



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SILTUXIMABUM

INDICAȚIA: în tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane HIV și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8

Data depunerii dosarului	19.06.2018
Număr dosar	4718

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Siltuximabum

1.2.1 DC: Sylvant 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.2.2 DC: Sylvant 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L04AC11

1.4. Data eliberării APP: 22.05.2014

1.5. Deținătorul APP: Janssen-Cilag International NV/ Belgia

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrații	100 mg si 400 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Flacon de sticla tip I de 8 ml cu închidere elastomerică și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off ce conține 100 mg de siltuximab Flacon de sticla tip I de 30 ml cu închidere elastomerică și sigiliu de aluminiu cu capac flip-off ce conține 400 mg de siltuximab

1.8.1. Preț pentru Sylvant 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conform Ordinului ministrului sănătății nr.251 din 13 martie 2017, modificat și completat cu ultima actualizare publicată în data de 29.11.2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	2502,30 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2502,30 lei

1.8.2. Preț pentru Sylvant 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conform Ordinului ministrului sănătății nr.251 din 13 martie 2017, modificat și completat cu ultima actualizare publicată în data de 29.11.2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	9831,37 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	9831,37 lei



1.9. Indicația terapeutică, doza de administrare și durata medie a tratamentului conform RCP Sylvant [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
SYLVANT este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).	Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eșecul tratamentului.	Nu este specificată.

Informații suplimentare din RCP Sylvant:

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici: În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vârsta în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală și/sau hepatică: Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND BOALA CASTLEMAN

Boala Castleman sau hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici reunește un grup heterogen de afecțiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alții sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

În patogeneza bolii Castleman un rol important îl are secreția excesivă a interleukinei-6 (IL-6) de către limfocitele B. IL-6 stimulează procesul de proliferare a limfocitelor și joacă un rol central în apariția manifestărilor sistemice la acești pacienți.

Boala Castleman este o afecțiune rară, a cărei incidență nu se cunoaște cu exactitate. Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani. Se manifestă prin apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al țesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului. Formațiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică).

În general, forma localizată a bolii Castleman este asimptomatică, în timp ce forma multifocală a acestei boli se asociază cu o simptomatologie heterogenă. Pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castleman prezintă



simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, plurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) și renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpirațiile nocturne, scăderea ponderală, inapetența sunt frecvent raportate de acești pacienți.

Conform datelor din literatura de specialitate, pentru aproximativ 50% dintre pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castelman, cauza este reprezentată de infecția cu virusul herpetic uman tipul 8, survenită la pacienții cu imunitate compromisă.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice. Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la acești pacienți.

Pentru forma localizată a bolii, prognosticul în ceea ce privește supraviețuirea este favorabil, în acest caz fiind recomandată extirparea chirurgicală a formațiunii tumorale. În formele multifocale prognosticul în ceea ce privește supraviețuirea este nefavorabil, tratamentul recomandat în aceste cazuri fiind reprezentat de corticosteroizi, citostatice, rituximab, siltuximab, sau tocilizumab. La pacienții cu aceste forme ale bolii persistă un risc înalt de transformare în limfoame.

Supraviețuirea globală în cazul pacienților diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castelman este estimată la 30 de luni. 26% dintre pacienți decedează în primul an după diagnosticarea bolii. Supraviețuirea la 10 ani a fost raportată în cazul a 13% dintre pacienți.

Majoritatea cauzelor care determină decesul acestor pacienți sunt reprezentate de:

- apariția complicațiilor infecțioase
- prezența tumorilor maligne (sarcom Kaposi, limfom non-Hodgkin, mielom, limfom Hodgkin) [2,3,4].

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan pentru medicamentul siltuximab a fost acordat companiei Centocor B.V., Olanda (EU/3/07/508) de către Comisia Europeană la data de 30 noiembrie 2007, pentru tratamentul bolii Castelman. Ulterior, în iulie 2011, compania Centocor B.V. și-a schimbat denumirea în Janssen Biologisc B.V.

La momentul evaluării, boala Castelman afecta mai puțin de 1 din 10,000 de locuitori din statele membre ale Uniunii Europene împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 500,300,000 de locuitori (Eurostat 2007), reprezentând mai puțin de 50,000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10,000 locuitori, acesta fiind unul din criteriile care trebuia îndeplinit pentru acordarea statutului de medicament orfan.



La momentul depunerii dosarului pentru evaluarea în vederea obținerii statutului de medicație orfană, nu a fost autorizat niciun medicament ca tratament pentru boala Castelman. Pentru anumite situații, s-a aplicat tratamentul chirurgical, însă pentru majoritatea cazurilor, tratamentul disponibil a fost doar simptomatic.

Medicamentul siltuximab este un anticorp monoclonal himeric uman-murinic, care prezintă o afinitate crescută pentru formele solubile, bioactive de IL-6 umană de care se leagă și pe care le neutralizează, împiedicând în acest mod, creșterea excesivă a celulelor limfatice.

Efectele produse de siltuximab au fost evaluate pe modele experimentale, iar studiile clinice în care era testat acest medicament se aflau în desfășurare. La momentul depunerii dosarului, siltuximab nu a fost autorizat în niciun stat membru al Uniunii Europene pentru tratamentul bolii Castelman.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 10 octombrie 2007 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru siltuximab.

Statutul de orfan a fost acordat ca urmare a îndeplinirii următoarelor criterii:

- severitatea bolii;
- existența metodelor alternative de diagnostic, prevenție sau tratament;
- statut de boală rară.

La reuniunea din 8-9 aprilie 2014, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului siltuximab:

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2007, boala Castelman fiind o afecțiune severă, asociată cu risc vital, datorită existenței riscului crescut de infecții, insuficiență renală și dezvoltarea anumitor cancere;
- **prevalența** bolii Castelman a fost estimată pe baza datelor furnizate de către sponsor și pe baza informațiilor deținute de COMP fiind sub nivelul plafonului de 5 pacienți din 10 000;
- **inexistența în UE a alternativelor terapeutice pentru** tratamentul bolii Castelman.

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că siltuximab respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan (EMA 19 iunie 2014 COMP) [5,6].

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI siltuximabum cu indicația boala Castelman multicentrică, sunt listate în tabelul următor:



Tabel 1: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională privind siltuximab în boala Castelman

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referinta	Concluzii raport
HAS	15.04.2015	<u>CT13884</u>	SMR moderat
NICE		Nu a fost publicat raportul	
SMC		Nu a fost publicat raportul	
IQWIG	19.08.2014	<u>[G14-06]</u>	Accesibil doar in limba germana
G-BA		Nu a fost publicat raportul	

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de introducere pe piață a medicamentului cu DCI siltuximabum, Sylvant este rambursat în regim de 100% în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Spania, Ungaria și Slovenia.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această afecțiune	55
Statutul de compensare al DCI siltuximabum în statele membre ale UE – 14 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. nr. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI siltuximabum întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



7. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI siltuximabum având indicația:
" În tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane HIV și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 " .

Bibliografie

1. RCP SYLVANT 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, RCP SYLVANT 400 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sylvant-epar-product-information_ro.pdf
2. HAS, Commission de la Transparence Avis 15 avril 2015, Sylvant 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, Sylvant 400 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13885_SYLVANT_PIC_INS_AvisPostAud_CT13885.pdf
3. Evghenii Canțir și colab., Boala Castleman: Caracteristica Clinico – Histopatologică Și Imunohistochimică, <http://library.usmf.md:8080/jspui/bitstream/123456789/3265/1/BOALA%20CASTLEMAN.%20CARACTERISTICA%20CLINICO%20%E2%80%93%20HISTOPATOLOGIC%C4%82.pdf>
4. CHMP assessment report, SYLVANT, 20 March 2014, EMA/CHMP/258608/2014, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sylvant-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. EMA, Public summary of opinion on orphan designation Chimeric-anti-interleukin 6 monoclonal antibody for the treatment of Castleman's disease, 26 June 2014 EMA/COMP/147287/2008 Rev.2 Committee for Orphan Medicinal Products, https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/07/508-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-chimeric-anti-interleukin-6-monoclonal_en.pdf
6. EMA, Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Sylvant (siltuximab) for the treatment of Castleman's disease, 19 June 2014 EMA/COMP/211041/2014 Committee for Orphan Medicinal Products, https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-sylvant-siltuximab_en.pdf

DETM

Dr. Cristiana Suci Livadaros