

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de Linfoma de Hodgkin

IPT, 29/2018. V1

Fecha de publicación: 25 de julio de 2018[†]

Fecha de corrección de erratas: 25 de octubre de 2018
(ver al final)

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia procedente de células B germinales o post-germinales, que supone aproximadamente el 10% de todos los linfomas y el 0,6% de todos los cánceres diagnosticados cada año en el mundo desarrollado. En Europa, se diagnostican 2,4 nuevos linfomas de Hodgkin clásicos por 100.000 habitantes cada año (1).

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.

La valoración psicológica y la intervención apropiada de los pacientes es una parte esencial de los cuidados de los pacientes con cáncer (2). 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 nodular de predominio linfocítico, el segundo supone en torno a un 5% de los LH, con un curso generalmente indolente. El LH es curable en el 70-80% de los pacientes con terapia de primera línea, con tasas de supervivencia global a largo plazo de más del 70% a los 5 años en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia estándar, que incluyen adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD); bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona BEACOPP (3). Sin embargo, las recaídas ocurren en el 10-20% de los pacientes con características favorables y enfermedad en estadio temprano (estadio I-II) y en el 30-40% de los pacientes con enfermedad avanzada (4). Pese a los logros del tratamiento descrito, entre el 5% y 10% de los pacientes no alcanzan la remisión completa (refractarios primarios). El pronóstico de estos sujetos es, en general, desfavorable, y sus posibilidades de curación con la quimioterapia de rescate convencional están en torno al 20% (5).

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 (6,7).

El tratamiento estándar de los pacientes con LH en recaída o refractario es la quimioterapia de rescate seguida de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes sensibles a la quimioterapia tras primera línea de tratamiento, con lo que se alcanza una tasa de RC del 50% (8,9), sin embargo, no todos

los pacientes son candidatos a autotrasplante. Los pacientes que logran una RC antes del TAPH tienen mejores resultados de supervivencia. En los pacientes que presentan LHc r/r tras el TAPH, el pronóstico es muy desfavorable con una mediana de supervivencia de 27 meses (10). En la actualidad, entre las alternativas terapéuticas para los pacientes con LH en recaída o refractarios tras al menos dos líneas de tratamiento cuando el TAPH o la poliquimioterapia no constituyen una opción terapéutica y en los pacientes que progresan tras el TAPH, se encuentra, el anticuerpo inmunocombinado dirigido contra CD30, brentuximab-vedotina (BV). Sin embargo, hay pacientes que progresan tras BV, por lo que las inmunoterapias dirigidas al receptor de muerte celular programada-1 (PD-1), nivolumab y pembrolizumab, son otras opciones terapéuticas en estos casos. Nivolumab después de un TAPH y BV y pembrolizumab además en pacientes que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV. También otros esquemas de quimioterapia pueden ser opciones en algunos pacientes.

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

En aquellos pacientes que consigan una respuesta tras BV o inhibidores de PD-1 u otras terapias, como quimioterapia, se planteará la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (AloTPH) con fin curativo (12,13).

Hasta la fecha, el aloTPH sigue siendo el único enfoque potencialmente curativo para la enfermedad recidivante o recurrente (14), si bien se reserva para pacientes seleccionados que recaen después de TAPH.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfomas de Hodgkin clásico en recaída o refractario (LHc r/r) que no han respondido a TAPH y tratamiento con BV o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV (1,15).

Pembrolizumab se presenta en viales de 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y como concentrado de 25 mg/ml para solución para perfusión en viales de 4 ml.

La dosis recomendada de pembrolizumab en esta indicación es 200 mg administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

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 temporal de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento de acuerdo con la seguridad y tolerabilidad individual.

Farmacología (1,15)

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4), que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha visto que está involucrado en el control de la respuesta inmunitaria de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar en tumores u otras células en el microambiente tumoral.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 26 de junio de 2018.

Se ha planteado la hipótesis de que en el caso del linfoma de Hodgkin la acción de pembrolizumab no sea mediada por linfocitos T citotóxicos ya que la presencia de linfocitos T CD8 es escasa en el microambiente tumoral y la 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 (16).

Eficacia (1,15,17)

Los datos clínicos de eficacia de pembrolizumab en LHC r/r provienen de los ensayos KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087, dos ensayos clínicos multicéntricos y abiertos que incluyeron 241 pacientes.

Estudio KEYNOTE-013 (cohorte 3)

El estudio KEYNOTE-013 fue un ensayo clínico multicéntrico, fase 1b, abierto, con distintas cohortes de un solo brazo en el que se evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab en diferentes patologías hematológicas malignas. La Cohorte 3 (n=31) del estudio incluyó pacientes con LH de esclerosis nodular y LH de celularidad mixta en recaída o refractarios en los que había fracasado, no fueron elegibles o rechazaron el TAPH y habían recaído o no respondieron al tratamiento con BV, con un ECOG 0-1. Se administró pembrolizumab en monoterapia a una dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas hasta una toxicidad inaceptable o una progresión documentada de la enfermedad o hasta 2 años de tratamiento. La dosis de 10 mg/kg es muy superior a la aprobada para este medicamento.

Se excluyeron del estudio pacientes con neumonitis activa no infecciosa, trasplante alogénico en los 5 años anteriores (o > 5 años, pero con EICH), enfermedad autoinmune activa o una afección que requiriera inmunosupresión.

El objetivo principal del estudio fue establecer el perfil de seguridad y tolerabilidad de los pacientes a pembrolizumab y determinar la tasa de remisión completa (TRC) en base a los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno (2007) del Grupo de trabajo internacional (IWG). Como variables secundarias se incluyeron la SLP, SG, TRO y DR.

Las variables principales de eficacia (TRO y TRC) fueron evaluadas mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR, por sus siglas en inglés). La respuesta se evaluó cada 8 semanas por TC/PET, realizándose la primera evaluación planeada, posterior al momento basal, en la semana 12.

La tabla 1 resume los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-013.

Tabla 1: Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-013

Variable	KEYNOTE-013 ^(a) Población total (n=31) Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas
Tasa de respuesta objetiva^(b)	
% de TRO (IC95%)	58% (39,1, 75,5)
Remisión completa (RC)	19%
Remisión parcial (RP)	39%
Duración de la respuesta (dR)^(b)	
Mediana en meses (rango)	No alcanzada (0,0+, 26,1+) ^(c)
% con duración ≥ 6 meses	80% ^(d)
% con duración ≥ 12 meses	70% ^(e)
Tiempo hasta la respuesta	
Mediana en meses (rango)	2,8 (2,4, 8,6) ^(c)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^(b)	
Número (%) de pacientes con evento	18 (58%)
Mediana en meses (IC95%)	11,4 (4,9, 27,8)
Tasa de SLP a los 6 meses	66%
Tasa de SLP a los 9 meses	---
Tasa de SLP a los 12 meses	48%
Supervivencia Global (SG)	
Número (%) de pacientes con evento	4 (13%)
Tasa de SG a los 6 meses	100%
Tasa de SG a los 12 meses	87,1%

(a) KEYNOTE-013: Mediana del tiempo de seguimiento de 28,7 meses.

(b) Evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG), revisados en 2007, mediante tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones.

(c) Basado en pacientes (n=18) con una respuesta evaluada mediante revisión independiente.

(d) Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 9 pacientes con respuestas de 6 meses o más.

(e) Basado en las estimaciones de Kaplan-Meier; incluye 7 pacientes con respuestas de 12 meses o más.

En el momento del análisis (junio 2016), de los 31 pacientes incluidos, 23 habían abandonado el tratamiento, de los cuales 14 (45,2%) lo hicieron por progresión de la enfermedad y 3 de ellos (9,7%) debido a efectos adversos (EA) y un paciente por RC (3,2%), y 3 pacientes continúan recibiendo el tratamiento (9,7%). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 24,9 meses (7,0 – 29,7).

La variable primaria de eficacia TRC fue de 19,4%. En cuanto a las variables secundarias, la TRO (RC+RP) fue del 58,1% por BICR. La mediana de tiempo de respuesta (TR) fue de 2,8 meses (2,4-8,6) y la mediana de la DR no se alcanzó (0,0+ a 21,4+ meses) (IC95%: 3,7 meses, ND). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 28,7 meses.

La SLP evaluada por BICR fue de 11,4 meses y la mediana de SG no se alcanzó, (IC95%: NA-NA).

Estudio KEYNOTE-087

El estudio KEYNOTE-087 (n=210) fue un ensayo clínico en fase 2, abierto, multicéntrico, no aleatorizado, de un solo brazo de tratamiento y 3 cohortes independientes en el que se evaluó la eficacia de pembrolizumab en monoterapia con dosis de 200 mg cada 3 semanas en una perfusión intravenosa de 30 minutos hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses, en pacientes con LHC r/r.

La cohorte 1 (n=69) fueron pacientes en los que fracasó el TAPH y fueron tratados con BV después del TAPH y progresaron o no respondieron; la cohorte 2 (n=81) fueron pacientes que no respondieron a la quimioterapia de rescate al no lograr una remisión completa (RC) o una remisión parcial (RP), no fueron elegibles para TAPH y habían recaído o eran refractarios a BV; y la cohorte 3 (n=60) fueron pacientes que no respondieron al TAPH y no recibieron BV después del trasplante; los sujetos podían o no haber

recibido BV como parte del tratamiento primario o tratamiento de rescate. En el global del ensayo, cinco sujetos no fueron candidatos a TAPH debido a razones distintas a la falta de respuesta a la quimioterapia de rescate.

Se incluyeron pacientes adultos, con enfermedad medible y biopsia de ganglio linfático evaluable para marcadores. Además los pacientes debían tener una situación basal medida mediante “Eastern Cooperative Oncology Group” (ECOG) de 0 o 1.

Se excluyeron pacientes inmunodeprimidos o en tratamiento con corticoides sistémicos u otros inmunosupresores 7 días antes de la administración de pembrolizumab, pacientes con aloTPH en los 5 años anteriores (o > 5 años, pero con enfermedad de injerto contra huésped (EICH)), pacientes con neumonitis activa no infecciosa, infección activa, HIV, hepatitis B o C, pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con fármacos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticuerpos anti-CTLA-4 (incluido ipilimumab), pacientes con puntuación de estado funcional ECOG ≥ 2, y con metástasis activas en el SNC.

Se permitió la interrupción del tratamiento en caso de toxicidad relacionada con la administración del medicamento y la continuación del mismo si la toxicidad se resolvía en las 12 semanas de la última administración y tras confirmarse progresión de la enfermedad según criterio del investigador. En función del tipo de reacción adversa, con grado 3-4, hay situaciones en que la interrupción del tratamiento es definitiva. No se permitieron reducciones de dosis.

En los sujetos que obtuvieron una RC se consideró suspender el tratamiento con pembrolizumab después de recibir un mínimo de seis meses de tratamiento con al menos dos dosis de consolidación desde que se confirmó la RC. Los sujetos que luego experimentaron progresión de la enfermedad y eran elegibles para el retratamiento con pembrolizumab a criterio del investigador y no habían recibido otro tratamiento para el LH durante ese tiempo, pudieron reanudar el tratamiento con pembrolizumab.

Los objetivos del ensayo son evaluar la seguridad y la eficacia medida con las variables principales de eficacia tasa de respuesta objetiva (TRO) y tasa de remisión completa (TRC) que fueron evaluadas mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG), revisados en 2007 mediante tomografía computarizada (TC) y tomografía de emisión de positrones (PET). Se definió la TRO como la suma de la TRC y la TRP (Tasa de remisión Parcial). La respuesta se evaluó cada 12 semanas, realizándose la primera evaluación planeada, posterior al momento basal, en la semana 12. La TRO se considera una variable adecuada en este contexto por la ausencia de un grupo control y aleatorización. Como variables secundarias de eficacia se incluyeron la TRO, evaluada por el investigador de acuerdo a los criterios del IWG 2007 y por BICR utilizando la clasificación de Lugano, la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG).

Las características basales de los pacientes fueron: mediana de edad de 35 años (9% edad ≥ 65 años); 54% varones; 88% de raza blanca; y 49% y 51% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. La mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para LHC fue de 4 (rango de 1 a 12). El 81% fueron refractarios al menos a una línea de tratamiento previa, incluido un 35% refractario al tratamiento de primera línea. El 61% de los pacientes había recibido un TAPH, el 38% no era candidato a TAPH; el 17% no había recibido BV anteriormente; y de los que la recibieron, el 83,3% (175/210) no respondieron o recayeron después del tratamiento con BV. El 36% de los pacientes se había sometido a radioterapia previa.

Los resultados de la variable primaria TRO y la TRC para el total de pacientes del estudio (n=210), evaluados por BICR y por el investigador fueron consistentes y se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultados de eficacia en el ensayo KEYNOTE-087

Variable	KEYNOTE-087 ^(a) Población total (n=210)
	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas
Tasa de respuesta objetiva^(b)	
% de TRO (IC del 95%)	69% (62,3, 75,2)
Remisión completa	22%
Remisión parcial	47%
Duración de la respuesta^(b)	
Mediana en meses (rango)	11,1 (0,0+, 11,1) ^(c)
% con duración ≥ 6 meses	76% ^d
% con duración ≥ 12 meses	---
Tiempo hasta la respuesta	
Mediana en meses (rango)	2,8 (2,1, 8,8) ^(c)
Supervivencia libre de progresión (SLP)^(b)	
Número (%) de pacientes con evento	70 (33%)
Mediana en meses (IC del 95%)	11,3 (10,8, No alcanzada)
Tasa de SLP a los 6 meses	72%
Tasa de SLP a los 9 meses	62%
Tasa de SLP a los 12 meses	---
Supervivencia global (SG)	
Número (%) de pacientes con evento	4 (2%)
Tasa de SG a los 6 meses	99,5%
Tasa de SG a los 12 meses	97,6%

- (a) KEYNOTE-087: Mediana del tiempo de seguimiento de 10,1 meses.
 (b) Evaluada mediante una revisión central independiente enmascarada de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG), revisados en 2007, mediante tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones.
 (c) Basado en pacientes (n=145) con una respuesta evaluada mediante revisión independiente.

Tabla 3. Resumen de la mejor respuesta global por revisión central independiente por IWG de las cohortes del estudio KEYNOTE-087

KEYNOTE-087 (BICR)	Cohorte 1 (n=69) TAPH y BV		Cohorte 2 (n=81) (BV)		Cohorte 3 (n=60) (TAPH)	
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%
p < 0,001						
Remisión Completa (RC)	15 (21,7)	(12,7;33,3)	18 (22,2)	(13,7;32,8)	13 (21,7)	(12,1;34,2)
Remisión Parcial (RP)	35 (50,7)	(38,4;63,0)	35 (43,2)	(32,2;54,7)	27 (45,0)	(32,1;58,4)
Respuesta Objetiva (RC+RP)	50 (72,5)	(60,4;82,5)	53 (65,4)	(54,0;75,7)	40 (66,7)	(53,3;78,3)
Enfermedad estable (EE)	13 (18,8)	(10,4;30,1)	9 (11,1)	(5,2; 20,0)	13 (21,7)	(12,1;34,2)
Progresión de la enfermedad (PD)	3 (4,3)	(0,9;12,2)	17 (21,0)	(12,7;31,5)	7 (11,7)	(4,8;22,6)
No evaluable (NE)	3 (4,3)	(0,9;12,2)	2 (2,5)	(0,3; 8,6)	---	---

Los datos de calidad de vida utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D VAS se analizaron en 182 sujetos que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab. En general, las tasas de cumplimiento fueron altas (es decir, superiores al 90% hasta la

semana 24), y ambos cuestionarios mostraron una mejora en el estado de salud global para los respondedores. Sin embargo, el valor agregado de este análisis en la evaluación del beneficio clínico con pembrolizumab se considera limitado. De hecho, todas las comparaciones se refieren a subgrupos en el mismo brazo de tratamiento (respondedores y no respondedores) que están intuitivamente asociados al estado de salud, incluso en ausencia de un efecto significativo del tratamiento. Además, no se formuló ninguna hipótesis formal en el protocolo del estudio con respecto al alcance de los cambios esperados.

En cuanto al análisis de subgrupos preplaneado, los pacientes que recibieron TAPH o alo-TPH, con un seguimiento adicional de 3 meses respecto de la fecha de corte, un total de 4 sujetos (1,9%) recibieron TAPH y 10 (4,8%) aloTPH después del tratamiento con pembrolizumab, de ellos, uno murió debido a la EICH. La mediana del tiempo de seguimiento desde la fecha del trasplante alogénico hasta la muerte o la última fecha en que se sabía que el sujeto estaba vivo para estos 10 sujetos fue de 3,5 meses (rango: 0,03 a 10,3 meses).

Otros análisis de subgrupos que se llevaron a cabo fueron la actividad de pembrolizumab en LHC de acuerdo con el criterio refractariedad vs recaída después de ≥ 3 líneas de tratamiento (el trasplante de médula ósea previo se contó como una línea de tratamiento), número de líneas previas de tratamiento, la edad, raza, región, género y tiempo desde el fracaso del trasplante.

No se encontraron diferencias en los análisis de subgrupo por líneas de tratamiento ≥ 3 o < 3 , raza, región, género, ECOG, ni en el tiempo desde el fracaso del trasplante.

La TRO por BICR en sujetos refractarios primarios (n = 36, refractarios a la terapia de primera línea y que no lograron respuesta (CR o PR) a los tratamientos posteriores) fue del 80,6% (29/36, IC 95%: 64-91,8), y la TRC 25% (9/36; IC95%: 12,1-42,2).

Entre los 170 sujetos refractarios a cualquier terapia recibida, 119 tuvieron respuesta (70%, IC95%: 62,5 - 76,8), 37 continuaban en respuesta ≥ 3 meses y 3 sujetos ≥ 6 meses; no alcanzándose la mediana de DR (IC95%: 5,6 meses, NA) por BICR. De los 40 pacientes que recibieron ≥ 3 líneas de tratamiento, 24 tuvieron respuesta (60% IC95%: 43,3-75,1).

En el análisis de subgrupos según la edad, se obtuvieron TRO por BICR en sujetos < 65 años de 69,8% (IC95%: 62,8,-76,2), mientras que en ≥ 65 años fue del 50,0% (IC95%: 26-74). Se debe tener en cuenta que los datos en pacientes ≥ 65 años (n = 18) son limitados para extraer conclusiones sobre la eficacia en la población con LHC debido al escaso número de pacientes.

En base a la revisión por el investigador utilizando una fecha de corte con datos actualizada (25-Sep-2016), hubo 13 sujetos que progresaron y continuaron recibiendo pembrolizumab (pseudoprogresión), de los cuales 2 consiguieron posteriormente la remisión.

De los 47 pacientes con RC, sólo 13 pacientes suspendieron pembrolizumab por lo que no se consideran suficientes para emitir recomendaciones específicas sobre la interrupción del tratamiento.

Los resultados de eficacia por expresión PD-L1 se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Resumen eficacia por expresión PD-L1 en el estudio KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013

Response Evaluation	KEYNOTE-087 (n=177)		KEYNOTE-013 (n=12)	
	<1% (n=1)	$\geq 1\%$ (n=176)	Negative (n=2)	Positive (n=10)
Complete Remission (CR)	0	22% (39)	0	10% (1)
Partial Remission (PR)	0	47% (82)	50% (1)	40% (4)
Objective Response (CR+PR)	0	69% (121)	50% (1)	50% (5)
Stable Disease (SD)	0	15% (26)	0	30% (3)
Progressive Disease (PD)	100% (1)	14% (25)	50% (1)	20% (2)
No Assessment (NA)	0	2% (4)	0	0

Seguridad (1,17)

Se ha evaluado la seguridad de pembrolizumab en ensayos clínicos en 3.830 pacientes con melanoma avanzado, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), LHC o carcinoma urotelial en cuatro dosis (2 mg/kg cada 3 semanas, 200 mg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas). En esta población de pacientes, los eventos adversos (EA) más frecuentes ($> 10\%$) con pembrolizumab fueron fatiga (21%), prurito (16%), erupción (13%), diarrea (12%) y náuseas (10%). La mayoría de los EA notificados fueron de intensidad de grado 1 o 2. Los EA más graves están relacionados con el sistema inmunitario y reacciones graves asociadas a la perfusión.

En los datos agrupados de seguridad de pacientes con LHC r/r que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab en los ensayos KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013 (n= 241), con la excepción de la pirexia e hipotiroidismo, que es dos veces más frecuente en la población de LH en comparación con el conjunto de datos de seguridad de referencia, la incidencia de EA es similar (1).

Se observaron EA relacionados con el tratamiento en el 65,6% de los pacientes, 10% de ellos grado 3-5. Los EA más frecuentes relacionados con el pembrolizumab fueron hipotiroidismo (10,8%), pirexia (9,5%), diarrea (8,3%), fatiga (7,1%), náuseas (6,6%), dolor de cabeza (5,8%) y rash (5,4%). Se informó una tasa más alta de hipotiroidismo y pirexia en pacientes con LH que en el conjunto de datos de referencia (10,8% vs. 7,6% y 9,5% vs. 4,5%, respectivamente). Sin embargo, la mayor frecuencia de hipotiroidismo podría justificarse con una RT previa en el cuello y/o mediastino (en el 36,9% de los pacientes con LH), mientras que para la pirexia debe tenerse en cuenta que la fiebre es parte de los síntomas B conocidos del LH. Los EA grado 3-5 relacionados con pembrolizumab más frecuentes fueron colitis, diarrea, disnea y trombocitopenia (0,8% en cada una).

En cuanto a EA inmunorrelacionados (neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopatías y cutáneas) se observó un perfil similar al obtenido en otras indicaciones y la mayoría se resuelven después de iniciarse un tratamiento médico adecuado (corticoides u otros inmunosupresores) o de suspender temporal o definitivamente el tratamiento con pembrolizumab.

Se observó una mayor tasa de eventos relacionados con la infusión en la población de LH (6,2%) que en el conjunto de datos de seguridad de referencia (1,6 %), si bien la mayoría fueron de grado 1-2.

Los EA graves se dieron en un 15,4% de los pacientes y con una incidencia $> 1\%$ fueron neumonía (2,1%), neumonitis (1,7%) y pirexia (1,7%), de los que 5,4% (13/241) estaban relacionados con pembrolizumab, siendo la neumonitis la más frecuente (1,7%) y son consistentes con los ya descritos para pembrolizumab. La tasa de EA graves fue menor en los pacientes con LH en comparación con otras indicaciones.

Con pembrolizumab en LHC se han observado casos de EICH y de enfermedad veno-oclusiva hepática en pacientes sometidos a un aloTPH tras la exposición previa a pembrolizumab. Hasta que se

disponga de nuevos datos, se deben valorar de forma detenida, caso por caso, los beneficios potenciales del aloTPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante. De 23 pacientes con LHc que se sometieron a un aloTPH después del tratamiento con pembrolizumab, 6 pacientes (26%) desarrollaron EICH, siendo uno de los casos mortal y 2 pacientes (9%) desarrollaron enfermedad veno-oclusiva hepática grave tras un acondicionamiento de intensidad reducida, siendo uno de los casos mortal. Los 23 pacientes tuvieron una mediana de seguimiento, a partir del aloTPH posterior, de 5,1 meses (0-26,2).

Dos pacientes murieron (0,8%) en el estudio KEYNOTE-087, pero ninguna de las muertes se relacionó con pembrolizumab, un paciente (0,4%) murió como resultado de EICH después de un aloTPH y otro paciente (0,4%) murió a causa de un shock séptico.

Los EA más comunes que llevaron a la interrupción del pembrolizumab fueron neumonitis (2,1%), diarrea (1,7%) y aumento de alanina aminotransferasa (1,2%), y fueron comparables con los de la población de referencia. Un 4,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a un EA relacionado con pembrolizumab, siendo el más frecuente la neumonitis (2,1%).

Se han observado respuestas atípicas (por ej., un aumento transitorio inicial del tamaño tumoral o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguido por una reducción del tamaño del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme la progresión de la misma (16).

No se observaron diferencias importantes e inesperadas en la tolerabilidad del tratamiento con pembrolizumab en las diferentes categorías ECOG, edad y sexo.

Los datos de seguridad del aloTPH después de pembrolizumab son aún limitados, por lo que se deben extremar las precauciones en este subgrupo de pacientes.

DISCUSIÓN

El tratamiento de LHc se basa principalmente en el estadio de la enfermedad y la presencia o ausencia de factores pronósticos desfavorables. 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 (18). 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 una respuesta completa 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 (8,19,20). Así, la quimioterapia a altas dosis seguida de TAPH con o sin radioterapia se considera el tratamiento de elección; a cinco años se alcanza 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, respectivamente (18,21,22). Sin embargo, un alto porcentaje de éstos pacientes va a presentar recaída post-trasplante con un pronóstico malo y una supervivencia habitualmente inferior a 2 años. En éstos casos, las alternativas en la actualidad son el uso de gemcitabina en combinación (TRO 75%, RC 19%), bendamustina en monoterapia (TRO 53%, RC 33%) y brentuximab-vedotina (TRO 75%, RC 34%) con toxicidad aceptable. Aunque brentuximab-

vedotina (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 (12,13). La SG de estos pacientes es del 55% a los 2 años y del 32% a los 5 años (9).

Pocas estrategias terapéuticas incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes con LHc r/r. La enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 12 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal estado funcional, y la afectación extraganglionar confieren un peor pronóstico (23). Antes del desarrollo de los nuevos agentes (BV o los medicamentos que actúan sobre los receptores de PD-1), el aloTPH era la única opción curativa, con beneficio para un subgrupo de pacientes con LH que recaían después de altas dosis de quimioterapia y TAPH o enfermedad refractaria a múltiples líneas de tratamiento (24). En pacientes sometidos a AloTPH, los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (AloAIR) permiten tasas reducidas de mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) alrededor del 15-25%. Hay estudios que han demostrado SLP y SG de aproximadamente 30% después de AloAIR (25,26), con una tasa de recaída post-trasplante que se sitúa en el 50% (27-30).

BV puede considerarse como terapia puente al trasplante (TAPH o aloTPH) tanto en monoterapia como en combinación con esquemas de quimioterapia de rescate (31). También se está estudiando la posibilidad de retratamiento con BV en LH, así la eficacia del retratamiento en pacientes que con anterioridad habían respondido (RC o RP) a BV fue evaluado en el estudio SGN35-006 (n=21), en el que se incluyeron 29 pacientes con un estado funcional ECOG de 0-1 (93%) y una mediana de edad de 30 años (16-65) (32,33), obteniendo TRO del 60% (RC 30% y RP 30%) con una mediana de DR objetiva y SLP de 9,2 meses y 9,9 meses respectivamente, lo que sugiere que BV podría usarse como una opción de rescate en pacientes que respondieron previamente a BV (33). Sin embargo, el reducido tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones robustas, además este estudio solo incluyó al subgrupo de pacientes que previamente respondieron a BV, por lo que se trata de una población de pacientes más restrictiva si se compara con la de los estudios con pembrolizumab KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087. El efecto secundario más notable de BV es la neuropatía periférica, pero también se observan comúnmente neutropenia, pirexia y fatiga, y se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva debido a la infección por el virus John Cunningham (JC) (34,35).

Nivolumab, anticuerpo humano monoclonal IgG4 anti-PD-1 está aprobado como línea de tratamiento posterior al tratamiento con TAPH y BV en LHc r/r. La aprobación de esta indicación proviene de los datos de eficacia y seguridad de un estudio fase 1b (n=23) y un estudio fase 2 (n= 72) que habían recibido un TAPH y BV. Para la población global de ambos estudios, y con mediana de seguimiento de 15 meses, se describió una TRO de 66% (RC 6% y RP 60%) y una mediana de DR de 13,14 meses. Resultados preliminares muestran una mediana de SLP de 14,8 meses y una tasa de SLP al año del 57%, si bien el número de eventos es demasiado bajo (38/95) y la mediana de SG no se había alcanzado en el momento del análisis, siendo la tasa de SG a los 12 meses del 95%. En el protocolo se introdujo la posibilidad de continuar con nivolumab tras cumplirse los criterios de progresión según criterio del investigador, aunque no existen suficientes datos que avalen un supuesto beneficio de esta opción por el momento. Hay en marcha un estudio de fase I/II de BV en combinación con nivolumab, como tratamiento de segunda línea en pacientes HL r/r o después de múltiples líneas de tratamiento, incluido TAPH (36,37).

Pembrolizumab se ha aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LHC r/r, que no han respondido a un TAPH y a BV, o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV en base a los resultados de 2 estudios de un solo brazo: el estudio fase 2 KEYNOTE-087 (n=210) y una cohorte del estudio fase 1b KEYNOTE-013 (n=31).

En el estudio KEYNOTE-087, con una mediana de tiempo de seguimiento de 10,1 meses, el análisis de eficacia mostró una TRO del 69%. La mediana de SLP fue de 11,3 meses y la mediana de SG no se alcanzó, siendo la tasa de SG a los 12 meses del 97,6%. Se observaron resultados similares en todas las cohortes. En general, los análisis de subgrupos muestran coherencia entre los subgrupos y respaldan los resultados primarios.

Los resultados de 6 meses de seguimiento adicional del ensayo KEYNOTE-087, con una mediana de seguimiento 15,9 meses, muestran una TRO de 71,4% y 73,3% en función del criterio de evaluación utilizado, Cheson 2007 o Lugano 2014, respectivamente, una mediana de DR de 14,1 meses y SLP de 17 meses (38).

El estudio KEYNOTE-013, ensayo en fase 1 de soporte, con una mediana del tiempo de seguimiento de 28,7 meses, el análisis de eficacia mostró una TRO (RC+RP) del 58,1% y TRC de 19,4%, mediana de SLP de 11,4 meses, mientras que la SG no se alcanzó. Los pacientes de este estudio presentaron un estadio más avanzado del LH, con una mediana de 5 líneas de tratamiento previas, incluido BV, lo que podría explicar una TRO menor.

Los resultados del subgrupo de pacientes (n=5) a los que se les administró pembrolizumab no siendo candidatos para trasplante por razones distintas a la falta de respuesta a la quimioterapia de rescate (2 RC, 1 RP), si bien son alentadores, son demasiado limitados como para extraer conclusiones definitivas.

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 relevantes y significativos, así como en pacientes en los que el TAPH no es una opción de tratamiento.

La principal limitación de estos estudios es la no inclusión de un brazo control. No se tienen datos sobre la eficacia en sujetos que reciben un trasplante después del tratamiento con pembrolizumab. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en los ensayos KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013, los datos de pacientes con LHC ≥ 65 años (n=20) son limitados como para extraer conclusiones sobre la seguridad o eficacia, excluyéndose además los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Si bien en el protocolo se introdujo la posibilidad de retratar a los pacientes con pembrolizumab tras cumplirse los criterios de progresión según criterio del investigador, por el momento no existen suficientes datos que avalen un supuesto beneficio de esta opción.

En cuanto a la seguridad de pembrolizumab, con la excepción de la pirexia e hipotiroidismo, que fueron más frecuentes en la población de LH en comparación con el conjunto de datos de seguridad de referencia, presenta un perfil similar al establecido para otras indicaciones. Los EA más frecuentes relacionadas con el pembrolizumab fueron hipotiroidismo (10,8%), pirexia (9,5%), diarrea (8,3%), fatiga (7,1%), náuseas (6,6%), dolor de cabeza (5,8%) y rash (5,4%). La mayoría se resuelven después de iniciar un tratamiento médico adecuado (corticoides u otros inmunosupresores) o de suspender temporal o definitivamente el tratamiento con pembrolizumab. Los EA más graves estuvieron relacionados con el sistema inmunitario y reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con ECOG de 1 tuvieron mayores tasas de EA relacionados con pembrolizumab, EA de grado 3-5, EA graves y EA que llevaron a la suspensión del tratamiento en comparación con los sujetos con ECOG de 0.

La elegibilidad para el trasplante depende de la capacidad de lograr la remisión pretrasplante, ya que SLP y SG después del trasplante son significativamente más largos en pacientes que se sometieron a trasplante en RC (39). Por lo tanto, los pacientes previamente no elegibles para el trasplante debido a la persistencia de la enfermedad residual eventualmente podrían ser elegibles después del tratamiento con pembrolizumab.

Se han observado casos de EICH y de enfermedad veno-oclusiva hepática en pacientes sometidos a un aloTPH tras la exposición previa a pembrolizumab. Dos pacientes murieron por causas distintas a la progresión de la enfermedad; uno por EICH después de aloTPH y otro por shock séptico. Hasta que se disponga de nuevos datos, se deben valorar de forma detenida, caso por caso, los beneficios potenciales del aloTPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el trasplante.

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) (40). 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 inminentes.

En la actualidad hay en curso varios estudios en pacientes con LH r/r después de ≥ 3 tratamientos previos (similar a la población estudiada en KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013) con BV, lenalidomida en monoterapia y lenalidomida en combinación con ciclofosfamida, bendamustina y everolimus, algunos de los cuales se muestran en la tabla 5 (41). Estos estudios representan terapias con diferentes mecanismos de acción, con una gran heterogeneidad en términos de tasas de respuesta (TRO informadas oscilaron entre 18% y 53%, mediana de DR de 5 a 7 meses y mediana de SLP entre 4 y 6 meses), lo que probablemente genere diferencias en la respuesta. Las tasas de global y las tasas de RC varían según el régimen de rescate y también se basan en si se utilizó PET o TC para evaluar la respuesta (41). Esto sugiere que en la actualidad no se cuenta con datos clínicos sólidos en un entorno de LHC avanzado.

Tabla 5. Estudios en pacientes con LHC que son refractarios / recidivantes después de ≥ 3 tratamientos (similar a la población estudiada en KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087)

Therapy	N	ORR (95% CI)	Median DOR (95% CI)	Median PFS (95% CI)	Adverse Events	
					AEs Grade ≥ 3 (% of Patients)	Discontinuation (Due to AEs)
Brentuximab vedotin* [Ref. 5.4: 04HBMJ]	102	75% (65-83%)	6,7 months (3,6-14,8 months)	5,6 months (5,9 months)	55%	20%
Lenalidomide [Ref. 5.4: 040ZKW]	38	18% (8-34%)	6 months (not reported)	4 months (2-6 months)	$\geq 47\%^{**}$	16%
Lenalidomide [Ref. 5.4: 04HTFM]	37	30% (not reported)	not reported	not reported	$\geq 48\%^{**}$	22%
Bendamustine [Ref. 5.4: 040ZKX]	36	53% (not reported)	5 months (not reported)	5,2 months (not reported)	$\geq 20\%^{**}$	not reported
Everolimus [Ref. 5.4: 040ZJD]	19	47% (24-71%)	7,1 months (3,9-14,8 months)	6,2 months (5,9-9,5 months)	74%	1 patient died of infection
Lenalidomide + Cyclophosphamide [Ref. 5.4: 04HBND]	16	38% (15-64%)	not reported	not reported	$\geq 32\%^{**}$	1 patient died of toxicity

AE = adverse event; CI = confidence interval; DOR = duration of response; N = number; ORR = objective response rate; PFS = progression-free survival.

*The brentuximab vedotin study excluded patients ineligible for auto-SCT.

** Percentage of patients with the single maximum toxicity is included because % of subjects who experienced any grade ≥ 3 AE is not reported. Hence, this % represents an underestimate of true % of patients who experienced any AEs Grade ≥ 3 .

Los resultados obtenidos en los ensayos KEYNOTE-013 y KEYNOTE-087 indican que pembrolizumab es eficaz en pacientes con LHC r/r que no han respondido a un TAPH y tratamiento BV o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV, aunque no se disponen de datos maduros de SLP ni SG, con un perfil de seguridad manejable y similar al de otras indicaciones.

Para los pacientes en los que fracasó el tratamiento con TAPH y posterior uso de BV, los resultados de eficacia de nivolumab con una mediana de seguimiento de 15 meses son numéricamente menores a pembrolizumab con una mediana de seguimiento de 7,1 meses, siendo las TRO de 66% (RC 6% y RP 60%) y de 72,5% (RC 21,7% y RP 50,8%) respectivamente, y una mediana de DR de 13,1 meses para nivolumab y 11,1 meses con pembrolizumab, sin embargo las poblaciones de los estudios son diferentes y el margen de diferencia en la TRO es pequeño. Los resultados en términos de puntos finales de tiempo hasta el evento son difíciles de contextualizar en el marco de un estudio no controlado y los resultados de la SLP y SG son todavía demasiado inmaduros para extraer conclusiones sólidas tanto para nivolumab como para pembrolizumab.

En el entorno de la LH el análisis de biomarcadores PD-1 y PD-L1 no tiene impacto porque la mayoría de los pacientes tienen expresión de estos marcadores

Existe la posibilidad de que el tratamiento con pembrolizumab se pueda prolongar mientras se observe beneficio clínico según los nuevos criterios de respuesta tras tratamiento inmunomodulador (42).

CONCLUSIÓN

El tratamiento con pembrolizumab en monoterapia constituye una opción terapéutica en pacientes adultos con LHC r/r tras al menos 3 líneas de tratamiento previo, que incluya BV y TAPH. La TRO es ligeramente mayor con pembrolizumab que con nivolumab (72,5% (RC 21,7% y RP 50,8%) vs. 66% (RC 6% y RP 60%)), si bien en ausencia de comparaciones directas, y teniendo en cuenta que las poblaciones de los estudios son diferentes, no se pueden establecer conclusiones sobre la posible superioridad de uno u otro fármaco en base a las tasas de respuesta. El perfil de seguridad de ambos se presenta favorable y las reacciones adversas manejables desde el punto de vista clínico. Al igual que en el caso de nivolumab la evidencia en la que se basa la autorización es débil: un ensayo en fase I y otro en fase II, ambos sin grupo control.

Pembrolizumab constituye una opción en aquellos pacientes con LH r/r en los que ha fracasado la quimioterapia y/o radioterapia previa, TAPH y BV y en aquellos pacientes en los que el TAPH no sea posible y no han respondido a BV. Si bien, se debe tener en cuenta que los datos clínicos relativos al uso de pembrolizumab en pacientes no candidatos a TAPH debido a razones distintas al fracaso a la quimioterapia de rescate, son limitados.

Se debe tener en cuenta que pembrolizumab no se ha evaluado en pacientes con enfermedad autoinmune activa, capacidad funcional disminuida (ECOG \geq 2) ni durante más de 24 meses y la evidencia en población mayor de 65 años es muy limitada.

A falta de una comparación directa, no se puede evaluar el beneficio clínico de pembrolizumab en los pacientes con LHC r/r aún elegibles para BV; los datos sobre la comparación con BV del estudio de fase III KEYNOTE-204 en pacientes con LHC r/r se esperan para principios de 2021.

Con todo, los datos preliminares se consideran relevantes al tratarse de una población altamente pretratada, refractaria y con escasas alternativas de rescate, si bien deberán confirmarse y revisarse cuando se proporcionen los resultados finales de eficacia y seguridad de los estudios en curso. El tratamiento óptimo no está por el momento definido y se encuentra sujeto a evolución.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Pembrolizumab no ha sido financiado en la indicación de LHC r/r.

REFERENCIAS

1. Salazar. Historia de los tumores neuroendocrinos (TNEs). European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500228144.pdf (Acceso: noviembre 2017)
2. Barre PV, Padmaja G, Rana S, et al. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. *Indian J Psychol Med.* 2018 May-Jun;40(3):232-8.
3. Carde P, Karrasch M; Forpiéd C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPP baseline in Stage III to IV, international prognostic score \geq 3, high risk-hodgkin lymphoma: first results of Phase III EORTC 2012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2028-36.
4. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Ensayo aleatorizado de fase III de ABVD versus Stanford V con o sin radioterapia en el linfoma de Hodgkin localmente avanzado y en estado avanzado: un estudio intergrupar coordinado por Eastern Cooperative Oncology Group (E2496) *J Clin Oncol.* 2013; 31 (6): 684-91.
5. Moraleda Jiménez JM, Sureda Balari A. Linfoma de Hodgkin. *Pregrado de Hematología.* 4ª Ed. Cap 17. 2017.
6. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(12): 1096-103.
7. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 394-9.
8. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, 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.
9. Sureda A, Constans M, Iriondo A, 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.
10. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11): 2531-3.
11. Chen BJ, 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;19(13):3462-73.
12. Ranjana H. Richard T. Aymad A, et al. Hodgkin Lymphoma Clinical practice guidelines in Oncology. NCCN Guidelines. Version 3.2016.
13. Eichenauer D.A., Engert A., André M., et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2014. 25 (Supplement 3): iii70-5.
14. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Un programa integral de segunda etapa de quimiorradioterapia en dosis alta de 2 pasos para la enfermedad de Hodgkin recidivante y refractaria: análisis por intención de tratar y desarrollo de un modelo de pronóstico. *Blood* 2001; 97 : 616-23.

15. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf. (Acceso noviembre 2017).
16. Vardhana S, Younes A. The immune microenvironment in Hodgkin lymphoma: T cells, B cells, and immune checkpoints. *Haematologica*. 2016;101(7):794-802.
17. Chen R, Luigi Zinzani P, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 35:2125-32.
18. 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.
19. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, 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, 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. Longo DL, Duffey PL, Young RC, 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.
22. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25:579-86.
23. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018. (Suppl. 0): iv1-iv11. doi:10.1093/annonc/mdy080.
24. Castagna L, Sarina B, Todisco E, et al. Allogeneic stem cell transplantation compared with chemotherapy for poor-risk Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 432-38.
25. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 172-83.
26. Sureda A, Pereira MI and Dreger P. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2012; 24: 727-32.
27. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, 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.
28. Corradini P, Doderio A, Farina L, 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.
29. Ram R, Gooley TA, Maloney DG, 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.
30. Sarina B, Castagna L, Farina L, 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.
31. Donato Martin EM, Fernandez Zarzoso. Novedades en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. *Revista valenciana de hematología y hemoterapis* (2016):5.
32. Ficha técnica de Adcetris® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf. (Acceso noviembre 2017).
33. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 19;7:24.
34. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. *Cancer* 2014; 120: 2464-71.
35. Jalan P, Mahajan A, Pandav V, et al. Brentuximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114: 1335-37.
36. Herrera AF, Bartlett NL, Ramchandren R, et al. Preliminary results from a phase 1/2 study of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1105.
37. Diefenbach CS, Hong F, David KA, et al. A phase I study with an expansion cohort of the combination of ipilimumab and nivolumab and brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E4412 Arms D and E). *Blood* 2016;128: 1106.
38. Craig H. Moskowitz, Robert W. Chen, et al. Pembrolizumab Antitumor Activity in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Keynote-087: Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma 2007 Criteria Versus Lugano 2014 Classification. *Blood* 2017 130:4085.
39. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1395-404.
40. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, 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.
41. Nikolaenko L, Chen R and Herrera AF. Current strategies for salvage treatment for relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2017, Vol. 8(10) 293-302.
42. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016 128:2489-96.



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

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, la Asociación de pacientes de Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Fe de erratas

Con fecha 25 de octubre de 2018, se ha corregido la siguiente errata:

En la página 5, en la primera frase del último párrafo, donde decía:

Nivolumab, anticuerpo humanizado monoclonal...

Debe decir:

Nivolumab, anticuerpo humano monoclonal...