

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – siltuximab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5607163	Sylvant	1 frasco para injetáveis – 5.2 ml, pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 100 mg	*	*	Janssen-Cilag International N.V.
5607171		1 frasco para injetáveis – 20 ml, pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 400 mg			

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 28/02/2018

Data de autorização de utilização: 20/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim ☐ Não ☒

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Código ATC: L04AC11 siltuximab

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: SYLVANT é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Castleman multicêntrica (DCM) que são negativos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e para o herpes vírus humano tipo 8 (HHV-8).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica do medicamento Sylvant (siltuximab) concluiu pelo valor terapêutico acrescentado (VTA), comparativamente aos melhores cuidados de suporte. Esta nova opção vem preencher uma lacuna terapêutica, e por isso, é considerada uma terapêutica inovadora.

Na avaliação económica, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa,

assim como os resultados do impacto orçamental, considerou-se que o medicamento Sylvant deveria ser introduzido no arsenal terapêutico.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	Siltuximab é um anticorpo monoclonal quimérico humano-rato que forma complexos estáveis de elevada afinidade com formas bioativas solúveis de IL-6. Siltuximab previne a ligação da IL-6 humana quer aos recetores da IL-6 solúveis, quer aos ligados à membrana (IL-6R), inibindo desta forma a formação do complexo de sinalização hexamérico com a gp130 na superfície celular. A interleucina-6 é uma citocina pró-inflamatória pleiotrópica produzida por uma variedade de tipos de células, incluindo células T e B, linfócitos, monócitos e fibroblastos, bem como células malignas. A IL-6 tem demonstrado estar envolvida em diversos processos fisiológicos normais, tais como indução da secreção de imunoglobulina, iniciação da síntese de proteínas hepáticas de fase aguda e estimulação da proliferação e diferenciação das células precursoras hematopoiéticas. A sobreprodução de IL-6 nas doenças inflamatórias crónicas e nas doenças malignas tem sido relacionada com anemia e caquexia, tendo sido colocada a hipótese de que desempenha um papel central na estimulação da proliferação dos plasmócitos e das manifestações sistémicas nos doentes com DC. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Melhores cuidados de suporte Não existe nenhum medicamento aprovado para esta doença na Europa. É um medicamento órfão. No entanto, as atuais estratégias terapêuticas utilizadas em doentes negativos para o VIH e VHH-8 são (uso off label) a corticoterapia, a quimioterapia citotóxica e a terapêutica com rituximab (existem alguns casos tratados ainda com tocilizumab). O seu principal objetivo é o alívio dos sintomas debilitantes da doença, que podem ser potencialmente fatais, e a redução da massa tumoral. Os corticosteróides são administrados regularmente para controlar exacerbações agudas da DCM, observando-se melhoria dos sintomas, correção das alterações laboratoriais, e mesmo uma melhoria parcial da linfadenopatia em alguns doentes. No entanto, as elevadas doses utilizadas não permitem, na maioria das vezes, um tratamento a longo prazo, e a recidiva da doença é virtualmente inevitável após

	interrupção ou diminuição da dose. Por outro lado, a corticoterapia prolongada encontra-se associada a reações adversas graves. Assim, os corticoesteróides são muitas vezes utilizados por períodos curtos ou como terapêutica adjuvante, sendo associados a outros tratamentos. Os principais regimes de quimioterapia utilizados na doença de Castleman multicêntrica baseiam-se nos utilizados na terapêutica de linfomas de tipo não-Hodgkin (ex. ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, e prednisona [CHOP] ou ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, e dexametasona [CVAD]). Atingem resultados em cerca de 50% dos doentes mas existem recidivas frequentes.
Valor terapêutico acrescentado	Foi realizado um ensaio clínico de fase 2, multinacional, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de siltuximab (11 mg/kg, em intervalos de 3 semanas) em comparação com placebo em combinação com os melhores cuidados de suporte (MCS) em doentes com doença de Castleman multicêntrica (DCM). O tratamento foi continuado até à falência do tratamento (definido pela progressão de doença baseada no aumento dos sintomas, progressão radiológica ou deterioração do estado de desempenho) ou toxicidade inaceitável (do RCM). Foram tratados 79 doentes com DCM sintomática. O endpoint primário foi a resposta sintomática e tumoral durável, definida como resposta tumoral avaliado por revisão independente, e resolução completa ou estabilização dos sintomas da DCM recolhidos prospectivamente durante, pelo menos, 18 meses sem falência do tratamento. Os resultados sumários estão no Quadro seguinte:

Objetivos de eficácia	Siltuximab+MCS ^a	Placebo+MCS	Valor de P ^a
Objetivo primário de eficácia			
Resposta sintomática e tumoral estável (revisão independente)	18/53 (34,0%)	0/26 (0%)	0,0012
Objetivos secundários de eficácia			
Resposta sintomática e tumoral estável (revisão do investigador)	24/53 (45,3%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Melhor resposta tumoral (revisão independente)	20/53 (37,7%)	1/26 (3,8%)	0,0022
Melhor resposta tumoral (avaliação do investigador)	27/53 (50,9%)	0/26 (0%)	< 0,0001
Tempo até falência do tratamento	Não alcançado	134 dias	0,0084; HR 0,418
Aumento de hemoglobina > 15 g/l (0,9 mmol/l) na Semana 13/resposta de hemoglobina na população avaliável	19/31 (61,3%)	0/11 (0%)	0,0002
Duração da resposta sintomática e tumoral (dias) – revisão independente; mediana (min, max)	340 (55; 676) ^b	N/A ^c	N/A
Resposta sintomática completa estável ^d	13/53 (24,5%)	0/26 (0%)	0,0037
Duração da resposta sintomática completa estável (dias); mediana (min, max)	472 (169; 762) ^e	N/A	N/A

^a Melhores cuidados de suporte.

^a Ajustado à utilização de corticosteroides na aleatorização.

^b Na altura da análise primária, os dados de 19 de 20 respondedores sintomáticos e tumorais foram censurados devido a uma resposta em curso.

^c N/A = “Não aplicável”, não houve respondedores no grupo do placebo, pelo que a duração não foi aplicável.

^d A resposta sintomática completa é definida como uma redução de 100% na pontuação global dos sintomas basais da DCM sustentada durante, pelo menos, 18 semanas antes da falência do tratamento.

^e Os dados de 11 de 13 respondedores sintomáticos completos foram censurados devido a uma resposta em curso.

As análises dos objetivos primários e secundários em vários subgrupos, nomeadamente da idade (< 65 anos e ≥ 65 anos), raça (caucasiana e não caucasiana), região do mundo, utilização de corticosteróides na avaliação basal, terapêutica prévia e histologia da DCM (histologia plasmocítica e mista), demonstraram consistentemente que o efeito do tratamento favoreceu o grupo de siltuximab, exceto para o subgrupo hialino-vascular, no qual nenhum doente atingiu o objetivo primário definido.

Para além deste ensaio clínico existem ainda dados de eficácia do siltuximab (11 mg/Kg em intervalos de 3 semanas) em 35 doentes com Doença de Castleman Multicêntrica provenientes de um estudo de fase 1 (com um único grupo de tratamento), em que se verificou uma taxa de resposta tumoral global, sujeita a revisão independente, de 43,8% (com 6,3% de resposta completa). Todas as respostas tumorais foram duradouras durante > 18 sem. Neste estudo, 16 dos 35 doentes com DCM eram do subtipo hialino-vascular.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Melhores Cuidados de Suporte
Tipo de análise	Análise de impacto orçamental
Vantagem	Os resultados foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições

económica	para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, pelo que se admite a utilização do medicamento em meio hospitalar.
-----------	---

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Sylvant
2. -Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, Geyer SM, Allred J, Camoriano JK, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. American Journal of Hematology. 2012;87(11):997-1002.
3. -Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. Leuk Lymphoma. 2014; 29:1-9.
4. -Robinson D, Reynolds M, Casper C, Dispenzieri et al. Clinical epidemiology and treatment patterns of patients with multicentric Castleman disease: results from two US treatment centres. Br J Haematol. 2014;165(1):39-48.
5. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. Annals of surgery. 2012;255(4):677-84.