

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin

IPT, 53/2018. V1

Fecha de publicación: 5 de noviembre de 2018[†]

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia procedente de células B germinales o posgerminales, que supone aproximadamente el 10% de todos los linfomas y el 0,6% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo desarrollado cada año (1). En Europa, se diagnosticaron 2,30 nuevos Linfomas de Hodgkin clásicos por 100.000 habitantes entre los años 2000 y 2002 (2).

El LH tiene una curva de incidencia bimodal en los países desarrollados con un pico de incidencia entre los 15 a 35 años y un segundo pico en mayores de 55 años. La media de edad al diagnóstico es de 38 años, y al menos el 40% de los pacientes son menores de 35 años en el momento del diagnóstico.

El LH se caracteriza histológicamente por la presencia de células malignas de Hodgkin y de Reed Sternberg (RS), rodeadas por células inflamatorias no tumorales. El LH se divide en dos subtipos histológicos fundamentales: el LH clásico (LHc) y el LH de predominio linfocítico (PL), el segundo supone en torno a un 5% de los LH, con un curso generalmente indolente.

En los últimos años, los avances en el uso de radioterapia y poliquimioterapia han incrementado la tasa de curaciones en pacientes con LH. En la actualidad, aproximadamente el 80% de los pacientes menores de 60 años con LH de nuevo diagnóstico pueden alcanzar remisión completa (RC) duradera (3,4).

Sin embargo, un porcentaje importante de pacientes con LH no alcanzan estas respuestas. El tratamiento estándar de los pacientes con LH refractarios o en recaída es la quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) con lo que se alcanza una tasa de RC del 50% (5,6). En los pacientes que presentan LH refractario o en recaída tras el TAPH, el pronóstico es muy desfavorable con una supervivencia mediana de 27 meses (7). En la actualidad, las alternativas terapéuticas para este tipo de pacientes son muy limitadas, entre ellas se encuentra el alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) o la administración de quimioterapia paliativa con gemcitabina o bendamustina en monoterapia (8,9). Recientemente, se añadió como alternativa terapéutica en este tipo de pacientes el uso de brentuximab-vedotina (BV), sin embargo, los pacientes que fracasan a esta última línea de tratamiento carecen de un tratamiento estándar representando una necesidad médica no resuelta.

La expresión de PD-L1 y PD-L2 es un hallazgo frecuente en las células RS del LHc, estando relacionado el aumento de esta expresión con alteraciones genéticas en el gen 9p24.1 (10).

Este hallazgo hace que sean una diana terapéutica para un nuevo grupo de medicamentos, los inhibidores de “checkpoint” (PD-1, PD-L1 y PD-L2).

NIVOLUMAB (OPDIVO®)

Nivolumab está indicado en monoterapia en el tratamiento del LHc refractario o en recaída tras TAPH y tratamiento con brentuximab vedotina en adultos (11).

Nivolumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión. La dosis recomendada de nivolumab es 240 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas (12).

El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no tolere el tratamiento. No se recomienda la escalada de la dosis ni su reducción. Puede que sea necesario el retraso o la suspensión de la dosificación de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual especialmente en reacciones adversas inmunorrelacionadas.

Farmacología

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PDL1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T (12).

El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos podrían ser expresados por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. Nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales, por medio del bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Se ha planteado la hipótesis de que en el caso del linfoma de Hodgkin la acción de nivolumab no sea mediada por linfocitos T citotóxicos ya que la presencia de linfocitos CD8 es escasa en el microambiente tumoral y las células de Reed Sternberg, al perder la expresión de HLA-1 no son reconocidas por los linfocitos T CD8. Se postula que la acción de los linfocitos T CD4, la reversión de la anergia en células NK, la supresión de linfocitos T reguladores, y los cambios metabólicos en el microambiente, pueden tener un papel relevante que explique el mecanismo de acción (13).

Eficacia (14, 15)

Los datos clínicos de eficacia de nivolumab en LHc refractario o en recaída tras el uso de TAPH y brentuximab-vedotina en adultos provienen de un ensayo clínico fase 1 (CA209039) y un fase 2 (CA209205).

La dosis utilizada en ambos ensayos fue similar a la utilizada en otras indicaciones ya autorizadas para nivolumab (3 mg/kg cada 2 semanas).

Estudio CA209039

El estudio CA209039 fue un ensayo fase 1b, abierto, de escalada de dosis, con distintas cohortes de un solo brazo en el que se evaluó la utilización de nivolumab en monoterapia y/o su combinación con ipilimumab o lirilumab en pacientes refractarios o en recaída a tratamiento previo en diferentes patologías hematológicas malignas.

En el diseño del estudio se incluyeron cohortes de expansión para algunas de las patologías, entre las que estaba el LHc. En este brazo, se incluyeron pacientes adultos con LHc refractario o en recaída (n=23), con un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0-1, que fueron tratados con nivolumab en monoterapia 3 mg/kg en las semanas 1 y 4 continuando con 3 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión, remisión completa o un máximo de 2 años. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran recibido un aloTPH previo y aquellos con enfermedad autoinmune.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de marzo de 2017.

El objetivo principal del estudio fue establecer el perfil de seguridad y tolerabilidad de los pacientes tras un periodo de seguimiento mínimo de 18 meses. Como objetivo secundario se evaluaron variables de eficacia, tales como la tasa de respuesta objetiva (TRO), % remisiones completas (RC), % respuestas parciales (RP), duración de la respuesta (dR), tiempo hasta la respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG).

En este brazo de expansión, la mediana de edad fue de 35 años (20-54), 12 fueron hombres (52%) siendo el estado funcional ECOG 0-1 en todos los casos. De los 23 pacientes, 15 recibieron nivolumab en monoterapia siendo refractarios o presentando recaída al TAPH y posterior tratamiento con BV (población similar a la cohorte B del estudio fase 2 CA209205). La mediana de tratamientos previos en este último subgrupo de pacientes fue de 5 (2-15) excluyendo la terapia de acondicionamiento previo al TAPH.

La evaluación radiológica de la progresión del tumor se realizó tanto por un comité independiente como por el investigador al comienzo del estudio, en las semanas 4, 8, 16, 24 y cada 16 semanas en adelante.

La TRO, evaluada por un comité independiente en los pacientes tratados con TAPH y BV (n=15) fue del 60% (9/15), presentando los 9 pacientes una RP y ninguno RC. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 0,8 meses (0,7-4,1) y la dR de 12 meses (IC 95% 1,8-NE). No se dispone de datos de SLP ni SG completos.

Los pacientes incluidos en el ensayo no se estratificaron por expresión de PD-L1. No obstante, se disponía de biopsias realizadas antes de la realización del ensayo de 10 de los 23 pacientes. De estos, 9 expresaron PD-L1 en $\geq 1\%$ obteniendo una TRO de 89%, según evaluación por el investigador: 1 RC, 7 RP y 1 enfermedad estable. Un paciente presentó una expresión PD-L1 $< 1\%$ consiguiendo una RP.

Durante el seguimiento, el 52% de los pacientes recibieron tras nivolumab una siguiente línea de tratamiento incluyendo radioterapia, inmunoterapia, quimioterapia, corticoterapia, TAPH (1/12) y aloTHP (5/12).

Estudio CA209205

El estudio CA209205 es un ensayo fase 2, abierto, multicéntrico, no comparativo, de un brazo y 3 cohortes independientes en el que se evaluó la eficacia de nivolumab en monoterapia en pacientes con: LHC en los que fracasó el TAPH no habiendo sido tratados con BV (Cohorte A n=63), en otros pacientes en los que fracasó tanto el tratamiento con TAPH como la administración de BV después del TAPH (Cohorte B n=80), así como en los que fracasó el tratamiento con TAPH y BV administrado éste antes y/o después del TAPH (Cohorte C n=100, de los cuales 33 pacientes (14%) recibieron BV antes de TAPH).

Teniendo en cuenta los datos disponibles del ensayo CA209205 hasta el momento y la indicación aprobada por la EMA del uso de nivolumab en monoterapia tras fracaso a TAPH y BV, de ahora en adelante se hará referencia solamente a la Cohorte B.

Se incluyeron pacientes adultos, con un ECOG 0-1 que en caso de haber sufrido toxicidad de tipo pulmonar en anteriores líneas de tratamiento obtuvieran un resultado $> 60\%$ en una prueba de capacidad de difusión pulmonar (DLCO). Se excluyeron aquellos pacientes diagnosticados de LH de predominio linfocítico nodular, linfoma del sistema nervioso central, neumonitis intersticial activa, enfermedad autoinmune, neoplasia activa en los tres años previos (excepto neoplasias locales que aparentemente se habían curado), TAPH en los 90 días previos al inicio del tratamiento con nivolumab, trasplante alogénico (aloTPH) previo, tratados con dosis de carmustina ≥ 600 mg/m² como terapia de acondicionamiento al TAPH, y aquellos en tratamiento con corticoides sistémicos en dosis mayores equivalentes a 10 mg de prednisona u otros

inmunosupresores 14 días antes de la administración de nivolumab. También se excluyeron los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con fármacos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anticuerpos anti-CTLA-4.

Todos los pacientes, independientemente de la cohorte de tratamiento, recibieron nivolumab i.v. 3 mg/kg cada 2 semanas en una perfusión de 60 minutos hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable o fin del ensayo (al menos 5 años de seguimiento), si bien, recientemente se han modificado las recomendaciones posológicas para nivolumab, siendo la dosis recomendada en LHC de 240 mg i.v. cada 2 semanas en perfusión una perfusión de 30 minutos. Se permitió espaciamiento entre las dosis en caso de toxicidad relacionada con la administración del medicamento y la continuación de tratamiento con nivolumab tras confirmarse progresión de la enfermedad según criterio del investigador. No se permitieron reducciones de dosis.

La variable principal del estudio fue la TRO evaluada por un comité radiológico independiente (CRI) atendiendo a los criterios definidos por el *International Working Group 2007 (IWG 2007)* (16). La determinación de la TRO era por TAC o por RMN y se realizó al inicio del ensayo y en las semanas 9, 17, 25, 37 y 49 durante el primer año, luego cada 16 semanas durante el 2º año hasta progresión de la enfermedad. Como variables secundarias se incluyeron la duración de la respuesta objetiva, la tasa de RP y RC y las duraciones de la RP y RC evaluadas también por el CRI. Se incluyeron como variables exploratorias la SLP y la SG. Otras variables adicionales evaluadas fueron la resolución de síntomas B y la calidad de vida relacionada con la salud, medida a través del cuestionario QLQ-C30 de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* y EQ 5D VAS.

Los pacientes de la Cohorte B (n=80) presentaron como características una mediana de edad de 37 años (18-72), 96,3% fueron menores de 65 años, 64% hombres, en su mayoría con estadios III-IV de la enfermedad (85%) y altamente pretratados con una mediana de líneas de tratamiento previas al ensayo de 4 (3-15). El estado funcional ECOG 0 y 1 fue de 52,5% y 47,5% respectivamente. El 22,5% de los pacientes presentaban síntomas B al inicio del estudio. La mediana de tiempo desde la última administración de BV y la primera dosis de nivolumab fue de 0,7 años y desde el TAPH de 3,4 años. La mediana de dosis administradas de nivolumab fue de 17 (rango intercuartílico: 13-20). El 45% de los pacientes había recibido uno, el 27,5% dos, el 11,3% tres y el 15% cuatro ó más tratamientos tras BV. Un tercio de los pacientes recibió al menos una línea de tratamiento entre el TAPH y BV.

En el momento del análisis inicial (octubre 2015), de los 80 pacientes incluidos, 51 (64%) seguían recibiendo tratamiento y 29 habían abandonado el tratamiento, la mayoría por progresión de la enfermedad (n=13) y 4 de ellos por toxicidad.

En el análisis inicial (octubre 2015), la TRO fue del 66,3% (IC95%: 54,8-76,4). El 8,8% presentaron RC (IC95%: 3,6-17,2) y el 57,5% RP (IC95%: 45,9-68,5). Con una mediana de seguimiento de 8,9 meses, la mediana de tiempo hasta alcanzar una respuesta objetiva fue de 2,1 meses (1,6-5,7) habiéndose obtenido esta respuesta en un 58% de los 53 respondedores en la semana 9 y antes de los 6 meses de tratamiento en el 42% restante. La mediana de tiempo hasta alcanzar RC y RP fue de 4,4 meses (3,3-6,9) y 2,1 meses (1,6-5,7) respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 7,8 meses (IC95%: 6,6-ND), 4,6 meses (IC95%: ND) y 7,8 (IC95%: 6,6-ND) para TRO, RC y RP respectivamente. La mediana de SLP fue de 10 meses (IC95%: 8,4 - ND) no habiéndose alcanzado la mediana de SG. El porcentaje de supervivientes a los 6 meses fue del 98,7% (IC95%: 91-99,8).

Un análisis posterior (fecha de corte: diciembre 2016) con datos resultantes de un tiempo de observación con mediana de 22,7 meses (1,9 – 27,2) confirmó los resultados previos en cuanto a TRO, RC y RP. La mediana de duración de la respuesta en todos los respondedores y SLP se alargaron hasta 15,9 meses (IC 95% 7,8–20,3) y 14,7 meses (IC 95% 10,5-19,6) respectivamente. La mediana de SG no se alcanzó, siendo el porcentaje de supervivientes a los 12 meses de 95% (IC 95% 87-98) y a los 18 meses del 91% (IC 95% 82-96) (12, 16). Los resultados de eficacia actualizados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia actualizados en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios de mayor duración de seguimiento del ensayo CA209205 (12)

Número (n)/ seguimiento mínimo (meses)	CA209205 Cohorte B ^a (n = 80/20,5)
Respuesta Objetiva, n (%); (95% IC)	54 (68%); (56, 78)
Remisión completa (RC), n (%); (95% IC)	10 (13%); (6, 22)
Remisión parcial (RP), n (%); (95% IC)	44 (55%); (44, 66)
Enfermedad estable, n (%)	17 (21)
Duración de la respuesta en todos los respondedores (meses)^c	
Mediana (95% IC)	15,9 (7,8, 20,3)
Rango	0,0 ⁺ -21,0 ⁺
Duración de la respuesta en RC (meses)	
Mediana (95% IC)	20,3 (3,8, NE)
Rango	1,6 ⁺ -21,0 ⁺
Duración de la repuesta en RP (meses)	
Mediana (95% IC)	10,6 (6,8, 18,0)
Rango	0,0 ⁺ -20,7 ⁺
Mediana del tiempo hasta respuesta	
Meses (rango)	2,2 (1,6-9,1)
Mediana de duración del seguimiento	
Meses (rango)	22,7 (1,9-27,2)
Supervivencia libre de progresión	
Tasa (95% IC) a 12 meses	51 (38, 62)
Tasa (95% IC) a 18 meses	47 (35, 59)
Supervivencia global	
Mediana	No alcanzada
Tasa (95% IC) a 12 meses	95 (87, 98)
Tasa (95% IC) a 18 meses	91 (82, 96)

^a "+" representa una observación censurada.

^b El seguimiento estaba en marcha en el momento de la presentación de los datos.

^c Determinada para los sujetos con RC o RP.

NE = no-estimado.

De los pacientes que progresaron, 9 continuaron en tratamiento con nivolumab a decisión del investigador. De éstos, la mejor respuesta descrita antes de diagnosticarse la progresión fue RP (6/9), enfermedad estable (2/9) y progresión de la enfermedad (1/9). El número de dosis recibidas tras la progresión osciló entre 1 y 14.

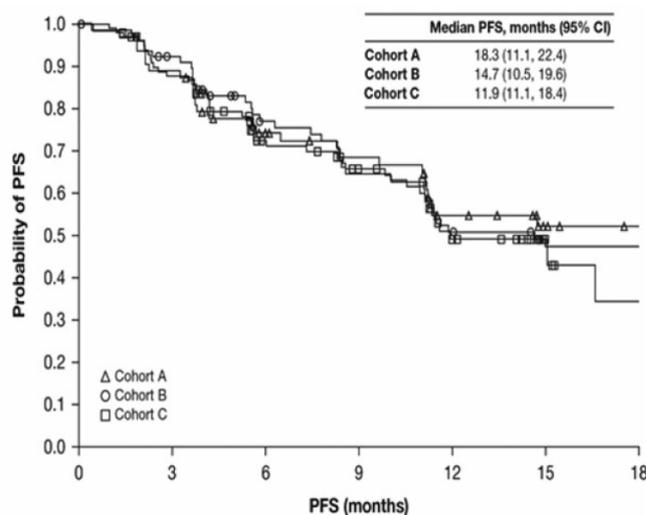
En cuanto a la expresión de PD-L1, 63/80 pacientes fueron evaluables, de los que el 90,5% expresaron PD-L1 en un porcentaje $\geq 1\%$. En base a análisis post hoc, no se observó una relación entre la expresión de PD-L1 y respuesta al tratamiento atendiendo al punto de corte del 1%.

De los 18 pacientes con síntomas B al inicio del tratamiento, un 88,7% experimentó resolución de la sintomatología con una mediana de tiempo hasta la resolución de 1,9 meses (1,8-5,6).

En cuanto a calidad de vida relacionada con la salud, la media obtenida de la escala visual EQ-5D (puntuación 0-100) aumentó con el tiempo de un nivel basal de 62 \pm 30 (n=76) a 80 \pm 18 en la semana 33 (n=44). Los resultados procedentes del cuestionario EORTC QLQ-C30 se mantuvieron estables en el tiempo.

En un análisis *post hoc* se observó que de los 80 pacientes de la cohorte B, 37 no habían respondido al tratamiento previo con BV. La TRO alcanzada con nivolumab en este grupo de pacientes fue del 59,5% (22/37), con una duración de la respuesta de 13,14 meses (13,14, NA) y SLP de 11,9 meses (11,1, 18,4) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de SLP en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractarios de mayor duración de seguimiento del ensayo CA209205 (16)



Patients at risk	PFS (months)						
	0	3	6	9	12	15	18
Cohort A	63	56	41	36	26	18	14
Cohort B	80	70	50	42	33	27	27
Cohort C	100	85	56	44	25	8	4

Seguridad (12, 14)

Nivolumab se asocia generalmente a reacciones adversas inmunorrelacionadas. La mayoría de éstas, incluyendo reacciones graves, se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (con corticoides o inmunosupresión) o de la suspensión de nivolumab.

El perfil de seguridad se evaluó teniendo en cuenta los datos agrupados de todos los pacientes con LHc que recibieron al menos una dosis de nivolumab en los ensayos CA209205 (Cohorte A+B+C n=243) y CA209039 (n=23). El número mediano de dosis recibidas fue de 16 (1- 53).

Se observaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 77,1% de los pacientes, 19,5% de ellas grado 3 y 4. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron fatiga (19,9%), diarrea (13,5%), reacciones relacionadas con la infusión (12,8%), rash (12%) y náuseas (10,2%). Las reacciones grado 3 y 4 más frecuentes (>1%) fueron neutropenia (2,3%) y aumento de las enzimas lipasa (3,8%), ALT (2,3%), AST (1,5%) y amilasa (1,5%). Las reacciones adversas graves más frecuentes (>1%) fueron reacciones relacionadas con la infusión (1,9%) y neumonitis (1,1%).

En cuanto a reacciones adversas inmunorrelacionadas se observó un perfil similar al obtenido en otras indicaciones. Cabe destacar la aparición de endocrinopatías (16,2%), diarreas (13,5%), rash (12%), neumonitis (3,4%), hepatitis (0,8%), colitis (0,4%) y nefritis (0,4%). Se produjeron 18 muertes, de las cuales 9 fueron por progresión de la enfermedad y 1 por toxicidad del tratamiento (neumonía atípica).

En 49 pacientes evaluados que habían tenido un TPH alógeno después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHc (CA209039 y CA209205), se notificó EICH aguda Grado 3 ó 4 en 13/49 pacientes (26,55%). Se notificó EICH hiperaguda, definida

como EICH aguda ocurrida dentro de los 14 días después de la perfusión de los progenitores hematopoyéticos, en tres pacientes (6%). Se notificó síndrome febril que requirió esteroides, sin causa infecciosa identificada, en seis pacientes (12%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, de los que tres pacientes respondieron a los esteroides. Un paciente tuvo enfermedad veno-oclusiva hepática, que murió de EICH y fallo multiorgánico. Nueve de 49 pacientes (18,4%) murieron por complicaciones del TPH alógeno tras nivolumab. Los 49 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 5,6 meses después del TPH alógeno (rango: 0-19 meses) (12).

DISCUSIÓN

La poliquimioterapia de primera línea asociada o no a radioterapia en el LH conduce a una alta tasa de remisiones completas (80-90%). Sin embargo, un porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada (20-30%) son refractarios o recaen tras esta primera línea (17). Concretamente, el 5-10% de los pacientes con LH son refractarios a la primera línea, y del 3 al 10% recaerán tras alcanzar la primera RC. Los pacientes con enfermedad primariamente refractaria son aquellos que no alcanzan ningún tipo de respuesta o incluso progresan durante el tratamiento de inducción o en los 90 días tras completar el tratamiento. Este subgrupo de pacientes tiene, por lo general, un pronóstico muy pobre ya que la quimioterapia de segunda línea alcanza una baja tasa de respuesta, con una supervivencia libre de evento (SLE) del 5- 10% (18). En estos pacientes, el tratamiento de rescate considerado estándar se basa en poliquimioterapia seguida de TAPH, tras lo que se alcanzan hasta un 50% de respuestas (5, 19, 20). Así, la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH se considera el tratamiento de elección: a los cinco años se alcanzan una SLE y SG de 17 y 26% en los pacientes sometidos a quimioterapia únicamente frente a 31 y 43% en aquellos que reciben además TAPH (16-18). Sin embargo, un alto porcentaje de éstos pacientes va a presentar recaída postrasplante, con un pronóstico malo y una supervivencia habitualmente inferior a dos años. En éstos casos, las alternativas más empleadas en la actualidad son el uso de gemcitabina en combinación (TRO 75%, RC 19%), de bendamustina en monoterapia (TRO 53%, RC 33%) y más recientemente la utilización de BV (TRO 75%, RC 34%). Aunque BV parece superar a gemcitabina en combinación en RC y a bendamustina en monoterapia en TRO, hasta la fecha, no se han realizado estudios aleatorizados comparando las distintas alternativas, lo que añadido a la heterogeneidad de las poblaciones evaluadas en cada ensayo hacen que no exista un esquema considerado estándar (8, 9). Además, el trasplante alógeno sigue siendo una opción curativa, aunque en la mayoría de los estudios, la tasa de recaída postrasplante se sitúa en el 50% (21-24).

Nivolumab ha sido aprobado como línea de tratamiento posterior al tratamiento con TAPH y BV en LHc en recaída/refractario. En esta misma línea son muy pocas las alternativas terapéuticas disponibles. El retratamiento con BV en aquellos pacientes que obtuvieron respuestas completas o parciales con este fármaco fue evaluado en el estudio SGN35-006 (n=21), en el que se incluyeron pacientes con un estado funcional ECOG de 0-1 (93%) y una mediana de edad de 30 años (16-65) (25, 26). Los resultados muestran una TRO del 60% (30% RC y 30% RP) con una mediana de duración de la respuesta objetiva y SLP de 9,2 meses y 9,9 meses respectivamente. Sin embargo, el escaso tamaño de la muestra incluida en el estudio no permite extraer conclusiones robustas. En cuanto al resto de alternativas, el valor de TRO se sitúa en torno al 30-40% con unas tasas de SLP al año que no superan el 40% (14). De hecho, guías internacionales como ESMO o NCCN recomiendan el uso de terapias paliativas con gemcitabina o bendamustina en monoterapia y/o radioterapia en el caso de pacientes con múltiples recaídas no candidatos a otras alternativas terapéuticas (8, 9).

La aprobación de nivolumab en LHc r/r como agente único después de TAPH está respaldada por los datos de eficacia y seguridad de un estudio fase 1b y un estudio de fase 2 en el que se incluyeron un total de 95 pacientes que habían recibido un TAPH y BV (población integrada del estudio CA209039 y Cohorte B del estudio CA209205)). Para esta población, y con mediana de seguimiento de 22,7 meses, la TRO fue del 68% (13% RC y 55% RP) y una mediana de duración de la respuesta en todos los respondedores de 15,9 meses. Se incluyeron además como variables exploratorias la SLP, SG, calidad de vida y la reducción de la sintomatología. La mediana de la SLP fue de 14,7 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis, siendo la tasa de SG del 95% a los 12 meses.

Recientemente se han modificado las recomendaciones posológicas para nivolumab, siendo la dosis recomendada de nivolumab en LHc es de 240 mg cada 2 semanas en perfusión intravenosa durante 30 minutos (12).

Los resultados relativos a sintomatología no pueden valorarse debido a la ausencia de una herramienta validada y los de calidad de vida deben contextualizarse en un ensayo de un solo brazo y abierto, y por tanto, interpretarse con cautela.

Asumiendo las limitaciones de la TRO como variable principal y la ausencia de datos robustos en variables relevantes para el paciente, desde el punto de vista de la eficacia, los resultados en esta población intensamente pretratada y con escasas alternativas terapéuticas pueden considerarse significativos.

La principal limitación de los estudios es la no inclusión de un brazo control. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que, en los ensayos, la población con edad superior a 65 años estuvo escasamente representada, excluyéndose además los pacientes con enfermedades de tipo autoinmune y con enfermedad pulmonar intersticial.

Si bien en el protocolo se introdujo la posibilidad de continuar con nivolumab tras cumplirse los criterios de progresión según criterio del investigador, no existen suficientes datos que avalen un supuesto beneficio de esta opción. Está por determinar si los pacientes con un buen estado general, progresión no rápida y beneficio clínico a pesar de la progresión, pueden beneficiarse a largo plazo de continuar el tratamiento con nivolumab.

En lo relativo a seguridad, la administración de nivolumab se asocia con un perfil similar al establecido para otras indicaciones. La mayoría de las reacciones adversas, incluyendo las reacciones graves, se suelen resolver después de suprimir o retrasar algunas dosis del fármaco, o tras iniciar un tratamiento médico adecuado (con corticoides a altas dosis u otros inmunosupresores). Aunque la mayoría de las reacciones adversas son leves y moderadas, puede ser necesaria la suspensión definitiva del tratamiento con nivolumab. Cabe destacar que en población con LHc se encontraron niveles de lipasa superiores a los observados en la población agregada con otras indicaciones (6,8% frente a 3,1%) siendo en ambos casos de grado 3-4 en aproximadamente la mitad de pacientes. Esto podría deberse a la diferente frecuencia de recogida de niveles de esta enzima en los ensayos en LHc respecto a los ensayos en otras indicaciones. Además, se observó un aumento en la frecuencia de neutropenia con respecto a otras indicaciones lo que puede estar asociado a una mayor pre-exposición a quimioterapia de altas dosis en esta población. Teniendo en cuenta que el TPH alógeno sigue siendo una opción curativa, es importante resaltar que en la población tratada con un aloTPH posterior al tratamiento con nivolumab se observó un incremento en las complicaciones relacionadas con la EICH y muerte relacionada con el trasplante. En esta población generalmente se han descrito tasas de complicaciones relacionadas con EICH aguda del 40% (27) siendo en el caso de nivolumab del 83% empleando datos de un primer análisis con 17 pacientes. Posteriormente, se añadieron datos procedentes de otros 23 pacientes con los que esta frecuencia se redujo hasta el 45% y con 49 pacientes evaluados que habían tenido un TPH

aloténico después de interrumpir nivolumab en monoterapia en los dos ensayos de LHC, se notificó EICH aguda Grado 3 ó 4 en 13/49 pacientes (26,55%) de los que 9/49 pacientes (18,4%) murieron por complicaciones del TPH aloténico tras nivolumab (12). En vista de estos datos, no se puede establecer una clara relación entre el tratamiento con nivolumab y las complicaciones relacionadas con un aloTPH posterior, sin embargo, tampoco se puede descartar. Se debería valorar individualmente el beneficio potencial de un aloTPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante, hasta que se disponga de nuevos datos. En un análisis publicado de 31 pacientes con LHC tratados con inhibidores de PD-1 (72% nivolumab y 28% pembrolizumab) tras un seguimiento medio de 12 meses se observó que la tasa de EICH aguda y la mortalidad relacionada con el TPH eran similares a lo descrito en estudios previos [incidencia acumulada de EICH agudo grado 2-4 y EICH crónico 45% y 33% respectivamente y 4 pacientes fallecidos por toxicidad relacionada] (28). A pesar de que el estudio incluye pocos pacientes y el seguimiento es corto, una tasa de SLP y SG al año del 74% y 90% respectivamente, en una población muy tratada con enfermedad avanzada, demuestra que el procedimiento es factible en este grupo de pacientes. Es conveniente no obstante extremar las medidas de seguridad por el riesgo de complicaciones inmunes precoces.

En resumen, los resultados ponen de manifiesto que nivolumab muestra eficacia en pacientes con LHC en los que fracasó el tratamiento con TAPH y posterior uso de BV. Si bien no se ha alcanzado la mediana de SG, existen datos a 18 meses para la cohorte B con unos porcentajes del 47% de SLP y del 91% de SG. Nivolumab en este contexto presenta un perfil de seguridad aceptable, lo que lleva a continuar la investigación de pautas en diferentes líneas de tratamiento en el LHC con este fármaco. En esta línea, el ensayo CA209205 continúa recogiendo datos de todas sus cohortes con la intención de definir mejor el papel de nivolumab en el LH. Además, el mismo estudio CA209205 cuenta con una cohorte D de la que en el futuro podrán extraerse resultados de nivolumab en dosis fija combinado con quimioterapia en primera línea de tratamiento del LHC.

CONCLUSIÓN

Nivolumab en monoterapia en el tratamiento del LHC refractario o en recaída a tratamiento con TAPH y BV ha demostrado su eficacia mediante su actividad antitumoral expresada en una tasa de respuesta objetiva del 68% y con una mediana de SLP de 14,7 meses (IC 95% 10,5-19,6), tras una mediana de duración del seguimiento de 22,7 meses para la cohorte B. No se dispone de datos comparativos de eficacia y seguridad ni de datos maduros de SG. No obstante, los resultados de eficacia obtenidos hasta el momento se consideran relevantes al tratarse de una población altamente pretratada, refractaria y con escasas alternativas de rescate.

Nivolumab no se ha evaluado en pacientes con predominio linfocítico nodular, linfoma del sistema nervioso central, enfermedad autoinmune activa, enfermedad pulmonar intersticial, DLCO \leq 60% tras toxicidad pulmonar previa, enfermedad autoinmune o capacidad funcional disminuida (PS ECOG \geq 2) ni en pacientes que no han recibido un TAPH. La evidencia en población mayor de 65 años es muy limitada.

Por otro lado, el perfil de seguridad, en general, es aceptable y los efectos indeseados son manejables desde el punto de vista clínico. Sin embargo, y a pesar de que no se puede establecer una clara relación entre el tratamiento con nivolumab y las complicaciones relacionadas con un aloTPH posterior, es conveniente extremar las medidas de seguridad en este subgrupo de pacientes dado el aumento en el riesgo de complicaciones asociadas.

Si bien será preciso disponer de resultados adicionales de eficacia y seguridad, así como duración de la respuesta a largo plazo, nivolumab supone una opción de tratamiento tras TAPH y BV.

Existe la posibilidad de que el tratamiento con nivolumab se pueda prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que el paciente ya no lo tolere. No obstante, con los datos actuales, se desconoce el beneficio de mantener el tratamiento más allá de la progresión radiológica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras revisar las condiciones de financiación y precio, no se considera necesario modificar las conclusiones. Nivolumab debe ser usado hasta progresión o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

En cuanto a la comparación con pembrolizumab, esta se puede consultar en el IPT de este fármaco en linfoma de Hodgkin, indicación para la que carece de financiación en España en el momento de publicar este IPT.

El IPT de pembrolizumab en linfoma de Hodgkin se puede consultar en el siguiente enlace:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pembrolizumab-Keytruda-linfoma-Hodgkin.pdf>

REFERENCIAS

1. Diefenbach CS, Leonard JP. Targeting CD30 in Hodgkin Lymphoma: Antibody-Drug Conjugates Make a Difference. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2012; 32: 162-166.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116(19): 3724-34.
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2012; 87(12): 1096-103.
4. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013: 394-9.
5. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12(10): 1065-72.
6. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. Ann Oncol 2005; 16(4): 625-33.
7. Arai S, Fanale M, DeVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. Leuk Lymphoma 2013; 54(11): 2531-3.
8. Richard T., et al. Hodgkin Lymphoma Clinical practice guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Version 3.2016.
9. Eichenauer D.A., Engert A., André M., et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii70-iii75, 2014.
10. Chen BJ1, Chapuy B, Ouyang J., et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. Clin Cancer Res. 2013 Jul 1;19(13):3462-73.

11. Opinión positiva del CHMP. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003985/WC500214219.pdf.
12. Ficha técnica Opdivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf. (Acceso junio 2018).
13. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. *Haematologica*. 2016;101(7):794-802.
14. European Public Assessment Report (EPAR) de Opdivo®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500219972.pdf.
15. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283-94.
16. Fanale M, Engert A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: full results after extended follow-up of the multicohort multicenter phase II checkmate 205 trial. *Haematologica* 2017; 35 Suppl 2: 135-6.
17. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 108-9.
18. Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E et al. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol* 1992; 10(2): 210-8.
19. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A et al. Dose intensification with autologous bonemarrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341(8852): 1051-4. 24.
20. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065-71.
21. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(11): 1279-87. 31.
22. Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21(11): 2316- 23. 32.
23. Ram R, Gooley TA, Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH et al. Histology and time to progression predict survival for lymphoma recurring after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17(10): 1537-45. 33.
24. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood* 2010; 115(18): 3671-7.
25. Ficha técnica de Adcetris® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf.
26. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 19;7:24.
27. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Chapter 13. Editors: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi.
28. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017 Jan 10. pii: blood-2016-09-738385.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi

Comunidad Autónoma de Andalucía

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación de Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.