



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-SILTUXIMAB/V1/21012016

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de siltuximab (Sylvant®) en la enfermedad de Castleman multicéntrica

Fecha de publicación: 21 de enero de 2016

La enfermedad de Castleman (EC) también conocida por hiperplasia de ganglios linfáticos, hiperplasia angiofolicular ganglionar, hematoma ganglionar e hiperplasia ganglionar de Castleman, es un trastorno linfoproliferativo descrito por primera vez por Castleman y Towne (1). Se trata de una enfermedad rara y parcialmente dilucidada, caracterizada por un crecimiento del tejido linfóide, en donde la sobreproducción de Interleukina 6 (IL6) parece jugar un papel relevante (2,3).

Clínicamente se distingue entre EC Unicéntrica (pacientes que presentan una única localización a nivel ganglionar) y EC Multicéntrica (ECM) (pacientes con múltiples localizaciones) (4,5).

La incidencia de la ECM no es del todo conocida, aunque se estima en menos de 1 por cada 100.000 habitantes (6).

Mientras que la variante unicéntrica suele ser asintomática, la ECM exhibe una gran variedad de síntomas. Los más habitualmente descritos son fiebre, sudoración nocturna, fatiga, anorexia, pérdida de peso, hepato y esplenomegalia, linfadenopatía palpable, neuropatía periférica, edema, ascitis, anemia, leucocitosis, trombocitosis, hipergammaglobulinemia, aumento de la creatinina, IL6 y proteína c-reactiva (PCR) (5,7-8). La ECM puede estar asociada a infecciones del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus del herpes humano 8 (HVH-8) si bien ha sido descrito que en la mayor parte de pacientes la enfermedad se desarrolla en ausencia de estas viriasis (5,7-8).

Dentro de la enfermedad de Castleman multicéntrica negativa a VIH y HVH-8, se pueden encontrar diferentes subtipos histológicos: plasmacítico (el más frecuente) (8), hialino vascular, o una mezcla de ambas histologías (5,9). Aunque el debut de la enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, parece ser que existe una mayor incidencia en la 4ª y 5ª década de la vida, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (10,11).

En relación a los tratamientos disponibles, la mayoría de estos se centran en el alivio de la sintomatología y en la reducción de las masas ganglionares.

No existe un tratamiento de referencia para la ECM sin presencia de virus VIH o HVH-8. La mayoría de las ocasiones el tratamiento está encaminado a la reducción de la carga tumoral, pero sin demasiado éxito. El pronóstico no es alentador, con una mortalidad general del 40-50% a los 10 años (5,7,10). En aquellos pacientes en donde el abordaje quirúrgico es insuficiente o inabordable, el uso de fármacos citotóxicos y/o dosis altas de corticoesteroides, son la única opción para los pacientes sintomáticos, quienes pueden mejorar los síntomas en las fases de exacerbación de la enfermedad, aunque la mayoría no consiguen una respuesta duradera. (5)

Entre los fármacos utilizados en monoterapia se encuentran clorambucilo, doxorubicina liposomal (12,13) y ciclofosfamida (14). En combinación, se han descrito en la literatura el uso del régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o

derivados del mismo como ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP), CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona) o combinaciones con inmunomoduladores tales como bortezomib y talidomida (15-17).

Recientemente se ha publicado alguna experiencia con rituximab y tocilizumab en pacientes con ECM (18,19). En Japón, tocilizumab ha sido autorizado para el tratamiento de los síntomas asociados a la ECM en aquellos pacientes en donde la resección ganglionar no está indicada (20).

### SILTUXIMAB (SYLVANT®)

Sylvant se presenta como 100 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión (21). Siltuximab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica en pacientes adultos que son negativos para el virus de la inmunodeficiencia humana y el herpesvirus humano-8 (21).

La dosis recomendada de siltuximab es de 11 mg/kg por hora, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas hasta el fracaso del tratamiento. Siltuximab se debe administrar en una perfusión intravenosa.

Siltuximab fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la enfermedad de Castleman.

### Farmacología

Siltuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma complejos estables, de gran afinidad con las formas solubles de la IL-6 humana. Siltuximab impide la unión de la IL-6 humana tanto a los receptores solubles como a los receptores de membrana de la IL-6 (IL-6R). La IL-6 es una citocina pleiotrópica proinflamatoria producida por diversos tipos celulares y se cree que desempeña un papel esencial en la proliferación de células plasmáticas y las manifestaciones sistémicas de los pacientes con Enfermedad de Castleman (21, 22).

### Eficacia

La eficacia de siltuximab en el tratamiento de la ECM está basada fundamentalmente en tres estudios (Estudios CNTO328MCD2001, C0328T03 y CNTO328MCD2002) (21, 22).

El estudio C0328T03 fue un estudio fase I, abierto, no aleatorizado, de búsqueda de dosis. La población de este estudio incluyó pacientes con linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y enfermedad de Castleman. El total de pacientes del estudio fue de 67, de los cuales 37 pacientes fueron con enfermedad de Castleman. Los pacientes fueron asignados a 8 cohortes con diferentes dosis y pautas de administración. La dosis de siltuximab de 11 mg/kg cada 3 semanas fue seleccionada entre las dosis ensayadas para el estudio pivotal. La elección de esta dosis se basó en la supresión de los niveles de proteína C reactiva (PCR) por debajo del umbral de 1 mg (22,23).

#### Estudio CNTO328MCD2001

Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fue el estudio principal de la solicitud de autorización de comercialización (22, 24).

La población reclutada en el ensayo consistió en pacientes con ECM confirmada mediante una revisión patológica central. Los pacientes debían poseer un estado funcional según la escala ECOG no superior a 2 y una dosis máxima de esteroides equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona que no hubiese aumentado durante las 4 semanas previas a la aleatorización. El estudio excluyó pacientes positivos a HIV o HHV-8, pacientes con lesiones cutáneas como única manifestación medible de la ECM, y pacientes con linfomas previos y exposición previa a fármacos relacionados con la IL-6. No se permitió el uso concomitante de terapias antitumorales con el fin de tratar la ECM, anti-TNF $\alpha$ , inmunosupresores (a excepción de lo

ya comentado sobre los esteroides) ni agentes estimulantes de eritropoyetina. Los sujetos reclutados en este estudio pudieron haber recibido terapia previa para la ECM.

Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir siltuximab (11 mg/kg) o placebo cada tres semanas. La aleatorización fue estratificada por el uso de esteroides a nivel basal. No se permitieron incrementos o reducciones de dosis de siltuximab.

La variable primaria del estudio fue la respuesta tumoral y sintomática duradera, medida por un comité independiente en la población por intención de tratar (ITT). Dicha variable se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta parcial (RP) (diminución  $\geq 50\%$  de la suma de los diámetros de las lesiones junto con una estabilización de la sintomatología asociada a la enfermedad) o respuesta completa (RC) (desaparición completa de las lesiones y resolución de la sintomatología atribuida a la ECM) sostenida durante al menos 18 semanas en ambos casos.

Como variables secundarias se incluyeron la duración de la respuesta sintomática y tumoral, tasa de respuesta tumoral, tiempo hasta el fallo del tratamiento, cambios en la hemoglobina, discontinuación del uso de esteroides, respuesta sintomática, supervivencia global (SG), tiempo hasta la respuesta duradera tumoral y sintomática y datos de calidad de vida.

Se calcularon un total de 78 pacientes con el fin de poder demostrar una diferencia del 25% entre siltuximab y placebo en la variable principal con un nivel de significancia bilateral del 5% y un poder del 80%.

Un total de 79 pacientes recibieron tratamiento (53 en la rama de siltuximab y 26 en placebo). Ningún paciente fue excluido del análisis principal.

De acuerdo a las características basales de los pacientes, la mediana de edad estuvo en los 48 años, siendo el 95% de los pacientes menor de 65. El 40 % de los sujetos fueron de raza blanca. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentó un estado funcional según ECOG de 1. En cuanto al tipo histológico, la mayoría presentaba un subtipo mixto (44%) seguido por el hialino (33%) y el plasmacítico (23%). Todos los pacientes tuvieron sintomatología asociada a la ECM a la entrada en el estudio. Un 39% de los pacientes experimentaban 6 ó más síntomas asociados a la ECM.

Ningún paciente había recibido trasplante autólogo, mientras que el 58% de los sujetos hubo recibido terapia sistémica previa. Un 25% de los pacientes había sido tratado con 2 o más regímenes previos. Entre los agentes previamente utilizados y conocidos (n=46; 58% de la población ITT) se incluyeron entre otros: corticosteroides (n=43; 93.5%) ciclofosfamida (n=23; 50%) y vincristina (n=12; 26,1%). Ningún paciente obtuvo RC con los tratamientos previos. El porcentaje de RP para los pacientes aleatorizados a placebo y siltuximab con los tratamientos anteriores fue del 17,6% y 34,5% respectivamente.

En cuanto a los resultados del estudio, un 34% de los pacientes en el grupo tratado con siltuximab alcanzaron la variable principal del estudio (respuesta tumoral y sintomática duradera medida por comité independiente). Ningún paciente (0%) en el grupo tratado con placebo alcanzó la variable principal [p=0,0012; IC95% (11,1-54,8)]. El análisis de sensibilidad realizado con los resultados de la variable principal medida por los propios investigadores señalaron una diferencia aún mayor (45,3% vs. 0% siltuximab y placebo respectivamente).

Las variables secundarias mostraron los siguientes valores para siltuximab y placebo respectivamente:

- Tasa de respuesta tumoral (RC+RP): 37,7% vs 3,8% (p=0,0022)
- Tiempo hasta fallo de tratamiento: No alcanzado vs 134 días (p=0,0084)

- Incremento de hemoglobina  $\geq 15$  g/L a la 13ª semana: 19/31 pacientes (61,3%) vs 0/11 pacientes (0%) (p=0,0002)
- Discontinuación de corticosteroides: 4 de 13 pacientes (30,8%) vs 1 de 9 (11,1%) (p=0,3602)
- Duración de la respuesta tumoral: 356 vs 70 días
- Respuesta sintomática duradera: 30 de 53 pacientes (56,6%) vs 5 de 26 (19,2%) (p=0,0018)
- Respuesta sintomática duradera y completa: 13 de 53 pacientes (24,5%) vs 0 de 26 (0%) (p=0,0037)

La supervivencia al año fue del 100% para los pacientes tratados con siltuximab y del 92% para los tratados con placebo. Debido al momento en el que se realizó el análisis, los datos no se consideran maduros.

En los tres cuestionarios de calidad de vida utilizados, se encontraron diferencias significativas a favor de siltuximab en dos de ellos (FACIT-F y SF-36 MCS). En el cuestionario MCD-SS solo se hallaron diferencias numéricas a favor de siltuximab.

En relación a los análisis de subgrupos según la definición de la variable primaria, la mayoría mostraron un efecto consistente. Tan sólo el subgrupo de pacientes con ECM de tipo hialino, mostró resultados discordantes, ya que no se observó ninguna respuesta ni en el grupo tratado con siltuximab ni en el grupo tratado con placebo (en este mismo subgrupo, usando la definición de la variable principal pero a criterio del investigador, se observaron unas tasas de respuesta del 16,7% en el brazo de siltuximab frente al 0% en el brazo de placebo). No obstante, el análisis de las variables secundarias indicaron una tendencia favorable a siltuximab en el subgrupo hialino (respuesta tumoral 22,2% siltuximab vs 0% placebo; respuesta sintomática duradera 33,3% vs 12,5%; incremento de hemoglobina hasta 15 g/L 42,9% vs 0%).

En un análisis de sensibilidad para determinar el posible sesgo del tratamiento previo recibido por los pacientes, no se observó diferencias entre grupos en cuanto a la variable principal medida por el investigador (48,3% vs 41,7%; porcentaje de pacientes que alcanzan respuesta tumoral y sintomática duradera según el investigador en pretratados y no pretratados respectivamente). Ningún paciente en el grupo de placebo logró respuesta. Resultados similares fueron obtenidos en función del uso de corticosteroides a nivel basal.

Un grupo de 13 pacientes inicialmente aleatorizados al grupo placebo fueron tratados con siltuximab después de la rotura del ciego del estudio. Solo un paciente de estos 13 (7,7%) alcanzó la variable primaria medida por el comité independiente. Según el análisis de los investigadores de la variable principal, 3 pacientes (23,1%) lograron la respuesta tumoral y sintomática duradera. En estos dos análisis no se observó ninguna respuesta completa.

#### Estudio CNTO328MCD2002

Se trata de un estudio fase II, abierto, multicéntrico, no aleatorizado, que a fecha de elaboración de este IPT se encuentra no finalizado. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad del tratamiento con siltuximab de los pacientes previamente reclutados en el estudio C0328T03 y que no hubiesen progresado. El estudio también incluye variables de eficacia (duración de la estabilización de la enfermedad y SG). Los pacientes son tratados hasta que progresen, no toleren o esté disponible comercialmente el medicamento en su país. Hasta la fecha, 19 pacientes con RC, RP o enfermedad estable (EE) han sido reclutados en este estudio. Los 19 pacientes (100%) han sido tratados más de 3 años y un 73,7% más de 4 años. Del total de pacientes 1 ha sido tratado durante 7 años. A fecha de elaboración del Informe de Evaluación Pública de la EMA, y con una mediana de seguimiento de 5,1 años los 19 pacientes (100%) continuaban vivos (22).

## Seguridad

La evaluación de la seguridad de siltuximab incluye 3 estudios en monoterapia en ECM (n=103), 7 estudios en monoterapia en diversas patologías (n=365) y 4 estudios en combinación en mieloma múltiple (n=285) (22).

De los 103 pacientes tratados con siltuximab en ECM, 82 fueron tratados con la dosis de 11 mg/kg cada 3 semanas.

En el estudio pivotal del dossier de registro, la mediana del número de perfusiones completadas de siltuximab fue de 19 (rango 1-50). La mediana de duración del tratamiento fue de 375 días (rango 1-1031). La mediana de la intensidad de la dosis fue de 11,06 mg/kg/perfusión.

Los acontecimientos adversos (AAs) más frecuentemente descritos en el estudio pivotal para siltuximab en relación con el grupo placebo fueron respectivamente: dolor abdominal (15,1% vs 3,8%) estreñimiento (11,3% vs 3,8%) vómitos (11,3% vs 7,7%) prurito (41,5% vs 11,5%) infección respiratoria del tracto superior (35,8% vs 15,4%) rash maculo-papular (34% vs 11,5%) rash (13,2% vs 3,8%) eccema (9,4% vs 0%) nasofaringitis (15,1% vs 3,8%) hiperpigmentación cutánea (9,4% vs 0%) sudoración nocturna (17% vs 11,5%) edema periférico (32,11% vs 23,1%) malestar (28,3% vs 19,2%) edema localizado (20,8% vs 3,8%) edema generalizado (13,2% vs 7,7%) edema facial (11,3% vs 0%) pirexia (11,3% vs 7,7%) hiperuricemia (13,2% vs 0%) hipertrigliceridemia (11,3% vs 0%) hipokalemia (11,3% vs 0%) trombocitopenia (15,1% vs 3,8%) neutropenia (13,2% vs 7,7%) incremento de peso (20,8% vs 0%) neuropatía periférica sensorial (24,5% vs 19,2%) mareos (11,3% vs 7,7%) dolor de cabeza (11,3% vs 3,8%) trastornos renales y urinarios (17% vs 7,7%) y trastornos vasculares (15,1% vs 3,8%).

Los AAs grado 3 o superiores en el estudio pivotal fueron menos frecuentes en el grupo tratado con siltuximab respecto al grupo placebo (47% vs 54%).

Los acontecimientos adversos graves (AAGs) en el estudio principal fueron más frecuentes en el grupo de siltuximab (23% vs 19%). Respecto a las muertes en el estudio pivotal, hubo 2 pacientes (4%) que fallecieron en el grupo de siltuximab debido a progresión de la enfermedad y 4 pacientes (15%) en el grupo de placebo, de los cuales todos menos uno fue por progresión tumoral.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más frecuentes notificadas en los estudios clínicos con ECM fueron las infecciones (incluyendo las infecciones de las vías respiratorias altas), el prurito y el exantema maculo-papular, que ocurrieron en > 20% de los pacientes tratados con siltuximab. La RAM más grave asociada al uso de siltuximab fue la reacción anafiláctica (5%).

Con respecto a las discontinuaciones en el estudio pivotal, un 42% vs 77% en el grupo de siltuximab y placebo respectivamente, abandonaron prematuramente el tratamiento. Solo un paciente en cada grupo del estudio abandonó a causa de la toxicidad. No se permitieron por protocolo, modificaciones de dosis. Las interrupciones fueron mayores en el grupo de siltuximab (28% vs 19%).

## DISCUSIÓN

Siltuximab es el primer tratamiento farmacológico autorizado en Europa para el tratamiento de la ECM no asociada a infección por VIH o HVH-8. Los datos disponibles demuestran un efecto antitumoral y un efecto sintomático duraderos en pacientes con ECM no asociada a VIH o HVH-8.

Analizando los resultados del estudio principal en profundidad, llama la atención la falta de respuestas tumorales y sintomatológicas duraderas (según criterio del comité independiente encargado de la evaluación de la variable primaria) en el subgrupo histológico

hialino. Se desconoce a priori la causa de ausencia de respuestas según la definición de la variable principal en este subtipo de pacientes y no parece ser debido a un bajo tamaño de muestra, ya que otros subgrupos con menor número de pacientes aún (p.ej. subtipo plasmacítico) si objetivó respuesta en la variable principal. Lo que sí parece claro, es que pese a existir cierto grado de actividad antitumoral (Tasa de respuesta tumoral 22,2% vs 0% siltuximab y placebo respectivamente) sintomatológica (respuesta sintomática duradera 33,3% vs 12,5% siltuximab y placebo respectivamente) y de aumento de la hemoglobina (incremento de al menos 15 g/L 42,9% vs 0% siltuximab y placebo respectivamente) la actividad de siltuximab es sensiblemente menor que en el resto en los otros dos subtipos histológicos, plasmacítico y mixto. Pese a ello y reconociendo este hecho, no es razonable restringir su uso en esta población, ya que sí que existe beneficio asociado a su uso. Beneficio también sugerido en el estudio de búsqueda de dosis C0328T03 (tasa de respuesta tumoral 31,3%).

Otra de las principales incertidumbres es la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con siltuximab. Si bien, el tratamiento es en general aceptablemente bien tolerado, en parte debido a la mejora en la sintomatología asociada a la enfermedad y al aumento en la hemoglobina, se desconoce su tolerabilidad a más largo plazo y el impacto que en última instancia tendrá sobre la expectativa de vida de los pacientes. A este respecto, según consta en el EPAR (22), la compañía deberá presentar los datos del estudio C0328MCD2002 junto con datos actualizados de supervivencia para el estudio pivotal el 31 de agosto de 2017. Igualmente, se deben remitir actualizaciones periódicas de informes de seguridad. Por último pero no menos importante, la compañía llevará a cabo un registro de pacientes con enfermedad de Castleman que sean candidatos a recibir siltuximab o estén recibiendo tratamiento con el mismo. Este registro incluirá hasta 100 pacientes o 5 años, lo primero en lograrse.

En relación a la dosis utilizada y finalmente autorizada (11 mg/kg) no existe una clara correlación entre los niveles de interleukina 6 (IL6), proteína C reactiva (PCR) y la elección de la dosis según su mecanismo de acción. En otras palabras, los datos disponibles no parecen señalar que los niveles de PCR o de IL6 puedan ser utilizados como biomarcadores a la hora de analizar o explorar un mayor beneficio en los pacientes. Se desconoce por tanto si dosis mayores de siltuximab lograrían un mayor beneficio, ya que la elección de la dosis de 11 mg/kg se basó en la supresión de los niveles de proteína C reactiva (PCR) por debajo del umbral de 1 mg.

Con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles, estas son limitadas y el beneficio no parece estar sólidamente demostrado. Tan solo la escisión quirúrgica parece ser curativa en aquellos pacientes con afectación unicéntrica, si bien el carácter diseminado de la variante multicéntrica suele imposibilitar esta opción.

Desde un punto de vista farmacológico, hasta la fecha se han venido utilizando diferentes tratamientos avalados por pequeñas series de casos tratados con distintos regímenes (solos o en combinación) de corticoides, quimioterápicos, inmunomoduladores en general y, más recientemente, anticuerpos monoclonales (6, 12-19).

El uso de corticoesteroides puede ser útil a corto plazo en el alivio de los síntomas, aunque no parecen efectivos en el control de la enfermedad a más largo plazo. La evidencia de su uso, pese a ser el tratamiento de primera elección en la práctica clínica, parece estar basada, en aproximadamente unos 21 casos de ECM cuyo tratamiento consistió en el uso de corticoesteroides únicamente (25-28).

En relación a la quimioterapia, la literatura existente es relativamente escasa y poco concluyente. Etopósido o vinblastina en monoterapia pueden mejorar la sintomatología sistémica, aunque la mayor parte de la poca evidencia disponible proviene de casos asociados a VIH o HVH-8 (29). Otros estudios han analizado de

manera retrospectiva series de casos de pacientes con ECM VIH negativa, siendo los regímenes de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) y ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) los más frecuentemente descritos en la literatura (30). En cualquier caso, las respuestas a la quimioterapia suelen ser de corta duración y limitadas al uso de la misma, el cual no es prolongado debido a su toxicidad.

El uso de rituximab en la ECM supuso un punto de inflexión en el tratamiento de esta patología, si bien su uso parece circunscribirse mayoritariamente a la variante asociada al herpesvirus del sarcoma de Kaposi en pacientes con VIH (31,32) o HVH-8 positivo (33). La experiencia publicada de rituximab en ECM no asociada a VIH o HVH-8 se limita a casos aislados, sin que exista un cuerpo de evidencia suficiente que lo soporte (34-35). Por tanto, y a pesar de ser una opción atractiva, la escasez de datos en esta población imposibilita alcanzar conclusiones claras sobre su eficacia en pacientes candidatos a ser tratados con siltuximab.

Otro de los tratamientos que ha sido utilizado en la ECM es el tocilizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas. En Europa la indicación aprobada por la Comisión Europea se limita al tratamiento de la artritis reumatoide, si bien en Japón también está autorizado para el tratamiento de la sintomatología asociada a la ECM (20). La autorización en ECM se basó en el estudio de Nishimoto et al. (19). Fue un estudio multicéntrico, prospectivo en el que 28 pacientes fueron tratados con 8 mg/kg de tocilizumab cada dos semanas durante 16 semanas. La variable principal del estudio consistió en la determinación de PCR, hemoglobina, albúmina y sintomatología asociada a la enfermedad. Todos los pacientes presentaron ECM con histología plasmácica. 2 de los pacientes fueron positivos para HHV-8. Los niveles de PCR fueron normalizados en el 71,4% de los pacientes. La mayoría de los pacientes que presentaban anemia a nivel basal incrementaron su hemoglobina hasta 12 g/L. La fatiga medida mediante una escala visual analógica fue también estadísticamente mejorada. Otros parámetros como la hepatosplenomegalia o trastornos cutáneos fueron mejorados en el 36,4% de los pacientes. El 73,3% de los pacientes que al inicio del estudio requerían el uso de esteroides discontinuaron su uso o redujeron la dosis. En cuanto a tasa de respuesta tumoral, esta fue medida como el cambio en la longitud del eje corto de los ganglios con inflamación. Sobre una media a la basal de 13,5 mm, tras 1 año de tratamiento se redujo hasta una media de 8,6 mm. La comparación de estos resultados con los obtenidos por siltuximab, puede introducir importantes sesgos en las conclusiones de este ejercicio, debido especialmente a las diferencias en el diseño de ambos estudios. En el caso de siltuximab, el estudio fue doble ciego, aleatorizado y controlado con un grupo placebo, mientras que en el estudio del tocilizumab, se trata de un solo brazo y con una evaluación de la respuesta efectuada por los propios investigadores. Pese a ello y la diferencia en tamaño de muestra, si se centra la atención en aquellas variables menos propensas a sesgos de interpretación, como serían los valores de laboratorio, encontramos que ambos fármacos disminuyen la anemia asociada a la enfermedad, aumentan la concentración de albúmina sérica y normalizan los niveles de PCR. En cuanto a los síntomas asociados a la ECM, el estudio de Nishimoto no ofrece datos a este respecto. Siltuximab logró una respuesta duradera (> 18 semanas) de la sintomatología en el 57% de los pacientes. Por último, la tasa de respuesta antitumoral, aún medida de diferente manera, mostró un 30% de reducción en el caso de tocilizumab frente a una tasa de respuesta del 38% para siltuximab (reducción de al menos un 50% en la suma del producto de los diámetros de las lesiones índice).

A la vista de las diferencias de los estudios y de los distintos diseños empleados, parece imposible asumir conclusiones respecto a

la comparabilidad de ambos tratamientos, si bien, la mejor metodología utilizada en el estudio del siltuximab permite recomendar su uso en la población con ECM no asociada a VIH y HVH-8.

Por último, deberán determinarse criterios de interrupción del tratamiento en caso de que no se produzca respuesta o haya progresión tumoral y/o sintomática tras una respuesta inicial.

## CONCLUSIÓN

Siltuximab ha mostrado ser eficaz en términos de respuesta tumoral y mejoría sintomática en pacientes adultos con ECM no asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el herpesvirus humano-8 (HVH-8).

Los resultados en pacientes con ECM del subtipo hialino-vascular sugieren que tanto la tasa de respuesta como su duración podría ser sensiblemente menor, si bien no hay, de momento, razones de peso para restringir su utilización en función del tipo histológico.

No es posible establecer comparaciones con otros tratamientos utilizados en la práctica clínica en ECM (rituximab, tocilizumab) si bien la calidad de los datos es mayor en el caso de siltuximab, por lo que podría considerarse tratamiento de elección.

Deberán determinarse, según juicio clínico, criterios de retirada en ausencia de respuesta tras el inicio del tratamiento o tras progresión de la enfermedad (tumoral y/o sintomática).

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Tras la decisión de financiación y precio, no se han identificado aspectos que puedan modificar el posicionamiento de siltuximab.*

## REFERENCIAS

1. Castleman B, Towne VW. Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C. Cabot. *New Engl J Med.* 1954; 251(10):396-400.
2. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer.* 1999; 85(3):706-717.
3. Van Rhee F, Stone K, Szmania S, Barlogie B, Singh Z. Castleman disease in the 21st century: an update on diagnosis, assessment, and therapy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010; 8(7):486-498.
4. Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
5. Fajgenbaum DC, van Rhee F, Nabel CS. HHV-8-negative, idiopathic multicentric Castleman disease: novel insights into biology, pathogenesis, and therapy. *Blood.* 2014 May 8; 123(19):2924-33.
6. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgibin/index.php>. Acceso Octubre 2014.
7. Casper C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *Br J Haematol.* 2005; 129(1):3-17.
8. Dispenzieri A. Castleman disease. *Cancer Treat Res.* 2008; 142:293-330.

9. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(4):236–246.
10. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Am J Hematol* 2012; 87(11):997-1002.
11. Waterston A, Bower M. Fifty years of multicentric Castleman's disease. *Acta Oncol* 2004;43(8):698-704
12. Pavlidis NA, Skopouli FN, Bai MC, Bourantas CL. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy (Castleman's disease). *Med Pediatr Oncol*. 1990; 18(4):333-335.
13. Bollen J, Polstra A, Van Der Kuyl A, Weel J, Noorduyt L, et al. Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma in a cyclosporin treated, HIV-1 negative patient: case report. *BMC Blood Disord*. 2003; 3(1):1-5.
14. Iyonaga K, Ichikado K, Muranaka H, Fujii K, Yamaguchi T et al. Multicentric Castleman's disease manifesting in the lung: clinical, radiographic, and pathologic findings and successful treatment with corticosteroid and cyclophosphamide. *Intern Med*. 2003; 42(2):182-186.
15. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman's disease and the role of radiotherapy. *Cancer*. 2001; 92(3):670-676.
16. Munoz J, Naing A, Ming Qi, Kurzrock R. Cutaneous Castleman disease. *British Journal of Haematology*.2012; 157,652.
17. Fajgenbaum D, Rosenbach M, van Rhee F, Nasir A, Reutter J. Eruptive cherry hemangiomas associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(2):204-208.
18. Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, Kasagi K, Ogino T. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol*. 2006; 76(2):119-123.
19. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood*. 2005b; 106(8):2627-2632.
20. Informe de la Agencia Japonesa de Medicamentos para tocilizumab. Disponible en: [http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/drugs/actemra\\_apr2008\\_e.pdf](http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/drugs/actemra_apr2008_e.pdf) (acceso octubre 2014).
21. Ficha técnica de Sylvant. Disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR - Product\\_Information/human/003708/WC500169010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product_Information/human/003708/WC500169010.pdf) (acceso octubre 2014).
22. Informe público de evaluación. Disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public\\_assessment\\_report/human/003708/WC500169012.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public_assessment_report/human/003708/WC500169012.pdf) (acceso octubre 2014).
23. Kurzrock R, Voorhees PM, Casper C, et al. 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* 2013; 19: 3659–70.
24. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, Rossi JF, Ke XY, Fosså A et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Aug; 15(9):966-74.
25. Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128(8):657-662.
26. Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, et al. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol*. 1985;3(9):1202-1216
27. Summerfield GP, Taylor W, Bellingham AJ, et al. Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Clin Pathol*. 1983; 36(9):1005-1011.
28. Park JB, Hwang JH, Kim H, et al. Castleman disease presenting with jaundice: a case with the multicentric hyaline vascular variant. *Korean J Intern Med*. 2007;22(2):113-117
29. Oksenhendler E, Duarte M, Soulier J, Cacoub P, Welker Y, Cadranet J et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a clinical and pathological study of 20 patients. *AIDS*. 1996 Jan; 10(1):61-7.
30. Zhu SH, Yu YH, Zhang Y, Sun JJ, Han DL, Li J. Clinical features and outcome of patients with HIV-negative multicentric Castleman's disease treated with combination chemotherapy: a report on 10 patients. *Med Oncol*. 2013 Mar; 30(1):492.
31. Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K, et al. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2481–86.
32. Hoffmann C, Schmid H, Müller M, Teutsch C, van Lunzen J, Esser S, et al. Improved outcome with rituximab in patients with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011 Sep 29; 118(13):3499-503.
33. Marietta M, Pozzi S, Luppi M, et al. Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report. *Eur J Haematol* 2003; 70: 181–82
34. Ocio EM, Sanchez-Guijo FM, Diez-Campelo M, et al. Efficacy of rituximab in an aggressive form of multicentric Castleman disease associated with immune phenomena. *Am J Hematol* 2005; 78: 302–05.
35. Ide M, Kawachi Y, Izumi Y, et al. Long-term remission in HIV-negative patients with multicentric Castleman's disease using rituximab. *Eur J Haematol*. 2006; 76(2):119-123.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de  
Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.