

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-179/VI/06062024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario (LHc r/r) que no han respondido a un TAPH o después de al menos dos terapias previas cuando el TAPH no es una opción de tratamiento

Fecha de publicación: 06 de junio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Pembrolizumab (Keytruda®).....	3
Farmacología (1,13).....	3
Eficacia (1,4,14).....	3
Seguridad (1,14).....	9
Discusión.....	11
Conclusión.....	15
Grupo de expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	20

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia procedente de células B, que supone aproximadamente el 10% de todos los linfomas y el 0,6% de todos los cánceres diagnosticados cada año en el mundo. En Europa, se diagnostican 2,4 nuevos LH clásico (LHc) 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 (1).

El LH se caracteriza histológicamente por la presencia de células 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 nodular, 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) o bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona BEACOPP (2) asociado o no a radioterapia de campo afecto (IFRT). Los avances en el uso de radioterapia y poliquimioterapia adaptada al riesgo han incrementado la tasa de curaciones de pacientes con LH y en la actualidad, aproximadamente el 80% de los pacientes menores de 60 años con LH de nuevo diagnóstico pueden alcanzar remisión completa (RC) duradera (5,6).

Sin embargo, las recaídas ocurren en menos del 10 % de los pacientes con características favorables y enfermedad en estadio temprano (estadio I-IIA) y en el 20-30% de los pacientes con enfermedad avanzada (estadio IIB-IV) (3). Pese a los logros del tratamiento descrito basado en quimioterapia, entre el 5% y 10% de los pacientes son refractarios primarios y el pronóstico en estos casos es desfavorable siendo las posibilidades de curación con la quimioterapia de rescate convencional en torno al 20% (4).

Los resultados de dos ensayos aleatorizados en pacientes con LH con enfermedad en recaída o refractaria (LHRR) demostraron que la quimioterapia en altas dosis (ADQ) con rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) son superiores a los de la quimioterapia estándar. Por ello, aunque el tratamiento de elección para los pacientes con LH que fallan al tratamiento de primera línea y que presentan una adecuada función orgánica y estado general conservado, es la QT de rescate seguida ADQ y TAPH. En los pacientes con enfermedad quimiosensible se alcanza una tasa de RC del 50% (7,8).

No todos los pacientes son candidatos a TAPH, ya que no es posible en pacientes con edad avanzada o con comorbilidades. En los pacientes que presentan LHc tras el TAPH, el pronóstico es muy desfavorable con una mediana de supervivencia de 27 meses (9). 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, brentuximab-vedotina (BV) un anticuerpo inmunoconjugado dirigido contra CD30. En los pacientes que progresan tras BV, las inmunoterapias dirigidas frente 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 en pacientes que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV. También otros esquemas de quimioterapia pueden ser opciones de tratamiento en algunos pacientes.

En aquellos pacientes que consigan una respuesta tras BV o inhibidores de PD-1 u otras terapias, como quimioterapia, se puede plantear la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (AloTPH) con fin curativo (10,11).

Hasta la fecha, el aloTPH sigue siendo el único enfoque potencialmente curativo para la enfermedad recidivante o recurrente (12), si bien debido a la morbi-mortalidad relacionada con el procedimiento se reserva para pacientes seleccionados que recaen después de TAPH.

El tratamiento de pacientes pediátricos y adolescentes con LHR/R se basa en la misma estrategia empleada en adultos: quimioterapia de rescate con esquemas de poliquimioterapia seguidos de TAPH con acondicionamientos mieloablatoivo.

En aquellos pacientes primariamente refractarios o en recaída tras 1 ó 2 líneas de tratamiento, fundamentalmente en casos de alto riesgo, los tratamientos actuales son insatisfactorios, aportan escaso beneficio con un exceso de

toxicidad. Por ello, estos casos de LHR/R pediátricos en la actualidad suponen un área con necesidades médicas no cubiertas. Ver tabla 1 de alternativas similares (en el Anexo).

Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario (LHc r/r) que no han respondido a un TAPH o después de al menos dos terapias previas cuando el TAPH no es una opción de tratamiento (1,13).

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

La dosis recomendada de pembrolizumab en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrado mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos. La dosis recomendada en monoterapia en pacientes pediátricos de 3 años de edad y mayores con LHc es 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg) cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.

El tratamiento se debe prolongar mientras se observe beneficio clínico o hasta que los pacientes ya no toleren 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 (1,13)

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 que se pueden expresar en tumores u otras células en el microambiente tumoral.

Eficacia (1, 4,14)

Los datos clínicos de eficacia de pembrolizumab en LHc r/r provienen de los estudios KEYNOTE-013, KEYNOTE-087, KEYNOTE-204 y KEYNOTE-051 cuatro estudios clínicos multicéntricos y abiertos que incluyeron 392 pacientes adultos y 22 pacientes de 3 a 18 años de edad.

Estudio KEYNOTE-204

El estudio KEYNOTE-204 (n=304) es un ensayo clínico en fase 3, abierto, multicéntrico, en el que se evalúa la eficacia de pembrolizumab en monoterapia con dosis de 200 mg cada 3 semanas frente BV 1,8 mg/kg cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses, en pacientes con LHc r/r.

Se incluyeron pacientes adultos, con enfermedad medible y biopsia de ganglio linfático evaluable para marcadores. Además los pacientes debían tener una situación basal con 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 injerto contra receptor [EICR]), 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 metástasis activas en el SNC o candidatos a TAPH o alo-TPH.

Se permitió la inclusión de pacientes pretratados con BV siempre y cuando hubieran respondido a BV (RC o RP). Los pacientes que cumplieron este criterio fueron un 3,3% en el brazo de pembrolizumab y un 6,5% en el brazo de BV.

La población a estudio se modificó durante el curso del estudio: tras la enmienda 2 se incluyeron pacientes que previamente habían respondido a BV o tras haber recibido 1 línea de tratamiento independientemente de si eran o no candidatos a trasplante. Los pacientes candidatos a TAPH o alo-TPH fueron excluidos del estudio tras la enmienda 3

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1 y podían recibir un máximo de 35 ciclos.

El objetivo principal del ensayo fue la evaluación de la eficacia mediante la variable compuesta supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). La SLP se evaluó mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) de acuerdo con los criterios del Grupo Internacional de Trabajo (IWG), revisados en 2007 mediante TC y PET. Como objetivos secundarios, se evaluó la tasa de respuestas objetivas (TRO), la tasa de respuestas completas (TRC), la SLP evaluada por el investigador, la TRO y la TRC evaluadas por el investigador, y la seguridad. Como objetivo exploratorio se evaluó la duración de la respuesta (DR). La población principal de análisis fue la población por intención de tratamiento (ITT).

Se incluyeron estudios de PROs (resultados reportados por los pacientes, del inglés *patient reported outcomes*) basados en los cuestionarios eEuroQol-5D (eEQ-5D) y EORTC QLQ-C30 que compararon los cambios respecto al basal en cuanto a calidad de vida relacionados con la salud entre los diferentes brazos de tratamiento.

La respuesta se evaluó a las 12 semanas y posteriormente cada 12 semanas mediante PET-TAC hasta alcanzar la RC o según indicación clínica.

En los pacientes que recibieron pembrolizumab, tras la documentación de la progresión, se dejaba a decisión del/la investigador/a el mantener el tratamiento en aquellos pacientes clínicamente estables hasta realizar una nueva evaluación por imagen a las 4-6 semanas. En caso de confirmar la progresión los pacientes salían del estudio.

El ensayo se encuentra en marcha en la actualidad. Los datos que disponemos se basan en el segundo análisis intermedio realizado utilizando una fecha de corte con datos actualizada (16-enero-2020) e incluye 151 pacientes tratados con pembrolizumab con una mediana de seguimiento de 24,9 meses y 153 pacientes tratados con BV con una mediana de seguimiento de 24,3 meses.

Las características basales de los pacientes fueron: media edad 41,4 años, mediana de edad de 35 años (16% edad \geq 65 años); 57% varones; 77% de raza blanca; 61% y 38% tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente. El 74% no tenía síntomas B, el 19,7% tenía enfermedad bulky y el 5,6% tenía afectación de la médula ósea. La media y mediana del número de líneas de tratamiento previas administradas para LHC fue de 2,8 y 2 (rango de 1 a 11), respectivamente. El 42% fueron refractarios al tratamiento previo y un 28,6% refractarios al tratamiento de primera

línea. El 37% de los pacientes había recibido un TAPH, el 5% había recibido BV anteriormente y el 39% de los pacientes fue sometido a radioterapia previa. 55 pacientes habían recibido 1 línea de tratamiento previa y se consideraban no candidatos a TAPH en el momento de inclusión en el estudio, siendo el 61% (34/55) de ellos no candidatos a TAPH debido a la edad y/o comorbilidad y 22% (12/55) de ellos eran primariamente refractarios.

Los resultados de la variable primaria (SLP), secundaria (TRO, TRC) y exploratorias (DR) para el total de pacientes del estudio (n=304), según evaluación por BICR y evaluados según criterios IWG por el/la investigador/a fueron consistentes. El estudio exploratorio que incluye así mismo el análisis de las variables de eficacia evaluadas por BIRC por el/la investigador/a según los criterios de Lugano se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen eficacia y resultados del estudio KEYNOTE-204

	Pembrolizumab (N=151)	Brentuximab Vedotina (N=153)
Mediana SLP, meses (IC 95%) a	13,2 (10,9 – 19,4)	8,3 (5,7 – 8,8)
Hazard Ratio (IC 95%); p-value	0,65 (0,48 – 0,88); p= 0,00271	
TRO % (IC 95%)	65,6 (57,4 – 73,1)	54,2 (46,0 – 62,3)
TRC % (IC 95%)	24,5 (17,9 – 32,2)	24,2 (17,6 – 31,8)
Mediana DR, meses (Rango)a	20,7 (0,0+ - 33,2+)	13,8 (0,0+ - 33,9+)

Respuestas valoradas por BICR (Blinded Independent Central Review) según criterios respuesta IWG [Cheson, 2007]. IC 95% para la tasa de respuestas calculado en base al método exacto binomial.

aEstimado por método Kaplan-Meier para datos censurados

TRC= tasa remisiones completas; DR = duración de respuesta; TRO=tasa respuestas objetivas; SLP= supervivencia libre de progresión. Fecha corte datos: 16-enero-2020.

Los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron una mejoría significativa en la SLP respecto a los pacientes que recibieron BV: mediana de SLP en la población ITT 13,2 meses (IC 95% 10,9 - 19,4) y 8,3 meses (IC 95% 5,7 - 8,8), respectivamente (Hazard Ratio [HR] 0,65; IC 95% 0,48 - 0,88; p=0,00271). La SLP 24 meses estimada fue del 35,4% y 25,4% para pembrolizumab y BV, respectivamente.

La mediana de tiempo a la respuesta fue de 2,8 meses en ambos brazos.

El primer análisis de SG está planificado en el tercer análisis intermedio, en el que se espera que hayan ocurrido 91 eventos. En la fecha de corte de datos, respecto a la SG se observaron 46 eventos, 16 en la rama de pembrolizumab y 30 en la rama BV. En este momento del análisis, los datos de SG deben considerarse descriptivos.

El 20% y 22% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab y BV, respectivamente fueron sometidos posteriormente a un TAPH. El 9% y 8% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab y BV, respectivamente fueron posteriormente sometidos a un alo-TPH.

Los datos de calidad de vida utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y GHS/QOL tuvieron un cumplimiento elevado (entorno 92%) hasta la semana 48. Basalmente la media de puntuación del cuestionario EORTC QLQ-C30

fue similar en ambos brazos, pero para la semana 24 mejoraron en el brazo de pembrolizumab y empeoraron en la rama de BV. En cuanto al cuestionario GHS/QOL, se observó una diferencia de puntuación de 8,6 a la semana 24 a favor de pembrolizumab (IC 95% 3,89 - 13,31; $p=0,0004$). En cuanto a la funcionalidad física, se observó una diferencia de puntuación de 6,24 a la semana 24 a favor de pembrolizumab (IC 95% 1,87 - 10,62; $p=0,0054$).

El estudio de subgrupos preplaneado que analizó la SLP en función de TAPH previo, enfermedad primariamente refractaria, sexo, edad, ECOG, región geográfica, exposición previa a BV y estado de PD-L1 no mostró diferencias significativas y se deben interpretar con cautela ya que el estudio no tiene potencia suficiente para mostrar diferencias de eficacia por subgrupos.

Estudio KEYNOTE-051 (pediátrico)

El estudio KEYNOTE-051 es un ensayo clínico multicéntrico, fase 1/2, abierto, de un solo brazo en el que se evaluó la farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y seguridad de pembrolizumab en niños con melanoma avanzado, tumores sólidos avanzados en r/r PDL-1 positivos y Linfoma. En la cohorte de LHC ($n=22$) del estudio se incluyeron pacientes de 3 a <18 años de edad con LHC primariamente refractarios, de alto riesgo y en recaída tras primera línea o r/r tras segunda línea de tratamiento. El estudio Fase 1 estableció la dosis de 2 mg/kg cada 3 semana para el estudio Fase 2.

Los objetivos primarios de la Fase 2 del estudio fueron la seguridad y la tolerabilidad, y la actividad antitumoral medida con la TRO inicialmente según criterios RECIST 1.1 y posteriormente mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) de acuerdo con los criterios del *Grupo Internacional de Trabajo (IWG)*, revisados en 2007 (enmienda 7) realizado cada 12 semanas.

Los objetivos secundarios fueron la caracterización farmacocinética, DR, TRC, SLP, SG según RECIST 1.1, irRECIST (del inglés *immune-related RECIST*) e IWG. Un análisis exploratorio analizó los resultados empleando los criterios de respuesta de Lugano 2014.

Las características basales de los pacientes con LHC fueron: mediana de edad de 15 años (rango 10 a 17 años), (18% 10-13 años, 82% 14-17 años); 64% varones; 68% de raza blanca; 27% y 73% tenían un estadio I-IIA y IIB-IV, respectivamente. 13,6%, 45,5% y 31% de los pacientes habían recibido 1, 2, ≥ 3 líneas de tratamiento previas.

El ensayo se encuentra en marcha en la actualidad. Los datos que disponemos se basan en el análisis intermedio realizado utilizando una fecha de corte con datos actualizada (10 enero-2020) con una mediana de seguimiento es de 23,7 meses.

La TRO según diferentes criterios de respuesta se muestran en la Tabla 3 (IWG 2007) y 4 (Lugano 2014). La TRO (63,6%) y RC (18,2%) en los pacientes evaluados según los criterios de Lugano (fue superior a la TRO (54,5%) y RC (4,5%) tras evaluación realizada en base a los criterios IWG, lo cual probablemente refleje la importancia de la actividad de la enfermedad medida en base a PET vs. mediante TAC. La mediana de SLP basado en IWG 2007 fue de 8,3 meses y de 8,2 meses basado en los criterios de Lugano según la estimación de de Kaplan-Meier (KM). La mediana de SG no ha sido alcanzada en la fecha de corte.

Aunque los datos de eficacia en pacientes pediátricos con LHC r/r son limitados (pocos pacientes, heterogeneidad en los criterios de respuesta, con información limitada respecto al impacto de los factores pronósticos y

tratamientos previos en los resultados), son consistentes con los observados en adultos (KEYNOTE-204 y KEYNOTE-087).

Tabla 3. Resumen eficacia y resultados del estudio KEYNOTE-051 basado en IWG 2007

Evaluación Respuesta	Todos los pacientes tratados (N=22)		
	N	%	95% CI*
Remisión completa (RC)	1	4,5	(0,1, 22,8)
Respuesta parcial (PR)	11	50,0	(28,2, 71,8)
Tasa respuestas Objetiva (RC+RP)	12	54,5	(32,2, 75,6)
Enfermedad estable (EE)	6	27,3	(10,7, 50,2)
Tasa control de la enfermedad (EE+RC+RP)	18	81,8	(59,7, 94,8)
Enfermedad en progresión (PD)	3	13,6	(2,9, 34,9)
	1	4,5	(0,1, 22,8)

*Basado en el método de intervalo de confianza exacto binomial

BICR = Blinded independent central review. (Corte de datos: 10 enero 2020).

Tabla 4. Resumen eficacia y resultados del estudio KEYNOTE-051 basado en Lugano.

Evaluación Respuesta	Todos los pacientes tratados (N=22)		
	N	%	IC 95% *
Remisión completa (RC)	4	18,2	(5,2 - 40,3)
Respuesta parcial (PR)	10	45,5	(24,4 - 67,8)
Tasa respuestas Objetiva (RC+RP)	14	63,6	(40,7 - 82,8)
Enfermedad estable (EE)	6	27,3	(10,7 - 50,2)
Tasa control de la enfermedad (EE+RC+RP)	20	90,9	(70,8 - 98,9)
Enfermedad en progresión (PD)	2	9,1	(1,1 - 29,2)

*Basado en el método de intervalo de confianza exacto binomial

BICR = Blinded independent central review. (Corte de datos: 10 enero 2020).

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. Esta dosis es superior a la aprobada para este medicamento.

El objetivo principal del estudio fue establecer el perfil de seguridad y tolerabilidad de los pacientes a pembrolizumab y determinar la TRC. Como variables secundarias se incluyeron TRO, DR, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG. La TRO fue 58%, incluyendo un 19% de remisiones completas y 39% respuestas parciales. El 70% de los pacientes presentaron duración superior a 12 meses. Con una mediana de seguimiento de 28,7 meses, la SLP y SG evaluada a 12 meses fue de 48% y 87,1%. Sólo 3 de los 31 pacientes abandonaron el tratamiento por efectos adversos.

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 pacientes con LH en recaída o refractariedad. Se empleó en monoterapia a una dosis de 200 mg cada 3 semanas en perfusión intravenosa de 30 minutos hasta progresión de la enfermedad, muerte, toxicidad inaceptable o hasta 24 meses.

El estudio tenía varias cohortes que incluían pacientes con fracaso de TAPH y BV postrasplante (n=69), pacientes sin TAPH con pobre respuesta a quimioterapia y BV (n=81) y (n=60) pacientes que no respondieron al TAPH y no recibieron BV después del mismo (n=60). Se excluyeron pacientes inmunodeprimidos o expuestos a inmunosupresores 7 días antes de la administración de pembrolizumab, pacientes con aloTPH en los 5 años previos, pacientes con neumonitis activa, infecciones, tratamiento previo con fármacos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, o anticuerpos anti-CTLA-4 (incluido ipilimumab) y metástasis en el SNC.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la seguridad y la eficacia medida considerando TRO y TRC evaluada por BICR. Como variables secundarias de eficacia se incluyeron la TRO, evaluada por el/la investigador/a de acuerdo a los criterios del IWG 2007 y por BICR utilizando la clasificación de Lugano, la DR, SLP y SG.

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/la investigador/a fueron consistentes y se resumen en un 69% de TRO (62,3-75,2), con un 22% de RC y 47% RP. La mediana de seguimiento del estudio fue 10,1 meses y la SLP evaluada a 9 meses fue 62% y la SG al año fue de 97,6.

No se encontraron diferencias en los análisis de subgrupo considerando líneas de tratamiento ≥ 3 o < 3 , raza, región, género, ECOG, ni en el tiempo desde el fracaso del trasplante. La TRO en pacientes 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; IC 95% 12,1 - 42,2). Entre los 170 sujetos refractarios a cualquier terapia recibida, 119 tuvieron respuesta (70%, IC 95% 62,5 - 76,8) y 37 continuaban en respuesta ≥ 3 meses y 3 más allá de 6 meses; no alcanzándose la mediana de DR (IC 95% 5,6 meses, NA). De los 40 pacientes que recibieron ≥ 3 líneas de tratamiento, 24 tuvieron respuesta (60%) (IC 95% 43,3 -75,1).

La edad parecía no influir en la TRO y pacientes < 65 presentaron una TRO de 69,8% (IC 95% 62,8 - 76,2), mientras que en ≥ 65 años fue del 50,0% (IC 95% 26 - 74); sin embargo, 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.

Una actualización del estudio con una mediana de seguimiento de 39,5 meses muestra una TRO por BICR según criterios IWG del 71% (IC 95% 64,3 - 77) y 71,7% (IC 95% 58,6 - 82,5) en la población global y en los pacientes que no habían recibido BV, respectivamente. La tasa de RC fue del 27,6% y 31,7%, mediana DR 16,6 y 16,8 meses y mediana de SLP 13,8 y 16,8 meses, respectivamente. La mediana de SG no fue alcanzada en ninguna de las cohortes.

Seguridad (1,14)

Los efectos adversos más comunes para el tratamiento de pembrolizumab en monoterapia (independiente de la patología tratada) fueron: fatiga (32%), náuseas (21%) y diarrea (21%) siendo la mayoría de EA notificados de intensidad de Grados 1 o 2.

Estudio KEYNOTE-204

En el estudio KEYNOTE-204, se observaron algunas diferencias en los EA entre el grupo tratado con pembrolizumab y el grupo tratado con BV, como la incidencia de EA graves, que fue mayor en el brazo de pembrolizumab respecto al brazo de BV (29,7% vs. 21,1%) y los EA graves relacionados con el fármaco (16,2% vs. 10,5%). Sin embargo, tras ajustar estas tasas por el tiempo de exposición al fármaco, en ambos casos las tasas de incidencia se consideraron similares entre ambos grupos.

En el estudio KEYNOTE-204 (n=148), los EAs ($>10\%$) más frecuentes en los pacientes que recibieron pembrolizumab fueron: diarrea (19,6%), pirexia (19,7%), hipotiroidismo (18,9%) e infecciones respiratorias de vías altas (18,9%) y en los pacientes que recibieron BV fueron: náuseas (24,3%), vómitos (19,7%), fatiga (18,4%) y neuropatía periférica (18,4%).

En general, la frecuencia y el tipo de EA reportados en el brazo tratado con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-204 fue consistente con los datos de seguridad de la población con LHc tratada con pembrolizumab. Con la excepción de la pirexia, hipotiroidismo e infección respiratoria de vías altas, que es más frecuente en la población de LH en comparación con los datos de seguridad de los pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia, la incidencia de EA es similar. La infección del tracto urinario y neumonitis fue también ligeramente más elevada en el estudio KEYNOYE-204 (10,8% y 8%) comparado con la población de seguridad para LHc (8,8% y 6,9%).

En general, la tasa de EA grado 3-5 en el estudio KEYNOTE-204 fue similar entre ambos grupos de tratamiento; 43,9% en el brazo de pembrolizumab frente al 43,4% en el brazo de BV. Los efectos adversos grado 3-5 más

frecuentes en los pacientes tratados con pembrolizumab fueron: neumonía (5,4%), anemia (4,1%), neumonitis (4,1%), neutropenia (2,7%) y trombopenia (2,7%) y en los pacientes tratados con BV fueron: neutropenia (8,6%), descenso en el recuento de neutrófilos (4,6%), neumonía (3,3%), anemia (3,3%) y neuropatía periférica (3,3%).

La incidencia de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue similar entre el grupo tratado con pembrolizumab y con BV: 29,7% vs. 33,6%. En el brazo de pembrolizumab, los EA más comunes que llevaron a la interrupción de tratamiento fueron neumonía (3,4%) e infección respiratoria de vías altas (3,4%), y fueron comparables con los de la población de seguridad para LHc.

En el grupo de pacientes ≥ 65 años (n=26) la incidencia de EAs fue algo superior pero similar a la descrita para este grupo de pacientes en el conjunto de datos de seguridad de pacientes con LHc. Los pacientes de ≥ 65 años presentaron mayor incidencia de edemas periféricos (23,1%), hiporexia (23,1%) y dolor de extremidades (23,1%).

No se observaron diferencias importantes e inesperadas en la tolerabilidad del tratamiento con pembrolizumab en el resto de categoría según ECOG y sexo. No obstante, se observó mayor incidencia de EAs graves en los pacientes con ECOG 1, consistente con lo observado en la población con LHc y con los datos disponibles de pembrolizumab en otras patologías.

Cuando comparamos los datos de seguridad de los estudios KEYNOTE-204 (rama pembrolizumab) y KEYNOTE-087, se observa que la incidencia de EAs graves y de los EAs graves relacionados con el fármaco fueron más elevados en el estudio KEYNOTE-204 en comparación al estudio KEYNOTE-087 (EA graves 29,7% vs. 22,9%, respectivamente; EAs graves en relación con el fármaco 16,2% vs. 8,1%, respectivamente). Sin embargo, cuando se ajusta por la exposición al fármaco, la incidencia de EAs es similar.

Cuando se compara los datos de seguridad de los estudios KEYNOTE-204 y KEYNOTE-013 se observa que la incidencia de EAs graves fueron más elevados en el estudio KEYNOTE-204 en comparación al estudio KEYNOTE-013 (EAs graves 38,7% vs. 29,7%, respectivamente). Es posible que estas diferencias se deban a un menor tamaño del estudio KEYNOTE-013 (n=31) y por tanto se deben interpretar con cautela.

Seguridad en población pediátrica

Pembrolizumab en monoterapia se ha evaluado en 161 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 9 meses y 17 años con melanoma, linfoma o con tumores sólidos r/r avanzados PD-L1 positivos a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semana en el estudio Fase I/II KEYNOTE-051.

La población con LHc (n=22) incluyó pacientes de 11 a 17 años de edad. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos en general fue similar a la de pacientes adultos tratados con pembrolizumab y los pacientes pediátricos con cáncer avanzado.

Los EAs más habituales, en al menos 20%, fueron pirexia (33%), vómitos (30%), cefalea (26%), dolor abdominal (22%), anemia (21%), tos (21%) y estreñimiento (20%). La mayoría de EA en monoterapia fueron de Grado 1 ó 2. 76 pacientes (47,2%) presentaron 1 ó más EA Grados 3 a 5 de los cuales 5 pacientes (3,1%) presentaron 1 ó más EA fatales.

Los EA más frecuentes ($>5\%$ de los pacientes) relacionados con el tratamiento en el conjunto de pacientes pediátricos tratados (n=161), la mayoría de Grado 1-2, fueron fatiga (8,7%), anemia (8,1%), pirexia (7,5%), elevación GPT (6,8%), linfopenia (6,8%), diarrea (6,2%) e hipotiroidismo (5,6%). Los EAs Grado 3-5 más frecuentes ($>5\%$ de pacientes) en el conjunto de pacientes pediátricos tratados (n=161) fueron anemia (8,1%) y linfopenia (5,6%). 5/161

pacientes (3,1%) presentaron EA graves que resultaron en el fallecimiento de los pacientes en los siguientes 90 días tras haber recibido Pembrolizumab. En 2 de los casos los investigadores consideraron que existía una relación con el tratamiento administrado: 1 paciente por edema pulmonar en contexto de una sepsis y el otro paciente por neumonitis y derrame pleural en un paciente con afectación torácica extensa por un sarcoma epiteloide.

Complicaciones tras alo-TPH

Un total de 48 con LHC tratados con pembrolizumab (KEYNOTE-204, KEYNOTE-087 y KEYNOTE 0-51) fueron sometidos posteriormente a alo-TPH. La inhibición de PD-1 previo a alo-TPH puede potenciar la respuesta alógena de linfocitos T y aumentar el efecto injerto contra enfermedad. Sin embargo, también puede aumentar el riesgo de enfermedad injerto contra receptor (EICR). Se presentaron complicaciones tras el alo-TPH en 34 pacientes, siendo 6 de los eventos fatales (2 pacientes KEYNOTE-204 fallecieron de shock hipovolémico e insuficiencia respiratoria; 4 pacientes del estudio KEYNOTE-087 por EICR aguda [EICRa], EICR hiperagudo, neumonía y sepsis).

De los 32 pacientes sometidos a alo-TPH en el estudio KEYNOTE-087 20 desarrollaron EA tras alo-TPH. El EA más frecuentes fue EICR (n=18): EICRa (n=11, incluido un caso de EICRa hiperagudo), EICR crónica (EICRc) (n=2) o ambos (n=5). Ningún paciente desarrolló Sdr de obstrucción sinusoidal (SOS). De los 14 pacientes del estudio KEYNOTE-204 sometidos a alo-TPH tras Pembrolizumab, 8 pacientes desarrollaron EICRa y 3 EICRc, ninguno de cuales fue fatal. Ningún paciente desarrolló SOS. 1 paciente desarrolló síndrome del implante post-trasplante.

En el estudio KEYNOTE-051 2 pacientes con LHC pediátricos fueron sometidos a alo-TPH tras tratamiento con pembrolizumab. Ambos desarrollaron EICR aguda y crónica, respectivamente. En el momento de análisis de datos los pacientes permanecían vivos y con EICR no resuelta.

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 (ABVD, BEACOPPesc) asociada o no a radioterapia obtiene 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 (15). 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 desfavorable con quimioterapia de segunda línea con supervivencia libre de evento (SLE) del 5-10% (15). En estos pacientes, el tratamiento de rescate considerado estándar se basa en poliquimioterapia seguida de TAPH con lo que se consigue alcanzar hasta un 50% de respuestas (6,16,17,18) y SLE y SG a 5 años de 31% y 43% (15,19,20). Sin embargo, un alto porcentaje de estos pacientes recaerán post-trasplante, siendo el pronóstico muy malo con supervivencia inferior a 2 años. En estos casos, las alternativas en la actualidad se basan en el empleo de quimioterapia [gemcitabina en combinación (TRO 75%, RC 19%), bendamustina (TRO 53%, RC 33%)] o brentuximab-vedotina (TRO 75%, RC 34%). Hasta la fecha, no se han realizado estudios aleatorizados comparando las distintas alternativas, lo que hace que no exista un esquema considerado estándar (10,11).

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 (21). 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 (22,23), con una tasa de recaída post-trasplante que se sitúa en el 50% (24-27).

BV puede considerarse como terapia puente al trasplante (TAPH o aloTPH) tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia de rescate (28). 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) (29,30), 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 (30). Sin embargo, el reducido tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones robustas y además solo se incluyen los 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, KEYNOTE-087 y KEYNOTE-204. El efecto secundario más notable de BV es la neuropatía periférica (40%), 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) (31,32).

Nivolumab, anticuerpo humanizado 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 incluye pacientes que habían recibido un TAPH y BV previamente. 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. Los resultados del estudio fase I/II de BV en combinación con nivolumab, como tratamiento de segunda línea en pacientes LH r/r (33) fueron positivos, con una TRO (n=91) del 85%, con 67% de los pacientes alcanzando RC. Con una mediana de seguimiento de 34,3 meses, la SLP a 3 años estimada fue del 77% (IC 95%, 65% a 86%) y 91% (IC 95%,79% a 96%) en los pacientes sometidos directamente a TAPH.

Pembrolizumab se ha aprobado en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario (LHc r/r) que no han respondido a un TAPH o después de al menos dos terapias previas cuando el TAPH no es una opción de tratamiento en base a los resultados del estudio fase 3 KEYNOTE-204 y a los estudios de soporte fase 2 KEYNOTE-087 (n=210) y una cohorte del estudio fase 1b KEYNOTE-013 (n=31).

Los resultados de eficacia de pembrolizumab del estudio KEYNOTE-204 fase 3, abierto, multicéntrico, en el que se evalúa la eficacia de pembrolizumab en monoterapia frente BV (fecha de corte con datos actualizada del 16 Enero-

2020 con una mediana de seguimiento de 24,6 meses) que compara la SLP (objetivo primario) evaluadas mediante una revisión central independiente enmascarada (BICR) de acuerdo con los criterios IWG (Cheson, 2007) muestran que los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron una mejoría significativa en la SLP respecto a los pacientes que recibieron BV: mediana de SLP en la población ITT 13,2 meses (IC 95% 10,9 - 19,4) y 8,3 meses (IC 95% 5,7 - 8,8), respectivamente (HR 0,65; IC 95% 0,48 - 0,88; p=0,00271). La SLP 24 meses estimada fue del 35,4% y 25,4% con pembrolizumab y BV, respectivamente. La TRO fue mayor en los que recibieron pembrolizumab en comparación con los que recibieron BV: 65,6% (IC 95% 57,4 - 73,1) vs. 54,2% (IC 95% 46,0 - 62,3) respectivamente. El porcentaje de pacientes que posteriormente fue sometido a TAPH (20%) o alo-TPH (9%) fue similar en ambas ramas. La mediana de DR para pembrolizumab fue de 20,7 meses (rango 0,0 a 33,2 meses) vs. 13,8 meses (rango 0,0 a 33,9 meses) con BV. En este análisis intermedio no se ha evaluado la diferencia en SG en ambos grupos. No se observaron diferencias en el análisis de subgrupos preespecificado.

Los resultados clínicos en los pacientes que recibieron ≥ 2 líneas previas de tratamiento fueron consistentes con los resultados del primer análisis en la población ITT: TRO con pembrolizumab 65,3% (IC 95% 56,3 - 73,6) vs. 54,4% (IC 95% 45,3 - 63,3). La TRC fue del 26,6% (IC 95% 19,1 - 35,2) y 21,6% (IC 95% 14,7 - 29,8) con pembrolizumab y BV, respectivamente.

Los datos de eficacia del estudio KEYNOTE-204 fueron consistentes con los obtenidos en los estudios KEYNOTE-087 y KEYNOTE-013.

Los datos de eficacia del estudio Fase I/II KEYNOTE-051 que investiga el papel del Pembrolizumab en pacientes pediátricos con tumores sólidos y linfoma r/r avanzados PD-L1 positivos apoyan la indicación en pacientes pediátricos. La TRO de los pacientes con LHc según criterios IWG 2007 fue del 54,5% y del 63,6% según los criterios de Lugano 2014. Entre los 12 pacientes que respondieron según IWG 2007, la mediana hasta la respuesta fue de 2,3 meses y la mediana de DR fue de 17,3 meses. Entre los 14 pacientes que respondieron según los criterios de Lugano 2014, la mediana hasta la respuesta fue de 2,1 meses y la mediana de DR fue de 8,3 meses. De los 22 pacientes, la mediana de SLP fue de 8,3 meses según IWG 2007 y de 8,2 meses basados en los criterios de Lugano.

Los resultados obtenidos en los ensayos KEYNOTE-013, KEYNOTE-087 y KEYNOTE-204 indican que pembrolizumab es eficaz en pacientes con LHc r/r, incluyendo trasplante, y aquellos no candidatos al mismo después de al menos 2 tratamientos previos.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que en los estudios KEYNOTE-087, KEYNOTE-013 y KEYNOTE-204, los datos de pacientes con LHc ≥ 65 años (n=46) son limitados como para extraer conclusiones sobre la seguridad o eficacia, excluyéndose además los pacientes con enfermedades autoinmunes.

En cuanto a los pacientes pediátricos, la mayor limitación es el número de pacientes (n=22) con LHc r/r tratados en el estudio KEYNOTE-051 y la edad de los pacientes incluidos (mayores de 10 años). No existen datos de PK en pacientes menores de 10 años con LHc. Por otra parte, el seguimiento de la cohorte de pacientes con LHc, así como los datos clínicos de los pacientes sometidos a trasplante son limitados.

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 la población tratada con pembrolizumab en monoterapia, presenta un perfil similar al establecido para otras indicaciones. La mayor incidencia de pirexia se podría explicar porque la pirexia es un síntoma B frecuente en pacientes con LHc y la mayor incidencia de hipotiroidismo puede ser debido al antecedente de RT previa.

Los EA más frecuentes en el brazo de pembrolizumab del KEYNOTE-204 fueron diarrea (19,6%), pirexia (19,7%), hipotiroidismo (18,9%) e infecciones respiratorias de vías altas (18,9%).

En el estudio KEYNOTE-204 la infección del tracto urinario y la neumonitis fue ligeramente más elevada respecto la población de seguridad para LHC. Aunque no existe una explicación que justifique esta mayor incidencia de EAs, la mayor incidencia de infecciones urinarias en parte podría relacionarse con una mayor inclusión de mujeres en el estudio KEYNOTE-204 (45%) y por una exposición más prolongada al fármaco. De forma similar, la mayor incidencia de neumonitis se podría explicar por la mayor exposición al fármaco y por el antecedente de tratamiento previo con RT/melfalán/bleomicina en pacientes tratados con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-204. 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. En el estudio KEYNOTE-204 los pacientes ≥ 65 años de edad tuvieron mayores tasas de EA relacionados con pembrolizumab, EA de grado 3-5 y EA graves en comparación con los sujetos < 65 años de edad. Así mismo los pacientes ≥ 65 años de edad presentaron más edemas periféricos, hipoxia y dolor en extremidades, los cuales son EAs esperables en la población mayor con más comorbilidades que la población más joven.

En el estudio KEYNOTE-051 (n=161) la mayoría de los pacientes presentaron al menos 1 EA. Los resultados de seguridad fueron similares a los reportados con pembrolizumab en monoterapia en adultos. Los AEs Grado 3-5 más frecuentes ($> 5\%$ de pacientes) en el conjunto de pacientes pediátricos tratados (n=161) fueron anemia (8,1%) y linfopenia (5,6%). Los EAs graves más frecuentes fueron la pirexia, hipertensión y el derrame pleural, falleciendo 5 pacientes por EAs graves.

La cohorte de pacientes con LHC únicamente incluyó 22 pacientes de 11 a 17 años y junto con la diferencia en los tratamientos previamente recibidos (más frecuente el antecedente de RT en pacientes pediátricos), supone la mayor limitación a la hora de extraer conclusiones al comparar esta cohorte con el resto de conjunto de datos.

Varios estudios han mostrado una mayor incidencia de EICRa y EICRc en pacientes tratados con inhibidores de PD-1 y sometidos a alo-TPH posterior probablemente en relación con la alteración persistente de linfocitos T. El empleo de una ventana de tiempo entre la administración del anti-PD-1 y el alo-TPH parece que no mitiga el impacto de estos tratamientos en el desarrollo de complicaciones tras alo-TPH (35) sin embargo en el estudio KEYNOTE-204 no se observó una asociación entre la fecha de administración de la última dosis de Pembrolizumab y el riesgo de desarrollo de EICR.

Un total de 48 con LHC tratados con pembrolizumab (14 de KEYNOTE-204, 32 de KEYNOTE-087 y 2 del KEYNOTE 0-51) fueron sometidos a alo-TPH. Dos pacientes murieron por causas distintas a la enfermedad, uno por EICR y otro por shock séptico. 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 EICR aguda y la mortalidad relacionada con el TPH eran similares a lo descrito en estudios previos (incidencia acumulada de EICR agudo grado 2-4 y EICR crónico 45% y 33% respectivamente y 4 pacientes fallecidos por toxicidad relacionada) (34). Aunque los datos actuales confirman que el empleo de inhibidores de PD-1 no contraindican el posterior alo-TPH e incluso pueden disminuir el riesgo de recaída (35), hasta que se disponga de nuevos datos se deben valorar los beneficios potenciales del aloTPH y el posible aumento del riesgo de complicaciones relacionadas con el mismo trasplante.

No se han reportado neoplasias secundarias en los estudios KEYNOTE-087, KEYNOTE-204 y KEYNOTE-051. Habrá que esperar un mayor seguimiento y madurez de los datos para poder confirmar estos resultados.

Aunque 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 (36) sin embargo, en el EC KEYNOTE-204 la duración del tratamiento estaba limitada a 24 meses.

Se está estudiando la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (ej. doxorubicina liposomal, vinorelbina y gemcitabina) (37). La terapia de células CAR T (Chimeric antigen receptor T cells) frente a CD30 se está estudiando en pacientes con LHC r/r (38,39). Así mismo el ADCT-301 (camidanlumab tesirine [Cami]) es un anticuerpo antiCD25 conjugado a una potente toxina de dímero de pirrolobenzodiazepina también estudiado en LHC r/r (40).

En general, y teniendo en cuenta los datos de eficacia disponibles, se observa un beneficio en SLP de pembrolizumab frente a BV en pacientes adultos con LHC r/r que han fallado a dos líneas previas +/- TAPH. La mejoría de 5 meses en la mediana de SLP observada en la rama de pembrolizumab en el estudio KN-204, se debe considerar clínicamente relevante. Sin embargo, las curvas de KM de SLP no han mostrado una "plateau" claro, lo cual confirma que es difícil conseguir un control de la enfermedad a largo plazo en pacientes con enfermedades en recaídas avanzadas.

Los datos en pacientes no candidatos a TAPH tratados en 2ª línea no son suficientes para establecer conclusiones en cuanto a riesgo beneficio en este subgrupo de pacientes. Los datos concluyentes muestran superioridad de Pembrolizumab frente a BV en pacientes sin respuesta a tratamiento de rescate y/o TAPH (pacientes con al menos 2 líneas previas).

Conclusión

Pembrolizumab se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con LHC r/r en pacientes que no han respondido a un TAPH o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento en base al estudio KEYNOTE-204 fase 3, abierto, multicéntrico comparado con BV y al estudio KEYNOTE-051 fase 1/2, de un solo brazo en el que se evaluó la farmacocinética, farmacodinámica, eficacia y seguridad de pembrolizumab en niños con melanoma avanzado, tumores sólidos avanzados en r/r PDL-1 positivos y linfoma.

En el estudio KEYNOTE-204 los pacientes que recibieron pembrolizumab tuvieron una mejoría significativa en la SLP respecto a los pacientes que recibieron BV: mediana de SLP en la población ITT 13,2 meses (IC 95% 10,9 - 19,4) y 8,3 meses (IC 95% 5,7 - 8,8), respectivamente (HR 0,65; IC 95% 0,48 - 0,88; p=0,00271). La SLP 24 meses estimada fue del 35,4% y 25,4% para pembrolizumab y BV, respectivamente.

La autorización en pacientes pediátricos (>3 años) está basada en el análisis preliminar de la cohorte de pacientes con LHC del estudio KEYNOTE-051 (n=22), la TRO según criterios IWG 2007 fue del 54,5% y del 63,6% según los criterios de Lugano 2014. No obstante, en este estudio el rango de edad de los pacientes con LHC incluidos fue de 11 a 17 años lo que representa, junto con los pocos pacientes incluidos, una limitación para la valoración de pembrolizumab en población pediátrica.

El perfil de seguridad de pembrolizumab fue comparable al estudiado en otras indicaciones, observándose únicamente una mayor incidencia de pirexia e hipotiroidismo en los pacientes con LHC respecto a los pacientes

tratados con pembrolizumab en monoterapia en otras indicaciones. Los EAs (>10%) más frecuentes en los pacientes que recibieron pembrolizumab fueron: diarrea (19,6%), pirexia (19,7%), hipotiroidismo (18,9%) e infecciones respiratorias de vías altas (18,9%) y en los pacientes que recibieron BV fueron: náuseas (24,3%), vómitos (19,7%), fatiga (18,4%) y neuropatía periférica (18,4%).

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 limitada.

No hay datos de comparaciones directas o indirectas entre nivolumab y pembrolizumab y las poblaciones estudiadas son diferentes, por lo que no pueden establecerse conclusiones sobre la superioridad de uno frente a otro. Pembrolizumab constituye una opción en aquellos pacientes con LHC r/r en los que ha fracasado la quimioterapia y/o radioterapia previa y TAPH o en aquellos pacientes en los que el TAPH no sea posible y no han respondido al menos a 2 tratamientos previos.

Aunque se ha mostrado mejoría en SLP respecto a BV, la población estudiada incluía pacientes previamente tratados con BV, por lo que el tratamiento con pembrolizumab constituye una opción terapéutica en pacientes con LHC r/r tras al menos 2 líneas de tratamiento previo, que incluya BV y/o TAPH.

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, sobre todo en términos de SG. El tratamiento óptimo no está por el momento definido y se encuentra sujeto a evolución.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Izaskun Zeberio Etxetxipia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Donostia. San Sebastián – Guipúzcoa.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas de pembrolizumab con otras opciones terapéuticas similares

Nombre	Brentuximab vedotina	Pembrolizumab	Nivolumab
Presentación	Polvo para concentrado para perfusión intravenosa	Concentrado para solución para perfusión	Concentrado para solución para perfusión
Posología	1,8 mg/kg cada 3s i.v	200 mg cada 3 s i.v (2 mg/Kg)	3 mg/kg cada 3 s i.v
Indicación aprobada en FT o no	LHc r/r tras al menos 2 líneas de tratamiento cuando el TAPH o la poliquimioterapia no constituyen una opción terapéutica y en los pacientes que progresan tras el TAPH	LHc r/r pacientes adultos y pediátricos =>3 años de edad que no han respondido a un TAPH o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.	LHc r/r tras TAPH y de tratamiento con brentuximab vedotina.
Eventos adversos	Muy frecuentes: infección respiratoria del tracto superior, neutropenia, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, erupción, prurito, artralgia, mialgia, disminución de peso, cansancio, pirexia, y reacciones relacionadas con la perfusión.	Muy frecuentes: anemia, erupción, prurito, artralgia, mialgia, disminución de apetito, cansancio, disnea, tos, hipotiroidismo, cefalea, edema, pirexia, fatiga, astenia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento.	Muy frecuentes: infección respiratoria del tracto superior, neutropenia, linfopenia, anemia, trombocitopenia, dolor musculoesquelético, artralgia, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, erupción, prurito, disminución del apetito, cefalea, disnea, tos, cansancio, pirexia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia e hipercalcemia.
Otras características	Indicación solo autorizada en	Indicación autorizada en	Indicación solo autorizada

diferenciales	pacientes adultos	pacientes adultos y pediátricos a partir de 3 años de edad	en pacientes adultos
---------------	-------------------	--	----------------------

Referencias

1. European Public Assessment Report (EPAR) de Keytruda®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
2. Carde P, Karrasch M; Forpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPP escalated plus four cycles of BEACOPP baseline in Stage III to IV, international prognostic score ≥ 3 , high risk-hodgkin lymphoma: fist results of Phase III EORTC 2012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2028-36.
3. 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.
4. Moraleda Jiménez JM, Sureda Balari A. Linfoma de Hodgkin. *Pregrado de Hematología*. 4ª Ed. Cap 17. 2017.
5. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(12): 1096-103.
6. Batlevi CL, Younes A. Novel therapy for Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 394-9.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Ranjana H. Richard T. Aymad A, et al. Hodgkin Lymphoma Clinical practice guidelines in Oncology. *NCCN Guidelines*. Version 3.2016.
11. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29 Suppl 4:iv19-iv29. doi: 10.1093/annonc/mdy080. Epub 2020 Jan 7. PMID: 32169225.
12. 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.
13. Ficha técnica Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html (Acceso mayo 2024).
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. C Martínez. Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN. 2019.
18. 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.
19. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25:579-86.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Donato Martín EM, Fernández Zarzoso. Novedades en el tratamiento del linfoma de Hodgkin. *Revista valenciana de hematología y hemoterapia* (2016):5.
28. Ficha técnica de Adcetris® disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112794001/FT_112794001.html (Acceso mayo 2024).
29. 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.
30. 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.
31. Jalan P, Mahajan A, Pandav V, et al. Brentuximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114: 1335–37.
32. Ranjana Advani, Alison J Moskowitz, Nancy L et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021; blood.2020009178
33. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, Vose JM, Ramchandren R, Feldman TA, LaCasce AS, Christian BA, Ansell SM, Moskowitz CH, Brown L, Zhang C, Taft D, Ansari S, Sacchi M, Ho L, Herrera AF. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood*. 2021 Aug 12;138(6):427-438. doi: 10.1182/blood.2020009178. PMID: 33827139
34. 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.
35. Martínez C, Carpio C, Heras I et al. Potential Survival Benefit for Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Nivolumab Therapy for Relapse/Refractory Hodgkin Lymphoma: Real-Life Experience in Spain. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Aug;26(8):1534-1542.
36. 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.
37. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H et al. Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3109-3117.

38. Ramos CA, Bilgi M, Gerken CP, et al. CD30-chimeric antigen receptor (CAR) T cells for therapy of Hodgkin lymphoma (HL). *Blood*. 2018;132:680
39. Grover NS, Park SI, Ivanova A, et al. Clinical responses to CAR.CD30-T cells in patients with CD30+ lymphomas relapsed after multiple treatments including brentuximab vedotin. *Blood*. 2018;132:681.
40. Epperla N, Hamadani M. A New Target for Hodgkin Lymphoma - Camidanlumab Tesirine. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021 Feb;16(1):19-24.