

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

SILTUXIMAB

Nom commercial :

SYLVANT[®]

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2022

Version : 7

Création : Juillet 2014
Révision : Décembre 2022

[RCP Sylvant[®] \(EPAR / EMA\)](#)

INDICATION AMM

- 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). (B)

AMM européenne ■ 22/05/2014

Avis HAS/CT ■ 15/04/2015 (SMR modéré ; ASMR IV) ; 16/09/2020 (réévaluation)

SMR important, ASMR mineure (ASMR IV)

Place dans la stratégie thérapeutique : Seule biothérapie à disposer d'une AMM en France dans le traitement des patients atteints de MC multicentrique chez des patients adultes, non infectés par le VIH et le HHV-8. **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.

Agrément aux collectivités ■ 12/06/2016

Inscription sur la liste en sus ■ 30/09/2021

Pertinence scientifique : Efficacité et sécurité clinique :

-Etude MCD2001 (Fajgenbaum DC et al.) : étude de phase 2, contrôlée vs placebo, randomisée, en double aveugle chez 79 patients adultes, a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de siltuximab (11 mg/kg toutes les 3 semaines n=53) par rapport au placebo (n=26) en association avec le traitement symptomatique optimal (*Best Supportive Care*, BSC). Le traitement a été poursuivi jusqu'à un échec thérapeutique ou une toxicité inacceptable. 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.

Après un suivi médian de 422 jours, le taux de survie à 1 an a été de 100% dans le groupe siltuximab vs 92% placebo. Les résultats ont été cohérents dans les différentes analyses en sous-groupes planifiées (âge, utilisation initiale des corticoïdes, utilisation de traitements antérieurs...) sauf pour le sous-groupe hyalino-vasculaire dans lequel aucun patient n'a atteint le critère de jugement principal.

Principaux **effets indésirables** devant faire l'objet d'une attention particulière : réactions anaphylactiques, infections, cytopénies, réactions cutanées et tumeurs malignes secondaires.

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.

-Etude MCD2002 (van Rhee F et al.) : étude de phase 2 en ouvert, multicentrique, non randomisée, a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement prolongé par siltuximab chez 60 patients atteints de MC qui avaient déjà participé à l'Étude 1 (n=41) ou à l'Étude 2 (n=19). Durée médiane du traitement par siltuximab : 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 : le maintien du contrôle de la maladie a été démontré chez 58 des 60 patients. Après un suivi médian de 6 ans, aucun des 60 patients n'est décédé. Le taux de survie observé à 6ans a été de 100 %.

- **PNDS Maladie de Castleman (coordonné par le Pr E. OKSENHENDLER du Centre de Référence de la Maladie de Castleman (CRMdC) sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques) Novembre 2019**

- **Données d'utilisation (registre international, observationnel ACCELERATE)** : Entre août 2016 et avril 2020, le registre a inclus 157 patients atteints de MC multicentrique HHV-8 négatif.

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.**

Références

- Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalic G, Simpson D, Liu AY, Menke D, Chandrakasan S, Lechowicz MJ, Wong RS, Pierson S, Paessler M, Rossi JF, Ide M, Ruth J, Croglio M, Suarez A, Krymskaya V, Chadburn A, Colleoni G, Nasta S, Jayanthan R, Nabel CS, Casper C, Dispenzieri A, Fossá A, Kelleher D, Kurzrock R, Voorhees P, Dogan A, Yoshizaki K, van Rhee F, Oksenhendler E, Jaffe ES, Elenitoba-Johnson KS, Lim MS. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017 Mar 23;129(12):1646-1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28087540; PMCID: PMC5364342.
- Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, Furman RR, Luis Fayad L, Lonial S, Borghaei H, Jagannath S, Sokol L, Usmani SZ, van de Velde H, Qin X, Puchalski TA, Hall B, Reddy M, Qi M, and van Rhee F. A Phase I, Open-Label Study of Siltuximab, an Anti-IL-6 Monoclonal Antibody, in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Castleman Disease. *Clin Cancer Res* July 1, 2013 19; 3659
- Larroche C, Cacoub P, Godeau P. La maladie de Castleman. *Rev Med Interne* 1996;17:1003-13.
- Robinson D, Reynolds M, Casper C, et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. *Br J Haematol* 2014;165:39-48.
- Sarrot-Reynault F. Castleman's disease. *Orphanet encyclopedia*. August 2011.
<https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-castleman.pdf>
- Sarrot-Reynault 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
- Van Rhee F, Wong SR, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:966-74. CNTO328MCD2002
- Van Rhee F et al. An Open-Label, Phase 2, Multicenter Study Of The Safety Of Long-Term Treatment With Siltuximab (an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody) In Patients With Multicentric Castleman's Disease. Poster presentation presented at: 55th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; Dec. 7-11, 2013; New Orleans, LA.
- Van Rhee F, Fayad L, Voorhees P, Furman R, Lonial S, Borghaei H, Sokol L, Crawford J, Cornfeld M, Qi M, Qin X, Herring J, Casper C, Kurzrock R. Siltuximab, a novel anti-interleukin-6 monoclonal antibody, for Castleman's disease. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3701-8. doi: 10.1200/JCO.2009.27.2377. Epub 2010 Jul 12.
- van Rhee F, Casper C, Voorhees PM, Fayad LE, Gibson D, Kanhai K, Kurzrock R. Long-term safety of siltuximab in patients with idiopathic multicentric Castleman disease: a prespecified, open-label, extension analysis of two trials. *Lancet Haematol*. 2020 Mar;7(3):e209-e217. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30257-1. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027862.
- Wong RS et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of The Efficacy and Safety Of Siltuximab, An Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, In Patients With Multicentric Castleman's Disease. Oral presentation presented at: 55th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; Dec. 7-11, 2013; New Orleans, LA.