TERAPIA ANTI PD1 EN EL TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN Y NO HODGKIN.

Revisión rápida

INC Instituto Nacional del Cáncer

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Terapia anti PD1 en el tratamiento de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin : revisión rápida / Carolina Gabay, Johanna Caldano, Celeste Díaz, Santiago Pesci [et al.]. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2019.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-987-3945-71-7

1. Cáncer. I. Díaz, María Celeste.
CDD 614.59994

Presidente de la Nación
Ing. Mauricio Macri

Ministra de Salud y Desarrollo Social
Dra. Carolina Stanley

Secretario de Gobierno de Salud
Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer
Dra. Julia Ismael

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento
Dra. Yanina Powazniak

Coordinadora administrativa
Lic. Nahir Elyeche

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Coordinadora
Dra. Celeste Díaz

Equipo
Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

Consultor externo
Dr. Gastón Zatta Cobos

Índice

1. Introducción. Definición del problema 6
2. Alcance y objetivo 7
3. Metodología 7
4. Tecnología 9
5. Resumen de evidencia disponible en linfoma Hodgkin clásico 10
   Nivolumab 10
   Pembrolizumab 11
6. Resumen de evidencia disponible en linfoma no Hodgkin 12
   Pembrolizumab 12
7. Valores y preferencias 13
8. Consideraciones de costos 14
9. Aceptabilidad 15
10. Conclusiones 15
Anexo 17
   Resumen de búsqueda 17
   Grafico Prisma 17
   Riesgo de sesgo 18
Características de los estudios incluidos 19

1. INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Los linfomas son un conjunto de neoplásicas hematológicas originadas en el sistema linfático y podemos dividirlos en dos grandes grupos;

Por un lado, el linfoma de Hodgkin (LH) que es una neoplasia de tipo linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable y que en Argentina durante 2018, según el observatorio global de incidencia de cáncer de la IARC, se detecta una incidencia de 1,7 casos de LH por cada 100.000 habitantes,[1] mostrando distribución etaria en dos picos de incidencia principalmente, la primera entre los 15 y 30 años y el segundo en adultos mayores de 55 años.[2]

Debido a las opciones terapéuticas actuales, presentan una tasa de sobrevida del 85% a los 5 años y cerca del 80% de los pacientes que responden al tratamiento se encuentran vivos superados los 10 años. A pesar de una buena respuesta inicial al tratamiento, aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes recaerán y requerirán terapia de rescate.

La terapia de los pacientes con recaída de enfermedad o refractarios al tratamiento con buen performance status (PS) consiste en una terapia de dosis alta de quimioterapia de rescate y Trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas (ASCT por sus siglas en ingles).

A pesar de que el trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas puede ser curativo, será ineficaz hasta en 50% de los pacientes, para estos, e incluso para los pacientes con peor performance en el que el ASCT no es una opción terapéutica, existe Brentuximab Vedotina, una terapia aprobada dirigida contra el antígeno expresado en la superficie celular CD30 en las células de linfoma Hodgkin y en otros tumores hematológicos como linfoma de células grandes anaplásico sistémico. Una vez fracasada estas terapias los pacientes tenían menos opciones terapéuticas, con difícil control de la enfermedad y de sus síntomas, hasta la aprobación de los anti PD-1 que prometen ser una nueva herramienta eficaz para estos pacientes que mantienen un buen PS físico.

Por otra parte mencionamos al linfoma de células grandes B primario mediastinal (LDCGBPM), un subtipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin ; que presenta una tasa de curación cercana al 90% con esquema de quimioterapia combinado como el R-DAEPOCH; pero que en su variante refractaria presenta escasas opciones terapéuticas efectivas entre las que también se incluyen las altas dosis de citotóxicos y trasplante de células hematopoyéticas , es en esta patología también que un anti PD-1 como Pembrolizumab ha logrado ser una herramienta terapéutica más para este tipo de pacientes.

[1] http://gco.iarc.fr/today
[2] Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología 2017

2. ALCANCE Y OBJETIVO

Efectuar una revisión rápida de la evidencia disponible sobre las indicaciones de anti-PD-1 como Nivolumab y Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin y no Hodgkin.

3. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones diseñadas en inglés y español.

Los tipos de estudios buscados fueron ensayos clínicos fase II y III, revisiones sistemáticas, metanálisis y estudios de costo- efectividad. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Tripdatabase, Epistemonikos; búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, así como en Google.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del Instituto Nacional del Cáncer. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios fármaco- económicos). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos en inglés o español.
- Fecha de publicación: hasta 05/2019.
- Artículos con reporte de efectividad, costo-efectividad o seguridad para la comparación de interés.
- Estudios con descripción del diseño y métodos.
- Evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de exclusión:

- Otro idioma por fuera del inglés o español.
- Estudios en animales o in vitro.
- Reportes de casos, series de casos o casos y controles.
- Otras intervenciones por fuera al objeto de revisión.
- Otra situación clínica por fuera a la analizada otra patología.

Puntos finales: SVG, SLE (sobrevida libre de eventos); seguridad.

Resumen de búsqueda: ver anexo.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE. Certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE: representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuada para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- Calidad alta Es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.

- Calidad moderada la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios

- Calidad baja es probable nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.

- Calidad muy baja cualquier estimación del efecto es muy incierta

En los casos necesarios, se realizó metaanálisis de datos con RevMan 5®[3] , utilizando además el formato de tablas resumen de los trabajos incluidos y su riesgo de sesgo. Finalmente se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®[4].

[3] Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014
[4] GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org

4. TECNOLOGÍA

PD-L1 es una proteína transmembrana de tipo 1 con un papel inmuno-regulador significativo mediante la supresión del sistema inmunitario en procesos fisiológicos y también en procesos patológicos como en las enfermedades inmunitarias, el cáncer y las enfermedades infecciosas. La unión del ligando PD-L1 con sus receptores PD-1 transmite una señal inhibitoria a los linfocitos T que reduce su proliferación y puede causar su apoptosis como consecuencia de esta inhibición evitando asi la eliminación de células tumorales.

Tanto Nivolumab como Pembrolizumab son anticuerpos monoclonales frente a PD-1, conocidos como inhibidores de puntos de control inmunológicos, capaces de bloquear esa unión y estimular la respuesta inmune frente a las células tumorales[5]

Ambos tratamientos son equivalentes en cuanto a mecanismo de acción, denominados en literatura como inmunoterapia anti PD-1.

Agencias regulatorias como FDA (U S Food and Drug Administration) Y EMA (European Medicine Agency) permiten el uso de Nivolumab como monoterapia (3mg/kg o 240 mg cada 2 semanas respectivamente) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recaído o refractario después de un trasplante autólogo de células hematopoyéticas y de tratamiento con Brentuximab Vedotina.

Mientras que Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recaídos o refractarios, que no han respondido a un trasplante autólogo de células hematopoyéticas y a Brentuximab Vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a Brentuximab Vedotina, la dosis recomendada es 200 mg endovenosos cada 3 semanas.

En nuestro País, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) permite las mismas indicaciones que FDA para Nivolumab según disposición N° 2150/18 y habilita según Disposición Nº 12910/17 al uso de Pembrolizumab en pacientes con diagnóstico de LHc refractario o recaído a al menos 3 líneas de tratamiento previo.

Según disposición N° 1785-18 aprueba Pembrolizumab para el uso de pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de linfoma primario mediastinal de células grandes B, recaído o refractario a al menos 2 líneas de tratamiento.

5 Paul J. Bröckelmann Andreas Engert - Checkpoint Inhibition in Hodgkin Lymphoma – a Review - July 25, 2017

5. RESUMEN DE EVIDENCIA DISPONIBLE EN LINFOMA HODGKIN CLÁSICO

• NIVOLUMAB

La evidencia actual derivada de dos ensayos clínicos fase II, el primero es el CheckMate 205 (CM-205)[6], consiste en un estudio multicéntrico, no comparativo con múltiples cohortes que evalúa la eficacia y seguridad del nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de linfoma Hodgkin clásico (LHc) que han progresado o recaído a Trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas (ASCT por sus siglas en inglés) y Brentuximab Vedotina (BV).

Fueron clasificados en 3 ramas simples, la primera, pacientes en los que ha fracasado el tratamiento previo incluyendo ASCT, pero vírgenes de Brentuximab Vedotina (cohorte A: 63), otros progresados o recaídos a Brentuximab Vedotina como terapia de rescate posterior a Trasplante autólogo de células hematopoyéticas (Cohorte B:80) y por último paciente expuestos a ASCT y Brentuximab Vedotina independiente del orden (Cohorte C:100). Todos los pacientes realizaron tratamiento con nivolumab hasta progresión o toxicidad inaceptable.

El desenlace primario fue la tasa objetiva de respuesta (TRO) y secundariamente se registró sobrevida libre de progresión (SLP), sobrevida global (SG) y calidad de vida durante el tratamiento. En cuanto a la eficacia se puede destacar que la TRO para pacientes de la cohorte A fue del 65%, 68% cohorte B y para la cohorte C el 73%, alcanzando remisión completa en 29%, 13% y 12% para las cohortes A, B, C respectivamente. El SLP fue de 18 meses en pacientes de la cohorte A, 15 meses en cohorte B y 12 meses para la cohorte C. Además, la duración de la respuesta radiográfica fue de 20 meses (95% IC 13-20) en cohorte A, 16 meses (95% IC 8-20) en cohorte B y 15 meses (95% IC 9-17) para cohorte C.

La SG no fue alcanzada al momento del análisis con un seguimiento independiente por cada grupo de 19, 22 y 16 meses respectivamente para cada rama A, B, C alcanzando 93.4% cohorte A, 89.2% cohorte B, 88.7% cohorte C para el tiempo descripto previamente.

Los eventos adversos (EA) más comunes relacionados al tratamiento en todas las cohortes fueron fatiga (23%) diarrea (15%) y reacciones infusionales (14 %), mientras que aquellos EA severos ocurrieron en un 12% de pacientes siendo relacionados a la infusión 2%, neumonitis 1%, neumonía 1%, efusión pericárdica 1% y pirexia 1%, obligando a discontinuar el tratamiento a pacientes que padecieron hepatitis autoinmune 1% y neumonitis 2%.

En el segundo ensayo (NCT02181738)[7] llevado adelante por Anas Young, evalúa seguridad y eficacia

6 Stephen M. Ansell 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 – JCO - MAY 10, 2018

7 Anas Youne et al - Nivolumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin failure: a prospective phase 2 multi-cohort study - Lancet Oncol- Sep 2016.

del anti PD-1 en un total de 80 pacientes con diagnóstico de LHc que han fracasado tanto al trasplante autólogo de células hematopoyéticas como al rescate con Brentuximab Vedotin, y son tratados con nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas.

El desenlace primario (TRO) fue del 66.3% en un follow-up de 8.6 meses de los cuales el 8.8% presentaron respuesta completa y 57.5% respuesta parcial todas evaluadas por FDG-PET, manteniendo un tiempo de respuesta de 7.8 meses al momento del análisis.

En cuanto a la seguridad del tratamiento el 99% presento eventos adversos de cualquier grado siendo más frecuente de grado 1-2, los más frecuentes fueron fatiga (25%), reacción infusional (20%) y rash (16%), siendo de grado 3-4 la neutropenia (5%) y aumento de lipasa (5%), solo se registraron discontinuación de tratamiento por hepatitis autoinmune y aumento de ALT/AST siendo 1%.

Como conclusión de este trabajo el Nivolumab demostró ser efectivo y alcanzar importantes tasas de respuesta en estos pacientes con aceptable toxicidad y prometiendo ser una opción terapéutica, aunque se trata de un estudio en curso con pocos pacientes y sin ramas comparativas por lo que se sugiere aguardar al menos mayor tiempo de seguimiento.

- **PEMBROLIZUMAB**

Los datos analizados se desprenden del estudio fase II KEYNOTE – 087 [8], fue un trabajo dirigido a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Pembrolizumab en 210 pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin clásico recaídos o progresados a terapia previas. Este estudio consistió en 3 ramas simples, cohorte 1 (N:69): pacientes que han progresado al trasplante de células hematopoyéticas y a Brentuximab Vedotina; cohorte 2(N:81): progresados o recaídos a quimioterapia previa incluyendo Brentuximab Vedotina inelegibles para ASCT; Cohorte 3 (N:69): pacientes expuestos a ASCT, pero sin Brentuximab Vedotina posterior al mismo.

Todos recibieron Pembrolizumab 200 mg cada 21 días y el endpoint primario fue TRO, Con un follow-up de 10 meses y una media de 13 ciclos recibidos al momento del análisis (máximo 21) se pudo determinar que la TRO fue de 73.9%, 64.2% y 70% respectivamente para las cohortes A, B y C; Presentando el 22.4% del total de los pacientes Remisión completa de la enfermedad y 46.7% respuesta parcial.

En este trabajo se observa que los eventos adversos ligados al tratamiento ocurrieron en más del 5% de los pacientes siendo de mayoría grado 1-2 como el hipotiroidismo (12.4%) y pirexia (10.5%). Grado 3-4 fueron la neutropenia (2.4%) y diarrea (1%), solo nueve pacientes discontinuaron el tratamiento secundario a reacciones infusionales, miocarditis, mielitis, neumonitis y síndrome de liberación de citoquinas.

8 Robert Chen et al -Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma – JCO- JULY 1, 2017

Por tanto, si bien las tasas de respuesta son altas y basados en los registros de calidad de vida, este tratamiento mejoraría significativamente los síntomas de los pacientes tratados, es muy pronto para determinar factores determinantes como SLP Y SG, por esto se sugiere continuar con el seguimiento extendido a fines de evaluar resultados de mayor impacto.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 1

Pregunta: Terapia anti PD1 comparado con para pacientes con diagnóstico de LHc recaído/refractario

Bibliografía: Checkmate 205, Keynote 078, NCT02181738.

Certainty assessment						Impacto	Certainty	Importancia
№ de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida libre de progresión.								
1	muy serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CheckMate 205 . SG no fue alcanzada al momento del análisis con un seguimiento independiente por cada grupo de 19, 22 y 16 meses respectivamente para cada rama A, B, C alcanzando 93.4% cohorte A, 89.2% cohorte B, 88.7% cohorte C	⨁⨁◯◯ BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta objetiva								
3	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CheckMate 205 TRO cohorte A del 65%, 68% cohorte B y cohorte C el 73%. NCT02181738 TRO del 66.3% en un follow-up de 8.6 meses. KeyNote 087 TRO de 73.9%, 64.2% y 70% respectivamente para las cohortes A, B y C.	⨁⨁◯◯ BAJA	IMPORTANTE
EA g3/4								
3	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	CheckMate 205 EA severos: 12% de relacionados a la infusión 2%, neumonitis 1%, neumonía 1%, efusión pericárdica 1% y pirexia 1%, solo obligando a discontinuar el tratamiento hepatitis autoinmune 1% y neumonitis 2%. NCT02181738 EA neutropenia (5%) y aumento de lipasa (5%). KeyNote 087 neutropenia (5%) y aumento de lipasa (5%) , discontinuación de tratamiento por hepatitis autoinmune y aumento de ALT/AST 1%.	⨁⨁◯◯ BAJA	IMPORTANTE

Explicaciones

a. Ensayo fase 2 multicohorte abierto, no aleatorizado, no comparado

6. RESUMEN DE EVIDENCIA DISPONIBLE EN LINFOMA NO HODGKIN

• PEMBROLIZUMAB

Actualmente contamos con el estudio KeyNote 170[9], es un estudio multicéntrico, fase II que incluyó pacientes con LDCGBPM recaído o refractario a dos o más líneas de quimioterapia incluyendo ASCT

[9] Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, et al. Safety & tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2017; 130: 267–270

o inelegibles a esta última. Estos 49 pacientes fueron tratados con Pembrolizumab 200mg intravenoso cada 3 semanas continuando el mismo hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años, lo que ocurriera primero.

El desenlace primario fue TRO, que demostró ser del 41%, con un tiempo medio al a misma de 2.9 meses, observándose mayoritariamente en aquellos que presentaban PD-L1 positivo (76% de los respondedores; además los desenlaces secundarios que nombramos a continuación fueron presentados como actualizacion posterior[10], siendo la Sobrevida Global (SG) al año de un 62% , y seguridad del tratamiento, manifestando el 53% del total efectos adversos secundarios al tratamiento, siendo de grado 3 en orden de frecuencia la neutropenia, astenia y neumonía; No se detectaron muertes relacionadas y 1 solo paciente desarrollo neutropenia grado4.

TABLA RESUMEN DE HALLAZGOS 2

Pregunta: Pembrolizumab comparado con para pacientes con Diagnostico de Linfoma de células grandes B primario Mediastinal recaído/refractario

Bibliografía: KeyNote 170.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
№ de estudios		Riesgo de sesgo	Inconsis-tencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras considera-ciones			
TRO									
1		muy serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	TRO del 41%. follow up 1 año	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE
Sobrevida Global									
1		muy serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Sobrevida Global (SG) al año de un 62%,	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eventos Adversos relacionados a la intervencion									
1		no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	53% del total efectos adversos secundarios al tratamiento, siendo de grado 3 en orden de frecuencia la neutropenia, astenia y neumonía; No se detectaron muertes relacionadas y 1 solo paciente desarrollo neutropenia grado4.	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE

Explicaciones

a. Estudio de rama simple, datos inmaduros, seguimiento reciente.

7. VALORES Y PREFERENCIAS

Datos de calidad de vida recolectados del ensayo CM-205 y Keynote 087 sugieren una mejora en el manejo de síntomas y sensación de bienestar con el uso de estas terapias. Teniendo en cuenta que

[10] Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL): updated analysis of the keynote-170 phase 2 trial. Blood. 2017; 130(Suppl): 2833

no se trata de estudios con rama comparativa, en general los reportes de valores y preferencias de pacientes (por ej. Lymphoma Canada, publicado en infome de CADTH) nota un impacto positivo con pocos efectos adversos.

8. CONSIDERACIONES DE COSTOS

Si bien Informes publicados por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[11],[12] y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [13], [14] mencionan la misma recomendación de indicaciones dirigida a 3 grupos específicos:

1 - Adultos con linfoma de Hodgkin clásico recaído o refractario después de ASCT y brentuximab vedotin, cuando se usa brentuximab vedotin como rescate para permitir un trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

2- Adultos con linfoma de Hodgkin clásico recaído o refractario después de ASCT y brentuximab vedotin, cuando se usa brentuximab vedotin como rescate para permitir un trasplante alogénico de células madre (después del fracaso de ASCT)

3- Adultos con linfoma de Hodgkin clásico recaído o refractario tanto a ASCT como Brentuximab Vedotina independiente del orden de exposición.

pCODR (pan Canadian oncology drug review) recomienda evaluar con precaución la información disponible sobre la indicación de Pembrolizumab y concluye que en relación a precio no es costo efectivo comparado con gemcitabina, dado que no existe estudio comparativo con esta última y teniendo en cuenta la gran diferencia de precios entre estos dos fármacos. En cuanto a Nivolumab concluye que no es costo efectivo dado que el impacto de esta terapéutica es sobre un grupo muy limitado y seleccionado de pacientes sin evidencia fuerte y directa en comparación con otras estrategias como quimioterapia y Brentuximab Vedotina.

NICE acepta el modelo económico y la indicación propuesta por las compañías pero reconoce que la relación costo efectividad es incierta dado lo prematuro de los datos brindados por los trial , la ausencia de estudios comparativos de estas terapias con las estrategias de la práctica actual y la falta de evaluación en sobrevida global a largo plazo sobre todo en pacientes con Trasplante de células hematopoyéticas, observando en ambos, aumentos de ICER (incremental cost-effectiveness ratio) comparado con terapias estándar actuales.

Estas Agencias no emitieron recomendaciones sobre el uso de Pembrolizumab en linfoma no

[11]Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/ta540/resources/pembrolizumab-for-treating-relapsed-or-refractory-classical-hodgkin-lymphoma-pdf-8260695468819 7
[12] Disponible en https://www.nice.org.uk/guidance/ta462/chapter/1-Recommendations
[13]Disponible en https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_chl_fn_rec.pdf
[14] Disponible en https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_cHL_fn_rec.pdf

Hodgkin . Para ambas situaciones no se encontraron evaluaciones económicas efectuadas en Argentina.

9. ACEPTABILIDAD

Con respecto a recomendaciones de uso en la práctica clínica, como resultado de la búsqueda se incluye 2 guías internacionales y una Nacional que orientan sobre la indicación de esta terapia:

Por un lado se menciona NCCN[15] y ESMO[16] que para pacientes con diagnóstico de cHL sugieren el uso de Pembrolizumab y Nivolumab, recomendación de categoría IIIB, para aquellos con recaída o progresión a terapias previas que incluyan Trasplante autólogo de células hematopoyéticas y Brentuximab Vedotin o aquellos no elegibles por comorbilidades a ASCT y que ya recibieron Brentuximab Vedotina y mantienen buen performance status.

Por otro lado Únicamente NCCN[17] recomienda el uso y comenta la aprobación por FDA de Pembrolizumab para pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin primario mediastinal de células grandes B refractario o recaído a 2 o más líneas de tratamiento, mientras que ESMO no hace mención al respecto dado que la actualización de estas últimas guías datan del año 2016 y dicha aprobación fue confirmada en años posteriores.

En cuanto a la Guía de Diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología solo menciona en un apartado la aprobación acelerada de Nivolumab para pacientes con cHL recaídos a Trasplante autólogo de células hematopoyéticas y Brentuximab Vedotin, sin hacer alusión sobre estas terapias en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin LDCGBPM ya que estas últimas guías datan del año 2017 y son previas a la aprobación por FDA en esta última indicación.

10. CONCLUSIONES

El tratamiento con anti PD-1 en monoterapia constituye una opción terapéutica más en pacientes adultos con LHc que han fracasado a al menos 3 líneas de tratamiento previo, que incluya Brentuximab Vedotina y ASCT.

La evidencia recolectada aporta datos sobre la actividad de estas moléculas en términos de tasa de respuesta, reportando tasas de remisión completa entre el 6-20% aproximadamente.

La TRO reportada con Pembrolizumab es 72,5% (RC 21,7% y RP 50,8%) vs. Nivolumab 66% (RC 6% y RP 60%).

Ya que hay ausencia de comparaciones directas, y teniendo en cuenta que existen diferencias en las características de la población incluida entre los ensayos, no se pueden establecer conclusiones

[15] Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
[16] Disponible en: https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Hodgkin-Lymphoma
[17] Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

sobre la posible superioridad de uno u otro fármaco en base a las tasas de respuesta.

El impacto en la supervivencia se considera, al momento, incierto dado que no se cuenta con datos maduros. El beneficio observado en porcentaje de SG al año deberá confirmarse con un seguimiento mayor para sacar conclusiones definitivas.

Puede concluirse además que el perfil de toxicidad es favorable, acorde a lo reportado previamente con experiencia de uso de estos fármacos en otras indicaciones. Podría observarse un impacto positivo en la calidad de vida acorde con valores y preferencias de pacientes.

Situación similar ocurre con la indicación de Pembrolizumab para pacientes con linfoma no Hodgkin LDCGBPM recaídos o refractarios a dos o más líneas de tratamiento en la que contamos con un solo estudio disponible y únicamente con resultados favorables de TRO (41% especialmente en aquellos con PD-L1 positivo).

La calidad global de la evidencia disponible es considerada baja, proveniente de ensayos fase dos de una sola rama no comparados (ver Tablas de resúmenes de hallazgos 1 y 2).

ANEXO

RESUMEN DE BÚSQUEDA

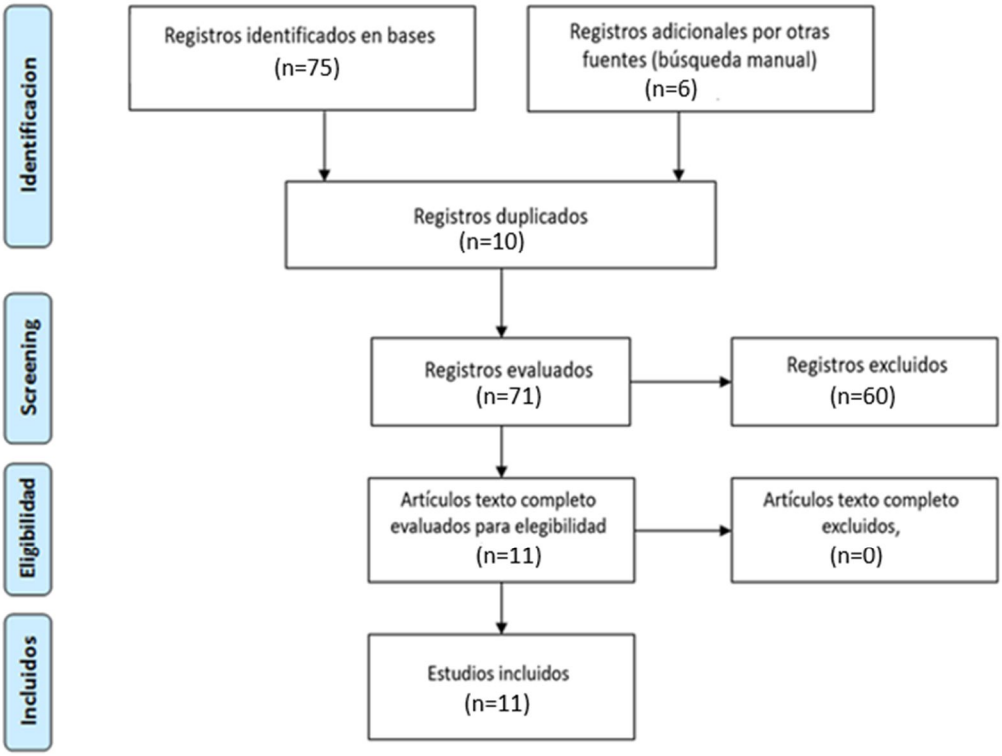
Terminos MeSh:

("Hodgkin Disease"[Mesh]) AND "nivolumab" [Mesh]

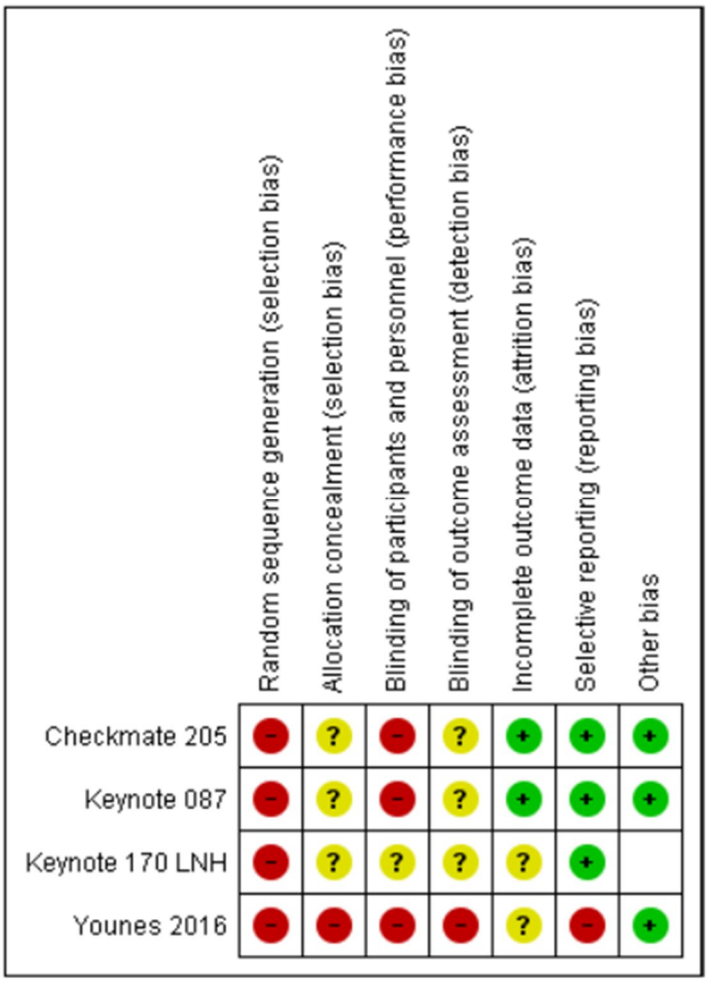
("Hodgkin Disease"[Mesh]) AND "pembrolizumab" [Supplementary Concept]

("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) AND relapsed/refractory[All Fields] AND primary[All Fields] AND ("mediastinum"[MeSH Terms] OR "mediastinum"[All Fields] OR "mediastinal"[All Fields]) AND large[All Fields] AND ("lymphoma, b-cell"[MeSH Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "b-cell"[All Fields]) OR "b-cell lymphoma"[All Fields] OR "b cell lymphoma"[All Fields])

GRAFICO PRISMA



RIESGO DE SESGO



CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

CHECKMATE 205

Métodos	**Ensayo clínico fase II, multicéntrico, no comparativo con múltiples cohortes.**
Participantes	Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma Hodgkin clásico (LHc) que han progresado o recaído a Trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas (ASCT por sus siglas en inglés) y Brentuximab Vedotina (Brentuximab Vedotina).
Intervención	Nivolumab 3mg/kg (ev) cada 2 semanas.
Resultados	TRO cohorte A fue del 65%, 68% cohorte B y cohorte C el 73%. SLP fue de 18 meses en pacientes la cohorte A, 15 meses en cohorte B y 12 meses para la cohorte C. La SG no fue alcanzada al momento del análisis con un seguimiento independiente por cada grupo de 19, 22 y 16 meses respectivamente para cada rama A, B, C alcanzando 93.4% cohorte A, 89.2% cohorte B, 88.7% cohorte C. Los eventos adversos severos: 12% de relacionados a la infusión 2%, neumonitis 1%, neumonía 1%, efusión pericárdica 1% y pirexia 1%, solo obligando a discontinuar el tratamiento hepatitis autoinmune 1% y neumonitis 2%.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Alto riesgo.	**Estudio multicohorte no aleatorizado.**
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo Incierto.	**No describe método de asignación.**
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	**Estudio abierto.**
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo Incierto.	**Comité evaluador independiente no ciego.**
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	**Sin datos faltantes significativos.**
Reporte selectivo	**Bajo riesgo.**	**No detectado (no hay datos de SG maduros).**

NCT02181738

Métodos	**Ensayo clínico fase II, multicéntrico, rama simple, no comparativo.**
Participantes	Linfoma Hodgkin clásico (LHc) que han progresado o recaído a Trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas (ASCT por sus siglas en ingles) y Brentuximab Vedotina (Brentuximab Vedotina).
Intervención	Nivolumab 3mg/kg (ev) cada 2 semanas.
Resultados	TRO del 66.3% en un follow-up de 8.6 meses. EA grado 3-4 neutropenia (5%) y aumento de lipasa (5%) , discontinuación de tratamiento por hepatitis autoinmune y aumento de ALT/AST 1%.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Alto riesgo.	**Estudio no aleatorizado, de rama simple.**
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Alto riesgo.	**Rama simple.**
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	**Estudio abierto.**
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Alto riesgo.	**Comité evaluador independiente no descripto.**
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Riesgo Incierto.	**Reporte de una cohorte.**
Reporte selectivo	**Bajo riesgo.**	**No detectado.**

KEYNOTE 087

Métodos	**Ensayo abierto, fase II, multicéntrico, rama simple.**
Participantes	Pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin clásico recaídos o progresados a terapia previas.
Intervención	Pembrolizumab 200 mg cada 21 días
Resultados	TRO de 73.9%, 64.2% y 70% respectivamente para las cohortes A, B y C. EA Grado 3-4 neutropenia (2.4%) y diarrea (1%), solo nueve pacientes discontinuaron el tratamiento secundario a reacciones infusionales, miocarditis, mielitis, neumonitis y síndrome de liberación de citoquinas.

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Alto riesgo.	**Estudio no aleatorizado.**
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo Incierto.	**No describe método de asignación.**
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	**Estudio abierto.**
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo Incierto.	**Evaluado por investigador principal.**
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Bajo riesgo.	**Sin datos faltantes significativos.**
Reporte selectivo	**Bajo riesgo.**	**No detectado.**

KEYNOTE 170

Métodos	**Ensayo clínico fase II, multicéntrico, no comparativo, rama simple.**
Participantes	Pacientes con diagnóstico de LDCGBPM recaído o refractario a 2 o más líneas de quimioterapia incluyendo ASCT o inelegibles a esta
Intervención	Pembrolizumab 200mg intravenoso cada 3 semanas.
Resultados	TRO del 41%, Sobrevida Global (SG) al año de un 62%, EA 53%

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	Alto riesgo.	**Estudio no aleatorizado.**
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	Riesgo Incierto.	**No describe método de asignación.**
Ciego de participantes y personal	Alto riesgo.	**Estudio abierto.**
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	Riesgo Incierto.	**Comité evaluador independiente no ciego.**
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	Riesgo Incierto.	**Pendiente Datos Maduros.**
Reporte selectivo	**Bajo riesgo.**	**No detectado.**

Instituto Nacional del Cáncer

Av. Julio A. Roca 781 10º piso
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
www.salud.gob.ar/inc

INC responde:
0800 333 3586

INC Instituto Nacional del Cáncer

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación