INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-488/V1/10112026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 o más años con linfoma de Hodgkin clásico estadio III-IV previamente no tratado en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina

Fecha de publicación: 10 de noviembre de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 2
3.- Discusión 2
4.- Conclusión 8
5.- Grupo de expertos 9
6.- Referencias 10

1.- Introducción

El linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una enfermedad caracterizada anatomopatológicamente por la presencia de unas células linfoides monoclonales que o bien son mononucleadas (células de Hodgkin) o multinucleadas (células de Reed-Sternberg) [1]. Las células malignas están típicamente rodeadas de un infiltrado heterogéneo de linfocitos B y T reactivos, eosinófilos, macrófagos, fibroblastos y cantidades variables de depósitos de colágeno. Desde el punto de vista molecular se describen frecuentemente alteraciones de los genes PD-L1 y PD-L2, situados en 9p24.1, lo que lleva a un aumento de la expresión de estas proteínas, que son los ligandos de PD-1. La incidencia cruda del LH en la Unión Europea (UE) es 2,3 casos por cada 100.000 habitantes/año, con una leve preponderancia masculina. El LHc supone más del 95% de todos los casos de LH [2]. Por edad, la distribución de la incidencia del LHc es bimodal, con un primer pico entre los 15 y 35 años y un segundo pico a partir de los 55 años. La enfermedad típicamente se presenta con adenopatías indoloras con o sin esplenomegalia, fiebre, sudación profusa, pérdida de peso y prurito. La estratificación pronóstica se basa en el esquema de Ann Arbor, según el cual se considera que los pacientes en estadio I-II tienen enfermedad localizada y los que presentan estadio III-IV tienen enfermedad diseminada.

El tratamiento para niños y adultos con LHc típicamente incorpora poliquimioterapia con o sin radioterapia (RT). Las diferencias de tratamiento entre niños y adultos se basan fundamentalmente en la preocupación por los efectos secundarios a largo plazo de los agentes alquilantes (infertilidad, segundas neoplasias), antraciclinas (cardiotoxicidad) y RT (crecimiento óseo y de tejidos blandos, segundas neoplasias y secuelas cardiopulmonares), buscando limitar las dosis acumuladas de los quimioterápicos mencionados y de la radioterapia a 15-25 Gy [2]. Los pacientes en estadio I-II

se tratan generalmente con poliquimioterapia abreviada (2-4 ciclos) seguido de RT del campo afecto por el linfoma, lo que permite unas tasas de curación de 90-95%. Para los pacientes en estadio III-IV, la ESMO [2] recomienda, para los pacientes menores de 60 años un tratamiento con dos ciclos de brentuximab vedotina (Bv), etopósido, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbacina y dexametasona (BrECADD) seguido de la realización de una tomografía de emisión positrónica (PET). Si el PET es negativo se recomienda completar con dos ciclos adicionales de BrECADD, mientras que si es positivo la recomendación es administrar cuatro ciclos adicionales. Según la ESMO, el tratamiento con nivolumab (N) en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina (N-AVD) podría considerarse una alternativa para pacientes de hasta 80 años. Si N-AVD no está disponible y BrECADD se considera inapropiado, la combinación Bv-AVD representa una tercera opción. En los casos en los que ni Bv ni N estén disponibles, el tratamiento estándar consistiría en AVD más bleomicina (ABVD) o BEACOPDac escalado (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisolona y dacarbacina).

En los pacientes pediátricos de 12 o más años, las guías NCCN [3] recomiendan la combinación N-AVD por delante de las alternativas Bv-AVE-PC (Bv, doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida), OEPA (vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina), AEPA (Bv, etopósido, prednisona, doxorrubicina) o Bv-AVD. Los esquemas que contienen Bv han demostrado mejores resultados que los que únicamente contienen quimioterapia. Por ejemplo, Bv-AVD obtuvo mejores resultados que ABVD en pacientes adultos con LHc estadio III-IV, mientras que Bv-AVE-PC obtuvo mejores resultados que ABVE-PC en pacientes pediátricos. Sin embargo, aproximadamente el 20-25% de los pacientes muestran recaída de la enfermedad tras el tratamiento, y estos esquemas se asocian a un riesgo aumentado de neutropenia, sepsis y neuropatía periférica comparados con los esquemas sin Bv. Adicionalmente, el uso de RT se asocia a un riesgo aumentado de segundas neoplasias, especialmente cáncer de mama, y complicaciones cardiovasculares.

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) N° 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 1 de junio de 2026 ha adoptado una Decisión para la autorización de nivolumab en el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 o más años con linfoma de Hodgkin clásico estadio III o IV previamente no tratado en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento nivolumab (Opdivo®), publicados en la web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) [4,5]. Se trata de una autorización completa (no condicional) en un medicamento que no tiene indicación de medicamento huérfano en la UE para el tratamiento de primera línea de pacientes con LHc.

3.- Discusión

La indicación objeto de este IPT se evaluó en el estudio CA2098UT, un ensayo clínico aleatorizado fase 3 que comparó N-AVD frente a Bv-AVD en pacientes de 12 o más años con LHc en estadio diseminado (estadio III o IV de Ann Arbor) y de nuevo diagnóstico [5,6]. Los criterios de inclusión más importantes eran: diagnóstico de LHc estadio III o IV, edad ≥12 años, estadio funcional ECOG 0-2, función orgánica adecuada, ausencia de infección activa por VIH, VHB o VHC, ausencia de afectación del sistema nervioso central, y ausencia de neumonitis intersticial, inmunodeficiencia congénita o adquirida, enfermedad autoinmune o neuropatía periférica. Los pacientes recibieron tratamiento con 6 ciclos cada 28 días (con administraciones los días 1 y 15 de cada ciclo) de: doxorrubicina (25 mg/m^2), vinblastina (6 mg/m^2), dacarbacina (375 mg/m^2) asociado a nivolumab (3 mg/kg hasta un máximo de 240 mg en adolescentes, 240 mg en adultos) en los pacientes asignados a la rama experimental o Bv (1,2 mg/kg) en los pacientes asignados a la rama estándar. El uso de G-CSF para la prevención de la neutropenia era obligatorio en los pacientes que recibían Bv-AVD y opcional en los pacientes que recibían N-AVD. La indicación de RT era la misma para ambas ramas y se basaba en los resultados del PET realizado 4-8 semanas después del último ciclo de tratamiento.

El objetivo primario del ensayo era comparar la supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes asignados al brazo 1 (experimental) frente a los del brazo 2 (estándar) a criterio del investigador local. Los objetivos secundarios fueron supervivencia global (SG), supervivencia libre de evento (SLE), tasa de respuesta completa metabólica (TRCm) al final del tratamiento, tasas de eventos adversos, seguridad, tolerabilidad y síntomas informados por los pacientes. Para el objetivo primario se establecieron tres definiciones de SLP: (1) tiempo desde la asignación aleatoria hasta la primera observación por el investigador de enfermedad progresiva según los criterios de Lugano [7] o muerte por cualquier causa. Los sujetos sin progresión ni muerte en el momento del análisis fueron censurados en el último seguimiento; (2) similar a la anterior, pero censurando los pacientes si recibían terapia anti-tumoral subsiguiente (análisis de sensibilidad); y (3) similar a la segunda definición, pero censurando también los pacientes en los que no se realizaron dos evaluaciones consecutivas (segundo análisis de sensibilidad). La evaluación de la respuesta se realizó 4-8 semanas después del día 15 del ciclo 6. Como análisis de sensibilidad, la evaluación de la respuesta se realizó también a cargo de un comité independiente ciego a la asignación del tratamiento. Para la definición de SLE se consideró como "evento": la progresión/recaída de la enfermedad, la administración de tratamiento anti-linfoma aunque sea en ausencia de progresión según los criterios Lugano y la administración de RT fuera del plan preespecificado.

Para el cálculo del tamaño muestral se consideró que la SLP a los 2 años del brazo control (Bv-AVD) era 84%, reduciéndose al 70% a más largo plazo, frente a una potencial SLP a los 2 años del 86% (74% a largo plazo) para el brazo experimental (N-AVD), lo que daría lugar a un hazard ratio (HR) de 0,60 (0,63 al final del estudio). Se estimó que la inclusión de 987 pacientes daría lugar a 940 pacientes elegibles para el ensayo asumiendo un 5-6% de pacientes que no superarían el cribado inicial. También se estimó que ese tamaño muestral tendría un 90% de potencia para detectar un HR de 2,8, correspondiente a una diferencia en SG entre 96% (Bv-AVD) y 98,5% (N-AVD). La aleatorización se realizó estratificando en función de la edad (12-17 vs 18-60 vs >60 años), score pronóstico internacional (IPS: 0-3 vs 4-7) y el uso pre-especificado de RT.

Se incluyeron y aleatorizaron 994 pacientes en el ensayo clínico: 496 asignados a N-AVD y 498 a Bv-AVD. De los 994 pacientes aleatorizados, 980 recibieron tratamiento, 490 en cada brazo. Entre las características basales de los pacientes destaca una mediana de edad de 27 años (extremos: 12 y 83), sexo masculino en 56%, índice pronóstico internacional adverso (4-7) en 32% y enfermedad voluminosa en 29%, sin diferencias relevantes entre ambos brazos de tratamiento. Los resultados se analizaron el 24/03/2024, correspondiente a un seguimiento mínimo de 17,6 meses y un seguimiento mediano de 29 meses. La SLP a los 18 meses fue 94,2% (intervalo de confianza al 95% [IC95]: 91,7-95,9%) para la rama experimental comparada con 83,9% (IC95: 80,3-86,9%) para la rama control, lo que dio lugar a un HR de 0,46 (IC95: 0,32-0,67). Tras un nuevo corte de datos (15/04/2025), la SLP a los 2 años fue 93,0% (IC95: 90,3-94,9%) para los pacientes tratados con N-AVD comparado con 83,5% (IC95: 79,8-86,5%) para los tratados con Bv-AVD (HR 0,49; IC95: 0,34-0,70). El efecto favorable sobre la SLP fue consistente en todos los subgrupos pre-especificados (edad, IPS y otros), en todos los análisis de sensibilidad y en todos los cortes de datos. La diferencia se mantuvo también con las diferentes definiciones de SLP y cuando la evaluación de la respuesta la hizo un comité independiente (HR: 0,53; IC95: 0,37-0,75 en el corte de datos de 24/03/2024).

El análisis de los objetivos secundarios mostró los siguientes resultados. La SG fue numéricamente superior en la rama experimental (HR: 0,47; IC95: 0,21-1,07 en el corte de datos de 15/04/2025) pero no estadísticamente significativa, mientras que la SLE fue significativamente superior en los pacientes que recibieron tratamiento con N-AVD (HR: 0,61; IC95: 0,44-0,83 en el corte de datos de 15/04/2025). La TRCm fue 79% (IC95: 75,2-82,5%) para la rama experimental y 64,5% (IC95: 60,1-68,7%) para la rama control (corte de datos de 24/03/2024).

Por su especial interés, se presentan a continuación los resultados de la población pediátrica/adolescente (12-17 años), que son 120 pacientes por rama. El objetivo primario (SLP según el investigador) mostró un HR de 0,34 (IC95: 0,15-0,77) a favor de la rama experimental en el corte de datos de 24/03/2024, sin diferencias en SG (solo un evento en total) y con una diferencia no significativa en SLE (HR 0,57; IC95: 0,30-1,11). Estos resultados en población pediátrica/adolescente se

han confirmado en una publicación posterior con un seguimiento más largo [8]. En cuanto a los 103 pacientes de más de 60 años incluidos en el estudio (99 elegibles), el objetivo primario (SLP) mostró una HR de 0,24 (IC95: 0,09-0,63) con una mortalidad no asociada a la recaída del linfoma en el 6% de los pacientes tratados con N-AVD frente al 16% en los pacientes tratados con Bv-AVD [9].

En lo que respecta a la toxicidad, se observó una frecuencia mayor de eventos adversos (EAs) de grado ≥3 en los pacientes tratados con N-AVD (71,2%) comparado con los que recibieron Bv-AVD (60,0%), lo que se debió fundamentalmente a una mayor incidencia de neutropenia grado ≥3 en los pacientes tratados con N-AVD (51,2% vs 27,8%), si bien la administración de G-CSF era obligatoria para los pacientes que recibieron Bv-AVD y opcional para los que recibieron N-AVD. La mayor incidencia de neutropenia de grado ≥3 no se acompañó de un incremento relevante de neutropenia febril o infecciones respecto a Bv-AVD. Por otro lado, los EAs gastrointestinales grado ≥3 fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con N-AVD (7,1% vs 14,3%). También fue inferior la incidencia de neuropatía periférica grado ≥3 (1,2% vs 8,6%) en los pacientes tratados con N-AVD. Los EAs graves (EAGs) fueron porcentualmente similares (39,2% vs 39,0%) para las ramas experimental y control, respectivamente, con tendencias similares en cuanto a neutropenia y toxicidad gastrointestinal. La causa más frecuente de muerte en ambos brazos de tratamiento fueron las infecciones (5/8 en el brazo experimental y 7/17 en el brazo control), sin que se detectara ningún caso fatal de infección por COVID-19. Los EAs inmunomediados fueron más frecuentes en los pacientes tratados con N-AVD, tanto de manera global (13,6% vs 2,2%) como los casos grado ≥3 (2,8% vs 0,4%). En población pediátrica, la incidencia de EAs grado ≥3 fue 68,3% para los pacientes que recibieron N-AVD frente a 62,5% en los pacientes tratados con Bv-AVD, con una pequeña diferencia en la incidencia de neutropenia grado ≥3 (45,8% vs 41,7%).

Para evaluar la magnitud del beneficio clínico se acudió a la escala MCBS de la ESMO específica de neoplasias hematológicas [10], y más específicamente el formulario 1A diseñado para el análisis de ensayos clínicos aleatorizados evaluando tratamientos con potencial curativo. Siguiendo este formulario, se adjudicó la máxima calificación (grado A) al ensayo CA2098UT por haberse observado con una mejoría de la SLP con un HR inferior a 0,65 y una diferencia de SLP superior al 3%. Por lo tanto, la magnitud del beneficio obtenido con la combinación N-AVD puede considerarse muy relevante. Como limitaciones del ensayo clínico cabría mencionar que se trataba de un ensayo abierto (no ciego), la evaluación no centralizada ni ciega del objetivo primario, y el seguimiento relativamente corto en lo que se refiere al análisis de la SG.

Como comparadores en la población adulta (Tabla 1) analizaremos los resultados obtenidos por BrECADD y Bv-AVD en sus respectivos ensayos clínicos pivotales (fase 3). BrECADD se comparó con BEACOPP escalado (eBEACOPP) en el ensayo HD21 [11]. Dicho ensayo reclutó 1500 pacientes, de los que 749 fueron asignados a BrECADD y 751 a eBEACOPP. Los pacientes asignados al tratamiento con BrECADD obtuvieron una SLP significativamente más prolongada que los asignados a tratamiento con BEACOPP, con un HR de 0,66 (IC95: 0,45-0,97) y estimaciones a los 4 años de 94,3% (IC95: 92,6-96,1) para BrECADD comparado con 90,9% (IC95: 88,7-93,1%) para eBEACOPP. Bv-AVD, por su parte, se comparó con ABVD en el ensayo C25003 (ECHELON-1), que incluyó 1334 pacientes, de los cuales 664 fueron aleatorizados a Bv-AVD y 670 fueron aleatorizados a ABVD [12]. El ensayo demostró una SLP significativamente mejor para los pacientes que recibieron Bv-AVD comparado con los que recibieron ABVD con un HR de 0,77 (IC95: 0,60-0,98) y una estimación a los 2 años de 82,1% (IC95: 78,8-85,0%) para el grupo Bv-AVD frente a 77,2% (IC95: 73,7-80,4) para el grupo ABVD. En el análisis primario no hubo diferencias en cuanto a SG, pero en el análisis final, hecho con una mediana de seguimiento de 6,1 años, sí se apreció una SG significativamente más larga para los pacientes tratados con Bv-AVD (HR 0,59; IC95: 0,40-0,88) [13]. Por lo tanto, ambas combinaciones de Bv con quimioterápicos convencionales demostraron ser más eficaces que los esquemas compuestos únicamente por quimioterápicos, lo que llevó a su aprobación para el tratamiento de primera línea de LHc diseminado. El perfil de seguridad de Bv-AVD y BrECADD fue bastante similar al observado en los comparadores (ABVD y BEACOPP, respectivamente). En el ensayo HD21, las frecuencias de EAs graves fueron similares en ambas ramas [11,12]. Por ejemplo, la incidencia de EAs graves fue 39,4% en los pacientes tratados con BrECADD y 36,4% en los tratados con eBEACOPP, si bien BrECADD redujo significativamente la morbilidad relacionada

con el tratamiento frente a eBEACOPP [11]. Igualmente, la incidencia EAs graves en los pacientes tratados con Bv-AVD en el ensayo C25003 fue 34% (39% para el mismo esquema en el ensayo CA2098UT) [12].

Como comparadores en la población pediátrica (Tabla 2), se muestran los resultados obtenidos con las combinaciones Bv-AVE-PC, AEPA/CAPDac y Bv-AVD, si bien solo disponemos de un estudio aleatorizado para el primero de los esquemas. El ensayo AHOD1331 reclutó 587 pacientes elegibles entre 2 y 21 años, de los que 298 recibieron Bv-AVE-PC y 289 recibieron tratamiento estándar (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida), permitiéndose la radioterapia en ambas ramas [14]. Se demostró una SLE significativamente más larga para la combinación experimental (Bv-AVE-PC) comparada con el tratamiento estándar, con un HR de 0,41 (IC95: 0,25-0,67) y estimaciones a los 3 años del 92,1% y 82,5% para ambas ramas del ensayo, respectivamente. El perfil de seguridad de ambas combinaciones fue muy similar. Otras combinaciones evaluadas en población pediátrica son AEPA/CAPDac y Bv-AVD, ambas en ensayos fase I-II no comparativos con un reclutamiento más modesto (77 y 59 pacientes, respectivamente). AEPA/CAPDac (Bv, etopósido, prednisona, doxorrubicina, ciclofosfamida y dacarbacina) obtuvo una TRCm precoz del 35% con una SLE a los 3 años del 97,4% [15], mientras que Bv-AVD alcanzó una TRCm del 76% y una SLP a los 2 años del 73% [16].

Un aspecto que merece la pena destacarse es que la nueva indicación de N-AVD se extiende al segmento de edad de la adolescencia (entre 12 y 17 años), un segmento de edad para el que Bv-AVD no tiene indicación. Además, el ensayo HD21 estaba limitado a pacientes de 18 a 60 años por lo que, si bien la indicación aprobada para la combinación BrECADD incluye a todos los pacientes adultos, la evidencia con este esquema en los pacientes mayores de 60 años es muy limitada y no aleatorizada, cosa que no ocurre con N-AVD ni con Bv-AVD pues ni el ensayo C25003 ni el ensayo CA2098UT tenían límite superior de edad.

Existen algunas comparaciones indirectas entre los esquemas más importantes que contienen Bv (Bv-AVD y BrECADD) y los tratamientos más convencionales (p.e. ABVD o BEACOPP) [17,18], pero que aportan poca evidencia adicional a los ensayos fase 3 mencionados [6,11]. No se han identificado comparaciones indirectas entre N-AVD y cualquiera de los tratamientos alternativos para esta indicación.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes en pacientes adultos

Nombre	Nivolumab + AVD	Brentuximab vedotina + AVD (Bv-AVD)	Brentuximab vedotina + ECADD (BrECADD)
Presentación	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología y vía de administración	Nivolumab: 240 mg (3 mg/kg en adolescentes <80 kg) + Adriamicina (doxorrubicina): 25 mg/m^2 + Vinblastina: 6 mg/m^2 + Dacarbacina: 375 mg/m^2, en los días 1 y 15 de cada ciclo, durante 6 ciclos de 28 días	Brentuximab vedotina: 1,2 mg/kg (máximo 120 mg) + Adriamicina (doxorrubicina): 25 mg/m^2 + Vinblastina: 6 mg/m^2 + Dacarbacina: 375 mg/m^2, en los días 1 y 15 de cada ciclo, durante 6 ciclos de 28 días	Brentuximab vedotina: 1,8 mg/kg (máximo 180 mg) en el día 0 + Etopósido: 150 mg/m^2 en los días 1-3 + Ciclofosfamida: 1250 mg/m^2 en el día 1 + Adriamicina (doxorrubicina): 40 mg/m^2 en el día 1 + Dacarbacina: 250 mg/m^2 en los días 2-3 + Dexametasona: 40 mg en los días 1-4 de cada ciclo, durante 4-6 ciclos de 21 días
Indicación aprobada en FT	Pacientes adolescentes de 12 años o más y adultos con LHc sin tratamiento previo, en estadio III-IV, en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina	Pacientes adultos con LHc CD30+ sin tratamiento previo en estadio III-IV, en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina	Pacientes adultos con LHc CD30+ sin tratamiento previo en estadio IIB con factores de riesgo o estadio III-IV, en combinación con etopósido, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbacina y dexametasona

Tabla 2. Comparadores clínicamente relevantes en pacientes pediátricos

Nombre	Nivolumab + AVD	Brentuximab vedotina + AVE-PC	Brentuximab vedotina + EPA/CPDac (AEPA/CAPDac)
Presentación	Solución para perfusión	Solución para perfusión	Solución para perfusión
Posología y vía de administración	Nivolumab: 240 mg (3 mg/kg en adolescentes <80 kg) + Adriamicina (doxorrubicina): 25 mg/m^2 + Vinblastina: 6 mg/m^2 + Dacarbacina: 375 mg/m^2, en los días 1 y 15 de cada ciclo, durante 6 ciclos de 28 días	Brentuximab vedotina: 1,8 mg/kg (máximo 180 mg) en el día 1 + Adriamicina (doxorrubicina): 25 mg/m^2 en los días 1-2 + Vincristina: 1,4 mg/m^2 en el día 8 + Etopósido: 125 mg/m^2 en los días 1-3 + Prednisona: 40 mg/m^2 en los días 1-7 + Ciclofosfamida: 600 mg/m^2 en los días 1-2, durante 5 ciclos de 21 días	Brentuximab vedotina: 1,2 mg/kg en los días 1, 8 y 15 + Etopósido: 125 mg/m^2 en los días 1-5 + Prednisona: 60 mg/m^2 en los días 1-15 + Adriamicina (doxorrubicina): 40 mg/m^2 en los días 1 y 15 (AEPA). Brentuximab vedotina: 1,2 mg/kg en los días 1 y 8 + Dacarbacina: 250 mg/m^2 en los días 1-3 + Prednisona: 40 mg/m^2 en los días 1-15 + Ciclofosfamida: 500 mg/m^2 en los días 1 y 8 (CAPDac) Se administran dos ciclos de AEPA cada 28 días y 4 ciclos de CAPDac cada 21 días
Indicación aprobada en FT	Pacientes adolescentes de 12 años o más y adultos con LHc sin tratamiento previo, en estadio III-IV, en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina	La combinación no está aprobada en la UE, pero sí en EEUU, para “pacientes de 2 años o mayores con LHc CD30+ de alto riesgo, previamente no tratado, en combinación con doxorrubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida”	Combinación no aprobada formalmente en la UE ni en EEUU

4.- Conclusión

La combinación de medicamentos (nivolumab, doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina [N-AVD]) está indicada para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 12 años) con linfoma de Hodgkin clásico diseminado (estadio III o IV de Ann Arbor). Se trata de una indicación para la que existen al menos dos combinaciones aprobadas en la UE (Bv-AVD y BrECADD), pero la combinación N-AVD ha demostrado ser superior a Bv-AVD en una comparación directa, con una estimación de la SLP a los 2 años del 93,0% (IC95: 90,3-94,9%) para los pacientes tratados con N-AVD comparado con 83,5% (IC95: 79,8-86,5%) para los tratados con Bv-AVD (HR 0,49; IC95: 0,34-0,70) en el corte de datos de 15/04/2025. Dicha superioridad se mantuvo en todos los segmentos de edad estudiados, incluida la población pediátrica.

En lo que respecta a la seguridad, se observó una mayor incidencia de EAs de grado ≥3 en los pacientes tratados con N-AVD (71,2%) comparado con los que recibieron Bv-AVD (60,0%), lo que se debió fundamentalmente a una mayor frecuencia de neutropenia grado ≥3 en los pacientes adultos tratados con N-AVD (no así en los pacientes pediátricos). Aun así, esta mayor incidencia de neutropenia grave en los pacientes adultos que recibieron N-AVD puede justificarse por el diferente uso de G-CSF en los diferentes brazos. Los EAGs fueron porcentualmente similares (39,2% vs 39,0%) en ambos grupos. Dado su perfil de seguridad, el tratamiento con N-AVD requiere vigilancia de toxicidad inmunomediada, mientras que la profilaxis con G-CSF debe valorarse según el riesgo individual de cada paciente.

En conclusión, dado que N-AVD ha demostrado ser superior a Bv-AVD, el tratamiento con N-AVD se considera la opción preferente en pacientes entre 12 y 17 años, pues no existe ninguna otra alternativa aprobada, y en pacientes mayores de 60 años, en los que la evidencia para la combinación BrECADD es escasa por haberse excluido del ensayo clínico pivotal. En el segmento entre 18 y 60 años N-AVD no ha demostrado ser superior a BrECADD en ninguna comparación directa o indirecta y, por lo tanto, ambas serían buenas opciones de tratamiento. La elección debe individualizarse según la situación clínica, el perfil de toxicidad y las preferencias del paciente.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Julio Delgado. Servicio de Hematología. Hospital Clinic de Barcelona.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) y la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Falini y cols. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. Leukemia. 2023; 37: 18-34.
2. Eyre y cols. Lymphomas; ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2025; 36: 1263-84.
3. Guía NCCN de linfoma de Hodgkin pediátrico (2026). (https://www. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_hodgkin.pdf)
4. Ficha técnica Nivolumab: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
5. EPAR Nivolumab: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-vr-0000304938-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. Herrera y cols. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2024; 391: 1379-89.
7. Cheson y cols. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014; 32: 3059-68.
8. Castellino y cols. Three-year follow-up of nivolumab-AVD versus brentuximab vedotin-AVD in adolescents with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma on S1826. J Clin Oncol. 2026; 44: 449-54.
9. Rutherford y col.s Nivolumab-AVD versus brentuximab vedotin-AVD in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma. Enrolled on S1826. J Clin Oncol. 2025; 43: 2968-73.
10. Kiesewetter y cols. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for haematological malignancies (ESMO-MCBS:H) versión 1.0. Ann Oncol. 2023; 34: 734-71.
11. Borchmann y cols. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024; 404: 341-52.
12. Connors y cols. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2018; 378: 331-44.
13. Ansell y cols. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2022; 387: 310-20.
14. Castellino y cols. Brentuximab vedotin with chemotherapy in pediatric high-risk Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2022; 387: 1649-60.
15. Metzger y cols. Excellent outcome for pediatric patients with high-risk lymphoma treated with brentuximab vedotin and risk-adapted residual node radiation. J Clin Oncol. 2021; 39: 2276-83.
16. Salvino y cols. A phase I/II study of brentuximab vedotin + AVD in paediatric patients with advanced Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2025; 207: 2583-7.
17. Kristo y cols. Matching-adjusted indirect treatment comparison of A+AVD vs PET-guided ABVD in newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma. Future Oncol. 2026; 22: 843-52.
18. Molinari y cols. A matching-adjusted indirect comparison of PET-guided BrECADD versus PET-guided ABVD, BEACOPP, and eBEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma. Adv Ther 2026; doi.org/10.1007/s12325-026-03695-0.