

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS DE 3 AÑOS DE EDAD Y MAYORES CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO EN RECAÍDA O REFRACTARIO, QUE NO HAN RESPONDIDO A UN TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH) O DESPUÉS DE AL MENOS DOS TRATAMIENTOS PREVIOS CUANDO EL TAPH NO ES UNA OPCIÓN DE TRATAMIENTO

1. RESUMEN

Nombre genérico: Pembrolizumab.

Nombre comercial: Keytruda®, Merck Sharp & Dohme.

Estructura química: Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) frente a la muerte celular programada 1 (PD 1), producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Indicación aprobada: Tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años o más años de edad con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Pronóstico del paciente y parámetros de beneficios que se consiguen

La mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) alcanzan la remisión completa tras un tratamiento de quimioterapia inicial asociado o no a radioterapia. La supervivencia global puede alcanzar el 87% a 5 años¹, pero el 10-15% de los pacientes diagnosticados en estadios iniciales y el 30% de los diagnosticados en estadios avanzados requerirán un tratamiento posterior, bien por recidiva tras la respuesta inicial (20-30%) o refractariedad primaria (5-10%)². De acuerdo con las guías europeas y nacionales, para la mayoría de los pacientes que presentan refractariedad o recaída de LHc el tratamiento de elección consiste en una poliquimioterapia de rescate seguida de un TAPH³. Esta estrategia es una opción potencialmente curativa en pacientes que recaen después de un tratamiento inicial, sin embargo, solo es efectivo en el 50% de los pacientes. La supervivencia global en los pacientes que reciben un TAPH es del 55% a los 2 años y del 32% en 5 años².

Los pacientes que progresan tras un TAPH o no responden a dos líneas de quimioterapia tienen muy mal pronóstico con una mediana de supervivencia global de 25 meses⁴. En la actualidad estos pacientes son tratados con brentuximab vedotin (BV), ADCETRIS®, con el objetivo de controlar el mayor tiempo posible la enfermedad. La seguridad y eficacia BV se estudió en 102 pacientes con LHc que había fracasado tras un TAPH en un ensayo fase II multicéntrico e internacional⁵. La tasa de remisiones objetivas (RO) fue del 75%, alcanzando remisión completa (RC) el 33% de los pacientes. Además, aproximadamente el 64% de los pacientes tratados con BV tenía una

supervivencia libre de progresión (SLP) más larga que la observada con la línea de tratamiento previo. Tras 5 años de seguimiento, la SG estimada para los 102 pacientes fue del 41% y la SLP del 22%; para los que alcanzaron una RC (N=34) con BV las tasas de SG y SLP fueron de 64% y 52%, respectivamente. Trece pacientes (38% de todas las RC) permanecen en seguimiento y sin progresión en el momento del cierre del estudio⁶. Sin embargo, los pacientes que sólo alcanzan una respuesta parcial se benefician menos de BV con una SLP inferior a los 6 meses^{7,8}. La indicación de BV fue aprobada por la EMA en mayo 2016 y se encuentra actualmente dentro de la cartera básica de servicios del sistema nacional de salud.

Como alternativa, y aunque no se considera un tratamiento estándar, los pacientes jóvenes con enfermedad quimiosensible y buen estado general que recaen tras un TAPH pueden recibir un TPH alogénico acondicionado con regímenes de intensidad reducida (RIC). Ésta es una terapia muy tóxica que no es apta para todos los pacientes⁷.

Las células de Hodgkin-Reed-Stenberg expresan PD-L1 y PD-L2 de forma constitutiva⁸ por lo que se ha estudiado la eficacia de los anticuerpos monoclonales antiPD-1 en pacientes con LHC refractarios o en recaída tras TAPH y BV. Pembrolizumab y nivolumab han demostrado en cuarta línea de tratamiento tasas de RO y de RC similares a las obtenidas con BV en tercera línea (ambos autorizados por la EMA en esta indicación) con la ventaja de una mejor tolerancia y una mayor duración de las respuestas parciales y de las estabilizaciones^{9,10}. Estos datos justifican la comparación de los anticuerpos monoclonales antiPD1 con BV en tercera línea de tratamiento.

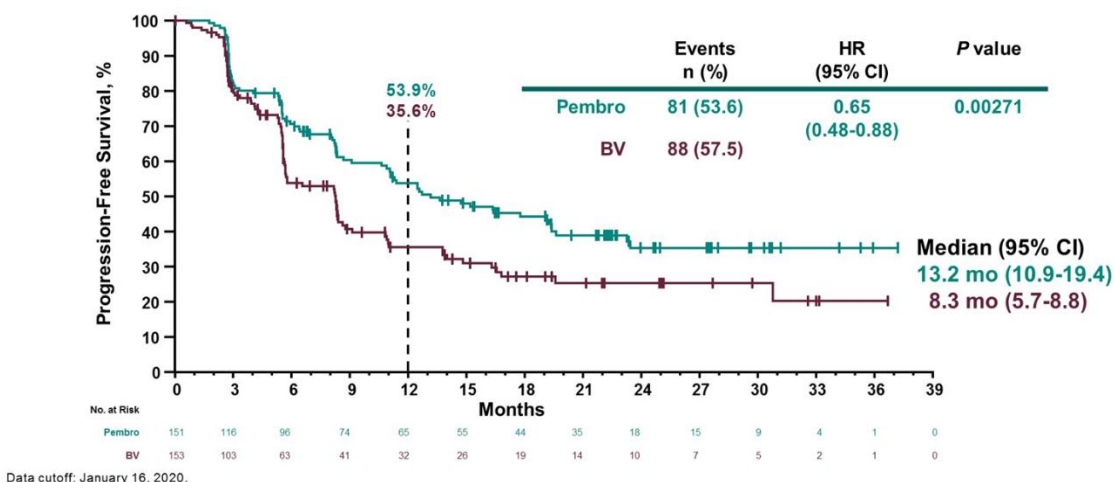
Recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio fase 3 de pembrolizumab en monoterapia vs. BV (KEYNOTE-204) en pacientes con LHC en tercera línea de tratamiento (recaída o refractarios que fracasaron al TAPH o que no eran elegibles para el TAPH y que habían recibido al menos dos regímenes con varios agentes quimioterápicos)¹¹. La monoterapia con pembrolizumab demostró los siguientes beneficios en comparación con BV:

- En la población ITT, pembrolizumab demostró una **mejora estadísticamente significativa en la SLP** en comparación con brentuximab vedotin (HR: 0,65; IC del 95%: 0,48, 0,88). Se observó una mejora clínicamente significativa en la SLP para los pacientes del grupo de pembrolizumab, con una mediana de SLP de 13,2 meses (IC del 95%: 10,9 meses, 19,4 meses) en comparación con 8,3 meses (IC del 95%: 5,7 meses, 8,8 meses) para los pacientes en el brazo de brentuximab vedotin. Las tasas de SLP a los 12 y 24 meses según la estimación de Kaplan Meier se presentan en la Tabla 1. Las curvas KM muestran una clara separación después del mes 6, a favor de pembrolizumab (Figura 1).

Tabla 1. Resultados de SLP basados en un comité ciego independiente

	Pembrolizumab 200 mg Q3W (n=151)	Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg Q3W (n=153)
SLP, HR (95% CI)	0,65 (0,48; 0,88) (p=0,00271)	
Mediana SLP, meses (95% CI)	13,2 (10,9; 19,4)	8,3 (5,7; 8,8)
Tasa de SLP 12 meses, % (95% CI)	53,9 (45,0; 61,9)	35,6 (26,9; 44,4)
Tasa de SLP 24 meses, % (95% CI)	35,4 (26,2; 44,6)	25,4 (17,1; 34,5)

Figura 1. Estimación de Kaplan Meier de la SLP basados en un comité ciego independiente



Tasa de respuestas objetivas (TRO) y duración de las respuestas: Aunque no se observó un beneficio en la TRO estadísticamente significativo, la TRO en el grupo de pembrolizumab fue mayor en comparación con el grupo de brentuximab vedotin. En la población ITT, pembrolizumab mostró una TRO del 65,6% (IC del 95%: 57,4%, 73,1%) en comparación con el 54,2% (IC del 95%: 46,0%, 62,3%) para brentuximab vedotina (Tabla 5). La diferencia en la TRO fue del 11,3% (IC del 95%: 0,2; 22,1), favoreciendo a pembrolizumab. La mediana de duración de respuesta (DoR) fue mayor con pembrolizumab vs. brentuximab vedotin (20,7 meses vs. 13,8 meses respectivamente). En el momento del corte del estudio, 66 pacientes (79,9%) tratados con pembrolizumab estaban en respuesta de al menos 6 meses comparado con los 34 pacientes (59,6%) tratados con brentuximab vedotin (Tabla 2).

Tabla 2. Duración de respuesta

	Pembrolizumab 200 mg Q3W (n=151)	Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg Q3W (n=153)
Pacientes en respuesta, n	100	83
Tiempo hasta respuesta, mediana (rango), meses	2,8 (1,0-31,2)	2,8 (1,3-7,3)
DOR, mediana (rango), meses	20,7 (0,0+ - 33,2+)	13,8 (0,0+ - 33,9+)
Pacientes en respuesta ≥6 meses, n (%)	66 (79,9)	34 (59,6)
Pacientes en respuesta ≥12 meses, n (%)	48 (62,4)	23 (50,0)

2. TÍTULO: Informe SEOM de evaluación de Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad y mayores con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

3. FECHA DE EVALUACIÓN: septiembre de 2021.

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

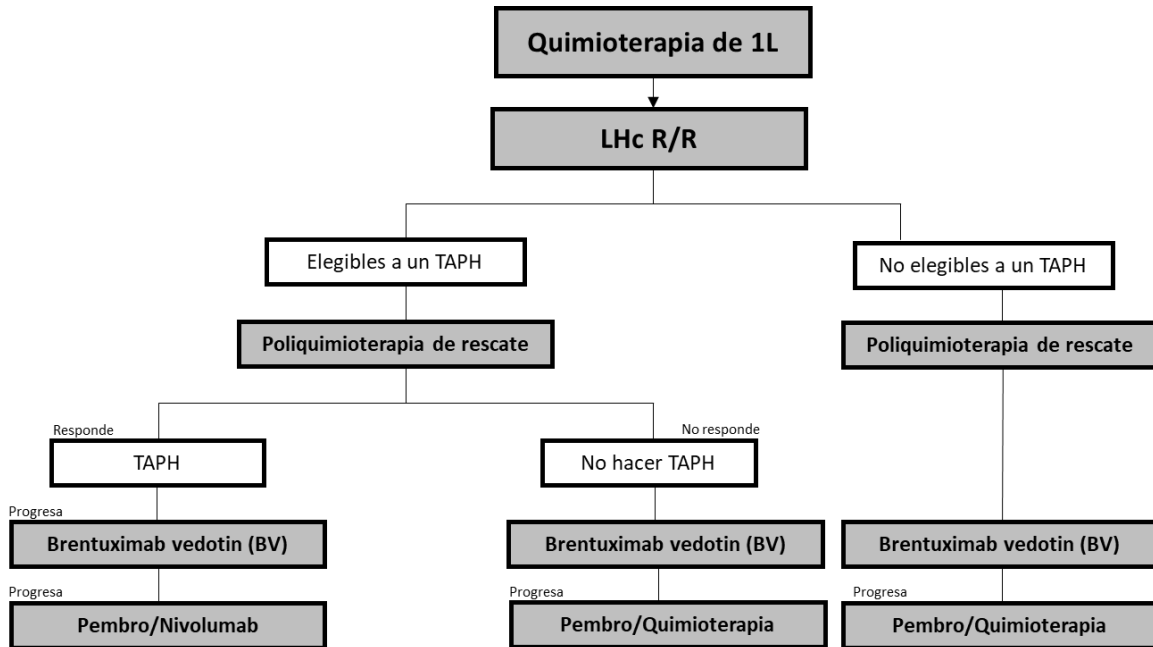
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico¹².

Hasta la comunicación de los resultados del ensayo KEYNOTE-204 la secuencia de tratamiento de los pacientes con LHc era la que se muestra en la figura 2^{2,3}.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento en LHc



El ensayo KEYNOTE-204 es el primer ensayo clínico aleatorizado que se realiza en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en tercera línea de tratamiento¹¹. En este ensayo se compara monoterapia con pembrolizumab con el tratamiento considerado estándar en el momento del diseño del estudio (monoterapia con BV). En este momento evolutivo del linfoma el objetivo primario del tratamiento es el control de la neoplasia, aunque un porcentaje limitado de pacientes pueden alcanzar la remisión completa duradera de la enfermedad, por lo que el objetivo primario del ensayo KEYNOTE-204 (supervivencia libre de progresión) parece adecuado para esta situación clínica. Por tanto, para evaluar la magnitud del beneficio clínico aportado por pembrolizumab habría que aplicar el formulario 2b cuando la SLP esperada para el brazo control es superior a 6 meses¹². Este formulario evalúa la eficacia y la toxicidad (efectos adversos y calidad de vida) del tratamiento experimental con respecto al control. Atendiendo a los resultados del ensayo pembrolizumab aporta¹¹:

- Un incremento de eficacia grado 3: incremento de más de 3 meses de la SLP (13,2 vs. 8,3) con el límite inferior de la *hazard ratio* (HR) por debajo de 0.65 (HR: 0.65; IC del 95%: 0.48-0.88).
- Calidad de vida: En la semana 24, se observó una diferencia estadísticamente significativa en las medias mínimas cuadradas (LSM) de 8,60 puntos (IC del 95%: 3,89, 13,31; p = 0,0004 bilateral, no controlado por multiplicidad) entre el brazo de pembrolizumab y el brazo de brentuximab vedotin.
- Efectos adversos: la incidencia de EA no difiere entre los brazos de tratamiento con la excepción de los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAEs). Los pacientes que recibieron brentuximab vedotin vs. pembrolizumab tuvieron más eventos adversos relacionados con el tratamiento (77% vs. 74,3% respectivamente), eventos adversos

relacionados con el tratamiento de Grado 3-5 (25% vs. 19,6% respectivamente), y discontinuaciones debido a eventos adversos (incluyendo los eventos adversos relacionados con el tratamiento).

Por tanto, aplicando el formulario 2b de la escala ESMO de beneficio clínico pembrolizumab alcanza la máxima puntuación (4 puntos sobre 4): 3 por eficacia y 1 adicional por mejora de la calidad de vida sin incremento de efectos adversos.

Si consideramos que el LHc en tercera línea de tratamiento es una enfermedad curable deberíamos aplicar el formulario 1 de la escala de beneficio clínico de la ESMO para tratamientos potencialmente curativos. Aplicando este formulario a los resultados del ensayo KEYNOTE-204 el beneficio clínico de pembrolizumab también alcanza en máximo estipulado (grado A) ya que, aunque los resultados de supervivencia global no son maduros, pembrolizumab aumenta significativamente la SLP con el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la HR < 0.65)¹².

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

- a. *Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)*

Diseño

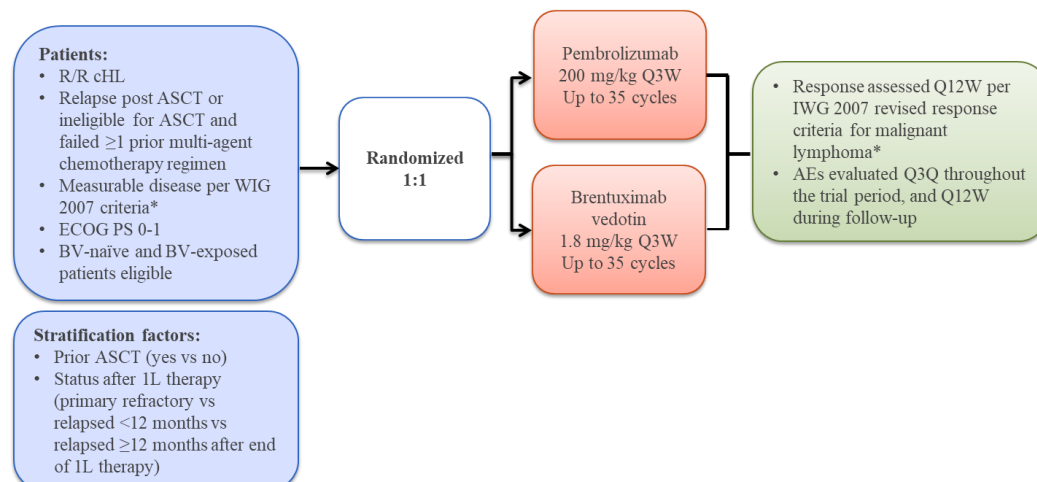
KEYNOTE-204 es un ensayo de fase 3 multinacional, aleatorizado y abierto que compara la eficacia y seguridad de pembrolizumab versus brentuximab vedotina en pacientes con LHc R/R.

El estudio incluyó a pacientes con LHc R/R que fracasaron al TAPH o que no eran elegibles para el TAPH y que habían recibido al menos un régimen con varios agentes quimioterápicos. Se permitió la inclusión de pacientes pretratados con brentuximab vedotina si habían respondido (RC o RP) con brentuximab vedotin o un régimen que contenía brentuximab vedotin.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1 para recibir pembrolizumab 200 mg IV cada tres semanas o brentuximab vedotina 1,8 mg / kg IV cada tres semanas. Se aleatorizaron un total de 304 pacientes (151 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 153 pacientes en el grupo de brentuximab vedotin) y se estratificaron en función de si tenían un TAPH previo (sí o no) y del estado del LH después de la terapia de primera línea (enfermedad refractaria primaria vs enfermedad recidivante después de completar la terapia de primera línea de <12 meses vs enfermedad recidivante después de completar la terapia de primera línea de ≥12 meses).

El tratamiento continuó hasta los 35 ciclos o hasta progresión confirmada de la enfermedad, eventos adversos inaceptables, decisión del investigador o retirada del paciente (Figura 3)¹¹.

Figura 3. Diseño del estudio KEYNOTE-204.



Objetivos

Los objetivos primarios del estudio fueron:

- Supervivencia libre de progresión (SLP): el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada o la muerte por cualquier causa (lo que ocurra primero) evaluada por un comité ciego independiente según los criterios de un grupo de trabajo internacional, así como la SLP evaluada por investigador (incluyendo en ambos casos datos clínicos y de imagen después del TAPH).
- Supervivencia global (SG): tiempo desde la primera dosis hasta la muerte por cualquier causa.

Entre los objetivos secundarios y exploratorios destacan:

- Tasa de respuesta objetiva (TRO) y tasa de respuesta completa (TRC), ambas evaluadas por un comité independiente.
- Seguridad y tolerabilidad.
- Duración de respuestas (DOR) según comité ciego independiente.
- Cambios desde el momento basal en las evaluaciones de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) utilizando las escalas EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL y funcionamiento físico) y EuroQol EQ-5D.
- SLP a un segundo tratamiento (SLP2), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad posterior al inicio de una segunda terapia, o la muerte por cualquier causa, según lo comité ciego independiente.

Todos los objetivos relacionados con la eficacia también fueron evaluados según el criterio del investigador.

Se utilizaron los criterios del grupo de trabajo internacional RECIL 2007 para definir la respuesta y los eventos de progresión de enfermedad¹³.

Población incluida

Los criterios de inclusión-exclusión son los adecuados para esta población. Aunque se incluyeron pacientes pretratados con BV, se limitó a los que habían obtenido una respuesta previa (que tienen una alta tasa de nueva respuesta al fármaco¹⁴) y sólo supuso el 4.9% de la población total del estudio.

Las características basales de los 304 pacientes aleatorizados en el KEYNOTE-204 estaban, en general, bien balanceadas entre los grupos de tratamiento (Tabla 3)¹¹.

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en el ensayo

	Pembrolizumab mg Q3W (n=151)	200 Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg IV Q3W (n=153)	Total (N=304)
Hombres, n (%)	84 (55,6)	90 (58,8)	174 (57,2)
Edad			
Median (rango), años	36 (18 a 84)	35 (18 a 83)	35 (18 a 84)
≥65, n (%)	27 (17,9)	22 (14,4)	49 (16,1)
Raza			
Blancos	119 (78,8)	115 (75,2)	234 (77,0)
ECOG PS, n (%)			
0	86 (57,0)	100 (65,4)	186 (61,2)
Estratificación: Antes del TAPH, n (%)			
Si	56 (37,1)	56 (36,6)	112 (36,8)
No	95 (62,9)	97 (63,4)	192 (63,2)
Estratificación: Estado de la enfermedad después de la terapia de 1L, n (%)			
Refractario al tumor primario	61 (40,4)	62 (40,5)	123 (40,5)
Recaída <12 meses	42 (27,8)	42 (27,5)	84 (27,6)

Recaída ≥ 12 meses	48 (31,8)	49 (32,0)	97 (31,9)
Uso de brentuximab vedotin, n (%)	5 (3,3)	10 (6,5)	15 (4,9)
Radiación previa, n (%)	58 (38,4)	61 (39,9)	119 (39,1)
Síntomas B presentes en el momento basal n (%)	43 (28,5)	36 (23,5)	79 (26,0)

Plan estadístico

El estudio fue diseñado para demostrar que pembrolizumab es superior a brentuximab vedotin en SLP y SG, por lo tanto, una prueba unilateral se utilizó para probar la hipótesis.

Se planificó la inclusión de 300 pacientes bajo la justificación de que con 194 eventos de SLP, el estudio tendría un poder del 85% para detectar una HR de 0.622 a favor de pembrolizumab, asumiendo una mediana de SLP de 5.6 meses en el grupo tratado con BV (alfa de una cola 1.2%). Además, el estudio tendría una potencia del 80% para detectar una HR para SG de 0.6 a favor de pembrolizumab cuando hubieran ocurrido 146 muertes (alfa de una cola 1.25%).

El análisis de eficacia se basó en la población por intención de tratar (ITT), definida como todos los pacientes aleatorizados (N = 304). Los resultados de eficacia se basan en el segundo análisis intermedio con un corte de datos del 16 de enero de 2020. La duración mediana del seguimiento del estudio fue de 24,9 meses (rango: 1,8 meses a 42,0 meses) en el brazo de pembrolizumab y 24,3 meses (0,6 meses a 42,3 meses) en el grupo de brentuximab vedotin.

De acuerdo con lo establecido en el protocolo, el objetivo de SG (objetivo dual junto con la SLP) será analizado formalmente en el tercer análisis intermedio (después de que se hayan observado aproximadamente 91 eventos). En el momento del segundo análisis intermedio se habían reportado únicamente 46 muertes.

Aleatorización

Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1: 1) usando un sistema web integrado de respuesta de voz interactiva, para recibir pembrolizumab o brentuximab vedotin. La aleatorización se estratificó según TACH anterior (sí frente a no) y estado después terapia de primera línea (refratariedad primaria vs recidiva <12 meses vs recidiva ≥ 12 meses después de la terapia de primera línea). El comité independiente de seguimiento actuó como revisor principal de los resultados de los análisis intermedios sin conocimiento del tratamiento asignado a cada caso.

Tratamiento administrado

A la fecha de corte de datos del 16 de enero de 2020, en el brazo de pembrolizumab, 148 pacientes (98%) fueron tratados, 25 pacientes (16,9%) completaron el tratamiento, 12 pacientes (8,8%) continuaban en tratamiento y 110 pacientes (74,3%) había interrumpido el tratamiento. En el grupo de brentuximab vedotin, se trató a 152 pacientes (99,3%), 3 pacientes (2,0%) completaron el tratamiento, 3 pacientes (2,0%) estaban en curso y 146 pacientes (96,1%) habían interrumpido el tratamiento.

Después del tratamiento del estudio, 64 (21%) pacientes se sometieron a TAPH y 27 (9%) a trasplante alogénico. De los 27 pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico, 20 habían tenido previamente un TAPH (ya sea antes o después del tratamiento del estudio). Para los siete pacientes restantes, el trasplante alogénico se realizó después de dos o más líneas de tratamiento (incluido el tratamiento del estudio).

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida y toxicidad

Las puntuaciones medias de la escala EORTC QLQ-C30 GHS / QoL basales fueron similares entre los brazos de pembrolizumab y brentuximab vedotin. Sin embargo, en la semana 24, las puntuaciones medias de EORTC QLQ-C30 GHS / QoL habían mejorado en el grupo de pembrolizumab y se habían deteriorado en el grupo de brentuximab vedotin.

En la semana 24, se observó una diferencia estadísticamente significativa en las medias mínimas cuadradas (LSM) de 8,60 puntos (IC del 95%: 3,89, 13,31; p = 0,0004 bilateral, no controlado por multiplicidad) entre el brazo de pembrolizumab y el brazo de brentuximab vedotin (Tabla 4).

Tabla 4. Puntuaciones medias en la escala EORTC QLQ-C30 GHS / QoL

Tratamiento	Puntuación en el nivel basal, media (SD)	Puntuación en semana 24, media (SD)	Cambio desde el nivel basal a la sem. 24, LSM (95% CI)	Diferencia en LSMs (95% CI)
Pembrolizumab	n = 134 68,22 (18,08)	n = 103 76,46 (16,88)	n = 146 7,29 (3,94;10,64)	8,60 (3,89;13,31) p=0,0004
Brentuximab vedotin	n = 138 66,97 (20,17)	n = 68 69,12 (17,10)	n = 150 -1,31 (-5,17; 2,55)	

Con independencia del estado de la enfermedad, pembrolizumab mostró una mejoría media en GHS/QoL desde el nivel basal a las 24 semanas en comparación con brentuximab vedotin.

Se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 74% de pacientes que recibieron pembrolizumab y en el 77% que recibieron brentuximab vedotin¹¹. El efecto adverso grado 3-5 más común fueron la neumonitis (seis [4%] con pembrolizumab frente a uno [1%] con BV, neutropenia (tres [2%] frente a 11 [7%]), disminución del recuento de neutrófilos (uno [1%] frente a siete [5%]) y neuropatía periférica (uno [1%] frente a cinco [3%]).

Cinco pacientes murieron debido a eventos adversos: tres en el grupo de pembrolizumab (debido a neumonía, shock hipovolémico y causa desconocida) y dos en el grupo de brentuximab vedotin (debido a insuficiencia respiratoria y causa desconocida). Solo una muerte en el estudio fue considerado relacionado con el tratamiento del estudio por los investigadores, que fue la muerte por neumonía en el grupo de pembrolizumab¹¹.

El 13% de los pacientes que recibieron pembrolizumab y el 16% de los tratados con BV interrumpieron el tratamiento debido a un efecto adverso relacionado, siendo la causa más frecuente con pembrolizumab la neumonitis (6%) y la neuropatía (9%) con BV.

Se produjeron acontecimientos adversos de grado 3-5 mediados por la respuesta inmune en 11 (7%) pacientes tratados con pembrolizumab (principalmente neumonitis) y tres (2%) pacientes tratados con BV. Ningún paciente murió por eventos adversos inmunomediados¹¹.

c. Revisiones sistemáticas, metanálisis y otros estudios disponibles

No disponemos de revisiones sistemáticas o metanálisis en la indicación clínica que evalúa el presente informe.

Existen estudios que han evaluado otros fármacos antiPD1 en pacientes con LHc R/R que han progresado a trasplante autólogo y/o brentuximab vedotina¹⁵⁻¹⁷, demostrando actividad similar a la comunicada con pembrolizumab⁹. Nivolumab tiene indicación autorizada por EMA en esta situación clínica (cuarta línea), pero no ha sido comparado con brentuximab vedotina en tercera línea de tratamiento por lo que no podemos extrapolar su eficacia a la aportada por pembrolizumab en el ensayo KEYNOTE-204.

KEYNOTE-051 es un ensayo, multicéntrico, abierto, de un solo brazo y que combina un estudio Fase 1/2. El estudio evalúa la farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, seguridad y eficacia de KEYTRUDA en pacientes pediátricos (de 6 meses a <18 años). Se establecieron las siguientes cohortes: 1) pacientes PD-L1 positivos en tumores sólidos avanzados y refractarios o en recaída y linfomas, 2) pacientes con melanoma avanzado, 3) pacientes con LHc R/R y 4) tumores

sólidos MSH-H avanzados, en recaída o refractarios. Los pacientes en las tres últimas cohortes fueron incluidos con independencia del nivel de expresión de PD-L1. Con fecha de corte del estudio en el 10 de enero de 2020, se reclutaron un total de 162 pacientes pediátricos con cáncer avanzado, incluidos 22 pacientes con LHc. Se trataron con al menos una dosis de pembrolizumab un total de 161 pacientes. De los 22 pacientes con LHc R/R, 15 fueron incluidos en la cohorte de PD-L1 positivos y los 7 restantes en la cohorte de LHc R/R.

En el total de los 22 pacientes con LHc R/R, la TRO fue del 54,5% de acuerdo con los criterios del grupo de trabajo internacional (IWG 2007). Con respecto a la SLP, la cohorte de 7 pacientes con LHc R/R, en el momento del corte, el 42,9% había sufrido progresión o muerte. La mediana de SLP fue de 11,2 meses (95% CI: 2.6%, NR). La tasa de SLP a los 6 y a los 12 meses fue de 55,6% y 27,8% respectivamente. Asimismo, en el momento del corte, 12 pacientes (80%) de la cohorte con PD-L1 positivo sufrieron progresión o muerte. La mediana de SLP de la población con LH fue de 12,2 meses (95% CI: 2.1%, 19.4%).

En conclusión, y aunque los datos de eficacia en población pediátrica son aún limitados, son consistentes con los observados en la población adulta y sustentan el uso de pembrolizumab en este grupo de pacientes. La eficacia de pembrolizumab en pacientes pediátricos se deriva de la extrapolación de los datos de eficacia en adultos (KEYNOTE-204 y KEYNOTE-087) y los datos obtenidos en el KEYNOTE-051, que se han utilizado para proporcionar datos adicionales de eficacia y de seguridad en estos pacientes.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

El tratamiento con pembrolizumab es aplicable a todos los pacientes con LHc R/R y no hay un marcador discriminatorio que ayude en la selección de pacientes que podrían obtener una mejor respuesta.

En general, casi todos los LHc expresan de forma constitutiva PD-L1 y PD-L2. Las células de Reed-Sternberg contienen niveles muy altos de estos ligandos en su superficie celular⁸. Esto es debido a que el LHc posee la particularidad de expresar una anomalía genética recurrente, la amplificación del 9p24, que a su vez redundante en una mayor sobreexpresión de los genes relacionados con PD-L1 y PD-L2 en las células de Reed Sternberg. Del mismo modo, la infección por Epstein-Barr es otro mecanismo de sobreexpresión de PD-L1. Esta sobreexpresión del PD-L1 y PD-L2 en los LHc hacen que fármacos como pembrolizumab jueguen un papel importante en el tratamiento de la enfermedad.

Hasta el momento no se ha descubierto ningún marcador predictivo con aplicación clínica para definir subgrupos con mayor beneficio a pembrolizumab u otros fármacos anti-PD1.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Atendiendo a los resultados del ensayo KEYNOTE-204 pembrolizumab se posiciona como el tratamiento de tercera línea con mayor evidencia científica para pacientes con LHc R/R que han progresado tras trasplante autólogo o han recibido 2 líneas de quimioterapia y no han llegado a trasplantarse por no alcanzar una respuesta objetiva o por ser no elegibles para trasplante autólogo.

Este avance es importante no solo por la superioridad demostrada sobre BV que era, hasta este momento, el tratamiento estándar de tercera línea; sino porque BV tiene dos indicaciones en líneas anteriores (tratamiento de consolidación/mantenimiento tras trasplante en la segunda línea de pacientes con R/R de mal pronóstico¹⁸ y combinado con quimioterapia AVD en primera línea de pacientes con estadio IV¹⁹) y algunos pacientes pueden llegar a la tercera línea habiendo recibido BV con anterioridad.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones EMA/FDA

La agencia reguladora europea aprobó en marzo del 2021 la indicación de pembrolizumab en pacientes adultos o niños ≥ 3 años con LHC R/R que fracasaron al TAPH o que no eran elegibles para el TAPH y que habían recibido al menos dos regímenes con varios agentes quimioterápicos.

La FDA aprobó la indicación de pembrolizumab en octubre del 2020 a pacientes adultos con LHC R/R y a población pediátrica con LHC R/R o que ha recaído después de dos o más tratamientos previos.

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías de práctica clínica de la ESMO, pendientes de actualización, todavía no recogen esta nueva indicación de pembrolizumab²⁰. Incluyen el tratamiento con pembrolizumab para los pacientes en los que terapia con BV ha progresado, bien después del TAPH o bien en aquéllos que han resultado inelegibles para el TAPH.

Las guías de práctica clínica NCCN v2.2021 hacen un posicionamiento de la nueva indicación de pembrolizumab en LHC R/R como tratamiento de segunda línea cuando los pacientes no son candidatos al TAPH, y lo sitúan como opción de tratamiento de líneas posteriores si el paciente recae o progresa al TAPH \pm BV.



NCCN Guidelines Version 2.2021
Hodgkin Lymphoma (Age ≥ 18 years)

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY RELAPSED OR REFRACTORY DISEASE

Relapsed/Refractory Disease

	Second-Line Options ^b (in alphabetical order)	Subsequent Options ^{b,c} (in alphabetical order)
CHL	<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin¹ • Brentuximab vedotin + bendamustine² • Brentuximab vedotin + nivolumab³ • DHAP (dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine)^{4,5} • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin)^{6,7,8} • Gemcitabine/bendamustine/vinorelbine⁹ • GVD (gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin)¹⁰ • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)^{5,11} • IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine)¹² • Pembrolizumab^{25,26} (for patients not candidates for transplant) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bendamustine¹³ • Bendamustine + carboplatin + etoposide¹⁴ • C-MOPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) • Everolimus¹⁵ • GCD (gemcitabine, carboplatin, dexamethasone)^{16,17} • GEMOX (gemcitabine, oxaliplatin)¹⁸ • Lenalidomide¹⁹ • MINE (etoposide, ifosfamide, mesna, mitoxantrone)²⁰ • Mini-BEAM (carmustine, cytarabine, etoposide, melphalan)^{21,22} • Nivolumab^{23,24} (see indications below) • Pembrolizumab^{25,26} (see indications below)
NLPHL^c	<ul style="list-style-type: none"> • R (rituximab) + DHAP^{4,5} • R + ESHAP^{6,7,8} • R + ICE^{5,11} • R + IGEV¹² • R-Bendamustine²⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • If not previously used: <ul style="list-style-type: none"> ▶ R-CHOP²⁸ ▶ R-ABVD²⁹ ▶ R-CVP³⁰

General Guidelines for Checkpoint Inhibitors (CPI) for Relapsed/Refractory CHL^{d,e}

- CPI are recommended for any patients with CHL that has relapsed or progressed after autologous HSCT \pm brentuximab vedotin.³¹
- CPI are also an option for patients with relapsed/refractory CHL who are transplant-ineligible based on comorbidity or failure of second-line chemotherapy.
- Post-allogeneic transplant, patients can receive either nivolumab or pembrolizumab. There are limited data regarding the use of CPI following allogeneic transplantation; CPI should be used with caution before allogeneic transplantation due to increased risk of GVHD (graft-versus-host disease) and other immunologic complications.

c. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM fue actualizada en 2015 antes de que se comunicaran los resultados de los ensayos fase II con inhibidores de PD1 en LHC²¹, por lo que no hace una recomendación específica sobre la indicación de pembrolizumab y mantiene BV como tratamiento recomendado en tercera línea.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

No existen estudios que hayan evaluado el coste-efectividad de pembrolizumab en comparación con BV en tercera línea de tratamiento.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El perfil de seguridad de pembrolizumab está bien establecido actualmente, ya que es empleado en la clínica en distintos tipos de tumores. En el ensayo KEYNOTE-204, pembrolizumab fue bien tolerado y no se identificaron nuevas señales de seguridad en pacientes con LHC R/R.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

No procede definir subgrupos en esta indicación terapéutica con los datos disponibles en la actualidad. El paciente debe tener un estado general conservado (ECOG 0-1), no estar recibiendo corticoides a dosis superiores al equivalente de 10 mg/día de prednisona y no presentar contraindicación general a tratamiento antiPD1.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Pembrolizumab en pacientes con LHC R/R es la primera inmunoterapia que ofrece resultados clínicos superiores de SLP en un Fase 3 vs. el estándar de tratamiento actual: BV. Hasta ahora, el tratamiento con BV era la única terapia farmacológica aprobada y financiada por el SNS en pacientes con LHC R/R después del TAPH o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia no era una opción terapéutica. En su estudio pivotal⁵, la mayoría de los pacientes con BV experimentaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de Grado 3-5 (55%) y el 20% de los pacientes tuvo que discontinuar el tratamiento. Pembrolizumab mejora el perfil de seguridad vs BV y demuestra reducir el riesgo de progresión, una respuesta tumoral más duradera (especialmente en los pacientes que no alcanzan respuesta completa) y una mejora de la calidad de vida a las 24 semanas de tratamiento. Por tanto, pembrolizumab supone una nueva alternativa de tratamiento a la actual con BV con un mejor perfil clínico y de seguridad y que, además, no produce un deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

No existe datos comunicados para evaluar este aspecto. No obstante, se espera que la mayor eficacia y menor toxicidad de pembrolizumab vs BV disminuyan el impacto en los cuidadores y la carga económica para el paciente y familia en un contexto sanitario público.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

La mayoría de los pacientes con LHc R/R politratados presentan buen estado funcional durante la evolución de su enfermedad y suelen recibir múltiples líneas de tratamiento. La secuencia de tratamiento actual a partir de tercera línea (BV seguido de inhibición antiPD1) se administrará cambiando la secuencia (pembrolizumab seguido de BV) por lo que se esperan pocos cambios en la utilización de recursos sanitarios.

Puede esperarse un discreto descenso en la utilización de recursos (ingresos, fármacos de soporte, etc) si la mayor eficacia de pembrolizumab se tradujera en la obtención de un mayor número de remisiones completas duraderas con el consiguiente ahorro de líneas de tratamiento subsiguientes e indicaciones de trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos. Este hecho está aún por demostrar (se necesita más seguimiento del ensayo KEYNOTE-204).

- d. *Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.*

El informe de incidencia del cáncer en España SEOM 2021 estima que en el 2021 habrá unos 1.527 pacientes con LHc de nuevo diagnóstico. Considerando que aproximadamente 1/3 de los pacientes tratados inicialmente con poliquimioterapia recaen o son refractarios al tratamiento inicial, se estima que habría en España unos 500 pacientes con LHc R/R. Entre estos, si se considera que aproximadamente entre el 15-30% de los pacientes se descartan como candidatos a un TAPH por tener edad avanzada, comorbilidades asociadas o no presentar una remisión objetiva a la quimioterapia de segunda línea, y que aproximadamente la mitad de los pacientes recaen o no alcanzan la remisión completa tras el TAPH, se estima en España una población candidata a recibir pembrolizumab de aproximadamente 200-240 pacientes/año.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Aunque pembrolizumab ha supuesto un incremento de eficacia en LHc R/R en tercera línea de tratamiento, la mayoría de los pacientes terminan presentando progresión de la enfermedad por lo que se necesitan estudios que definan biomarcadores diferentes de la expresión de PD-L1 y estudios observacionales post-autorización que analicen los resultados de las terapias disponibles actualmente (p.e. BV, quimioterapia, etc) tras la progresión a la inhibición PD1.

6. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados del KEYNOTE-204 demuestran que en el tratamiento de tercera línea del LHc R/R:

- La terapia con pembrolizumab proporciona un beneficio clínico y estadísticamente significativo en SLP en comparación con BV. Los resultados de TRO y DOR apoyan los resultados de SLP.
- Pembrolizumab es bien tolerado en la población con LHc R/R. El número total de EAs y EAs serios reportados en el estudio no son indicativos de ningún nuevo EAs no descrito previamente con pembrolizumab.
- En esta indicación pembrolizumab alcanza el máximo beneficio esperable aplicando las escala de beneficio clínico de ESMO, independientemente de que consideremos esta terapia como no curativa (formulario 2b) o potencialmente curativa (formulario 1).

7. RECOMENDACIONES FINALES

Pembrolizumab es el fármaco que dispone de mejores resultados en términos de supervivencia (SLP y SG) y con mayor evidencia científica para el tratamiento de pacientes con LHc que han progresado a TAPH o que han recibido dos líneas de tratamiento previo y no han podido ser sometidos a TAPH (por inadecuada respuesta o contraindicación del TAPH).

Aunque brentuximab vedotina sigue siendo un fármaco eficaz en esta indicación, los datos del estudio KEYNOTE-204 sugieren podría reservarse para pacientes que hayan progresado a pembrolizumab o que no puedan recibirlo.

8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma. NIH, Natl Cancer Institute, SEER Data. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
- 2.- Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2016; 91: 435-42.
- 3.- Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Gumá i Padró J, Quero Blanco C, Gomez Codina J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 1005-13.
- 4.- Martínez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 2430-4.
- 5.- Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183-2189.
- 6.- Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562-6.
- 7.- Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94: 230-8.
- 8.- Yamamoto R, Nishikori M, Kitawaki T, et al.: PD-1-PD-1 ligand interaction contributes to immunosuppressive microenvironment of Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 111: 3220-4.
- 9.- Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood* 2019; 134: 1144-53.
- 10.- Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1428-39.
- 11.- Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 512-24.
- 12.- Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28: 2340-66.
- 13.- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.
- 14.- Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol* 2014; 7: 24.
- 15.- Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1428-1439.

- 16.- Shi Y, Su H, Song Y, Jiang W, Sun X, Qian W, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2019; 6: e12-e19.
- 17.- Song Y, Gao Q, Zhang H, Fan L, Zhou J, Zou D, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study. *Leukemia* 2020; 34: 533-542.
- 18.- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853-62.
- 19.- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 331-344.
- 20.- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29(Suppl 4): iv19-iv29.
- 21.- Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Gumá I Padró J, Quero Blanco C, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 1005-13.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Advisory Role / Speaking:

Takeda, BMS, Merck, MSD, Roche, Gilead, Kerh Farma, AstraZeneca.

10. ANEXOS

Ninguno.