

Linfoma Hodgkin Avanzado: ¿Estamos listos para anti-PD1 en 1L?

SI

EL PRESENTE DEBATE ES UN DEBATE ACADEMICO Y NO REPRESENTA
NECESARIAMENTE LA OPINION DEL DISERTANTE, NI UNA
RECOMENDACION TERAPEUTICA

Carolina Mahuad MD, PhD

Servicio de Hematología

Hospital Alemán

cmahuad@hospitalaleman.com



HOSPITAL ACREDITADO
JOINT COMMISSION
INTERNATIONAL



Declaración de conflictos de interés

CATEGORÍA	
Empleado	No
Consultor	No
Propiedad accionaria	No
Fondos de investigación	No
Honorarios por conferencia	Roche, Raffo, Janssen, Takeda, AZ
Formar parte del grupo de oradores	Takeda, Roche, AZ, Sandoz, Janssen
Formar parte del comité asesor	Takeda, Roche, Raffo, AZ, Abbvie
Fondos para un miembro de mi equipo de trabajo	No
Becas para asistencia a congresos/ actividades científicas formativas	Novartis, Roche, Takeda, Pfizer, Janssen, Abbvie, AZ, Sandoz
Otros	No

Caso clínico

- Hombre 33 años con LHc
- E IV b (sudoración nocturna)
- PET CT compromiso mediastínico, supraclavicular y pulmonar
- **Hasenclever 3**: Albumina 3,8 gr/dl, sexo masculino y estadio IV

Hasenclever IPS para LH avanzado	
Hb < 10.5 mg/dL	
Edad > 45 años	
Linfopenia < 600/mL	
Estadio IV	✓
Recuento leucocitario >15.000/mL	
Albumina < 4 g/dL	✓
Sexo masculino	✓

Nro de factores de riesgo	SLP a 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
≥5	42%

- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este enfermo?
- ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas con las que cuento y en qué nivel de evidencia se apoyan?
- ¿Cuál es su eficacia y seguridad?
- ¿Cuál de las estrategias con las que cuento, es la mejor para mi paciente?

Recomendaciones terapéuticas actuales



National
Comprehensive
Cancer
Network®

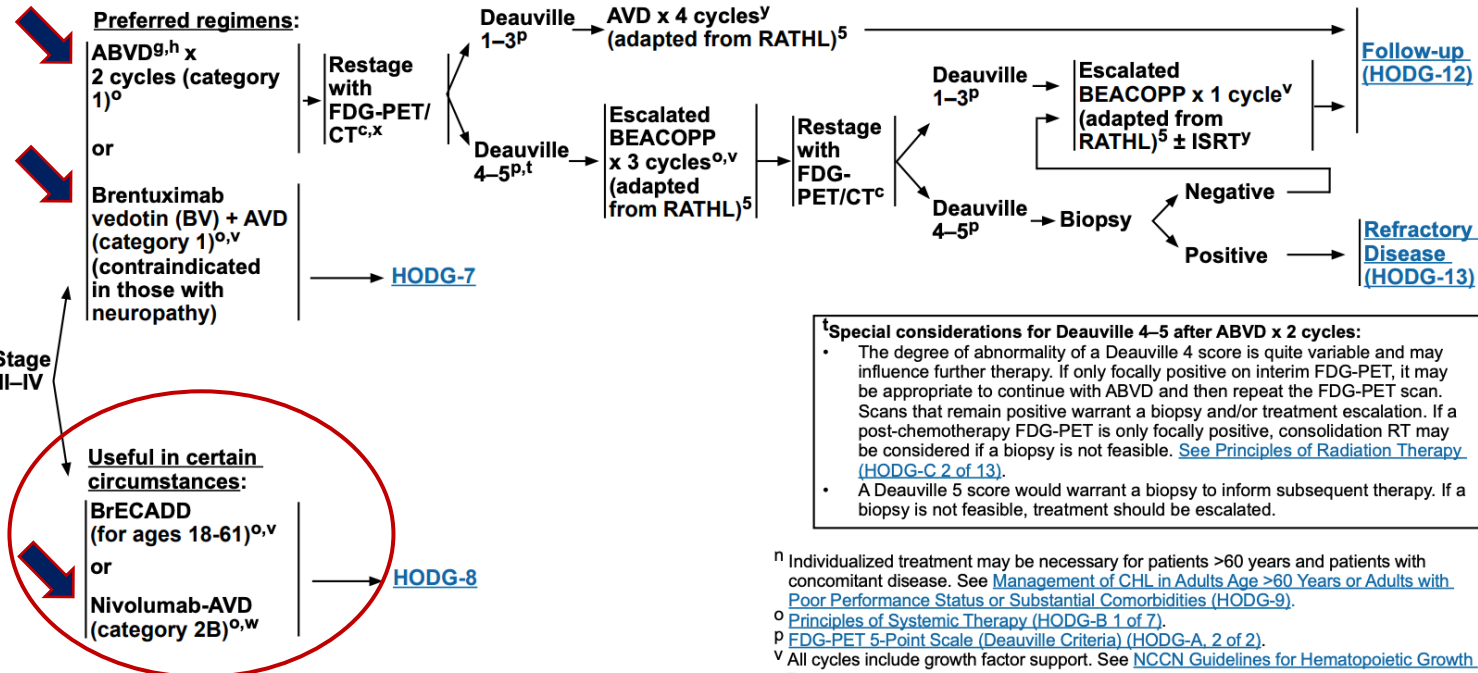
NCCN Guidelines Version 3.2024 Hodgkin Lymphoma (Age 18–60 years)

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

CLINICAL PRESENTATION:

Classic Hodgkin Lymphoma: Stage III–IVⁿ

PRIMARY TREATMENTⁿ



Special considerations for Deauville 4–5 after ABVD x 2 cycles:

- The degree of abnormality of a Deauville 4 score is quite variable and may influence further therapy. If only focally positive on interim FDG-PET, it may be appropriate to continue with ABVD and then repeat the FDG-PET scan. Scans that remain positive warrant a biopsy and/or treatment escalation. If a post-chemotherapy FDG-PET is only focally positive, consolidation RT may be considered if a biopsy is not feasible. [See Principles of Radiation Therapy \(HODG-C 2 of 13\).](#)
- A Deauville 5 score would warrant a biopsy to inform subsequent therapy. If a biopsy is not feasible, treatment should be escalated.

^c [Principles of FDG-PET/CT \(HODG-A\).](#)

^g Routine use of growth factors is not recommended with ABVD. Evens AM, et al. Br J Haematol 2007;137:545-552.

^h Neutropenia is not a factor for delay of treatment or reduction of dose intensity with ABVD.

ⁿ Individualized treatment may be necessary for patients >60 years and patients with concomitant disease. See [Management of CHL in Adults Age >60 Years or Adults with Poor Performance Status or Substantial Comorbidities \(HODG-9\).](#)

^o [Principles of Systemic Therapy \(HODG-B 1 of 7\).](#)

^p [FDG-PET 5-Point Scale \(Deauville Criteria\) \(HODG-A, 2 of 2\).](#)

^v All cycles include growth factor support. See [NCCN Guidelines for Hematopoietic Growth Factors.](#)

^w In the SWOG S1826 trial, growth factor support was optional. Herrera AF, et al. J Clin Oncol 2023;41:LBA4-LBA4.

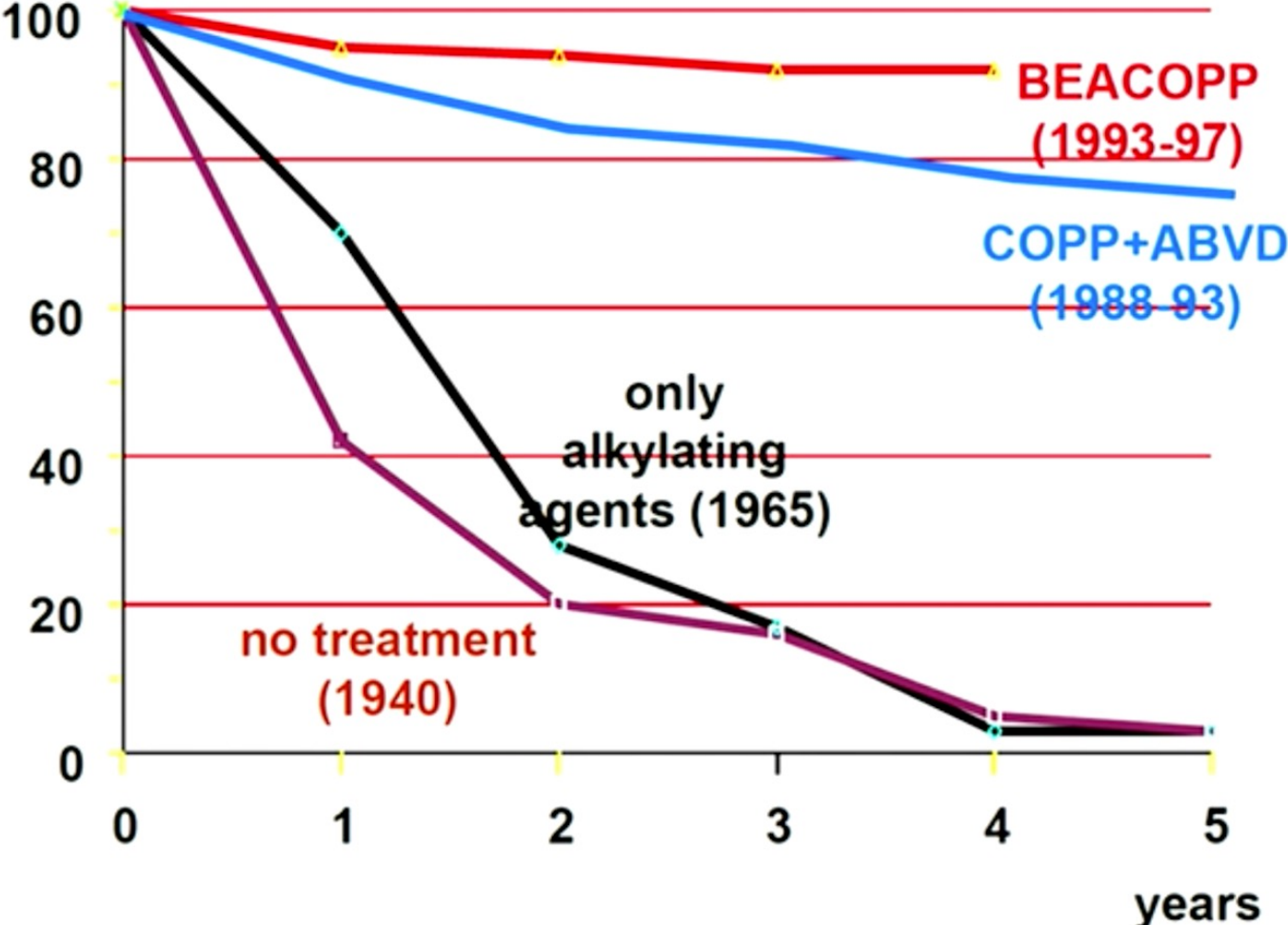
^x The value of interim FDG-PET imaging is unclear for many clinical scenarios. All measures of response should be considered in the context of management decisions.

^y Consider ISRT to initially bulky or FDG-PET-positive sites. See [Principles of Radiation Therapy \(HODG-C\).](#)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

For reference 5,
[see HODG-8A](#)

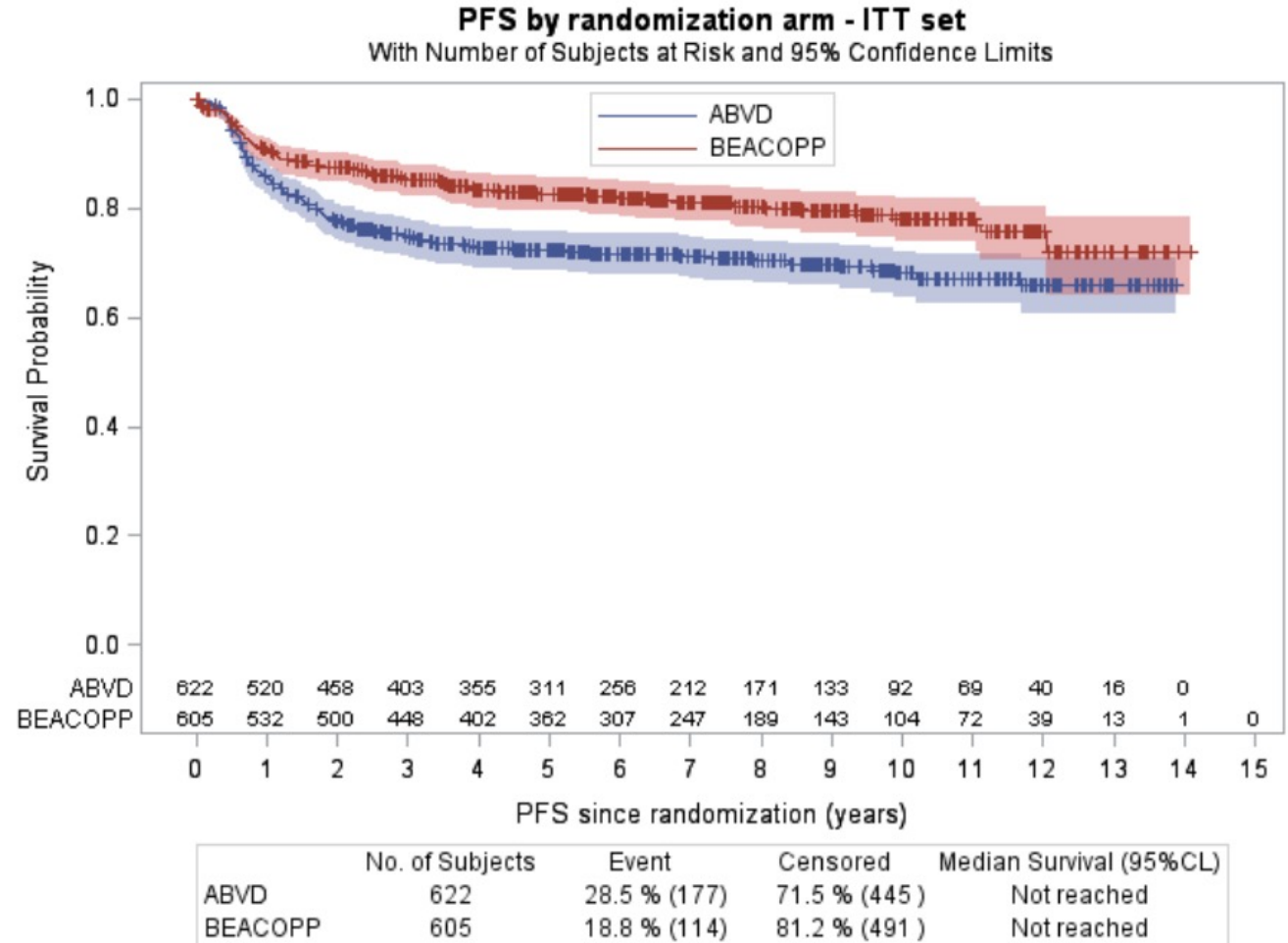
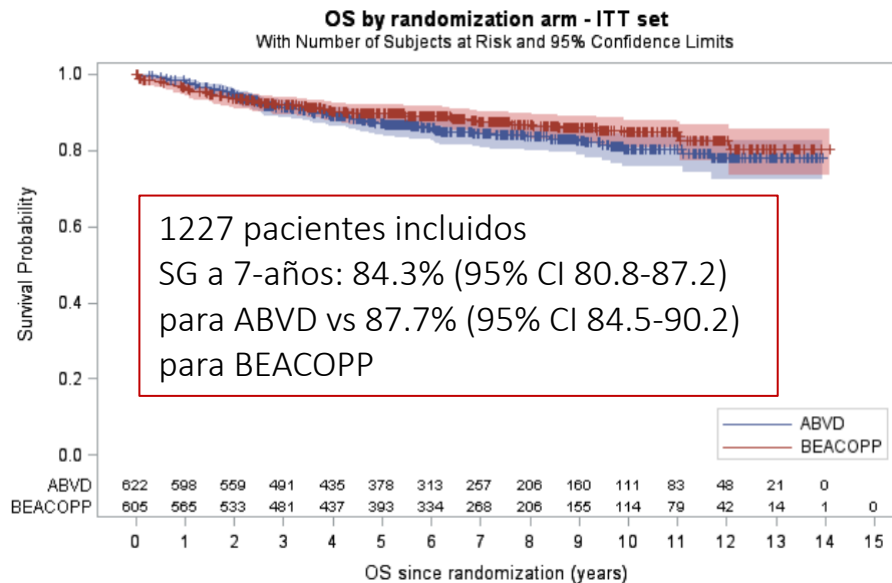
Progreso en el tratamiento del LHC en estadios avanzados desde 1940



ABVD vs BEACOPP

Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials

- Objetivo primario: evaluar el impacto de BEACOPP en la SG utilizando datos de pacientes individuales
- Objetivos secundarios: evaluar SLP, cánceres secundarios y uso de autotrasplante de MO



ABVD vs BEACOPP

Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials

Secondary cancers. Sixty-one patients presented 63 secondary cancers (one patient had three secondary cancers in H34 low-risk ABVD arm)

	H34 low risk		EORTC20012		HD2000		IIL		All four studies		
	ABVD (N = 77)	BEACOPP (N = 68)	ABVD (N = 272)	BEACOPP (N = 269)	ABVD (N = 107)	BEACOPP (N = 89)	ABVD (N = 168)	BEACOPP (N = 163)	ABVD (N = 624)	BEACOPP (N = 589)	Total (N = 1213)
Secondary cancer (n patients)											
No	70 (90.9)	66 (97.1)	258 (94.9)	244 (90.7)	107 (100.0)	83 (93.3)	164 (97.6)	160 (98.2)	599 (96.0)	553 (93.9)	1152 (95)
Yes	7 (9.1)	2 (2.9)	14 (5.1)	25 (9.3)	0 (0.0)	6 (6.7)	4 (2.4)	3 (1.8)	25(4.0)	36(6.1)	61 (5.0)
Type of cancer (n cancer)											
MDS/AML	0	0	0	10	0	1	0	2	0	13	13
NHL	4	1	4	3	0	1	1	0	9	5	14
Myeloproliferative	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	2
Myeloma	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Lung	1	0	3	4	0	2	0	0	4	6	10
Breast	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
Colorectal	0	1	2	1	0	0	0	1	2	3	5
Other/unknown	3 ^a	0	3 ^b	7 ^c	0	2 ^d	2 ^e	0	8	9	17

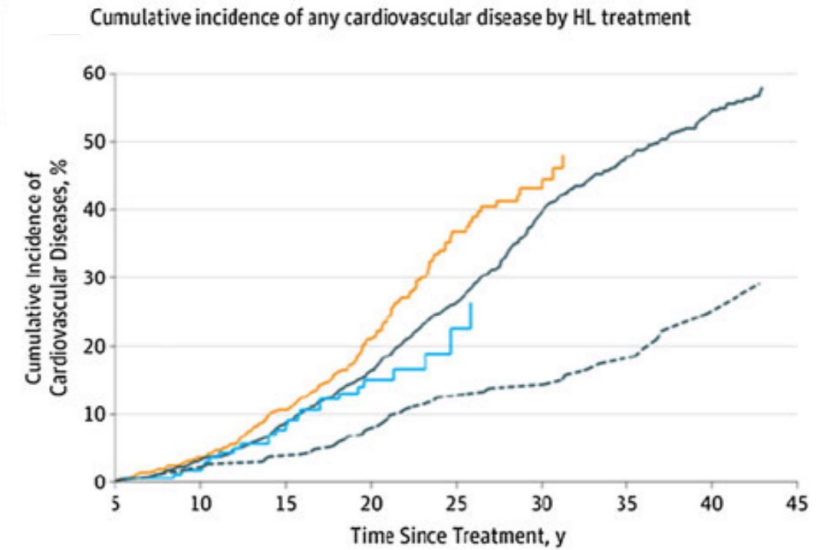
- Después de ABVD → 25 cánceres secundarios (4,0%) sin SMD/LMA en comparación con 36 (6,5%) después **BEACOPP**, que incluyó a **13 pacientes con SMD/LMA**
- Después de ABVD, 86 pacientes (13,8%) recibieron ASCT frente a 39 (6,4%) de BEACOPP

Secuelas tardías en sobrevivientes del tratamiento del LHc

Incidencia acumulada de neoplasias sólidas luego del tratamiento del LH de acuerdo al momento del tratamiento



Incidencia de enfermedad cardiovascular luego del tratamiento del LHc



Risk of lung cancer in patients with Hodgkin lymphoma according to type of treatment and smoking category^a

Treatment for Hodgkin disease		RR (95% CI) by smoking category (no. of case patients; control patient) ^b	
Radiation ≥5 Gy	Alkylating agents	Nonsmoker, light, other ^c	moderate-heavy ^d
No	No	1.0 ^e	6.0 (1.9-20.4)
Yes	No	7.2 (2.9-21.2)	20.2 (6.8-68)
No	Yes	4.3 (1.8-11.7)	16.8 (6.2-53)
Yes	Yes	7.2 (2.8-21.6)	49.1 (15.1-187)

Secuelas tardías en sobrevivientes del tratamiento del LHc

Prevalence of late effects affecting function in Hodgkin lymphoma survivors

Diagnosis	N (%)
Neuromuscular	
Myelopathy	83 (83%)
Radiculoplexopathy	93 (93%)
Mononeuropathy	95 (95%)
Myopathy	93 (93%)
Other neurologic	
Sexual dysfunction	8 (8%)
Cognitive impairment	11 (11%)
Gait dysfunction	39 (39%)
Musculoskeletal	
Dropped head syndrome	83 (83%)
Cervicalgia	79 (79%)
Shoulder girdle dysfunction	73 (73%)
Dysphagia	42 (42%)
Trismus	3 (3%)

Prevalence of late effects affecting function in Hodgkin lymphoma survivors

Diagnosis	N (%)
Visceral	
Cardiovascular dysfunction	70 (70%)
2 Cardiovascular impairments	15 (15%)
3 Cardiovascular impairments	7 (7%)
4 Cardiovascular impairments	2 (2%)
Valvular	43 (43%)
Arrhythmia	27 (27%)
Coronary artery disease	13 (13%)
Pericardial dysfunction	7 (7%)
Congestive heart failure	6 (6%)
Myocardial dysfunction	4 (4%)
Baroreceptor failure	4 (4%)
Carotid stenosis	3 (3%)
Pulmonary fibrosis	44 (44%)
Endocrine dysfunction	63 (63%)
Hypothyroidism	59 (59%)
Osteopenia/osteoporosis	17 (17%)
Gastrointestinal dysfunction	29 (29%)
Dyspepsia	17 (17%)
Bowel dysmotility	12 (12%)
Genitourinary dysfunction	11 (11%)
Lymphedema	21 (21%)
Oncologic	
Secondary malignancy	30 (30%)
Cancer recurrence	22 (22%)
Subjective functional impairments	
Pain	71 (71%)
Fatigue	45 (45%)
Dyspnea	43 (43%)

Note: The average time from initial cancer diagnosis to report of late effect symptom onset was 25.4 years.

Therapy referrals for Hodgkin lymphoma survivors

Therapy referrals	N (%)
Any discipline	95 (95%)
Two disciplines	28 (28%)
Three disciplines	7 (7%)
Four disciplines	1 (1%)
Physical therapy	94 (94%)
Speech language pathology	21 (21%)
Occupational therapy	15 (15%)
Lymphedema therapy	12 (12%)

FERTILIDAD

Mortalidad en sobrevivientes del tratamiento del LHc

Chemotherapy Agents Used in Hodgkin Lymphoma Treatment and Their Associated Late Effects¹⁷

Drug Class	Drugs	Late Effects of Concern
Antitumor antibiotics	Doxorubicin (an anthracycline) ^{a, b, c, d} Bleomycin ^{a, b, c, d}	Cardiac toxicity (including cardiomyopathy) Pulmonary toxicity (including interstitial pulmonary fibrosis)
Vinca alkaloids	Vinblastine ^{a, d} Vincristine ^{b, c, d, e}	Peripheral neuropathy
Epipodophyllotoxins	Etoposide ^{b, c, d}	Second malignancy (including leukemia)
Alkylating agents	Dacarbazine ^a Procarbazine ^{c, e} Cyclophosphamide ^{b, c} Mechlorethamine ^{d, e}	Second malignancy, possible gonadal damage
Corticosteroids	Prednisone ^{b, c, d, e}	

^aUsed in the ABVD chemotherapy regimen, which is in current use.

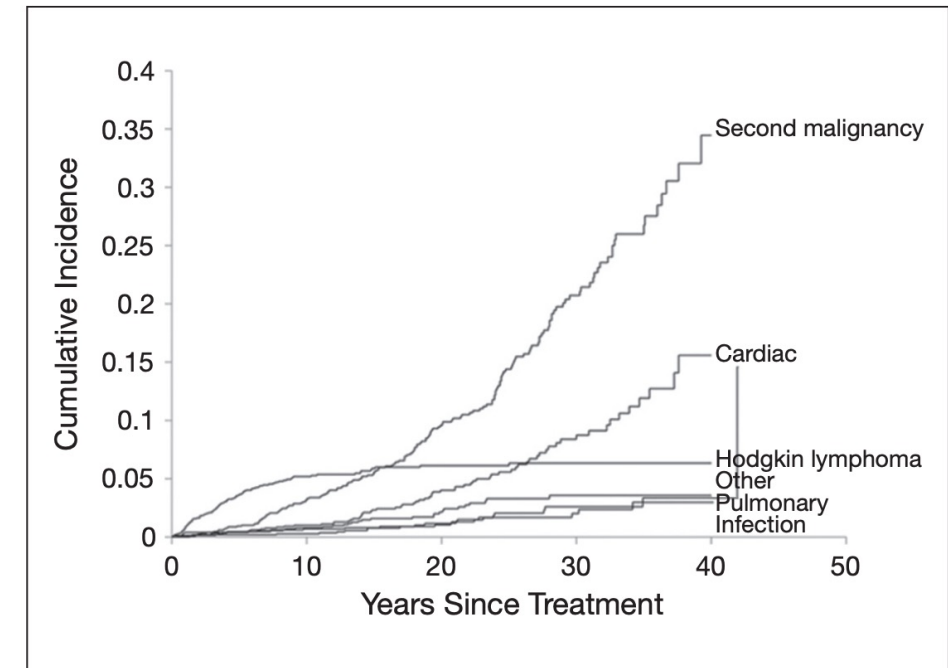
^bUsed in the ABVE-PC chemotherapy regimen, which is in current use.

^cUsed in the BEACOPP chemotherapy regimen, which is in current use.

^dUsed in the Stanford V chemotherapy regimen, which is in current use.

^eUsed in the MOPP chemotherapy regimen, which was replaced by ABVD in the early 1990s.

Cumulative Incidence of Cause-Specific Mortality Among Long-Term Hodgkin Lymphoma Survivors



Reprinted with permission from Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014;124(23):3373-9.

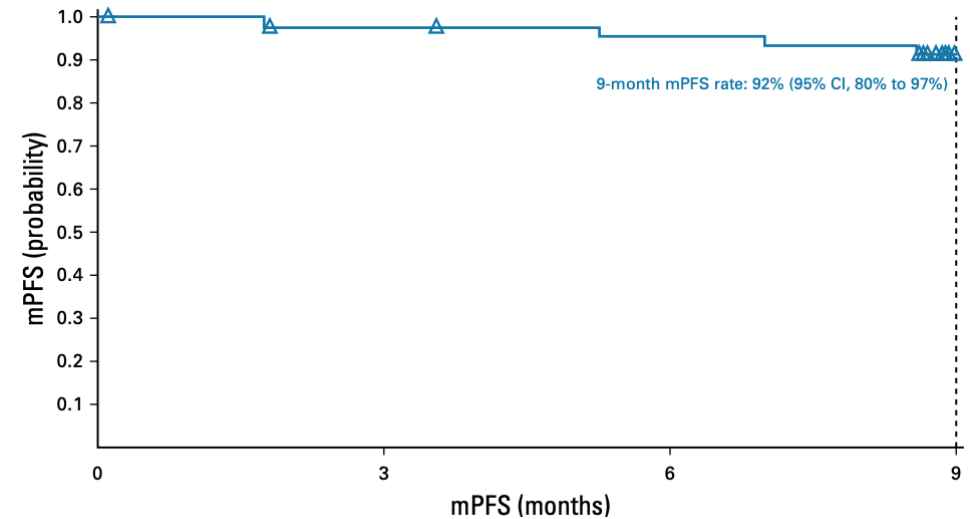
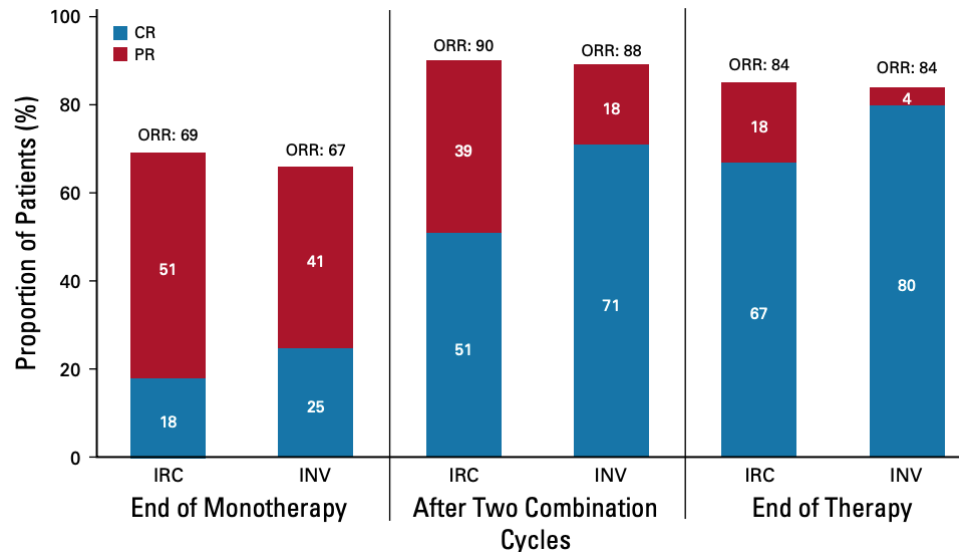
Objetivo: MEJOR TRATAMIENTO CON MENOR MORBILIDAD/MORTALIDAD → CALIDAD DE VIDA

ICP en 1L, enfermedad avanzada

- Nivolumab y pembrolizumab → estudios fase II evaluando tratamiento de primera línea para el LHc avanzado
- Ambos → EA neumonitis → combinados con AVD en lugar de ABVD
- Ambos ensayos → un ciclo breve de cuatro infusiones de nivolumab o tres de pembrolizumab antes de proceder con la combinación nivolumab-AVD o AVD solo para evaluar la eficacia de la monoterapia

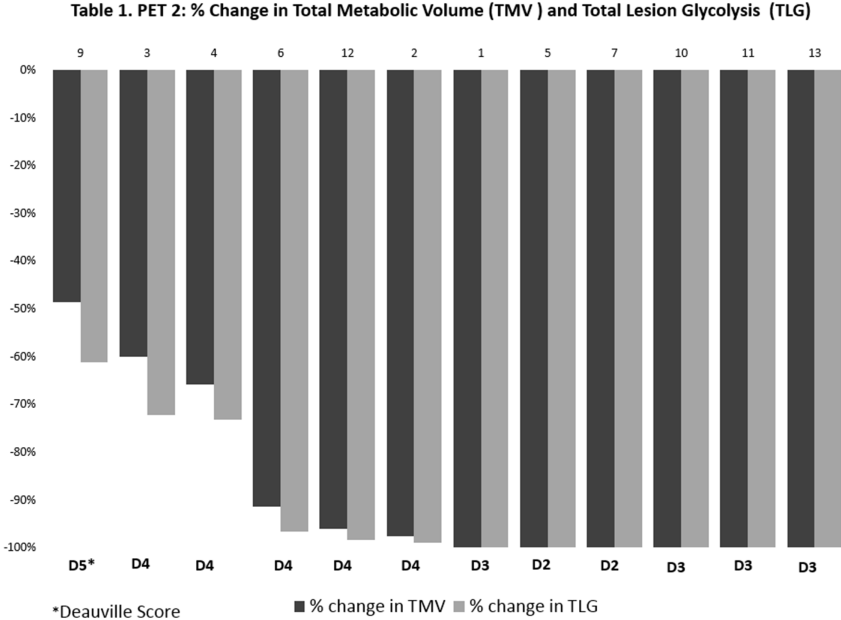
Fase II CheckMate 205, enfermedad avanzada

- En el grupo D de Checkmate 205 → 51 pacientes con LHC voluminoso y/o extraganglionar en estadio III/IV o IIB fueron tratados con nivolumab × 4 seguido de nivolumab-AVD × 6
 - Seguridad y la tolerabilidad (EA G3-5) → Un solo paciente de 68 años falleció 38 días después de la última dosis debido a neutropenia febril, infección respiratoria e insuficiencia cardíaca congestiva. No hubo casos de neumonitis
 - RG para nivolumab en monoterapia fue del 69 %, incluido un 18 % de RC
 - La SLP a los 9 meses fue del 92 %

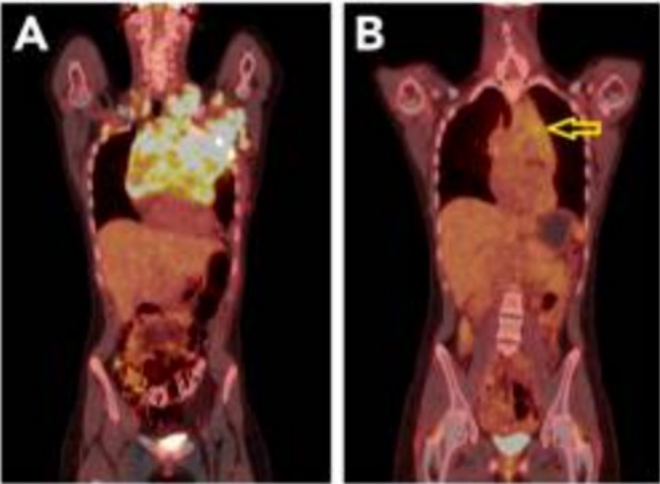
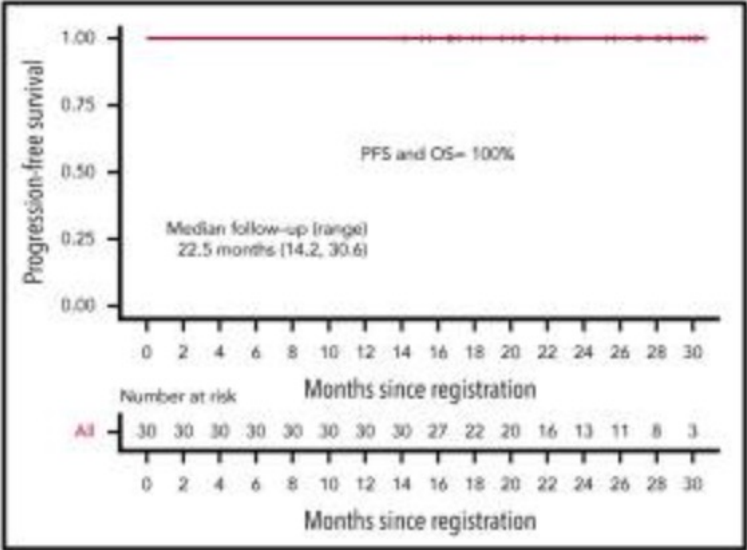
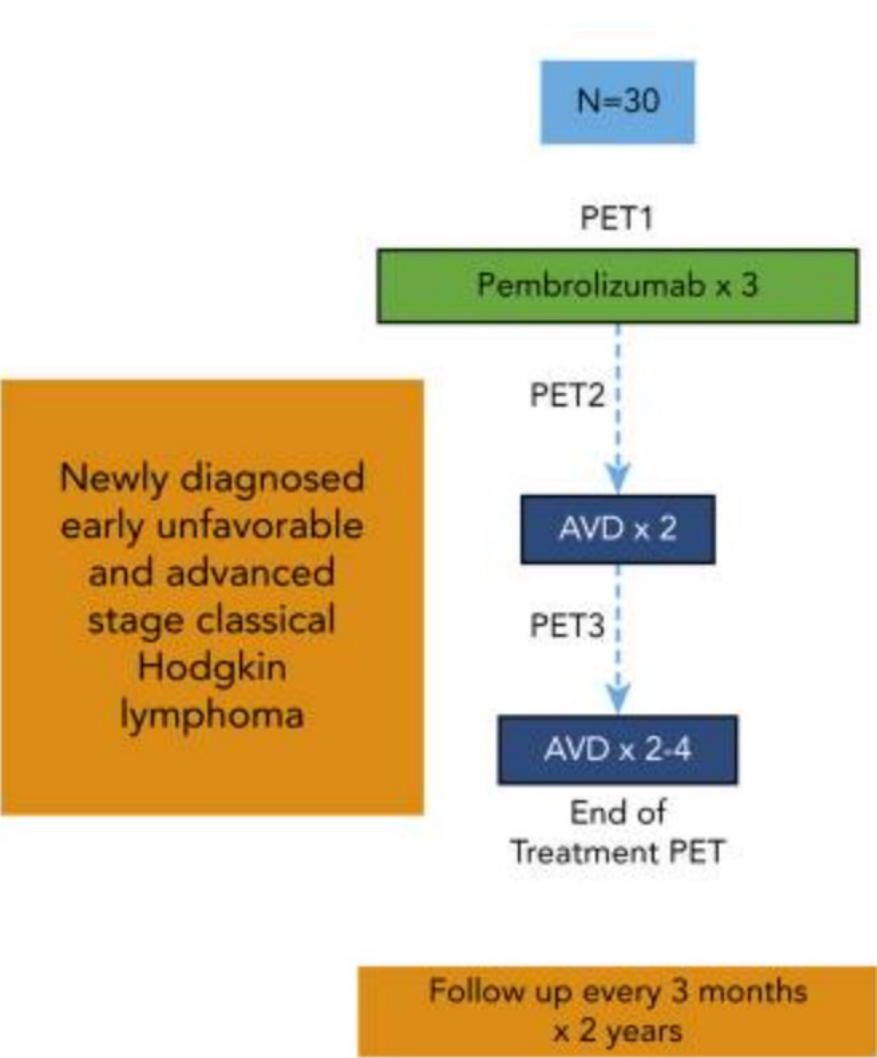


Fase II Pembro secuencial seguido de AVD, enfermedad avanzada

- En otro ensayo, 15 pacientes con LHc (8 temprano desfavorable y 7 avanzado) recibieron tres ciclos estándar de pembrolizumab antes de proceder con AVD. Entre 13 pacientes evaluables, 6 alcanzaron una puntuación DS de 2 a 3 con pembrolizumab en monoterapia, mientras que la PET se normalizó después de AVD x 2 en los 12 pacientes elegibles → resultados muy preliminares pero prometedores

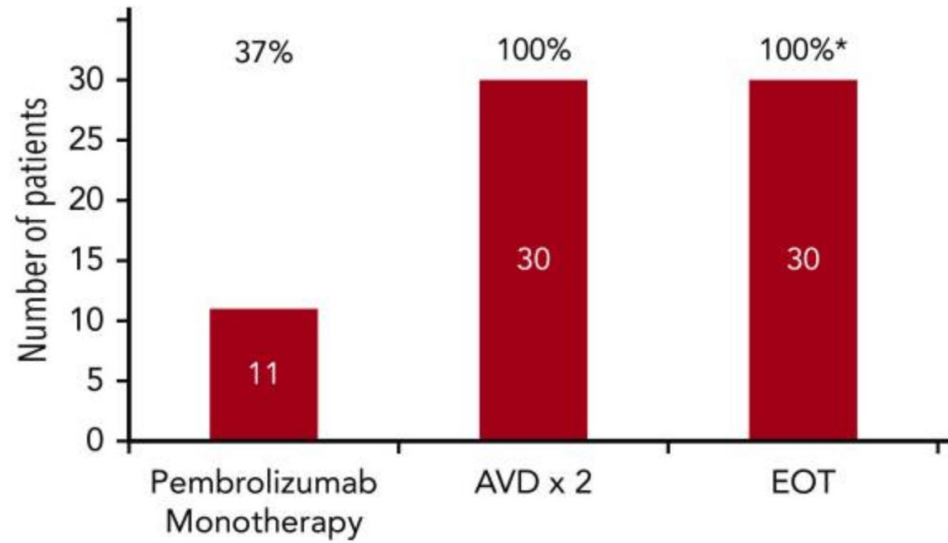


Fase II Pembro secuencial seguido de AVD, enfermedad avanzada



Response to single-agent pembrolizumab

Fase II Pembro secuencial seguido de AVD, enfermedad avanzada



Tasas de respuesta metabólica completa según los criterios de Lugano 2014. Tasas de respuesta a la monoterapia con pembrolizumab, después de 2 ciclos de AVD y al final del período (n = 30). *En 2 pacientes con LHc en estadio temprano desfavorable que recibieron 4 ciclos de quimioterapia AVD

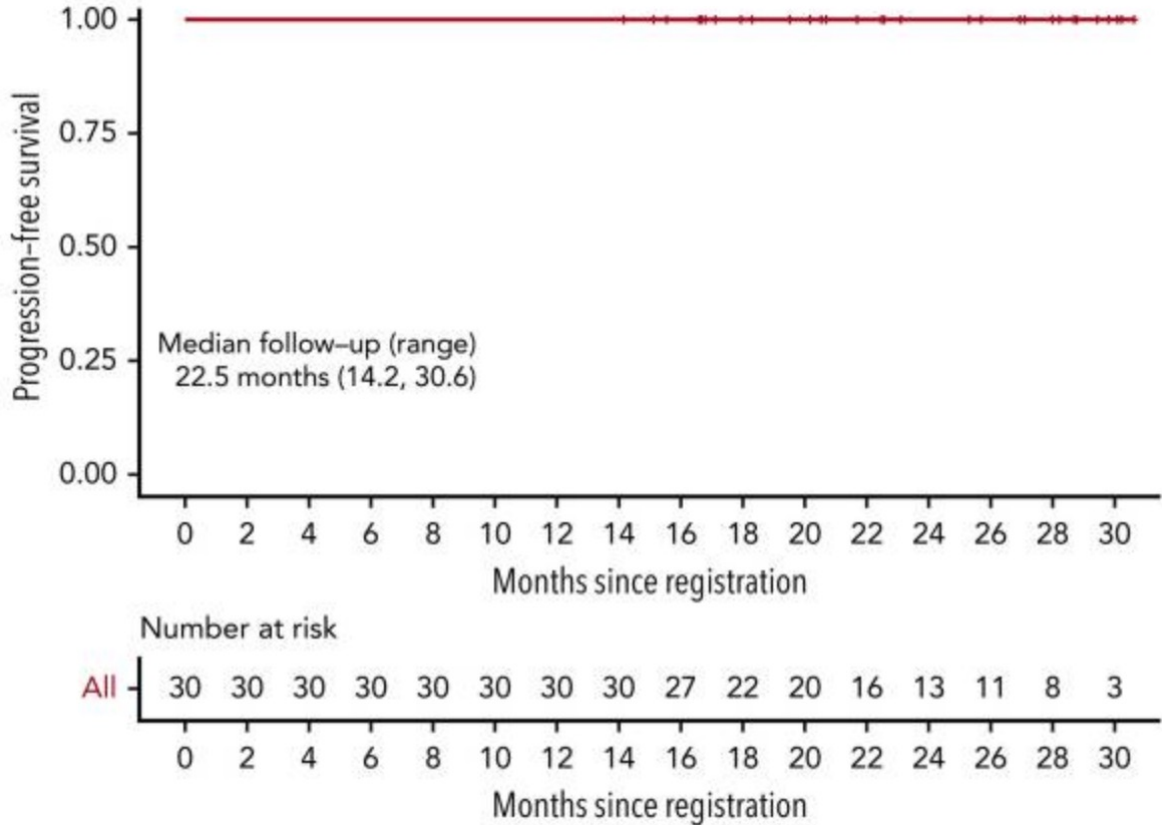
Tasas de respuesta a pembrolizumab **monoterapia** por estadio y presencia de enfermedad voluminosa

Response	All patients (n = 30)		Advanced stage (n = 18)		Early unfavorable (n = 12)		Bulky (n = 12)*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CMR (n = 30)	11/30	37	6/18	33	5/12	42	3/12	25
>90% but < 100% reduction in MTV	7/28 [†]	25 [†]	4/18	22	3/10 [†]	30 [†]	5/10 [†]	50 [†]
CMR or >90% but <100% reduction in MTV	18/30	60	10/18	56	8/12	67	8/12	67

*Any mass >10 cm in any dimension or a maximum mediastinal ratio >1:3.

[†]Quantifiable cases; MTV could not be measured in 2 cases of bulky disease. In 1 case, areas of disease could not be distinguished from the PET-avid myocardium and in a second case, the computer program generated a 100% decline in MTV that was inconsistent with the qualitative assessment of Deauville 4.

Fase II Pembro secuencial seguido de AVD, enfermedad avanzada



SLP estimada por Kaplan-Meier. Seguimiento medio 22.5 meses (rango, 14.2-30.6).
SG IDENTICA (no se muestra)

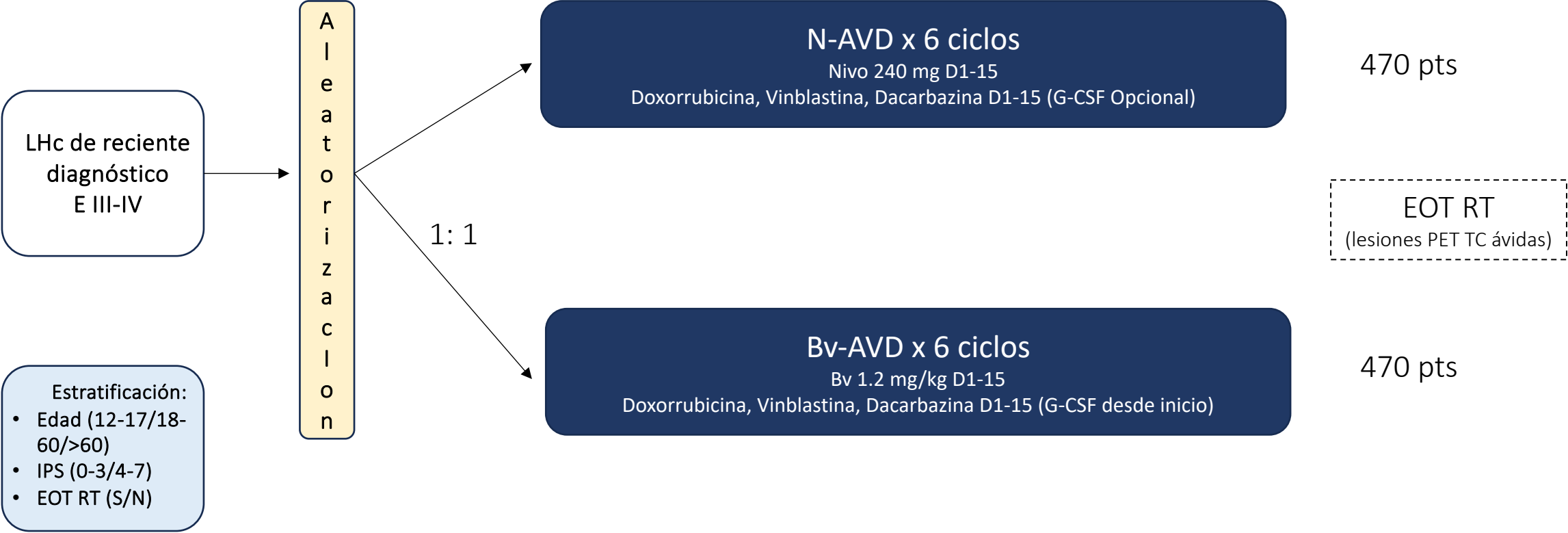
Fase III: Nivo-AVD vs Bv-AVD, 1L en LHc con enfermedad avanzada



SWOG S1826, a Randomized Study of Nivolumab(N)-AVD Versus Brentuximab Vedotin(Bv)-AVD in Advanced Stage Classic Hodgkin Lymphoma (cHL)

Alex F. Herrera, MD¹, Michael L. LeBlanc, PhD², Sharon M. Castellino, MD, MSc³, Hongli Li, MS², Sarah C. Rutherford, MD⁴, Andrew M Evens, DO, MSc⁵, Kelly Davison, MD⁶, Angela Punnett, MD⁷, David C. Hodgson, MD, MPH, FRCPC⁸, Susan K Parsons, MD, MRP⁹, Sairah Ahmed, MD¹⁰, Carla Casulo, MD¹¹, Nancy L. Bartlett, MD¹², Joo Y. Song, MD¹³, Richard F. Little¹⁴, Brad S. Kahl, MD¹², John P. Leonard, MD⁴, Sonali M. Smith, MD¹⁵, Kara M. Kelly, MD¹⁶, and Jonathan W. Friedberg, MD, MSSc¹¹

Un estudio aleatorizado comparando nivolumab-AVD vs brentuximab vedotin-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826)



Desenlace primario: SLP
Asume 84% SLP a 2 años para Bv-AVD, 90% SLP a 2 años para N-AVD, análisis final 179 eventos

Tratamiento del LHc avanzado (pre 2018)

Abordaje pediátrico

Abordaje adultos

ABVE-PC +/- RT

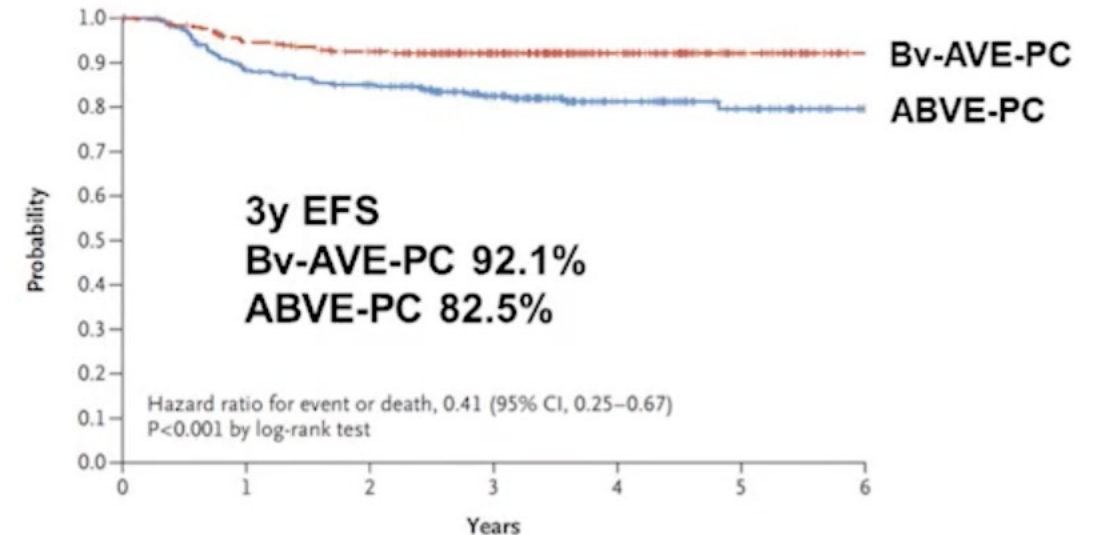
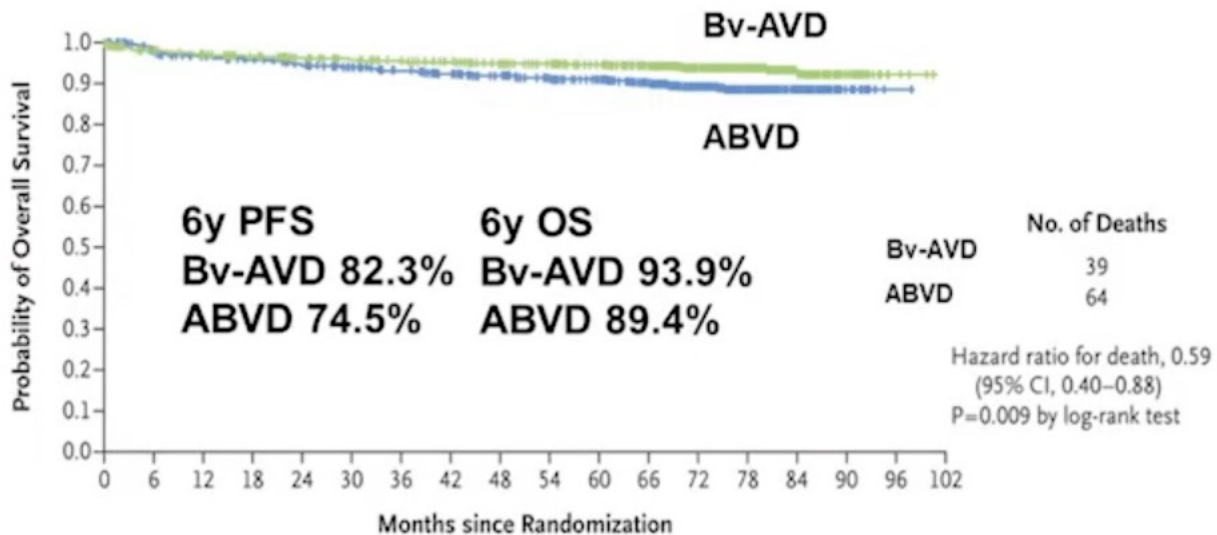
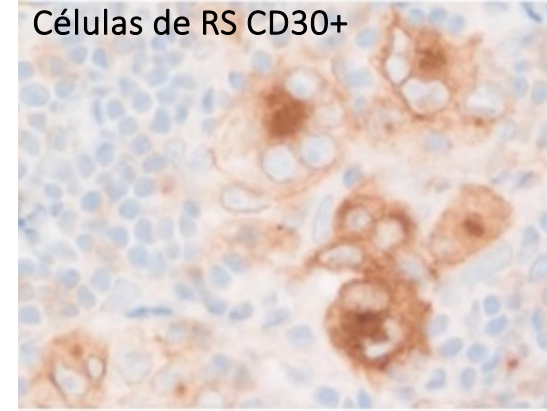
ABVD (PET adaptado)

BEACOPP (PET adaptado)

- Estrategias adaptadas a PET-TC → estándar terapéutico
- Globalmente el tratamiento de adultos y niños difiere → unificación de criterios
 - 55-60% de pacientes pediátricos con RT de consolidación

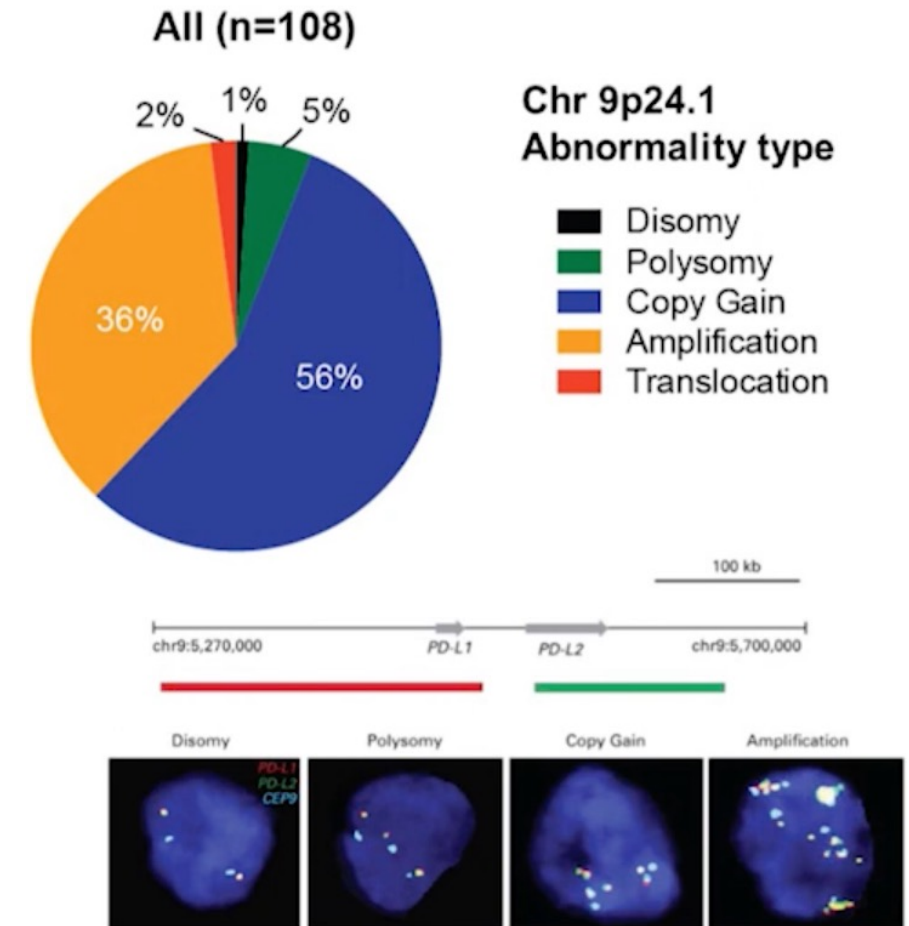
Rol de Bv en enfermedad avanzada

- Bv → anticuerpo anti CD-30 conjugado
 - Bv-AVD en 1L en adultos con enfermedad avanzada
- ECHELON-1 → mejora SG y en pediatría vs ABVE-PC, la SLE



Racional del uso de ICP en LHc

- ¿Las alteraciones genéticas en el ligando de PD-1 (chr 9p24.1) son centrales para la patogénesis del LHc?
- Se observan más alteraciones genéticas en 9p24.1 en el LHc avanzado
- Mayor alteración en 9p24.1 → peor desenlace con terapia estándar?
- Nivolumab → altamente efectivo en LHc R/R (RG ~70%)



Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): características de la población

Características basales	N-AVD n=489 N (%)	BV-AVD n=487 N (%)
Edad, mediana (rango)	27 (12-83)	26 (12-81)
12-17 años	120 (25%)	117 (24%)
18-60 años	323 (66%)	323 (66%)
≥ 61 años	46 (9%)	47 (10%)
Femenino	218 (45%)	213 (44%)
Raza		
Blanco	375 (77%)	364 (75%)
Negro	57 (12%)	56 (11%)
Asiático	11 (2%)	17 (3%)
Desconocido	46 (9%)	50 (10%)
Hispanico	68 (14%)	59 (12%)

Características basales	N-AVD n=489 N (%)	BV-AVD n=487 N (%)
Estadio		
III	187 (38%)	167 (34%)
IV	301 (62%)	317 (65%)
No reportado	1 (0.2%)	3 (1%)
Síntomas B presentes	286 (58%)	274 (56%)
Score IPS		
0-3	331 (68%)	330 (68%)
4-7	158 (32%)	157 (32%)
Enfermedad voluminosa	155 (32%)	131 (27%)
HIV+	10 (2%)	5 (1%)

Estudio representativo inclusive para pacientes de alto riesgo

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): EA de interés especial

Toxicidad	N-AVD n=483		BV-AVD n=473	
	Cualq. G N (%)	G ≥ 3 N (%)	Cualq. G N (%)	G ≥ 3 N (%)
Neuropatía periférica sensitiva	138 (29%)	6 (1%)	262 (55%)	37 (8%)
Neuropatía periférica motora	20 (4%)	1 (0%)	35 (7%)	6 (1%)

Mayor porcentaje de neuropatía en la rama Bv-AVD

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): EA de interés especial (inmune u otro)

Toxicidad	N-AVD n=483		BV-AVD n=473	
	Cualq.	G ≥ 3	Cualq.	G ≥ 3
	G N (%)	N (%)	G N (%)	N (%)
Aumento de ALT	156 (32%)	22 (5%)	194 (41%)	22 (5%)
Aumento de AST	120 (25%)	12 (2%)	153 (32%)	13 (3%)
Rash máculo-papular	51 (11%)	4 (1%)	58 (12%)	0 (0%)
Hipotiroidismo	33 (7%)	1 (0%)	3 (1%)	0 (0%)
Rash acneiforme	18 (4%)	0 (0%)	12 (3%)	0 (0%)
Neumonitis	10 (2%)	2 (0%)	15 (3%)	10 (2%)
Gasstritis	10 (2%)	3 (1%)	8 (2%)	0 (0%)
Hipertiroidismo	14 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Colitis	5 (1%)	1 (0%)	6 (1%)	4 (1%)

Bajas tasas de eventos adversos inmunes en la rama N-AVD

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): EA de interés especial (hematológicos)

Toxicidad	N-AVD n=483		BV-AVD n=473	
	Cualq.	G ≥ 3	Cualq.	G ≥ 3
	G N (%)	N (%)	G N (%)	N (%)
Neutropenia	268 (55%)	227 (47%)	152 (32%)	118 (25%)
Anemia	185 (38%)	29 (6%)	207 (44%)	42 (9%)
Trombocitopenia	48 (10%)	8 (2%)	82 (17%)	15 (3%)
Recibió G-CSF	265 (54%)		463 (95%)	
Dolor óseo	39 (8%)		94 (20%)	

Mayores eventos de neutropenia luego de N-AVD

Mayor uso de G-CSF y dolor óseo en la rama Bv-AVD

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): EA de interés especial (Infecciosos)

Toxicidad	N-AVD n=483	BV-AVD n=473
Neutropenia febril	26 (5%)	32 (7%)
Sepsis	9 (2%)	16 (3%)
Otras infecciones	22 (5%)	36 (8%)

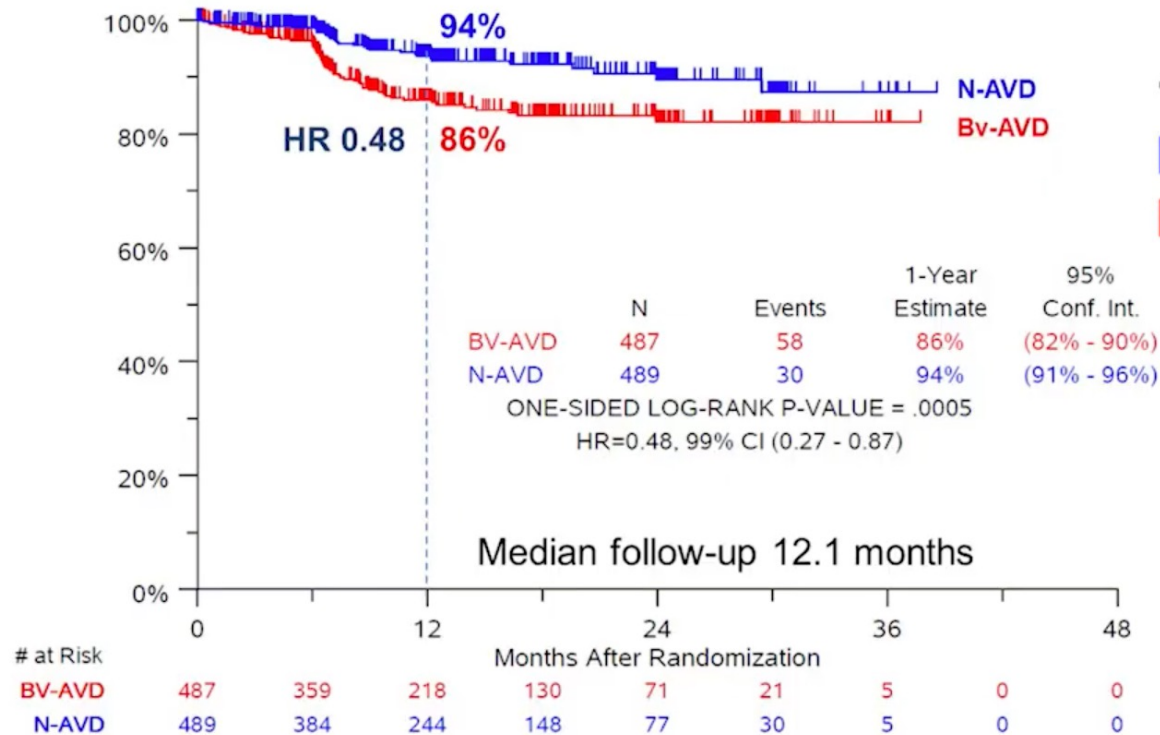
Sin incremento de infecciones en la rama N-AVD

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): **Discontinuaciones y muertes**

Toxicidad	N-AVD n=489 N (%)	BV-AVD n=487 N (%)
Tratamiento en marcha	22	30
Completaron tratamiento	428	400
Discontinuaron tratamiento tempranamente	39 (8%)	57 (12%)
Evento adverso	22 (4%)	18 (4%)
Abandono independientemente de EA	10	14
Progresión/Recaída	0 (0%)	7 (1.4%)
Muerte durante el tratamiento	2 (0.4%)	8 (1.6%)
Otro no especificado en el protocolo	5	10
Discontinuaron Bv o Nivolumab	53 (11%)	109 (22%)
Recibieron radioterapia	2 (0.4%)	4 (0.8%)

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826)

N-AVD mejora la SLE respecto de Bv-AVD



SLE: Muerte, progresión, tratamiento fuera de protocolo antes de progresión

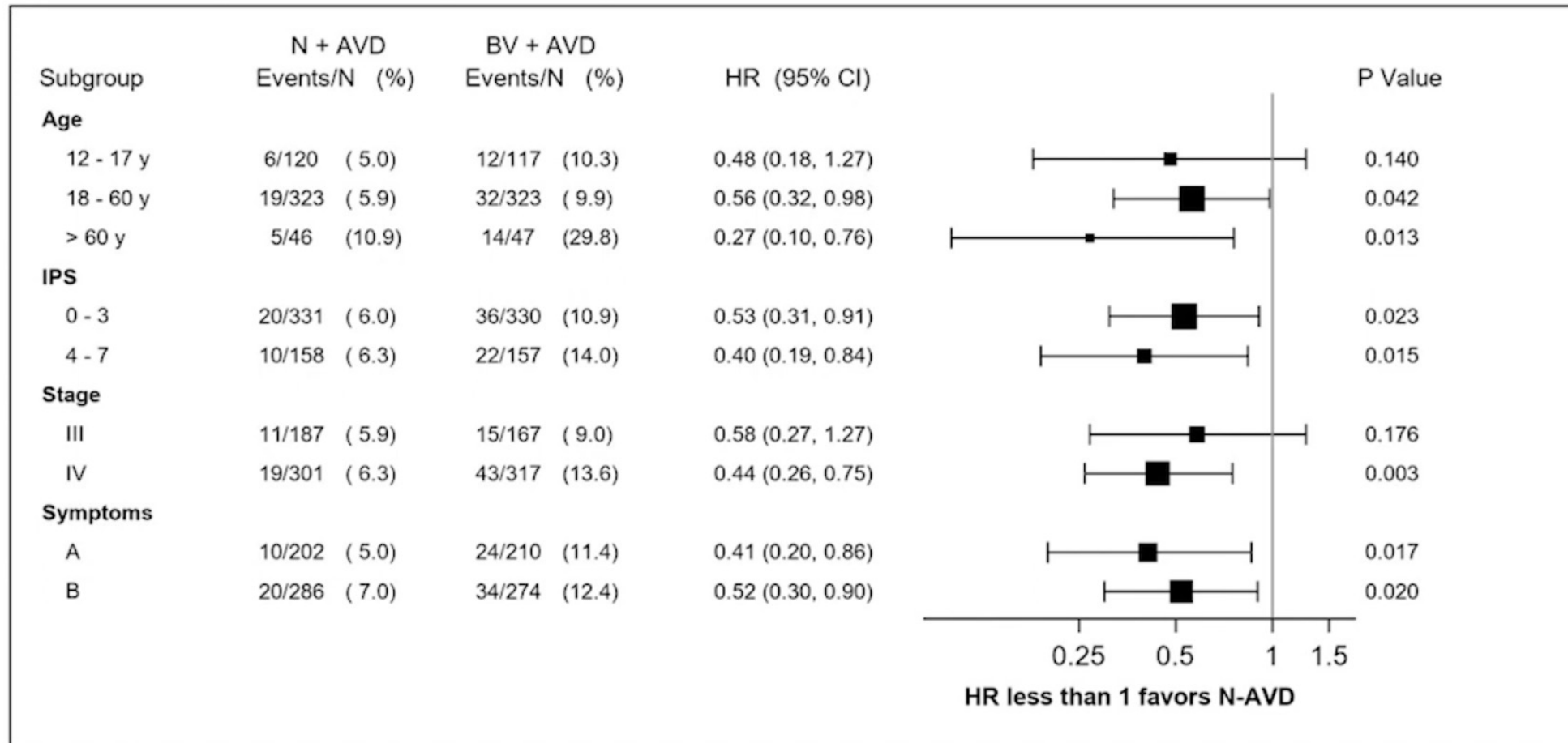
Evento de SLE	N-AVD	Bv-AVD
Quimio andes de PD fuera de protocolo	9	6
Inmunotoxicidad fuera de protocolo antes de PD	1	0
RT fuera de protocolo antes de PD	1*	3**
Progresión/recaída	26	47
Muerte sin progresión	4	10
Total de eventos de SLE	41	66

* Propuesta inicial de RT EOT DS3, recibió RT igual

** 1/3 propuesta de RT: 1 EOT DS2 y fuera de tto por EA, recibió RT; 2 con EOT DS3 que recibieron RT

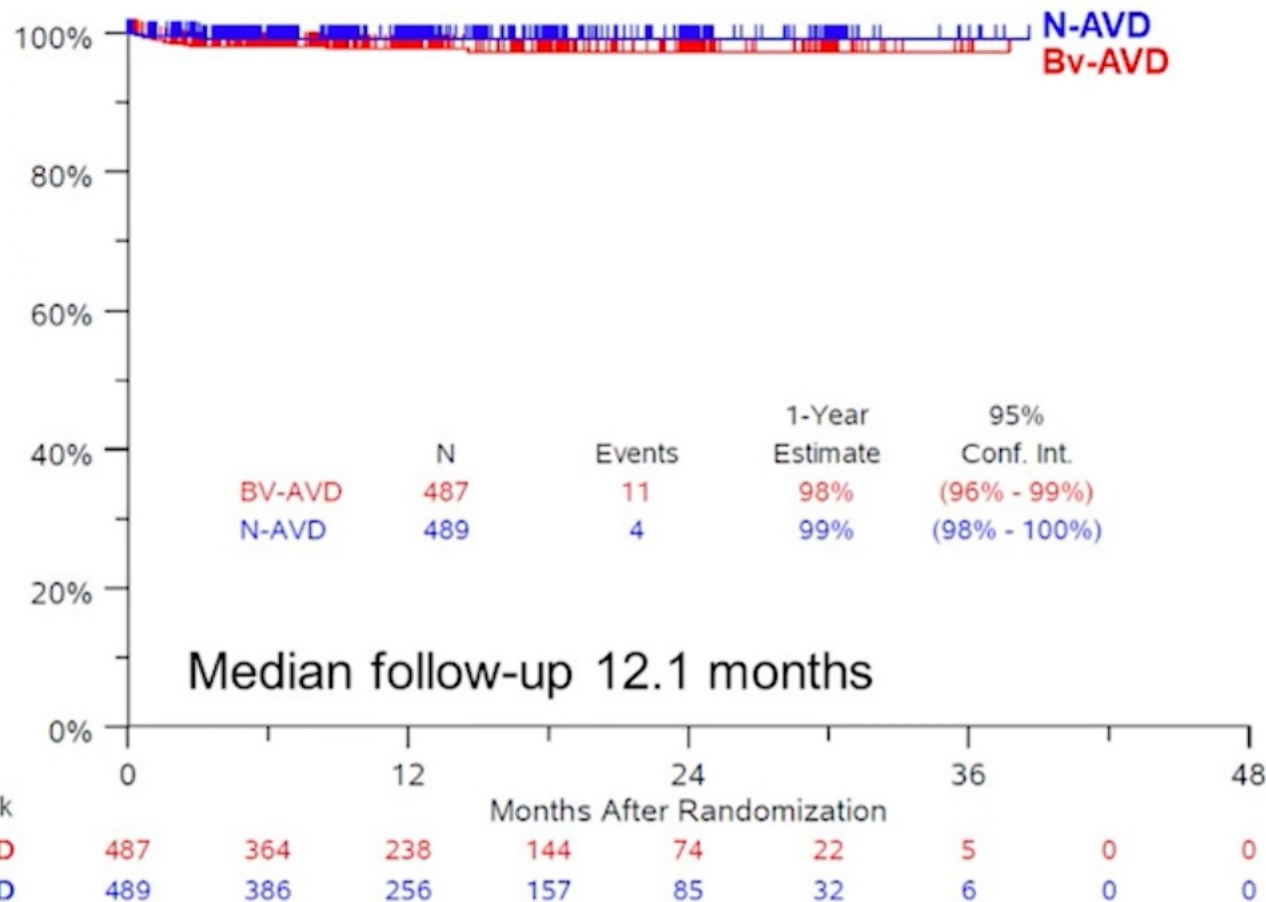
Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826)

N-AVD: Beneficio en la SLP en todos los grupos



Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826)

N-AVD vs Bv-AVD aún sin diferencia en SG



Causa de muerte	N-AVD	Bv-AVD
Infección	2	4
Sepsis	1	2*
Paro cardíaco	0	1
Neumonitis	0	1
Deshidratación, vómitos	0	1
LHc	1**	0
Desconocido	1	2
Total de eventos de SG	4	11

* 1 Muerte por COVID-19/sepsis

** nunca recibió tratamiento, ineligible en C1D1

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): en subgrupo de > 60

181 Nivolumab-AVD Is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged ≥60 Years) with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma

Presentación oral ASH 2023

Key Adverse Events by Treatment Arm (Any Grade and Grade ≥3).

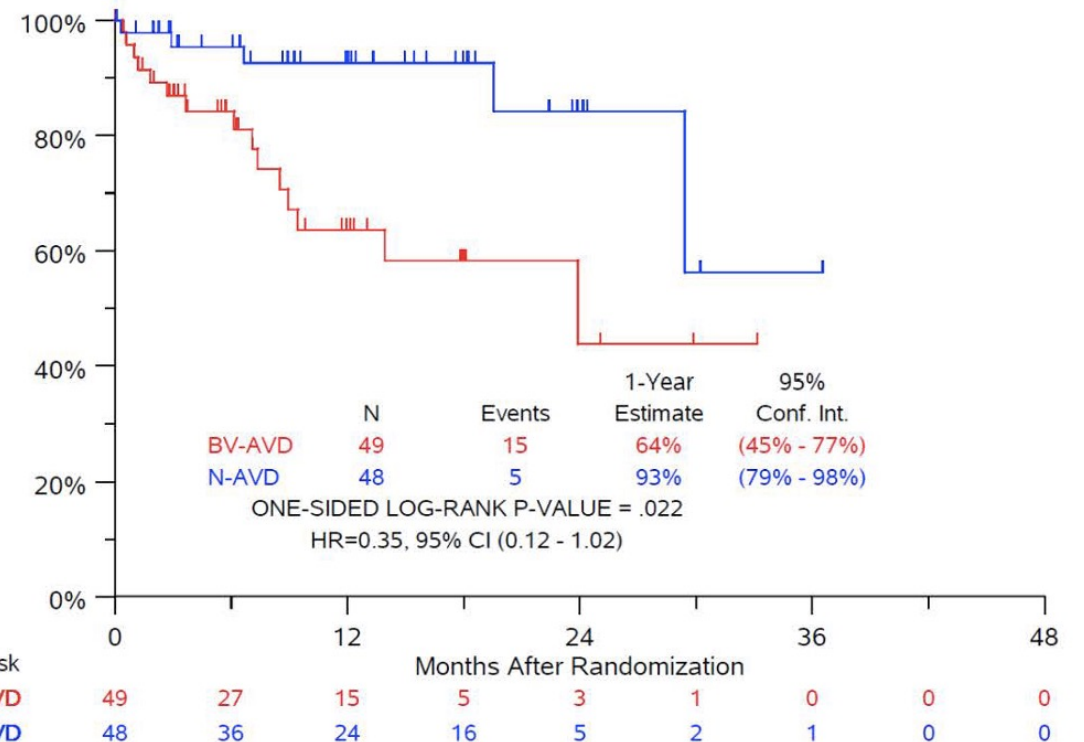
Adverse Event	N-AVD (N=48)	Bv-AVD (N=47)	p-value ³	N-AVD (N=48)	Bv-AVD (N=47)	p-value ³
	Any Grade	Any Grade		Grade ≥3	Grade ≥3	
Febrile neutropenia	6 (13%)	9 (19%)	0.42	6 (13%)	9 (19%)	0.42
Sepsis	3 (6%)	10 (21%)	0.04	3 (6%)	10 (21%)	0.04
Infections and infestations	9 (19%)	16 (34%)	0.11	3 (6%)	10 (21%)	0.04
Peripheral sensory neuropathy ¹	15 (31%)	31 (66%)	0.001	1 (2%)	5 (11%)	0.11
Peripheral motor neuropathy ²	4 (8%)	7 (15%)	0.36	0 (0%)	1 (2%)	0.49

¹Peripheral sensory neuropathy by grade (gr): for N-AVD, gr 1: 21%, gr 2: 8%, and gr 3: 2%; for Bv-AVD, gr 1: 17%, gr 2: 38%, and gr 3: 11%.

²Peripheral motor neuropathy by gr: for N-AVD, gr 1: 8%; for Bv-AVD gr 1: 6%, gr 2: 6%, and gr 3: 2%.

³Two-sided Fisher's Exact Test

Progression-Free Survival for Patients Aged ≥60 years Enrolled on S1826.



N-AVD mejora la SLP respecto de Bv-AVD y es menos tóxico en >60

Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): en subgrupo de > 60

181 Nivolumab-AVD Is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged ≥60 Years) with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma

Presentación oral ASH 2023

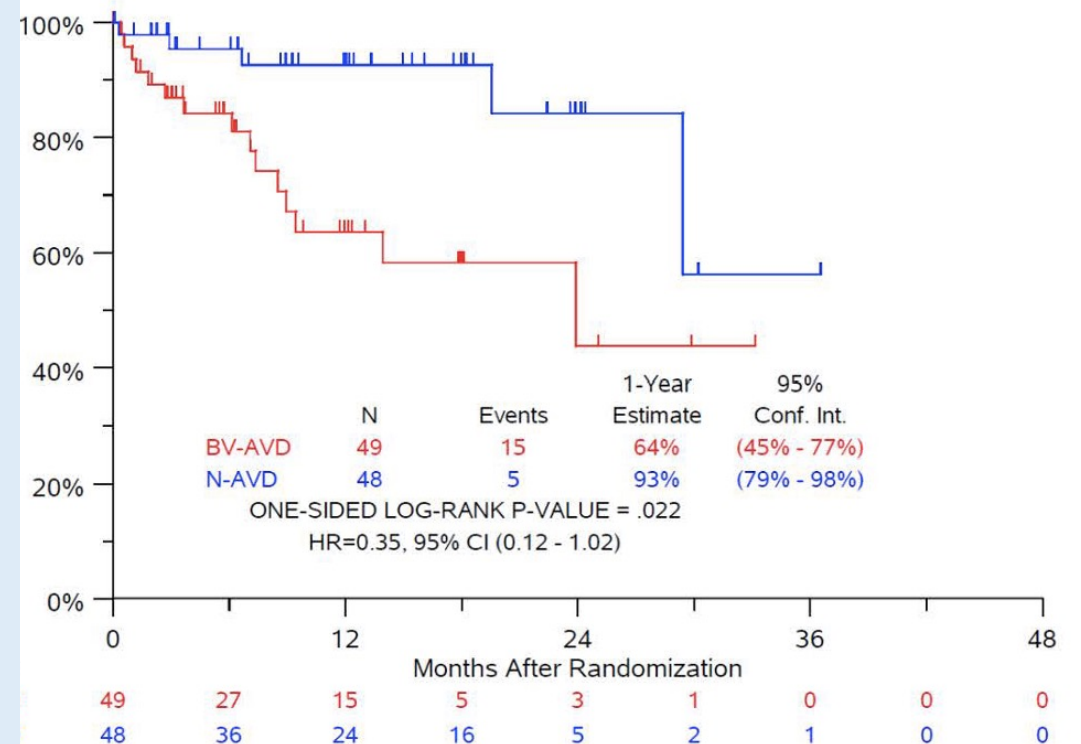
La SLP a 1 año fue del 93 % (IC del 95 %: 79-98 %) para N-AVD y del 57 % para Bv-AVD (IC del 95 %: 38-72 %) [HR 0,19 (IC del 95 %: 0,06-0,61) p=0,0011]

La SG a 1 año fue del 95 % (IC del 95 %: 83-99 %) para N-AVD y del 83 % (IC del 95 %: 67-92 %) para Bv-AVD [HR 0,35 (IC del 95 %: 0,07-1,75) p=0,091]

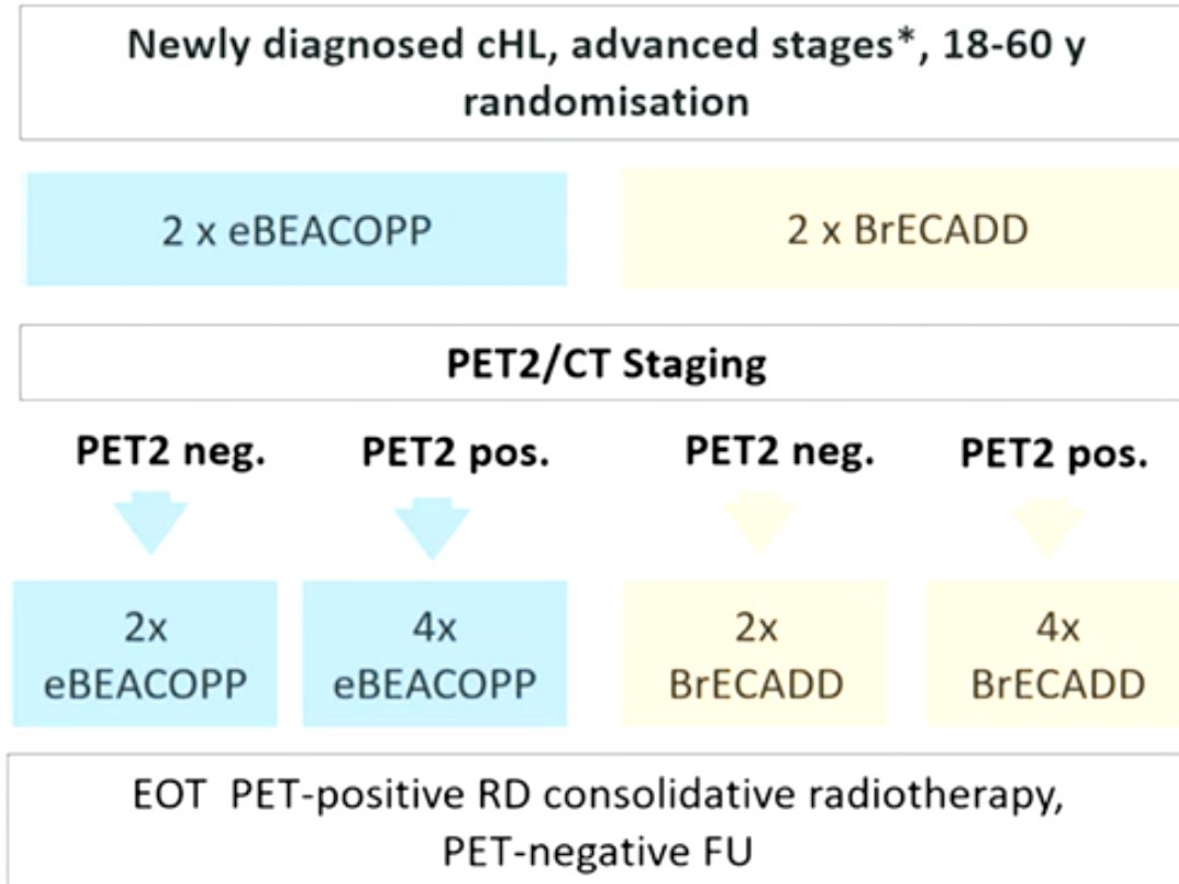
En N-AVD, hubo 2 muertes (debido a infección/sepsis) y 3 progresiones/recaídas; en Bv-AVD, hubo 7 muertes (5 por infección/sepsis, 1 por neumonitis, 1 desconocida) y 8 progresiones/recaídas.

La mortalidad sin recaída fue del 4 % para N-AVD frente al 14 % para Bv-AVD

Progression-Free Survival for Patients Aged ≥60 years Enrolled on S1826.



GHSB HD21: Diseño del estudio



* Includes stage IIB with RF LMM or ED, and stage II and IV

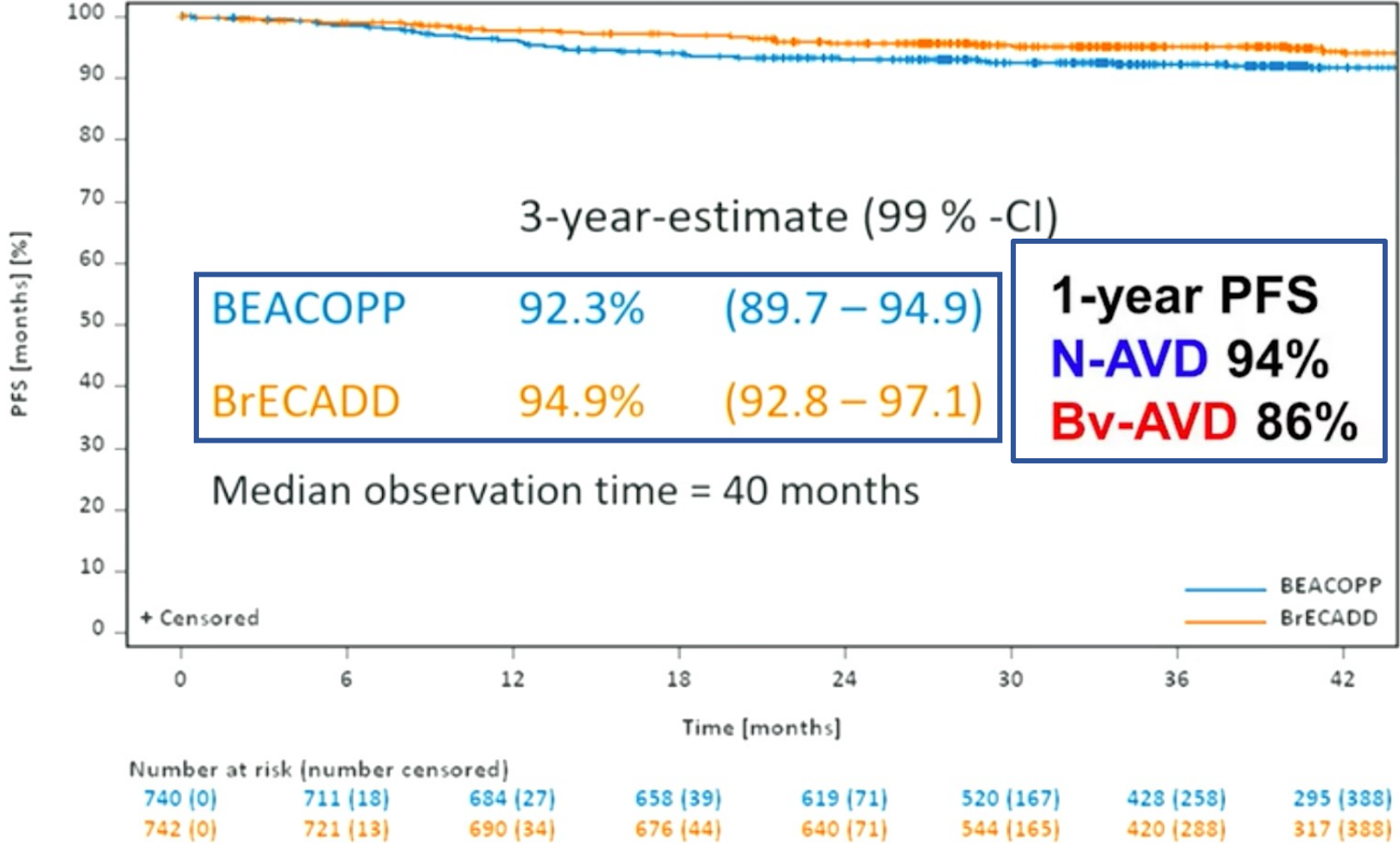
Desenlaces co-primarios

- **Superioridad** para la morbilidad inducida por el tratamiento
- **No inferioridad** para eficacia

BrECADD → brentuximab vedotin, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, dexametasona

Esc-BEACOPP → bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona

GHSB HD21: SLP por intención de tratar



¿Qué opciones terapéuticas tenemos para el tratamiento del LHc avanzado? ¿Cómo elegimos?

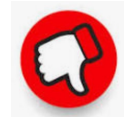
- Al menos 3 regímenes opcionales/superadores en cuanto a **eficacia** a ABVD para pacientes con LHc avanzado (y factores de mal pronóstico)
 - Bv-AVD (mejor SG que ABVD, no comparado contra esc-BEACOPP, **claramente menos tóxico**)
 - Nivo-AVD (mejor SLP, SG?, menos tóxico que Bv-AVD, **corto seguimiento**)
 - Br-ECADD (**no inferior** y **menos tóxico** que esc-BEACOPP, **más tóxico que ABVD, Nivo-AVD, Bv-AVD**)
- Con la mejoría en eficacia → disminución de la toxicidad aspecto más relevante → determina la calidad de vida que tendrán nuestros pacientes

Rol de ICP en 1L terapéutica del LHc avanzado

¿Contamos con evidencia de buena calidad que documenta su eficacia y seguridad?



¿Es la evidencia lo suficientemente madura para posicionar una estrategia por sobre otra?



&



¿Con qué tratar estadios avanzados en 1L?

En el futuro... Anti PD1 1L

- Excelente actividad en LH R/R, evidencia consolidada
- Excelente actividad y seguridad en 1L como monoterapia y en combinación en pacientes con enfermedad localizada y factores de mal pronóstico (NIVHAL), así como en enfermedad avanzada (fase II N-AVD y secuencial Pembro-AVD; fase III N-AVD vs Bv-AVD)
- Probable estrategia superadora en eficacia y seguridad, empleada en 1L → evidencia sólida aún no consolidada por corto seguimiento (fisiopatología del LH apoya esta aseveración)
- Alto costo que deberá balancearse con la morbilidad a largo plazo y la menor eficacia de otras estrategias
- Uso extendido en todos los escenarios:

Por el momento experimental...

Conclusiones

- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en este enfermo?
- ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas con las que cuento y en qué nivel de evidencia se apoyan?
- ¿Cuál es su eficacia y seguridad?
- ¿Cuál de las estrategias con las que cuento, es la mejor para mi paciente?

• ¿Trataría a todos los pacientes con LHc avanzado en 1L con ICP-QTP?

NO



• ¿Trataría a algunos pacientes con LHc avanzado de reciente diagnóstico?

SI



• ¿Cuál sería el objetivo del tratamiento?

Aumentar eficacia, ↓ morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, ↑ SLP, SG y calidad de vida

• ¿Con qué trataría a pacientes con LHc avanzado y factores de mal pronóstico?

1^{ra} opción ensayo clínico
2^{da} opción N/P-AVD

• ¿Piensa que en un futuro cercano los ICP se incorporarán en 1L en todos los estadios?

SI



Conclusiones



- Hombre 33 años con LHc
- E IV b
- Hasenclever 3 (SLP a 5 años 60%)

¿Trataría a este enfermo con ICP-AVD HOY en 1L de tener acceso?

SI

- ¿Cuál es el objetivo terapéutico? Aumentar eficacia, ↓ morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, ↑ SLP, SG y calidad de vida
- ¿Cuál es la mejor estrategia a la luz de la evidencia, en este escenario (eficacia y seguridad)? ICP-AVD
- ¿Con qué lo trataría?
 - 1^{ra} opción → Ensayo clínico
 - 2^{da} opción en caso de acceso → ICP-AVD

Gracias!!