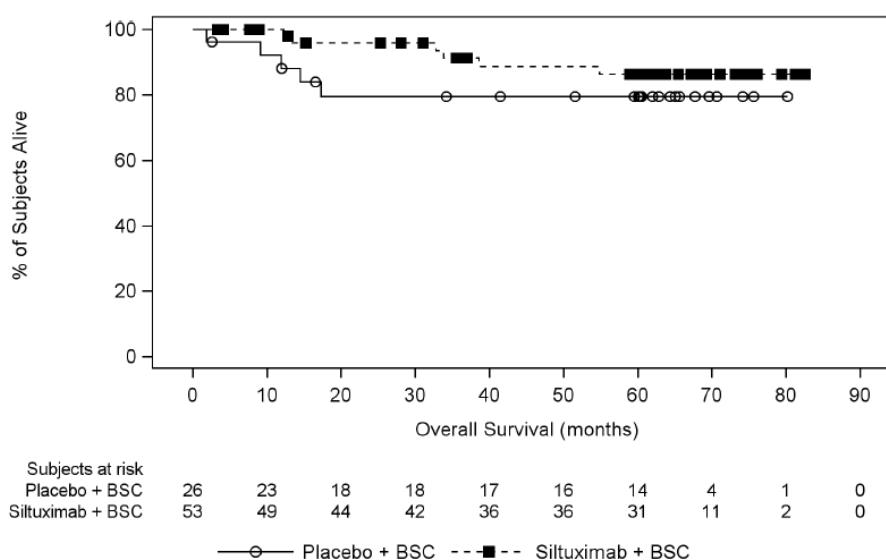


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale – Analyse de suivi – étude MCD2001

### 8.1.2 Etude de suivi MCD2002 (NCT01400503) (analyse finale - résultats descriptifs)

Cette étude de phase II de suivi, en ouvert, non comparative, avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du siltuximab et pour objectifs secondaires d'évaluer le maintien de l'efficacité du siltuximab en termes de contrôle de la maladie et de survie globale, chez les patients traités lors des précédentes études cliniques (étude de phase I C0328T03 ou étude de phase II MCD2001) et poursuivant le traitement selon les mêmes modalités (11 mg/kg en IV toutes les 3 à 6

semaines). Pour les patients ayant été déjà traité par siltuximab, ils ne devaient pas avoir eu de progression de la maladie depuis l'administration du siltuximab pour être inclus dans l'étude de suivi.

Aucune analyse statistique à visée démonstrative n'avait été prévue au protocole. Les analyses des critères de jugement secondaires relatifs au maintien du contrôle de la maladie et de la survie globale sont donc exploratoires.

Les résultats précédemment évalués par la commission étaient issus de l'analyse intermédiaire du 2 janvier 2013, 2 ans après le début des inclusions dans l'étude de suivi (soit un suivi médian total des patients de 61 mois). Les résultats présentés ci-dessous sont issus de l'analyse finale réalisée 6 ans après le début de l'étude de suivi (soit un suivi médian total de 5 ans).

#### Effectifs et caractéristiques des patients :

Au total, 60 patients ont été inclus dans cette étude de suivi :

- 19 (32 %) patients issus de l'étude de phase I C0328T03
- 41 (68 %) patients issus de l'étude de phase II MCD2001 dont :
  - 28 (47 %) avaient été précédemment randomisés dans le groupe siltuximab
  - 13 (22 %) avaient été précédemment randomisés dans le groupe placebo.

Parmi les 13 patients précédemment randomisés dans le groupe placebo de l'étude MCD2001, 10 patients avaient basculés dans le groupe siltuximab après la levée de l'aveugle. Au total, seuls 3/60 patients inclus dans l'étude de suivi étaient donc naïfs de siltuximab.

Lors de l'inclusion dans l'étude de suivi, l'âge médian des patients était de 45 ans [18 à 76 ans] et 40/60 patients (67%) étaient des hommes.

#### Contrôle de la maladie évalué par l'investigateur

Après un suivi médian de 6 ans, 2 (3 %) patients ont eu une progression de la maladie au cours de l'étude de suivi et 58 (97 %) patients ont maintenu ou expérimenté un contrôle de la maladie lors de la dernière évaluation par l'investigateur (dont 55 patients ayant précédemment répondu positivement au traitement par siltuximab ont maintenu un contrôle de la maladie et 3 patients naïfs de siltuximab ont expérimenté un contrôle de la maladie pendant cette étude d'extension). La durée médiane du contrôle de la maladie n'a pas été atteinte.

#### Survie globale

Après un suivi médian de 6 ans, aucun des 60 patients n'est décédé. Le taux de survie observé à 6 ans a été de 100 %.

## **08.2** Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée au cours de l'étude de phase II MCD2001 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SF-36 évaluant la fonction physique (composante SF-36 PCS) et la fonction mentale (composante SF-36 MCS). Le score de qualité de vie établi à l'aide de ces questionnaires varie de 0 à 100, un score tendant vers 100 indiquant une meilleure qualité de vie.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, la qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires exploratoires sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests. Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données actualisées issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude de phase II MCD2001 : rappel des données déjà examinées

Les données de tolérance issues de l'étude MCD2001 portaient sur les événements indésirables (EI) rapportés chez l'ensemble des patients inclus (79 patients) au cours de l'étude. Les données déjà examinées par la commission et présentées ci-dessous correspondent aux EI rapportés pendant la phase de traitement et jusqu'à la date de l'analyse principale (soit 48 semaines après le début de l'étude).

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 (groupe siltuximab versus groupe placebo :

- 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 a conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient de chaque groupe.

Un EI de grade  $\geq 3$  a été observé chez 25 (47 %) patients du groupe siltuximab versus 14 (54 %) patients du groupe placebo. Les EI de grade  $\geq 3$  rapportés chez au moins 3 patients du groupe siltuximab ont été la fatigue et les sueurs nocturnes dans le groupe placebo, l'anémie.

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 (3 liés à une progression de la maladie et 1 suite à une bronchopneumonie et défaillance cardiaque).

#### 8.3.1.2 Etude de suivi MCD2002 : nouvelles données

Les données de tolérance présentées ci-dessous concernent les EI rapportés chez les 60 patients inclus dans l'étude de suivi MCD2002 depuis le début des études C0328T03 et MCD2001 jusqu'à la fin de l'étude MCD2002. La durée médiane d'exposition au siltuximab a été de 5,5 ans [0,8 ; 10,8] et la durée médiane de suivi de 6 ans.

Tous les patients suivis ont eu au moins un EI pendant leur traitement. Les EI survenus au cours du traitement les plus fréquemment rapportés (chez  $\geq 30$  % des patients) ont été :

- infections des voies respiratoires supérieures (67 %),
- fatigue (52 %),
- diarrhées (38 %),
- nausées (37 %),
- éruptions cutanées (35 %),
- arthralgie (33 %),
- toux (32 %),
- douleurs dorsales (32 %) et
- prurit (32 %).

Des événements entraînant un arrêt du siltuximab sont survenus chez 2 patients (3 %).

Des EI de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 36 patients (60 %). Les plus fréquemment rapportés ont été l'hypertension (13 %), la fatigue (8 %), les nausées (7 %), la neutropénie (7 %) et les vomissements (5 %).

Aucun des patients n'a eu d'EI entraînant un décès. Aucun cas d'affection maligne secondaire n'a été rapportée.

En termes d'immunogénicité, la formation d'anticorps anti-siltuximab a été détectée chez 3 patients (5%). Des anticorps neutralisants n'ont été détectés dans aucun des échantillons testés.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

**Tableau 2 : Liste des risques importants et informations manquantes - PGR du 17 août 2017 version 4.0**

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thrombocytopénie</li> <li>- Neutropénie</li> <li>- Réactions et hypersensibilité sévère liées à la perfusion</li> <li>- Hyperlipidémie (Hypertriglycémie/Hypercholestérolémie)</li> <li>- Hypertension</li> <li>- Insuffisance rénale</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Élévation des transaminases hépatiques et bilirubine</li> <li>- Infections sévères</li> <li>- Élévation du niveau d'hémoglobine incluant polyglobulie</li> <li>- Cancer</li> <li>- Événements cardiovasculaires</li> <li>- Perforation gastro-intestinale</li> <li>- Immunogénicité</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement</li> <li>- Utilisation chez les patients âgés (&gt;65 ans)</li> <li>- Utilisation pédiatrique</li> <li>- Utilisation chez les patients VIH positifs</li> <li>- Utilisation chez les patients HHV-8 positifs</li> <li>- Utilisation en parallèle de vaccinations</li> <li>- Interactions médicamenteuses (augmentation du métabolisme CYP450)</li> <li>- Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale</li> </ul>

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR couvrant la période du 23 avril 2018 au 22 avril 2019 a été transmis par le laboratoire. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté sur cette période.

### 8.3.4 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP.

#### « 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 et éruption cutanée maculo-papuleuse. 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 = 365) constituent la base globale de l'évaluation de la sécurité d'emploi. »

Les informations ci-dessous concernent les Mises en gardes et précautions d'emploi du RCP :

#### « 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 du RCP).

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). [...]

#### Paramètres lipidiques

Des élévations des triglycérides et du cholestérol (paramètres lipidiques) ont été observées chez des patients traités par SYLVANT (voir rubrique 4.8 du RCP). [...]

#### 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. [...] »

## **08.4 Données d'utilisation : registre ACCELERATE (NCT02817997)**

A la demande de l'EMA, un registre international, observationnel de patients atteints de la MC (registre ACCELERATE) a été mis en place afin de recueillir des informations sur les patients qui reçoivent un traitement par SYLVANT ou candidats à un traitement par SYLVANT. **Selon la demande de l'EMA, le registre devait être poursuivi jusqu'à 100 patients ou au moins pendant 5 ans.**

Les données disponibles présentées ci-dessous sont issues du dernier rapport (rapport du 21 juin 2019).

### **8.4.1 Méthodologie**

L'objectif de ce registre est de recueillir des données en vie réelle sur l'histoire naturelle et la prise en charge des patients atteints de MC éligibles à recevoir ou recevant un traitement par siltuximab. Les patients de tout âge atteints de MC unicentrique, multicentrique idiopathique ou multicentrique associée au HHV-8 pouvaient être inclus. Le diagnostic de MC devait être confirmé par un rapport de pathologie disponible mentionnant le diagnostic de MC. Il n'y avait pas d'autres critères d'inclusion.

Le recrutement des patients dans le registre peut se faire de deux façons distinctes définissant deux groupes de patients :

- « Physician-directed arm » (PDA) : 10 sites d'étude en Union Européenne ont été identifiés dont 2 sites en France (Paris et Lille). Les médecins participants au registre consentent à recruter les patients et enregistrer les données médicales dans la base de données du registre.
- « Patient-powered arm » (PPA) : les patients localisés aux Etats-Unis, Canada ou dans le reste du monde peuvent procéder eux-mêmes à leur recrutement dans le registre.

### **8.4.2 Résultats (au 25 avril 2020)**

Entre le 22 août 2016 et le 25 avril 2020, un total de 479 patients a été inclus dans le registre. Un sous-total de 378 patients remplissant les critères d'inclusion a été inclus parmi lesquels :

- 157 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 négatif,
- 117 patients atteints de MC unicentrique,
- 26 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 positif et
- 78 patients dont le type de MC est inconnu ou le diagnostic de MC non confirmé.

Parmi les 378 patients remplissant les critères d'inclusion, les patients étaient principalement issus de l'autorecrutement pratiqué aux USA (251 patients, 89%). Un total de 97 patients a été recruté via

les sites d'étude européens dont la majorité viennent d'Allemagne (25 patients, 7%) ou de France (24 patients, 6%).

Les caractéristiques démographiques relatives aux patients ayant une MC multicentrique HHV-8 négatif répondant aux critères d'inclusion (n=157) sont présentées.

Les autres données présentées concernent 145 patients ayant une MC multicentrique HHV-8 négatif pour lesquels les données médicales ont pu être enregistrées.

#### ► **Caractéristiques des patients au diagnostic**

L'âge médian au diagnostic des 157 patients atteints d'une MC HHV-8 négatifs était de 44 ans, la tranche d'âge allant de 1 à 78 ans. Des pourcentages similaires de patients masculins (53,5%) et féminins (46,5%) ont été observés. La majorité de ces patients était d'origine caucasienne (70,1%).

Parmi les 145 patients pour lesquels les données cliniques ont été rapportées, 126 avaient des données disponibles au moment du diagnostic. Ils avaient majoritairement une adénopathie (96,8%) et une fatigue (65,9%). Concernant les paramètres biologiques, la médiane de CRP au diagnostic était de 83,5 mg/L, le taux médian d'hémoglobine de 10,1 g/dL, la médiane de vitesse de sédimentation de 69,00 mm/h et le taux médian de plaquettes de 179,5 (1000/ $\mu$ L). En termes histologiques, les deux principaux types de MC étaient le type hyalino-vasculaire (30,9%) et plasmocytaire (26,0%).

**Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients ayant une MC multicentrique HHV-8 négatif (registre ACCELERATE)**

Caractéristiques démographiques	Patients ayant une MC multicentrique HHV-8 négatif (n=157) N (%)
<u>Genre, n (%)</u>	
Homme	84 (53,5)
Femme	73 (46,5)
<u>Age au diagnostic, année</u>	
Médiane	44
Moyenne (ET)	42.1 (16,1)
< 18 ans	11 (7,0)
≥ 18 ans	131 (93,0)
<u>Origine</u>	
Caucasienne	110 (70,1)
Afro-américaine	12 (7,6)
Chinoise	5 (3,2)
Autre ou inconnue	30 (19,1)

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques des patients ayant une MC multicentrique HHV-8 négatif (registre ACCELERATE)**

Caractéristiques cliniques	Patients ayant une MC multicentrique HHV-8 négatif avec données cliniques au diagnostic (n=126)
<u>Score de performance ECOG, n (%)</u>	
0	15 (12,0)
1	10 (8,0)
2	16 (12,7)
3	4 (3,2)
4	2 (1,6)
Manquant	78 (61,9)
<u>Parmi les symptômes rapportés au diagnostic, n (%)</u>	
Adénopathies	122 (96,8)
Fatigue	83 (65,9)
Accumulation de fluides (clinique ou imagerie)	67 (53,2)
Splénomégalie	58 (46,1)
Hépatomégalie	39 (31,0)
Fièvre	56 (44,4)
Dyspnée	56 (44,4)
<u>CRP (mg/L)</u>	N = 52
Moyenne (ET)	104,4 (86,96)
Médiane	83,5

<u>Vitesse de sédimentation (VS, mm/h)</u>	N = 51
Moyenne (ET)	67,9 (38,14)
Médiane	69,0
<u>Hémoglobine (g/dL)</u>	N = 91
Moyenne (ET)	10,2 (2,54)
Médiane	10,1 (4,0)
<u>Plaquettes (1000/<math>\mu</math>L)</u>	N = 88
Moyenne (ET)	219,4 (171,05)
Médiane	179,5
<u>IgG (mg/dL)</u>	N = 51
Moyenne (ET)	1626,7 (1203,70)
Médiane	1307,0 (1051,5)
<u>Sous-type histologique (n %)</u>	N = 123
Hyalino-vasculaire	38 (30,9)
Plasmocytaire	32 (26,0)
Mixte	22 (17,9)
Hyper-vasculaire	2 (1,6)
Non précisé	29 (23,6)

### ► Traitements reçus

Parmi les 145 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 négatif pour lesquels les données médicales ont pu être enregistrées,

- 76 patients (52,4%) ont reçu un traitement par siltuximab,
- 58 patients (40%) n'ont jamais été traités par siltuximab et
- pour 11 patients (7,6%) aucun traitement de la MC n'a été enregistré.

Les traitements autre que le siltuximab les plus fréquemment utilisés (chez plus de 50% des patients) étaient le rituximab (80 patients, 55,2%) et la prednisone (77 patients, 53,1%).

La majorité des patients ont subi une intervention chirurgicale dans le cadre de la MC. La procédure la plus fréquemment pratiquée était la complète excision du ganglion lymphatique (127 patients, 87,6%).

A noter qu'un total de 170 patients atteints de MC éligibles à recevoir ou recevant un traitement par siltuximab ont été inclus dans le registre. L'objectif d'au moins 100 patients inclus (ou au moins 5 ans de registre ouvert) fixé par l'EMA a donc été atteint.

### ► Pourcentage de réponse objective

Une réponse complète est définie comme une amélioration complète de tous les critères mineurs évalués selon les critères diagnostiques définis par la conférence de consensus internationale<sup>12</sup> (les critères mineurs tels que définis sont des critères biologiques et cliniques) et à tout moment après le début du traitement. Une réponse partielle est définie comme une amélioration complète d'au moins 50% de tous les critères mineurs évalués, mais qui ne répond pas à une réponse complète. Une maladie progressive est définie comme l'aggravation d'au moins 50% de tous les critères mineurs évalués. Une maladie stable est définie comme des symptômes stables ou une réponse qui ne répond pas à une réponse partielle ou une maladie progressive.

La réponse au traitement a été évaluée pour chaque schéma thérapeutique enregistré. Un schéma thérapeutique peut inclure un traitement médicamenteux, une procédure chirurgicale ou la combinaison des deux sur une période de temps définie. La majorité des patients (85,5%) ont enregistré plusieurs schémas thérapeutiques. Ainsi, pour les 145 patients évalués, un total de 373 schémas thérapeutiques différents a été enregistré dont :

- 84 schémas thérapeutiques incluant siltuximab dont la réponse était évaluable et 6 schémas thérapeutiques incluant siltuximab dont la réponse n'était pas évaluable,
- 212 schémas thérapeutiques n'incluant pas siltuximab dont la réponse était évaluable, et 71 schémas thérapeutiques n'incluant pas siltuximab dont la réponse n'était pas évaluable.

<sup>12</sup> Fajgenbaum DC, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood 2017;129:1646-1657



Sur les 84 schémas thérapeutiques évaluables incluant le siltuximab, 46 (54,8%) ont permis d'observer une réponse partielle ou complète et 38 (45,2%) une maladie stable ou progressive. Sur les 212 schémas thérapeutiques évaluables n'incluant pas le siltuximab, 95 (44,8%) ont permis d'observer une réponse partielle ou complète et 117 (55,2%) une maladie stable ou progressive.

**Tableau 5 : Taux de réponse par schéma thérapeutique des patients ayant une MC multicentrique HHV8-négatif (registre ACCELERATE)**

	Schémas thérapeutiques incluant SYLVANT N = 90	Schémas thérapeutiques n'incluant pas SYLVANT N = 283
<b>Type de réponse – n (%)</b>		
Evaluable	n = 84	n = 212
Complète ou partielle	46 (54,8)	95 (44,8)
Maladie stable ou progressive	38 (45,2)	117 (55,2)
Non évaluable	n = 6	n = 71

## ► Tolérance

Parmi les 145 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 négatif pour lesquels les données médicales ont pu être enregistrées, 39,3 % ont rapporté au moins un EI, quel que soit le traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés (EI rapportés plus de 1 fois) sous siltuximab ont été (en nombre de cas rapportés pour 76 patients traités par siltuximab) :

- Eruptions cutanées : 7 cas
- Maux de tête : 5 cas
- Nausées : 4 cas
- Douleurs aux extrémités : 3 cas
- Diarrhées : 3 cas
- Bouffées de chaleur : 2 cas
- Essoufflement : 2 cas

Les effets indésirables graves suivants associés au siltuximab ont été rapportés, sans précision sur le type de MC traité, soit pour 89 patients traités par siltuximab :

- Hypotension + étourdissement + essoufflement + diaphorèse (1 sujet)
- Thrombocytopénie (1 sujet)
- Neuropathie (1 sujet)
- Syndrome DRESS (1 sujet)

## 08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande de réévaluation par le laboratoire de la spécialité SYLVANT (siltuximab) dans 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).

Dans son avis du 15 avril 2015, la commission avait octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la prise en charge. Cette évaluation s'était basée principalement sur les résultats d'une étude de phase II contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle réalisée chez 79 patients adultes (étude MCD2001). Les données de survie globale de cette étude étaient immatures. Les résultats intermédiaires d'une étude de suivi non comparative, en ouvert (étude MCD2002) avaient aussi été prises en compte.

La Commission avait considéré que les données cliniques étaient limitées. Par conséquent, elle avait souhaité réexaminer les spécialités SYLVANT sur la base des résultats de l'analyse actualisée des études MCD2001 et MCD2002 et du registre des patients traités ou candidats à un traitement par SYLVANT demandé par l'EMA et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par le laboratoire.

Les données transmises à l'appui de la demande de réévaluation du laboratoire, objet de la présente évaluation, reposent sur les résultats actualisés des études MCD2001 et MCD2002 ainsi que sur les données d'utilisation issues du dernier rapport disponible relatif au registre observationnel ACCELERATE demandé par l'EMA.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude de phase II MCD2001 ayant inclus un total de 79 patients adultes ayant une MC multicentrique non infectés par le VIH et l'HHV-8, 53 patients ont été randomisés dans le groupe siltuximab et ont reçu la dose recommandée de 11 mg/kg toutes les 3 semaines et 26 patients ont été randomisés dans le groupe placebo. Parmi les 26 patients traités par le placebo, 13 patients avaient ensuite effectué un cross-over pour recevoir le siltuximab.

La supériorité du siltuximab par rapport au placebo en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable (critère de jugement principal examiné de manière indépendante) a été démontrée : 34 % dans le groupe siltuximab versus 0 % dans le groupe placebo, soit une différence de 34% [IC<sub>95%</sub> : 11,1 - 54,8], p = 0,0012. Ce résultat était essentiellement lié à la réponse partielle (32,1 % de réponses partielles et 1,9 % de réponses complètes).

A la date de l'analyse principale, les médianes de survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire) n'avaient pas été atteintes. La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires exploratoires, aucune conclusion formelle n'a pu donc être tirée des résultats.

Lors de l'analyse actualisée, après un suivi médian de 5 ans, les médianes de survie globale n'ont toujours pas été atteintes, 6/53 patients (11 %) du groupe siltuximab et 5/26 patients (19 %) du groupe placebo étaient décédés. Compte tenu de son caractère exploratoire, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de l'analyse actualisée de la survie globale.

L'étude de suivi non comparative MCD2002 avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du traitement par siltuximab et pour objectif secondaire d'évaluer le maintien de l'efficacité en termes de contrôle de la maladie et de survie globale. Aucune analyse statistique à visée démonstrative n'a été prévue au protocole.

Après un suivi médian de 6 ans, aucun des 60 patients n'était décédé.

Dans cette étude, la qualité de vie n'a pas été évaluée.

### ► Tolérance

Lors du précédent examen par la commission, les données comparatives de tolérance à 1 an de l'étude de phase II MCD2001 chez 79 patients ainsi que les résultats intermédiaires de l'étude de suivi portant sur 19 patients avec un suivi médian de 5 ans avaient été évalués.

Les résultats finaux de l'étude de suivi MCD2002 portant sur un total de 60 patients avec un suivi médian de 6 ans ont confirmé le profil de tolérance précédemment décrit du siltuximab. Les événements indésirables (EI) rapportés chez plus de la moitié des patients ont été les infections des voies respiratoires supérieures (67 %) et la fatigue (52 %). Les affections cutanées (notamment prurit et éruption cutanée maculo-papuleuse) ont aussi été fréquemment rapportées (chez environ un tiers des patients). Comme précédemment constaté, les EI conduisant à l'arrêt du siltuximab ont été rares, ils sont survenus chez seulement 2 patients (3 %). Des EI de grade  $\geq 3$  sont survenus chez 60 % des patients. L'hypertension a été l'EI de grade  $\geq 3$  le plus fréquemment rapporté (13 %) et est un risque important identifié du PGR. Le risque de cancer secondaire est un risque important potentiel de SYLVANT. Néanmoins, aucun cas d'affection maligne secondaire n'a été rapportée au cours des études.

### ► Données d'utilisation

Le laboratoire a également déposé le dernier rapport du registre observationnel ACCELERATE permettant de décrire les patients atteints de MC traités ou éligible à un traitement par siltuximab. La mise en place de ce registre avait été demandé par le CHMP lors de son avis initial. Tous les patients ayant une MC diagnostiquée pouvaient être inclus dans ce registre, quel que soit l'âge, le traitement, et le type de MC.

Entre août 2016 et avril 2020, le registre a inclus 157 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 négatif. L'âge médian au diagnostic était de 44 ans avec une répartition similaire des hommes (53,5%) et des femmes (46,5%).

Parmi les 145 patients pour lesquels les données cliniques ont été enregistrées, la majorité avait au diagnostic une adénopathie (96,8%) et une fatigue (65,9%). La médiane de CRP au diagnostic était de 83,5 mg/L et le taux médian d'hémoglobine de 10,1 g/dL. Les deux types histologiques les plus représentés étaient le type hyalino-vasculaire et le type plasmocytaire.

Parmi les 145 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 négatif pour lesquels les données médicales ont pu être enregistrées, 76 patients (52,4%) ont reçu un ou plusieurs traitement(s) par

siltuximab. Au total, il a été enregistré 84 schémas thérapeutiques incluant siltuximab avec une réponse évaluable dont 46 (54,8%) ont permis d'observer une réponse partielle ou complète et 38 (45,2%) une maladie stable ou progressive.

Chez les 76 patients traités par siltuximab, les EI les plus fréquemment rapportés sous siltuximab ont été les éruptions cutanées (7 cas), les maux de tête (5 cas) et les nausées (4 cas). Sans précision sur le type de MC traité, 4 EI graves ont été rapportés sous siltuximab pour 89 patients traités : un cas d'hypotension, un cas de thrombocytopénie, un cas de neuropathie et un cas de DRESS.

## ► Discussion

Il convient de noter que les données nouvelles présentées dans le cadre de cette réévaluation sont à caractère descriptif (critères exploratoires, analyses de suivi exploratoires et/ou absence de comparaison, données observationnelles d'utilisation). Ainsi, les nouvelles données en termes de survie globale ne permettent pas d'apporter de conclusion formelle mais seulement d'observer des résultats cohérents avec les résultats intermédiaires précédemment examinés. Les résultats d'efficacité issus du registre en termes de taux de réponse évalué sur un ensemble de critères biologiques et cliniques, bien que descriptifs, apportent des données complémentaires aux résultats précédemment examinés en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable. Concernant la tolérance, les résultats finaux de l'étude de suivi ont permis de confirmer sur un nombre plus élevé de patients le profil de tolérance à plus long terme du siltuximab (60 patients suivis sur une durée médiane de 6 ans). Les données de tolérance issue du registre ACCELERATE n'ont pas mis en évidence de nouveau signal.

A noter que depuis le précédent examen par la commission, la stratégie de prise en charge de la MC a fait l'objet de nouvelles recommandations françaises (Protocole National de Diagnostic et de Soins)<sup>3</sup> et internationales<sup>4</sup> dans lesquelles le siltuximab apparaît comme un traitement de première intention de la MC multicentrique idiopathique.

Au total, compte tenu :

- des données limitées d'efficacité principalement issues de l'étude de phase II MCD2001 ayant démontré la supériorité du siltuximab versus placebo en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable sur un nombre de patients limité (résultats déjà présentés lors de la précédente évaluation) essentiellement porté par la réponse partielle,
- des résultats descriptifs d'efficacité issus du registre ACCELERATE apportant des informations complémentaires aux données précédemment examinées,
- des résultats actualisés de survie globale de l'étude MCD2001 qui, sur la base d'analyses exploratoires et bien que cohérents avec les résultats précédemment observés, ne peuvent conduire à une conclusion formelle en termes d'efficacité sur la survie globale,
- des données de tolérance à long terme montrant un profil de tolérance du siltuximab similaire à celui précédemment décrit et n'ayant à ce jour pas permis d'identifier de nouveau signal ni de sur-risque de cancer secondaire,

il est attendu un impact supplémentaire de SYLVANT (siltuximab) sur la morbidité. L'impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, SYVANT (siltuximab) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert.

## 08.6 Programme d'études

Etude en cours :

Le registre ACCELERATE (cf. 08.4) est actuellement en cours. Il est prévu qu'un rapport actualisé du registre soit remis au CHMP en juillet 2022, en concordance avec le cycle européen des PSUR/PBRER concernant la spécialité SYLVANT.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de la MC multicentrique idiopathique a fait récemment l'objet de recommandations françaises (Protocole National de Diagnostic et de Soins)<sup>4</sup> et internationales<sup>3</sup>. En cas de maladie symptomatique et inflammatoire, la première ligne thérapeutique repose sur les médicaments ciblant l'axe IL6 / IL6 récepteur. Ces traitements sont uniquement suspensifs. Le siltuximab disposant d'une AMM dans cette indication est un traitement de première intention (niveau 1 de recommandation). La spécialité ROACTEMRA (tocilizumab), autre anti-IL6, est également utilisée mais ne dispose pas d'AMM en France dans cette indication. Selon les recommandations, son utilisation est recommandée au même stade de la stratégie que le siltuximab avec un niveau de preuve intermédiaire (catégorie 2A ou 2B selon les recommandations) compte tenu de l'absence de données comparatives.

Un anticorps ciblant les lymphocytes B, le rituximab, pourra également être proposé hors AMM dans des formes peu sévères et peu inflammatoires ou après échec des anti-IL6. Les corticoïdes sont également utilisés en association aux immunothérapies pour contrôler le syndrome inflammatoire<sup>3,4</sup>. En deuxième ligne, le traitement fait appel aux immunomodulateurs/ immunosuppresseurs ou à la chimiothérapie<sup>3,4</sup>.

### **Place de SYLVANT (siltuximab) dans la stratégie thérapeutique :**

**Actuellement, SYLVANT (siltuximab) est la seule biothérapie à disposer d'une AMM en France dans le traitement des patients adultes atteints de MC multicentrique non infectés par le VIH et l'HHV-8 et reste par conséquent la biothérapie de choix dans cette indication.**

**La place de SYLVANT (siltuximab) par rapport au tocilizumab utilisé hors-AMM ne peut être définie faute de données comparatives.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**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 et qui peut, de par ses complications, mettre en jeu le pronostic vital des patients.

► Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen au regard des résultats d'efficacité actuellement disponibles (issus d'une étude de phase II et du registre ACCELERATE) ainsi que de son profil de tolérance.

► Il n'existe pas d'alternative disposant d'une AMM dans l'indication concernée.

► SYLVANT (siltuximab) est un traitement de première intention.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de cette maladie invalidante pouvant entraîner des complications majeures pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients et de sa rareté,
- du besoin médical non couvert identifié,
- de la réponse partielle au besoin médical que le siltuximab continue à apporter,

- de l'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable,
  - de l'absence de dégradation attendue du parcours de soins/et ou de vie,
- SYLVANT (siltuximab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SYLVANT (siltuximab) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la supériorité démontrée du siltuximab en comparaison au placebo en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable avec un gain de + 34 % (34 % versus 0 %, p = 0,0012),
- de l'absence de gain à ce jour démontré sur la survie globale,
- de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,
- du profil de tolérance marqué notamment par des infections secondaires et des risques importants identifiés d'hypertension artérielle et d'hyperlipidémie,
- des données additionnelles à valeur descriptive issues du registre ACCELERATE,

la Commission considère que SYLVANT (siltuximab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement 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 (siltuximab) est représentée par les patients adultes atteints de la MC multicentrique, non infectés par le VIH et l'HHV-8 (ou idiopathique).

Les données épidémiologiques relatives à la MC multicentrique 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 MC multicentrique<sup>13</sup>.
- Une étude prospective américaine réalisée entre 2000 et 2009 dans deux centres de références, auprès de 59 patients adultes atteints de MC multicentrique, 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 an<sup>14</sup>.

Ainsi, la prévalence de la MC multicentrique en France peut être estimée à 125 patients<sup>15</sup>.

- Les données de la littérature permettent d'estimer que les cas de MC multicentriques idiopathiques représentent 33 % à 58 % des cas de MC multicentriques<sup>16</sup>.
- Selon un avis d'expert se basant notamment sur le nombre de cas enregistrés dans un registre national de la MC et dans la base de données BaMaRa (Banque Nationale de Données Maladies Rares), l'incidence en France de la MC multicentrique idiopathique peut être estimée à environ 10 à 20 patients par an.

<sup>13</sup> 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

<sup>14</sup> Robinson D, 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.

<sup>15</sup> Population française (inclus Mayotte) âgée de 18 ans et plus estimée à 52 641 954 personnes au 1<sup>er</sup> janvier 2020 selon les données de l'INSEE.

<sup>16</sup> Liu AY, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. Lancet Haematol. 2016;3(4):e163-75.

En conséquence, la population cible prévalente de SYLVANT (siltuximab) peut être estimée à environ 40 à 75 patients en France et la population cible incidente à environ 10 à 20 patients par an.

La Commission précise que compte tenu de la rareté de la maladie et du peu d'informations disponibles, cette estimation pourra être réévaluée sur la base de nouvelles données robustes françaises qui pourraient être générées.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

En raison de la complexité de l'établissement d'un diagnostic de MC multicentrique idiopathique, la commission recommande que la décision d'instauration de traitement par SYLVANT (siltuximab) soit prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au sein d'un centre de référence ou de compétence de la maladie de Castleman.

### ► Autres demandes

La Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint 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) sans disposer du siltuximab. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative disposant d'une AMM à ce stade de la maladie et de l'apport du siltuximab dans la stratégie thérapeutique.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 8 juillet 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>SYLVANT 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon en verre (CIP : 34009 586 916 8 3) <u>SYLVANT 400 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon en verre (CIP : 34009 586 917 4 4)
Demandeur	EUSA PHARMA
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 mai 2014 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.
Code ATC	L04AC11