

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
IPT-432/V1/04032026

# Informe de posicionamiento terapéutico de brentuximab vedotina (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio IIB con factores de riesgo, estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbacina y dexametasona (BrECADD)

Fecha de publicación: 04 de marzo de 2026

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

## Índice

Introducción	1
Brentuximab vedotina (Adcetris®)	2
Farmacología	3
Eficacia	4
Estudio HD21	4
Seguridad	7
Discusión	10
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo	16
Referencias	21

## Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia clonal derivada de los linfocitos B del centro germinal que representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas (1).

Es una enfermedad relativamente infrecuente, ya que la incidencia en diversos países y regiones de Europa es de 2,5 a 3 casos por cada 100.000 habitantes. Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), se estima que el número de nuevos casos de LH en España en 2025 es de 1.732 (2). Afecta a la población con distribución bimodal en función de la edad, con un primer pico en jóvenes adultos (con más frecuencia entre 25 y 30 años) y un segundo pico en edad más avanzada (desde los 55 años en adelante). Se caracteriza por afectar a los ganglios y al sistema linfático, siendo sus principales síntomas la aparición de adenopatías no dolorosas y los síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso no intencionada) (3).

Los LH se dividen principalmente en 2 grupos histológicos: el 95% de los casos son linfoma Hodgkin clásico (LHc), y el 5% de los casos son LH de predominio linfocítico nodular (LHPLN)(3). A su vez dentro del LHc se incluyen 4 subtipos:



esclerosis nodular (60-70%), celularidad mixta (20-30%), depleción linfocida (<1%), y rico en linfocitos (5%). Esta clasificación es importante desde varios puntos de vista, entre ellos el terapéutico. El LHc, se caracteriza por la presencia de células de Hodgkin y Reed-Sternberg que son positivas para CD30 y CD15, y en <40% de los casos positivas para CD20. En cambio, en el LHPLN no hay células de Hodgkin y Reed-Sternberg de morfología típica, y las células tumorales son CD15 y CD30 negativas en la inmensa mayoría de los casos, y generalmente CD20 positivas. Esto tiene implicaciones de cara a la terapia dirigida a emplear (anticuerpos monoclonales anti-CD30 o anti-CD20). En general, solo los LHc, y no los LHPLN, son subsidiarios de tratamiento con brentuximab vedotina (BV) (4).

Según el informe sobre las cifras del cáncer en España publicado por la SEOM en 2025, la supervivencia neta a los 5 años de pacientes diagnosticados en el periodo 2008 - 2013 es del 80,6% en hombres y 82,6% en mujeres (2).

A efectos de la planificación terapéutica, el LHc se divide en: estadios localizados con pronóstico favorable (I-II poco voluminoso); estadios localizados con pronóstico desfavorable (II voluminosos); y estadios avanzados (III-IV). El estadio al diagnóstico predice los resultados a largo plazo, con tasas de supervivencia global (SG) a 5 años del 92,9% y 78%, respectivamente, para los pacientes con enfermedad en estadios iniciales o avanzados (5). La SG a los 10 años de los pacientes en estadios localizados es superior al 90% con los tratamientos actuales (4). Mientras que la de los pacientes en estadios avanzados, al mismo tiempo es sólo de alrededor del 50% (5), siendo un reto en la actualidad identificar el tratamiento que aúne la máxima eficacia curativa con una menor toxicidad (6).

El tratamiento de primera línea para el LHc en estadios localizados, es la quimioterapia basada en un número de ciclos acortado (2-4 ciclos) de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) en combinación o no con radioterapia limitada a campos afectados (*Involved-Field Radiation Therapy*) con 20-30 Gy. Este enfoque produce resultados excelentes, con tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) y SG a 3-5 años superiores al 90% y 95%, respectivamente, en pacientes con pronóstico favorable, y del 85% y 90%, respectivamente, en pacientes con pronóstico desfavorable (7,8). Por otro lado, los estadios avanzados suelen tratarse con un mayor número de ciclos (6-8) de ABVD, reservando la radioterapia para casos con enfermedad voluminosa inicial o enfermedad residual tras la quimioterapia. En un intento de mejorar el control inicial de la enfermedad en pacientes con LHc avanzado, se han desarrollado regímenes de poliquimioterapia más agresivos, como las versiones de dosis estándar y de dosis escalada del esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) (eBEACOPP) (5,7). Los datos globales respaldan que estos regímenes más agresivos logran un mejor control inicial de la enfermedad, pero no demuestran una ventaja en SG, y además se asocian con mayores tasas de toxicidades agudas, como neutropenia febril, y morbilidades a largo plazo, como infertilidad y segundas neoplasias (9, 10). Asimismo, la mortalidad relacionada con el tratamiento con BEACOPP es inaceptablemente alta en pacientes de 60 años o más (4,5,11,12,13).

En este contexto, destacan las estrategias de tratamiento guiado por PET, que constituyen el estándar actual en nuestro medio y permiten escalar o desescalar el tratamiento en función del resultado del PET tras el segundo ciclo (12,13).

Además, para pacientes adultos con LH en estadio III o IV sin tratamiento previo, también se encuentra disponible BV en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (BV-AVD) (Tabla A1) (4).

## **Brentuximab vedotina (Adcetris®)**

Brentuximab vedotina (BV) (Adcetris®) está indicado para pacientes adultos con LH CD30+ en estadio IIB con factores de riesgo, estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona (BrECADD). La designación de medicamento huérfano de BV fue retirada en junio de 2024 a petición del titular. Además, tiene otras indicaciones en LH que no son objeto de este informe:

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD).

- Para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM).
- Para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario después de TACM, o después de, al menos, dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

También tiene otras indicaciones en linfoma anaplásico de células grandes sistémico y linfoma cutáneo de células T.

BV se presenta en viales de 50 mg en polvo para concentrado para solución para perfusión.

La posología recomendada para el tratamiento con LHc sin tratamiento previo en el régimen BrECADD es:

- 1,8 mg/kg de BV administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días durante máximo 6 ciclos. Si el peso del paciente supera los 100 kg, el cálculo de la dosis debe realizarse en función de 100 kg.
- Se debe administrar profilaxis primaria con apoyo de factores de crecimiento (G-CSF) desde el día 5 de cada ciclo en todos los pacientes adultos con LH sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada. Se recomienda el tratamiento previo con dexametasona durante 4 días antes del primer ciclo de quimioterapia en pacientes mayores de 40 años o según criterio clínico. Se debe administrar profilaxis antibiótica 3 veces por semana durante todo el tratamiento de quimioterapia.
- Empleo en insuficiencia renal o con insuficiencia hepática moderada o grave: Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser vigilados estrechamente. Se debe evitar el uso de BV en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BV como parte del régimen de tratamiento BrECADD en pacientes de edad  $\geq 60$  años.

En caso de neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o agravada, de grado 2 o 3, se debe aplazar el tratamiento hasta la resolución de los síntomas a un grado  $\leq 1$  o al estado inicial, y reanudar el tratamiento con BV a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas. En caso de neuropatía periférica sensorial o motora, nueva o agravada, de grado 4, se debe interrumpir el tratamiento con BV.

En caso de toxicidad hematológica con recuentos de leucocitos entre 1.000 y 2.000 /mm<sup>3</sup> o neutrófilos entre 500 y 1.000 /mm<sup>3</sup>, y trombocitos entre 25.000 y 50.000 /mm<sup>3</sup>, se debe aplazar el tratamiento hasta la resolución de la toxicidad al estado basal. Si la recuperación no se produce antes del día 28 del ciclo, se puede considerar una reducción de la dosis de BV a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas. En caso de toxicidad hematológica con recuentos de leucocitos inferiores a 1.000 /mm<sup>3</sup> o neutrófilos inferiores a 500 /mm<sup>3</sup>, y trombocitos inferiores a 25.000 /mm<sup>3</sup>, se debe aplazar el tratamiento hasta la disminución de la toxicidad al estado basal y reanudar luego el tratamiento con BV a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas (14).

## Farmacología

BV es un anticuerpo conjugado (ACC), formado por un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante (inmunoglobulina G1) dirigido contra CD30 que se une de forma covalente, mediante una molécula puente, a la molécula antimicrotubular monometil auristatina E (MMAE, por sus siglas en inglés). BV se une a CD30 sobre la superficie celular y se inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, desplazándose posteriormente al compartimento lisosomal. Una vez dentro de la célula, se libera la MMAE mediante escisión proteolítica, y se une a la tubulina, alterando así la red de microtúbulos del interior de la célula. Como resultado, se induce la detención del ciclo celular y se origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30.



El LHC expresa CD30 como un antígeno de superficie de sus células malignas. Esta expresión es independiente del estadio de la enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación en relación al trasplante. Esos aspectos hacen que CD30 sea una diana para la intervención terapéutica.

No se han descartado contribuciones de otras funciones asociadas con anticuerpos al mecanismo de acción (14).

## Eficacia

La autorización de BV en esta nueva indicación se ha fundamentado en los resultados del estudio principal HD21 (15).

### Estudio HD21

#### Diseño

El estudio HD21 es un ensayo clínico en fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de 4-6 ciclos de BrECADD frente a 4-6 ciclos de eBEACOPP, según una estrategia de tratamiento guiada por PET, en pacientes adultos (18-60 años) con LHC en estadio avanzado (estadio III-IV según la clasificación de Ann Arbor, así como estadio IIB con síntomas B y uno o ambos factores de riesgo: masa mediastínica con tamaño  $\geq$  a un tercio del diámetro torácico máximo o afectación extranodal) sin tratamiento previo para LH. Además, los pacientes tenían que tener un ECOG  $\leq 2$ , función orgánica normal (excepto en caso de alteraciones relacionadas con la enfermedad) considerada como recuento de leucocitos  $>3,0 \times 10^9/L$  y recuento de plaquetas  $100 \times 10^9/L$ , bilirrubina total  $<1,5$  con respecto al límite superior de la normalidad (LSN), ALT o AST  $<3$  con respecto al LSN, aclaramiento de creatinina  $>60$  mL/min (medido en orina de 24 horas o calculado mediante la fórmula MDRD o Cockcroft-Gault) y hemoglobina  $\geq 8$  g/dL.

Fueron excluidos aquellos pacientes que habían recibido previamente quimioterapia o radioterapia, corticosteroides o fármacos antineoplásicos de manera prolongada ( $>6$  meses), los que tuviesen un diagnóstico incompleto del estadio de la enfermedad, los que tenían diagnóstico de LHPLN o linfoma mixto, aquellos con enfermedad maligna en los últimos años (excepto basalioma, carcinoma in situ o melanoma completamente resecado en estadio TNM<sub>pT1</sub>), los que presentaban neuropatía periférica de grado 1 según los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE), ECOG  $>2$ , con intolerancia general a cualquiera de los agentes incluidos en el protocolo, o hipersensibilidad conocida a proteínas recombinantes, proteínas murinas o a cualquier excipiente contenido en la formulación de BV y a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir un total de 4-6 ciclos de tratamiento de BrECADD (BV, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, dexametasona) o de eBEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona). Todos los pacientes tratados recibieron profilaxis primaria con G-CSF. Se estratificaron en función del área de reclutamiento (Europa, Australia, Nueva Zelanda), la edad ( $<45$  años,  $\geq 45$  años), sexo (hombre, mujer) y el índice pronóstico IPS (0-2, 3-7).

Los pacientes fueron aleatorizados en los siguientes brazos:

- Esquema de tratamiento BrECADD: 1,8 mg/kg de BV administrados en perfusión intravenosa en 30 minutos el día 1; 1.250 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida intravenosa el día 2; 150 mg/m<sup>2</sup> de etopósido intravenoso los días 1-3; 40 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina intravenosa el día 2; 250 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina intravenosa los días 3-4 y 40 mg de dexametasona oral los días 2-5.
- Esquema de tratamiento eBEACOPP: 1.250 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida intravenosa el día 1; 35 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina intravenosa el día 1; 200 mg/m<sup>2</sup> de etopósido intravenoso los días 1-3; 100 mg/m<sup>2</sup> de procarbazona oral los días 1-7; 40 mg de prednisona oral los días 1-14; 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) de vincristina intravenosa el día 8 y 10 mg/m<sup>2</sup> de bleomicina intravenosa el día 8.

En caso de presentar neuropatía periférica de grado 2 ó 3 (limitación de la actividad de la vida diaria o actividades de autocuidado limitado respectivamente), se ha de suspender el tratamiento con BV hasta que los síntomas hayan disminuido a grado  $\leq 1$  o al estado inicial, y posteriormente reanudación del tratamiento con una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 21 días. En caso de presentar neuropatía periférica de grado 4 (amenaza para la vida), se suspende definitivamente BV.

En ambos grupos se administraron 2 ciclos de tratamiento (cada ciclo con una duración de 21 días) y tras ello se evaluó la respuesta mediante PET-2: los pacientes con PET-2 negativo (definida como una puntuación Deauville  $\leq 3$ ) recibían 2 ciclos adicionales y los pacientes con PET-2 positivo (definida como una puntuación Deauville = 4 o 5) recibían 4 ciclos adicionales. Posteriormente, en caso de no alcanzar respuesta completa (RC) recibían tratamiento de radioterapia.

El estudio se diseñó con dos objetivos co-primarios jerárquicos:

El primer objetivo co-primario fue demostrar la toxicidad reducida del régimen BrECADD en comparación con la del régimen eBEACOPP, según la variable co-primaria morbilidad relacionada con el tratamiento (TRMB).

La TRMB se definió como toxicidad no hematológica de grado 3 ó 4 (trastornos cardíacos, gastrointestinales excluyendo vómitos/náuseas/mucositis, hepatobiliares, trastornos del sistema nervioso excepto neuropatías, renales y del sistema urinario y respiratorios, torácicos y mediastínicos) según los CTCAE o toxicidad hematológica de grado 4 durante la quimioterapia primaria, incluso hasta 30 días tras administrar la última dosis de quimioterapia. La evaluación de TRMB requería la documentación de al menos haber recibido un ciclo de quimioterapia. La TRMB se compararía entre grupos mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustada por los factores de estratificación ya mencionados.

En caso de demostrarse la superioridad de BrECADD con respecto a eBEACOPP en términos de TRMB, el segundo objetivo co-primario era demostrar la no inferioridad en eficacia de 6 ciclos del régimen BrECADD en comparación con la de 6 ciclos de eBEACOPP, según la variable co-primaria SLP.

La SLP se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión de la enfermedad, recaída o muerte por cualquier causa (si ninguno de estos eventos ocurría, la SLP se censuraba en la fecha de la última visita de seguimiento documentada). Para evaluar la no inferioridad en eficacia del grupo BrECADD, se calculó el intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% para el hazard ratio (HR) obtenido a partir de una regresión de Cox no estratificada. Si el límite superior del IC era inferior a 1,69, se considera demostrada la no inferioridad. La SLP fue evaluada por los investigadores, pero confirmada de manera centralizada, y se realizó un análisis de sensibilidad de la SLP evaluada por el investigador.

Las variables secundarias incluyeron la tasa de RC, SG, tasa de infertilidad al año, segundos tumores primarios, incidencia de eventos adversos (EA), número de EA graves (EAS) dentro de los 30 días posteriores a la finalización del estudio, adherencia al tratamiento, calidad de vida (QoL) antes, durante y después de la terapia.

Se definió la tasa de RC como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC tras la finalización del tratamiento, según la evaluación del investigador con confirmación central.

La SG se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa.

La tasa de infertilidad fue evaluada en la visita de seguimiento a los 12 meses de finalizar el tratamiento. Se consideró infertilidad un valor de la hormona foliculoestimulante (FSH) por encima del límite superior de la normalidad, considerada como: 3,5 a 21,5 UI/L en mujeres y de 1,5 a 12,4 UI/L en hombres.

La QoL se midió con las escalas EORT QLQ-C30, EORT QLQ-FA12 y EORT QLQ-CIPN20.

La población principal de análisis de SLP fue la población por intención de tratar (ITT), mientras que para TRMB fue la población de seguridad.



El protocolo del estudio fue enmendado en nueve ocasiones. Destaca la versión 4 (marzo 2017), con la que se introdujo la estrategia adaptativa basada en PET-2. En segundo lugar, destaca la enmienda 7 (julio 2021), en la que se invirtió la jerarquía de los objetivos co-primarios, de modo que TRMB pasó a analizarse antes que la SLP. En este contexto, se llevó a cabo un análisis intermedio de SLP en diciembre de 2022, lo que generó incertidumbre metodológica. Para evaluar el impacto de estas decisiones, se realizó un análisis de "tipping point", que mostró que sólo en los escenarios extremadamente desfavorables se habría perdido la no inferioridad, confirmando la robustez de los resultados.

Los resultados del estudio se basan principalmente en datos obtenidos en el análisis intermedio de diciembre de 2022, que fueron complementados con datos actualizados de seguimiento hasta el 31 de octubre de 2023. Después del cierre final del estudio previsto para diciembre de 2024, tras aproximadamente 5 años de seguimiento, el titular de la autorización de la comercialización (TAC) realizará un análisis descriptivo final de la SLP y lo presentará como un anexo postautorización. Para controlar el error tipo I se aplicó el método O'Brien-Fleming con la función de gasto alfa de Lan-DeMets.

Se preveían análisis por subgrupos según sexo, edad, IPS, región, síntomas B basales, estadio Ann Arbor basal, resultados del PET-2 y ECOG basal.

## Resultados

Se aleatorizaron 1.500 pacientes, de los cuales 751 fueron asignados al grupo de tratamiento BrECADD y 749 al grupo eBEACOPP.

Las características basales de los pacientes y de la enfermedad fueron comparables entre los dos grupos de tratamiento: la mediana de edad fue de 31 años (extremos 18-60), siendo el 56% varones. Los pacientes menores de 45 años fueron el 79% y 78% en BrECADD y eBEACOPP respectivamente, y la mayoría presentaba ECOG 0-1 (98% en BrECADD y 97% en eBEACOPP). La distribución por estadios fue similar entre los grupos de tratamiento (II: 16% ambos grupos; III: 40% vs 39%; IV: 44% vs 45% en BrECADD y eBEACOPP respectivamente). Los grupos pronósticos y la presencia de síntomas B también se distribuyeron de forma equilibrada entre ambos brazos.

En el análisis primario (fecha de corte 31 de diciembre de 2022), realizado conforme a la enmienda protocolaria (versión 10 del protocolo), el criterio de superioridad se cumplió en la TRMB con BrECADD, con una reducción absoluta del riesgo de -16,7 puntos porcentuales (IC del 95%: -21,7- -11,5). Con respecto a la SLP, independientemente de las visitas perdidas o del inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico, también cumplió el criterio de no inferioridad con una reducción estadísticamente significativa del riesgo en el grupo de tratamiento BrECADD en comparación con el grupo eBEACOPP (HR no estratificado = 0,62 [valor de p del test log-rank no estratificado = 0,018; IC del 95% ajustado por multiplicidad: 0,369-1,040]) (14).

En el análisis del 31 de octubre de 2023, los resultados de la variable co-primaria TRMB se presentaron como la proporción de pacientes que experimentaron al menos un evento de morbilidad relacionada con el tratamiento, mostrando superioridad para los pacientes que recibieron BrECADD frente a aquellos tratados con eBEACOPP: el 42,0% de pacientes con BrECADD mostró TRMB y el 58,7% de pacientes con eBEACOPP mostró TRMB:

- Se produjo toxicidad hematológica de grado 4 en el 31,2% de los pacientes tratados con BrECADD frente al 52,1% de los pacientes tratados con eBEACOPP.
- Se produjo toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 en el 18,6% de los pacientes tratados con BrECADD frente al 17,4% de los pacientes tratados con eBEACOPP.

De forma complementaria, se observó una reducción del 28,8% en el riesgo de presentar un evento TRMB en los pacientes tratados con BrECADD en comparación con eBEACOPP (valor de p descriptivo del test chi cuadrado estratificado de Cochran-Mantel-Haenszel < 0,0001; RR = 0,712 [IC del 95%: 0,643-0,789]).



Los pacientes que recibieron 4 ciclos presentaron menor TRMB en ambos brazos de tratamiento en comparación con los que recibieron 6 ciclos: 40,3% con 4 ciclos y 45,8% con 6 ciclos con BrECADD vs 56,2% con 4 ciclos y 62,8% con 6 ciclos con eBEACOPP.

En el análisis del 31 de octubre de 2023 de la segunda variable co-primaria SLP, los resultados descriptivos muestran que en el brazo de BrECADD un 5,9% de pacientes presentaron un evento: 4,9% con progresión de la enfermedad o recaída y 0,9% con muerte por cualquier causa. En el brazo eBEACOPP un 8,7% de pacientes presentaron un evento: 7,6% con progresión de la enfermedad o recaída y 1,1% con muerte por cualquier causa (HR = 0,664 [IC 95%: 0,453–0,973]; p = 0,035). Hubo un 94,1% de pacientes censurados con BrECADD y un 91,3% con eBEACOPP (Tabla A3), siendo el motivo principal la ausencia de evento de interés (progresión, recaída o muerte): 82,3% en BrECADD y 81,0% en eBEACOPP.

En el análisis preespecificado, el modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado mostró un HR de 0,619 (IC 95% ajustado por multiplicidad: 0,369–1,040), lo que corresponde a una reducción del 38% en el riesgo de presentar un evento de SLP con BrECADD frente a eBEACOPP. Con una mediana de seguimiento de 40,6 meses para el brazo BrECADD y 40,4 meses para eBEACOPP, la mediana de SLP no fue estimable en ninguno de los dos grupos.

Según la curva de Kaplan-Meier la SLP estimada a los 4 años es de 94,5% (IC del 95%: 92,6 - 96,0) en BrECADD y 91,1% (IC del 95%: 88,7 - 93,0) en eBEACOPP. La mediana de tiempo de seguimiento para SLP fue 50,8 meses en BrECADD (IC del 95%: 49,15 - 51,35) y de 51,1 meses en eBEACOPP (IC del 95%: 49,84 - 51,91).

Las tasas de SG estimada a los 3 años fueron 98,9% (IC 95%: 97,8–99,4) para ambos grupos y 98,1% (IC 95%: 96,5–98,9%) para BrECADD frente a 97,9% (IC 95%: 96,4–98,8%) para eBEACOPP a los 5 años, según datos procedentes de análisis descriptivos (HR = 0,919 [IC 95%: 0,419–2,015]; valor de p del test log-rank no estratificado = 0,834).

En cuanto a la tasa de RC al final de la quimioterapia, se alcanzó en mayor porcentaje de pacientes en el brazo BrECADD, mientras que la RP fue mayor en el brazo eBEACOPP. La mediana de duración de la RC no se alcanzó en ninguno de los brazos, pero se registraron menos recaídas posteriores en los pacientes tratados con BrECADD (3% vs 7% con eBEACOPP; valor p descriptivo no estratificado = 0,008) (Tabla A4).

La tasa de infertilidad al año fue menor tanto en hombres como en mujeres en el brazo BrECOPP.

Los análisis de sensibilidad y los análisis por subgrupos de TRMB y SLP mostraron resultados favorables a BrECADD en la mayoría de los subgrupos evaluados. No se confirmó la no inferioridad en SLP en los subgrupos de pacientes de 45-60 años y en la región no europea. El reducido número de pacientes en estos subgrupos, así como en el subgrupo con ECOG basal 2, limitó la interpretación de los resultados.

En los análisis por subgrupos, la toxicidad hematológica fue mayor en pacientes con factores basales o clínicos menos favorables, como edad entre 45-60 años, estadio Ann Arbor IV, PET positivo, presencia de síntomas B y estado funcional ECOG 1, en comparación con la población global. En todos estos subgrupos, las principales toxicidades notificadas correspondieron a toxicidades gastrointestinales y hepáticas.

## Seguridad

Los datos de seguridad de BV en combinación con quimioterapia (BrECADD) se basan en el estudio pivotal HD21 fase III. La población de seguridad analizada consistió en aquellos pacientes que habían recibido al menos una dosis de cualquiera de los medicamentos en estudio: 747 pacientes en el brazo BrECADD y 741 pacientes en el brazo eBEACOPP.

La mediana del número de ciclos de tratamiento fue comparable entre los grupos (4 ciclos), durante una mediana de 72 días (rango 5-166 días) en el brazo BrECADD y de 82 días (rango 1-172 días) en el brazo eBEACOPP.

Durante todo el tratamiento, se informó de al menos una reducción de dosis en el 32,5% de pacientes con BrECADD frente al 61% con eBEACOPP, y de un retraso en el tratamiento en el 15,3% de pacientes con BrECADD frente al 21,6%



con eBEACOPP. No se notificaron ajustes de dosis en el 59% de los pacientes con BrECADD y en el 34% de los pacientes con eBEACOPP dentro de la población de seguridad.

La incidencia global de EA de cualquier grado fue del 99,7 % con BrECADD y del 100 % con eBEACOPP, siendo similar la incidencia de EA de cualquier grado relacionados con el tratamiento en ambos grupos del estudio: 99,5% con BrECADD frente a 99,6% con eBEACOPP. Se observaron diferencias en el perfil de toxicidades CTCAE más frecuentes relacionadas con el tratamiento de cualquier grado:

- En el brazo BrECADD fueron más frecuentes los trastornos gastrointestinales (excepto náuseas, vómitos y mucositis) y la neutropenia febril, en comparación con el brazo eBEACOPP: 45,6% vs 36,8%, y 26,4% vs 19,3%, respectivamente.
- En el brazo eBEACOPP fueron más frecuentes la trombocitopenia (92,3% frente al 85,4% con BrECADD), las náuseas/vómitos (61,5% frente al 53,7% con BrECADD), neuropatía periférica sensorial (47,2% frente al 37,8% con BrECADD), trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo (36,3% frente al 30,9% con BrECADD), y los trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (36,4% frente al 24,8% con BrECADD).

Un mayor número de pacientes presentó EA relacionados con el tratamiento de grado  $\geq 3$  (Tabla A3) en el brazo eBEACOPP (95,3%) comparado con BrECADD (90,9%) en todos los términos de toxicidad excepto en infecciones (26,4% frente a 19,3% con eBEACOPP), neutropenia febril (25,6% frente a 21,5% con eBEACOPP), trastornos gastrointestinales excepto náusea, vómitos y mucositis (6,8% frente a 3,1% con eBEACOPP), trastornos hepato biliares (4,8% frente a 2,4% con eBEACOPP), trastornos cardíacos (1,7% frente a 1,2% con eBEACOPP) y fatiga (1,5% frente a 1% con eBEACOPP).

En cuanto a los EAS relacionados con el tratamiento, al menos se notificó 1 en el 39,4% de pacientes con BrECADD y en el 36,4% de pacientes con eBEACOPP, debidos únicamente a los EA de grado 3. En ambos brazos los EAS, incluidos los de mayor gravedad, fueron manejables ya que la discontinuación de tratamiento debido a EAS fue similar en ambos grupos (2,1% con BrECADD frente a 2% con eBEACOPP).

Los EAS relacionados con el tratamiento comunicados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con BrECADD fueron: neutropenia febril (19,8%), pirexia (4%), neutropenia (3,1%) y diarrea (2,5%). Por otro lado, en los pacientes tratados con eBEACOPP, los EAS relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron: neutropenia febril (15,9%), pirexia (5,3%), neutropenia y anemia (2,8% cada uno), trombocitopenia (2,6%) y leucopenia (2,3%).

El total de muertes fue comparable entre ambos grupos de tratamiento: 1,6% de muertes con BrECADD frente a 1,7% con eBEACOPP.

- Las muertes ocurridas durante el estudio ( $\leq 30$  días posteriores a la última dosis del tratamiento) afectaron al 0,5% de los pacientes con BrECADD (3 muertes fueron debidas a trastornos cardíacos y una a neutropenia febril con infección. En 3 de estos casos la muerte se consideró relacionada con el tratamiento) y al 0,3% de los pacientes con eBEACOPP (1 muerte fue causada por trastornos gastrointestinales y la otra por un cuadro clínico que incluía vómitos, mucositis, hemorragia anal, colapso circulatorio, diarrea, pancitopenia y parada respiratoria. Ambas muertes se consideraron relacionadas con el tratamiento).
- Las muertes ocurridas en el seguimiento ( $>30$  días posteriores a la última dosis del tratamiento) afectaron al 0,9% de los pacientes con BrECADD (siendo las causas LH en 3 pacientes, infección y sepsis no relacionadas con el tratamiento en 2 pacientes, suicidio, cáncer de pulmón no microcítico y hemorragia gastrointestinal en 1 paciente cada uno) y al 1,3% de los pacientes con eBEACOPP (siendo las causas linfoma de células T, LH, fracaso orgánico séptico, complicaciones asociadas a una segunda neoplasia, efectos tóxicos del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, mucormicosis, neumonía por citomegalovirus, síndrome de distrés



respiratorio agudo, leucemia mieloide aguda (LMA) y hemorragia cerebral subaracnoidea, en 1 paciente cada uno).

La reducción de dosis y el retraso de dosis fue mayor en el grupo de eBEACOPP (61% frente a 32,5% con BrECADD en el primer caso y 21,6% frente a 15,3% con BrECADD en el segundo caso).

A continuación, se detallan los EA considerados de interés clínico.

#### Neuropatía periférica:

La incidencia de neuropatía periférica, un riesgo conocido asociado a BV, fue menor en el brazo BrECADD en comparación con eBEACOPP (39,6 % frente a 50,2 %). La mayoría de los eventos correspondieron a neuropatía periférica sensorial. Más pacientes en el brazo eBEACOPP tuvieron reducciones de dosis por neuropatía periférica sensorial (17,4% frente a 4,7% en BrECADD). Sin embargo, los retrasos en el tratamiento por este motivo fueron ligeramente más frecuentes en el brazo BrECADD (1,5% frente a 0,4% en eBEACOPP).

La neuropatía periférica de cualquier grado ocurrió en el 37,8% de los pacientes con BrECADD, frente al 47,2% en eBEACOPP, y los de grado 3 o mayor en 1,2% y 2,2% respectivamente.

#### Toxicidad hematológica:

Se observó menos incidencia de toxicidad grado 4 de anemia y trombocitopenia en el brazo BrECADD (para anemia 29% frente a 58,3% en eBEACOPP y para trombocitopenia 30,4% frente a 51,7% en eBEACOPP).

Esto se refleja en la reducción en el porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones de hematíes (52% con eBEACOPP vs 24% con BrECADD) y de pool de plaquetas (34% con eBEACOPP vs 17% con BrECADD).

#### Neutropenia febril:

El porcentaje de pacientes que experimentó neutropenia febril como EA de grado 3 fue un 18,3% con BrECADD y un 13,1% con eBEACOPP, mientras que se observó como EAS de grado 4 en el 2,3% con BrECADD y en 3,5% con eBEACOPP.

Un 21,7% de los pacientes tratados con BrECADD y un 15,5% de los pacientes tratados con eBEACOPP fueron hospitalizados por fiebre neutropénica; sin embargo, la mediana de duración de la hospitalización por fiebre neutropénica fue similar en ambos brazos: 6 días (rango con BrECADD 1-41 días y rango con eBEACOPP 1-51 días). Se observa mayor porcentaje de infecciones de grado 3 o más con BrECADD (28,2%) frente a eBEACOPP (24,7%).

#### Trastornos cardíacos:

Se observa un mayor porcentaje de trastornos cardíacos en el brazo BrECADD: trastorno cardíaco de cualquier grado (20,7% con BrECADD vs 18,8 % con eBEACOPP), eventos de grado  $\geq 3$  (2,8% con BrECADD vs 1,3% con eBEACOPP), eventos de grado  $\geq 3$  relacionados con el tratamiento (1,7% con BrECADD vs 1,2 % con eBEACOPP), EAS (3,3% con BrECADD vs 1,2% con eBEACOPP), eventos relacionados con el tratamiento (13% con BrECADD vs 12,4 % con eBEACOPP).

#### Segundas neoplasias:

Se diagnosticó una segunda neoplasia en el 2,41% de pacientes con BrECADD frente a un 2,16% en eBEACOPP en la población de seguridad. En ambos grupos predominaron las neoplasias de tipo hematológico. Se atribuyó como causa de muerte una segunda neoplasia en 1 paciente con BrECADD y en 4 pacientes con eBEACOPP durante el seguimiento posterior al tratamiento.

#### Fertilidad:

Al año de seguimiento, la tasa de infertilidad femenina fue del 11,8% con BrECADD frente al 35,4% con eBEACOPP, y del 50,0% de hombres tratados con BrECADD frente al 78,3% en los tratados con eBEACOPP.



## Discusión

Una nueva opción de tratamiento en primera línea para pacientes adultos con LHc CD30+ en estadio IIB con factores de riesgo, estadio III o IV es el régimen BrECADD, una combinación de BV con quimioterapia. Los resultados de eficacia y seguridad de este régimen se basan en el estudio HD21, un ensayo de fase III, aleatorizado, abierto, prospectivo y multicéntrico llevado a cabo en 1.500 pacientes adultos (18-60 años) con LHc en estadio avanzado (estadio III-IV según la clasificación de Ann Arbor, así como estadio IIB con síntomas B y uno o ambos factores de riesgo: masa mediastínica con tamaño  $\geq$  a un tercio del diámetro torácico máximo o afectación extranodal) sin tratamiento previo para LH. Los pacientes se aleatorizaron para recibir un total de 4-6 ciclos de tratamiento de BrECADD o de eBEACOPP.

Las características demográficas y basales de la población del estudio estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. No obstante, los pacientes en estadio IIB con factores de riesgo constituyeron un subgrupo minoritario dentro del ensayo pivotal, por lo que la evidencia en este estadio es más limitada.

El estudio alcanzó los objetivos co-primarios. En primer lugar, la TRMB mostró superioridad estadísticamente significativa de BrECADD frente a eBEACOPP: 42,0% en el brazo BrECADD y 58,7% en el brazo eBEACOPP, con un RR de 0,712 (IC 95%: 0,643–0,789; valor de p descriptivo del test chi cuadrado estratificado de Cochran–Mantel–Haenszel  $<$  0,0001). Es decir, se observó una reducción relativa del 28,8% en el riesgo de presentar un evento TRMB en los pacientes tratados con BrECADD en comparación con eBEACOPP.

En segundo lugar, se demostró no inferioridad estadísticamente significativa en términos de SLP del régimen BrECADD frente a eBEACOPP. La superioridad no pudo establecerse formalmente, pero se observó un beneficio numérico. En el análisis del 31 de octubre de 2023, se observa que en el brazo de BrECADD un 5,9% de pacientes presentaron un evento y un 8,7% en el brazo eBEACOPP (HR = 0,664 [IC 95%: 0,453–0,973]; p = 0,035)

La SLP estimada a los 4 años es de 94,5% (IC del 95%: 92,6 - 96,0) en BrECADD y 91,1% (IC el 95%: 88,7 - 93,0) en eBEACOPP. La mediana de tiempo de seguimiento para SLP fue 50,8 meses en BrECADD (IC del 95%: 49,15 - 51,35) y de 51,1 meses en eBEACOPP (IC del 95%: 49,84 - 51,91).

El inicio de una nueva terapia antineoplásica posterior al tratamiento de ensayo se consideró como evento de la SLP, y la SLP se registró independientemente de si el paciente había recibido un tratamiento adicional. Sin embargo, el inicio de una terapia posterior puede ser un indicio de respuesta inadecuada o incluso de progresión, y afecta a la evolución posterior de los pacientes. Por ello, se realizaron varios análisis de sensibilidad de la SLP y análisis en los que se consideraba el tratamiento posterior como un evento en competencia o como progresión, y en ambos casos los resultados fueron consistentes con el análisis principal.

Los resultados de TRMB están impulsados principalmente por una reducción notable de las toxicidades hematológicas (31,2% con BrECADD frente a 52,1% con eBEACOPP), mientras que las toxicidades no hematológicas aumentan ligeramente (18,6% con BrECADD frente a 17,4% con eBEACOPP), siendo los trastornos gastrointestinales (excluyendo vómitos, náuseas y mucositis) (7,8% con BrECADD vs 4,3% con eBEACOPP) y hepato biliares las toxicidades predominantes (5,0% con BrECADD vs 3,0% con eBEACOPP). Para estas últimas, el número de pacientes que requirieron modificación de dosis o retraso del tratamiento por este motivo fue bajo y similar entre ambos brazos.

La reducción de la toxicidad hematológica se debe principalmente a la sustitución de procarbazona por dacarbazina y posiblemente también a la reducción de la dosis de etopósido. La menor incidencia de toxicidad hematológica se acompañó de una disminución en las transfusiones de hematíes y las infusiones de plaquetas (29,5% con BrECADD frente a 57,2% con eBEACOPP). Cabe decir que, para la toxicidad hematológica, solo se incluyeron los eventos de grado 4 en el criterio de TRMB ya que las toxicidades de grado menor se manejan bien en la práctica clínica, mientras que la anemia y trombocitopenia de grado 4 pueden causar eventos potencialmente mortales, por lo que la reducción de estas



toxicidades se considera de mucha relevancia clínica. Se observa mayor porcentaje de infecciones de grado 3 con BrECADD frente a eBEACOPP, probablemente relacionado con la mayor incidencia de neutropenia febril grado 3.

Los EAS como diarrea, dolor abdominal, colitis y colitis neutropénica se observaron con mayor frecuencia en el brazo BrECADD, aunque su incidencia global fue baja (entre 0,8% y 2,8%). Resulta relevante que el número de pacientes que requirieron modificaciones de dosis o retrasos del tratamiento por este motivo fuera bajo y similar entre los brazos, lo que sugiere que estas toxicidades son manejables en la práctica clínica.

Dado que la mayoría de los eventos gastrointestinales fueron transitorios y los pacientes pudieron recibir los ciclos completos de tratamiento (lo que influye en el resultado clínico final), el ligero aumento de toxicidad no hematológica se considera aceptable a la luz del perfil de seguridad global mejorado.

Teniendo en cuenta que las náuseas y vómitos son EA muy frecuentes con BV, la menor incidencia de estos síntomas en el grupo de BrECADD podría atribuirse al uso de dexametasona en lugar de prednisona. Lo mismo ocurre con otros EA como anemia, trombocitopenia y neuropatía periférica.

De forma interesante, la neuropatía periférica como TRMB ocurrió casi el doble de veces en el brazo eBEACOPP. Por tanto, aunque se trata de una toxicidad conocida y frecuente asociada a BV, su sustitución por vincristina pudo conducir a una reducción marcada de neuropatías periféricas en el brazo BrECADD, mejorando su perfil de seguridad.

Para las toxicidades no hematológicas restantes (trastornos renales o urinarios y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos) la TRMB fue menor en el brazo BrECADD. Para estas últimas, el beneficio puede atribuirse a la omisión de bleomicina, conocida por su toxicidad pulmonar, dado que su uso concomitante con BV está contraindicado, el perfil de seguridad de BrECADD se vio aún más mejorado.

El estudio actual no permite monitorizar adecuadamente la toxicidad cardíaca a largo plazo, ya que estos eventos suelen aparecer a partir de 5 años después del tratamiento y dependen también de terapias posteriores, por lo que se seguirán mediante actividades de farmacovigilancia.

Aunque la contribución de BV a algunos de los efectos observados en la TRMB no puede definirse claramente, las modificaciones del régimen de BrECADD con respecto a eBEACOPP se consideran significativas para los pacientes con LHC que reciben tratamiento de primera línea, ya que ofrecen una reducción de toxicidades clínicamente relevantes.

Las variables secundarias, que incluían tasa de RC, SG, tasa de infertilidad al año, segundas neoplasias, incidencia de EA, adherencia al tratamiento y QOL, se consideran aceptables. La tasa de infertilidad al año fue considerablemente menor con BrECADD tanto en hombres como en mujeres, probablemente por la sustitución de procarbazona por dacarbazina y de prednisona por dexametasona. Un número ligeramente mayor de pacientes notificó segundas neoplasias con BrECADD; sin embargo, la más grave de ellas, la LMA, ocurrió con menor frecuencia en el brazo BrECADD y además el seguimiento no es suficiente para caracterizar completamente este riesgo. La tasa de RC es comparable entre los brazos de tratamiento, con una ligera ventaja para BrECADD. Los resultados de la duración de la respuesta y la duración de la remisión completa también favorecen al brazo BrECADD.

El número de muertes fue bajo y comparable entre los brazos. Un número ligeramente menor de pacientes en el brazo BrECADD presentó PET-2 positivas tras completar la terapia, lo que indica que BrECADD proporciona un buen control inicial de la enfermedad.

BrECADD ha sido evaluado en pacientes de 61-75 años con LHC avanzado en un ensayo de fase II, mostrando resultados favorables en términos de respuesta, SLP y SG a 2 años. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela al proceder de un estudio fase II, de un solo brazo, con tamaño muestral limitado y con análisis descriptivos (16).

El objetivo del tratamiento del LHC es la curación, independientemente del estadio. El tratamiento se basa en el uso de poliquimioterapia con radioterapia como medida adicional dependiendo de los casos. El estándar actual de tratamiento



se considera que son los regímenes ABVD y en menor medida en nuestro medio el eBEACOPP. Recientemente se ha autorizado BV en combinación con quimioterapia (BV-AVD) para el tratamiento de LH CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo.

El régimen eBEACOPP presenta claramente mayor toxicidad durante el tratamiento comparada con el ABVD, fundamentalmente neutropenia grado 4, mucositis e infecciones, y también mayor toxicidad a largo plazo en forma de desarrollo de mielodisplasia/leucemia aguda mieloblástica, infertilidad y menopausia precoz. El régimen ABVD raramente se asocia a infertilidad. Por ello, con el BEACOPP pese a tener mejor SLP, no se traduce en una mejor SG debido a tratamientos de rescate potencialmente eficaces tras ABVD y debido a mayor mortalidad por segundos tumores tras BEACOPP escalado en los ensayos. En un metaanálisis en red, 6 ciclos de eBEACOPP se asociaron con un 7% de mayor SG comparado con el ABVD, si bien el régimen de 6 ciclos de eBEACOPP no se ha comparado nunca directamente con ABVD. Este metaanálisis incluyó 14 ensayos aleatorizados donde la SG fue un objetivo secundario en todos ellos. Un metaanálisis posterior concluyó que el régimen BEACOPP puede estar asociado a mejores resultados de SG y SLP que ABVD, con evidencia de calidad moderada-alta. Aunque los autores concluyen que BEACOPP también puede estar asociado a mayor toxicidad, consideran que la calidad de la evidencia es baja para detectar diferencias en seguridad a largo plazo debido al corto seguimiento de los estudios incluidos (4, 17).

En este contexto, debe tenerse en cuenta que el comparador utilizado en el ensayo pivotal HD21 fue el esquema eBEACOPP, que no representa el tratamiento de primera línea más habitualmente empleado en nuestro medio, donde el esquema ABVD constituye el estándar de tratamiento. La ausencia de comparaciones directas o indirectas robustas de eBEACOPP frente a ABVD limita la interpretación del beneficio clínico relativo de BrECADD en el contexto de la práctica clínica habitual.

El BV ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo, en el marco del régimen BV-AVD, debido a los resultados de eficacia y seguridad observados en el estudio ECHELON-1, un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto en el que se ha comparado la combinación BV-AVD con ABVD. Según el informe de posicionamiento terapéutico para esta indicación, en base a los resultados de SLP modificada (SLPm) a 2 años (82,1% con BV-AVD frente a 77,2% con ABVD [HR= 0,77; IC 95%: 0,60 - 0,98]), el beneficio en SG a 6 años (93,9% con BV-AVD frente a 89,4% con ABVD [HR= 0,59; IC 95%: 0,4-0,88]), la menor incidencia de neoplasias secundarias (tras seis años fue 3,5% con BV-AVD frente a 4,9% con ABVD) y la menor necesidad de antineoplásicos posteriores con BV-AVD (a dos años de seguimiento fue 10% con BV-AVD frente a 15% con ABVD), se puede considerar una opción preferente sobre ABVD para <60 años, aunque ABVD o BEACOPP pueden ser de preferencia en aquellos pacientes que presentan neuropatía al diagnóstico de LH (4).

En la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), el manejo de los pacientes con LHc en estadio IIB con factores de riesgo, III o IV se estructura en dos vías terapéuticas distintas: los regímenes intensivos PET-adaptados y los regímenes no intensivos no PET-adaptados. Dentro de la vía intensiva, la NCCN ha sustituido eBEACOPP por BrECADD + G-CSF, basándose en los resultados del ensayo HD21 (diseño PET-adaptado), por lo que lo incorpora como opción preferente (categoría 1) en estos estadios. En la vía no intensiva, la guía NCCN incluye para estadios III-IV el esquema BV-AVD como opción sustentada por los resultados del ensayo ECHELON-1 (diseño PET-no adaptado), mientras que ABVD se mantiene únicamente como "útil en determinadas circunstancias" cuando BV no está disponible o contraindicado. En este contexto, para el estadio IIB con factores de riesgo, la NCCN sigue utilizando exclusivamente la vía intensiva PET-adaptada basada en BrECADD como alternativa a eBEACOPP, quedando así relegado este esquema a un papel histórico, sin recomendación activa para su uso en el manejo actual de la enfermedad. Además, el esquema BV-AVD no está autorizado por la Comisión Europea para pacientes en estadio IIB con factores de riesgo (5, 18).

Según la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), los pacientes fit ≤ 60 años (o 61-75 años y muy fit) con diagnóstico de LHc en estadio IIB con factores de riesgo (concretamente masa mediastínica



voluminosa y/o afectación extranodal), III o IV, deberían ser tratados con el esquema BrECADD (4 ciclos en total si PET-2 negativa o 6 ciclos en total si PET-2 positiva) como primera línea. Cuando este régimen no pueda ser utilizado o no esté disponible, los pacientes pueden ser tratados con BV-AVD. Si BV no está disponible, la guía recomienda como opción de tratamiento ABVD. La guía ESMO no incluye a eBEACOPP original como opción de tratamiento (19). Según la escala ESMO-MCBS en escenarios curativos, BrECADD obtiene un grado A (máximo beneficio clínico), mientras que BV-AVD obtiene un grado B (beneficio importante pero limitado por mayor toxicidad, especificando un 13% de discontinuación por EA y un 37% de hospitalizaciones atribuibles a BV-AVD) (20).

Cabe decir, que la combinación de nivolumab con AVD (Nivo-AVD) ha sido evaluada en un ensayo en fase III aleatorizado en pacientes de edad  $\geq 12$  años con LHC en estadio III o IV, en el que se comparó frente a BV-AVD. En dicho estudio, Nivo-AVD mostró una mejora de la variable principal SLP, siendo la SLP a 2 años del 92% con Nivo-AVD y 83% con BV-AVD (HR= 0,45; IC 95%: 0,3 – 0,65). Si bien tanto la guía ESMO como la guía NCCN, incluyen Nivo-AVD como opción de tratamiento en este contexto, es importante destacar que actualmente este esquema no cuenta con autorización de comercialización en esta indicación en nuestro entorno. Por ello, no se considera una opción de tratamiento en el momento de elaboración de este informe (18, 20, 21).

En un metaanálisis se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados que compararon regímenes basados en BV (BV-AVD, BrECADD y BV-AVE-PC) frente a esquemas convencionales (ABVD, eBEACOPP y ABVE-PC) en primera línea para LHC, con un total de 3591 pacientes. El metaanálisis concluye que los tratamientos basados en BV mostraron una mejor SLP frente a los regímenes clásicos (HR 0,58; IC 95% 0,44–0,77;  $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la tasa de PET-2 negativa, aunque sí se observó una mayor tasa de respuesta metabólica completa al final del tratamiento con esquemas con BV (RR: 1,03; IC 95% 1,00-1,06;  $p = 0,024$ ). En cuanto a seguridad, los EA grado  $\geq 3$  fueron comparables entre ambos grupos, sin diferencias significativas en neutropenia febril, neuropatía, infecciones ni malignidades secundarias. Sin embargo, el metaanálisis presenta importantes limitaciones: los ensayos clínicos incluidos son abiertos, con heterogeneidad clínica marcada (poblaciones pediátricas vs adultas, estadios, esquemas y seguimiento) y con EA poco frecuentes. Además, los estudios aportan datos agregados, son de fases distintas y con tamaños muestrales desiguales, lo que añade desequilibrio. Las variables analizadas tampoco coinciden como objetivo primario en todos los ensayos clínicos (22).

Cabe señalar que no existen comparaciones directas ni indirectas robustas entre BrECADD frente a BV-AVD y ABVD.

## Conclusión

BV está indicado para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ en estadio IIB con factores de riesgo, estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina y dexametasona (BrECADD).

La eficacia y seguridad del régimen BrECADD se ha evaluado en el ensayo clínico HD21 de fase III, aleatorizado, abierto, prospectivo y multicéntrico en el que se ha comparado con el régimen eBEACOPP.

En este ensayo el régimen BrECADD ha mostrado superioridad en términos de morbilidad relacionada con el tratamiento con respecto a eBEACOPP: 42% de pacientes con BrECADD frente a 58,7% de pacientes con eBEACOPP. Se observó una reducción relativa del 28,8% en el riesgo de presentar un evento no hematológico de grado 3 o 4 y/o un evento hematológico de grado 4 en los pacientes tratados con BrECADD. Este resultado está impulsado principalmente por una reducción notable de la toxicidad hematológica en el brazo BrECADD, que implicó un menor número de transfusiones de plaquetas y hematíes. Se observa una toxicidad no hematológica ligeramente mayor en el brazo BrECADD, principalmente debido a eventos gastrointestinales y hepatobiliares, aparentemente transitorios y manejables en la práctica clínica.



Hubo un mayor porcentaje de pacientes en el brazo BrECADD con neutropenia febril grado 3, asociado a mayor número de hospitalizaciones pero sin mayor duración de los días de ingreso en comparación con eBEACOPP, mayor porcentaje de pacientes con toxicidad cardíaca con BrECADD, si bien se desconoce la contribución de los componentes individuales, y un número de neoplasias secundarias ligeramente mayor en el brazo BrECADD, pero el seguimiento no es suficiente para completar la caracterización de este riesgo, por lo que se necesitan datos a largo plazo.

Destaca el mejor perfil de BrECADD en cuanto a tasa de infertilidad al año de tratamiento tanto en hombres como mujeres, aspecto especialmente importante en población joven.

Además, el régimen BrECADD ha demostrado no inferioridad en términos de supervivencia libre de progresión: un 5,9% de pacientes presentaron un evento con BrECADD y un 8,7% con eBEACOPP. Se observa una reducción relativa del 38% en el riesgo de presentar un evento de SLP con BrECADD frente a eBEACOPP. La mediana de seguimiento fue de 40,6 meses para el brazo BrECADD y 40,4 meses para eBEACOPP, pero no se puede estimar la mediana de SLP en ninguno de los dos grupos.

La SLP estimada a los 4 años es de 94,5% en BrECADD y 91,1% en eBEACOPP. La mediana de tiempo de seguimiento para SLP estimada fue 50,8 meses en BrECADD y de 51,1 meses en eBEACOPP.

Teniendo en cuenta el beneficio observado con BrECADD frente a eBEACOPP en términos de menor morbilidad relacionada con el tratamiento y no inferioridad en supervivencia libre de progresión, BrECADD puede considerarse una opción preferente sobre eBEACOPP en pacientes adultos (18-60 años) con linfoma de Hodgkin clásico en estadio IIB con factores de riesgo (masa mediastínica con tamaño  $\geq$  a un tercio del diámetro torácico máximo o afectación extranodal), III o IV sin tratamiento previo. En ausencia de comparaciones directas e indirectas robustas con el resto de opciones disponibles, BrECADD constituye una opción frente a BV-AVD (en estadio III o IV) y a ABVD. La elección entre estas opciones debería individualizarse en función de las características clínicas, comorbilidades y preferencias del paciente.

En pacientes a partir de 61 años con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo, BrECADD constituye una opción terapéutica; no obstante, la evidencia disponible es limitada y se requiere información adicional para confirmar su posicionamiento en este grupo de edad. La elección debería individualizarse en función de las características clínicas, comorbilidades y preferencias del paciente.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Elena Blanco Saiz.** Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

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

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

## Anexo

Tabla A1. Características diferenciales entre los comparadores relevantes.

Nombre	BrECADD (14)	eBEACOPP (23,24,25,26, 27, 28)	ABVD (23,25, 29, 30)	BV-AVD (14)
<b>Presentación</b>	<p>BV 50 mg polvo concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Etopósido 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Ciclofosfamida 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y perfusión.</p> <p>Doxorrubicina 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Dacarbazina 500-1.000 mg polvo para solución para perfusión (diferentes presentaciones).</p> <p>Dexametasona 4-40 mg comprimidos (diferentes presentaciones).</p>	<p>Bleomicina 15.000 UI polvo para solución inyectable.</p> <p>Etopósido 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Ciclofosfamida 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y perfusión.</p> <p>Doxorrubicina 2 mg/ml concentrado para solución.</p> <p>Vincristina 1 mg/ml solución inyectable.</p> <p>Procarbazina 50 mg cápsulas duras.</p> <p>Prednisona 2,5 - 30 mg comprimidos.</p>	<p>Doxorrubicina 2 mg/ml concentrado para solución.</p> <p>Bleomicina 15.000 UI polvo para solución inyectable.</p> <p>Vinblastina 10 mg polvo para solución inyectable</p> <p>Dacarbazina 500-1.000 mg polvo para solución para perfusión (diferentes presentaciones).</p>	<p>BV 50 mg polvo concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Doxorrubicina 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.</p> <p>Vinblastina 10 mg polvo para solución inyectable</p> <p>Dacarbazina 500-1.000 mg polvo para solución para perfusión (diferentes presentaciones).</p>
<b>Posología</b>	<p><u>Ciclos cada 21 días:</u></p> <p>-BV 1,8 mg/kg el día 1</p> <p>-Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> los días 1-30.</p> <p>-Ciclofosfamida 1.250 mg/m<sup>2</sup> el día 2</p> <p>-Doxorrubicina 40 mg/m<sup>2</sup> el día 2</p> <p>-Dacarbazina 250 mg/m<sup>2</sup> los días 3-4</p> <p>-Dexametasona 40 mg los días 2-5</p>	<p><u>Ciclos cada 21 días:</u></p> <p>-Ciclofosfamida 1.250 mg/m<sup>2</sup> el día 1</p> <p>-Doxorrubicina 35 mg/m<sup>2</sup> el día 1</p> <p>-Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> los días 1-3</p> <p>-Procarbazina 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1-7</p> <p>-Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> los días 1-14</p> <p>-Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máximo 2 mg) el día 8</p>	<p><u>Ciclos de 28 días:</u></p> <p>-Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 15</p> <p>-Bleomicina 10 UI/m<sup>2</sup> los días 1 y 15.</p> <p>-Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 15.</p> <p>-Dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 15.</p>	<p><u>Ciclos de 28 días:</u></p> <p>-BV 1,2 mg/kg los días 1 y 15.</p> <p>-Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15.</p> <p>-Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15.</p> <p>-Dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15.</p>



		-Bleomicina 10 mg/m <sup>2</sup> el día 8.		
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Efectos adversos</b>	<p><b>Muy frecuentes:</b>          Infección, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, anemia, neutropenia febril, disminución del apetito, insomnio, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora, mareos, tos, disnea, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis, alopecia, erupción, dolor óseo, artralgia, mialgia, dolor de espalda, cansancio, pirexia, disminución de peso</p> <p><b>Frecuentes:</b>          Neumonía, candidiasis oral, sepsis/shock séptico, herpes zoster, trombocitopenia, hiperglucemia, síndrome de lisis tumoral, aumento de ALT/AST, prurito, reacciones relacionadas con la perfusión, escalofríos.</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b>          Mielosupresión, leucopenia, neutropenia, inmunosupresión, alopecia, cistitis, microhematuria, neumonía intersticial, pérdida de apetito, pérdida de peso, mucositis, estomatitis, pigmentación flagelada, engrosamiento, hiperqueratosis, eritema, sensibilidad e inflamación de las yemas de los dedos, exantema, estrías, ampollas, cambios en las uñas, infección, anemia, trombocitopenia, cardiotoxicidad, diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, pirexia, astenia, escalofríos, disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, aumento de peso, aumento de bilirrubina, hepatotoxicidad, malestar general, hiponatremia, parálisis del nervio peroneo, parestesia, estreñimiento, dolor abdominal, mialgia, dolor óseo, hiperpigmentación de las uñas.</p> <p><b>Frecuentes:</b>          Neutropenia febril, inflamación de mucosas, función hepática anormal, deterioro de la espermatogénesis,</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b>          Neumonía intersticial, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida/aumento de peso, mucositis, estomatitis, pigmentación flagelada, engrosamiento, hiperqueratosis, eritema, sensibilidad e inflamación de las yemas de los dedos, exantema, estrías, ampollas, cambios en las uñas, hiperpigmentación de las uñas, infección, leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, cardiotoxicidad, diarrea, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, pirexia/hiperpirexia, astenia, escalofríos, disminución de la fracción de eyección, electrocardiograma anormal, transaminasas anormales, erupción cutánea.</p> <p><b>Frecuentes:</b>          Reacciones graves de hipersensibilidad/idiosincrasia, dolor o reacción en el lugar de inyección, sepsis, conjuntivitis, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia sinusal, esofagitis, dolor abdominal, urticaria, hiperpigmentación de la piel, parestesia, pérdida de reflejos tendinosos profundos, estreñimiento, íleo parálitico, sangrado de úlcera péptica antigua, enterocolitis hemorrágica, hemorragia rectal.</p>	<p><b>Muy frecuentes:</b>          Infección, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, anemia, neutropenia febril, disminución del apetito, insomnio, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora, mareos, tos, disnea, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis, alopecia, erupción, dolor óseo, artralgia, mialgia, dolor de espalda, cansancio, pirexia, disminución de peso</p> <p><b>Frecuentes:</b>          Neumonía, candidiasis oral, sepsis/shock séptico, herpes zoster, trombocitopenia, hiperglucemia, síndrome de lisis tumoral, aumento de ALT/AST, prurito, reacciones relacionadas con la perfusión, escalofríos.</p>



		reacciones graves de hipersensibilidad/idiosincrasia, dolor en el lugar de inyección, sepsis, conjuntivitis, insuficiencia cardiaca congestiva, taquicardia sinusal, esofagitis, hiperpigmentación de la piel, leucemia aguda, reacciones anafilácticas, mareo, arritmia, infarto de miocardio, hipertensión, hipotensión sistólica transitoria, prurito, extravasación, flebitis, dolor orofaríngeo, dolor de mandíbula, retención urinaria.		
<b>Conveniencia</b>	Administración hospitalaria	Administración hospitalaria	Administración hospitalaria	Administración hospitalaria
<b>Otras características diferenciales</b>	Administración intravenosa (excepto dexametasona vía oral)	Administración intravenosa (excepto procarbazona y prednisona vía oral)	Administración intravenosa	Administración intravenosa



**Tabla A2.** Resultados del estudio principal: SLP (población por intención de tratar; corte de datos actualizado a 31 de octubre de 2023).

	BrECADD n= 751	eBEACOPP n= 749	Medida de riesgo (IC 95%)	p
Número de eventos	44 (5,9%)	65 (8,7%)	HR 0,664 (IC95: 0,453 - 0,973)	0,035
Número de censuras	707 (94,1%)	684 (91,3%)		
SLP estimada (Kaplan-Meier) 48 meses	94,5% (IC95%: 92,6 - 96,0)	91,1% (IC95%: 88,7 - 93,0)	-	-

**Tabla A3.** EA grado 3 - 4 de BrECADD vs eBEACOPP.

Evento adverso grado 3 ó 4	BrECADD	eBEACOPP
Trastornos cardiacos	13 (1,7%)	9 (1,2%)
Trastornos gastrointestinales (excepto náuseas/vómitos/mucositis)	51 (6,8%)	23 (3,1%)
Trastornos hepatobiliares	36 (4,8%)	18 (2,4%)
Trastornos del sistema nervioso (excepto neuropatías)	9 (1,2%)	19 (2,6%)
Neuropatía periférica sensitiva	9 (1,2%)	19 (2,6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	24 (3,2%)	25 (3,4%)
Anemia	218 (29,2%)	426 (57,5%)
Trombocitopenia	406 (54,4%)	527 (71,1%)
Neutropenia febril	191 (25,6%)	159 (21,5%)
Infección	197 (26,4%)	143 (19,3%)

**Tabla A4.** Estudio principal HD21: resultados de la variable secundaria de eficacia: tasa de respuesta. (Población por intención de tratar; corte de datos a 31 de diciembre de 2022)

	<b>BrECADD</b> 751	<b>eBEACOPP</b> 749	<b>Medida de riesgo</b> (IC 95%)	<b>p descriptivo no</b> <b>estratificado</b>
<b>Tasa de RC</b>	585 (77,9%)	570 (76,1%)	Diferencia de tasa de respuesta 1,8 % (IC95: -2,5% - 6,1%)	0,391
<b>Tasa de RP</b>	131 (17,4%)	140 (18,7%)		



## Referencias

1. Hricik JA, Shenoy P. Classic Hodgkin lymphoma: Presentation, evaluation, and diagnosis in adults. UpToDate [Internet]. 2025 Feb 18 [cited 2025 Nov 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classic-hodgkin-lymphoma-presentation-evaluation-and-diagnosis-in-adults>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Las cifras del cáncer en España 2025*. Madrid: SEOM; 2025. ISBN: 978-84-09-64655-8. Depósito legal: M-2777-2025.
3. Rueda A. Linfoma de Hodgkin. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [Internet]. 22 Sept 2025 [cited 2025 Nov 20]. Available from: <https://www.seom.org/121-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/linfoma-de-hodgkin>
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de BV (Adcetris®) para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD). IPT/V1/46/2022/V2/29012024/V3/29042024. Madrid: AEMPS; 2024. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>
5. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report: ADCETRIS (BV). Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0111. Amsterdam: EMA; 2025. 111 p.
6. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). BV (Adcetris®) en el tratamiento del linfoma de Hodgkin de primera línea. Informe técnico. Madrid: SEHH; 2021. 26 p.
7. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, Berger B, Greil R, Willborn KC, Wilhelm M, Debus J, Eble MJ, Söckler M, Ho A, Rank A, Ganser A, Trümper L, Bokemeyer C, Kirchner H, Schubert J, Král Z, Fuchs M, Müller-Hermelink H-K, Müller R-P, Diehl V. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363(7):640-652. doi:10.1056/NEJMoa1000067.
8. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long-term results. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15;22(14):2835-41. doi:10.1200/JCO.2004.12.170.
9. André MP, Girinsky T, Federico M, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP for Hodgkin lymphoma: A 30-year follow-up study. *Br J Haematol*. 2020;189(1):73-84. doi:10.1111/bjh.16773. [PMC 7520354].
10. Behringer M, Neuerburg S, Matthews M, Mester J. Effects of two different resistance-training programs on mean tennis-serve velocity in adolescents. *Pediatr Exerc Sci*. 2013;25(3):370-384. doi:10.1123/pes.25.3.370.
11. German Hodgkin Study Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research; Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie; Nordic Lymphoma Group; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10450):341-52. doi:10.1016/S0140-6736(24)01315-1.
12. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(5):704-15. doi:10.1002/ajh.25071.
13. National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin lymphoma. NCCN Version 1.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Hodgkin Lymphoma. October 12, 2023. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>.
14. European Medicines Agency. Adcetris (BV): resumen de las características del producto. Amsterdam: EMA; 2024. 78 p.
15. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404:341-352. doi:10.1016/S0140-6736(24)01315-1.
16. Ferdinandus J, Kaul H, Fossá A, Hüttmann A, Keil F, Ko YD, et al. Positron emission tomography-guided brentuximab vedotin, etoposide, cyclophosphamide, doxorubicin, dacarbazine, and dexamethasone in older patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: a prospective, multicenter, single-arm, phase II cohort of the German Hodgkin Study Group HD21 trial. *J Clin Oncol*. 2025;43(27):2974-2985. doi:10.1200/JCO-25-00439
17. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):943-952. doi:10.1016/S1470-2045(13)70341-3.



18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 1.2026*. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 22 Oct 2025.
19. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(11):1263-1279. doi:10.1016/j.annonc.2025.07.014.
20. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards for Haematological Malignancies [Internet]. Lugano: ESMO; [cited 2025 Nov 22]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-haematological-malignancies/esmo-mcbs-scorecards>
21. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab–AVD in advanced-stage classic Hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 2024;391(15):1379–1389. doi:10.1056/NEJMoa2405888
22. Yang Y, Liu S-r, Wang L, Zhang R, Xie J. Frontline BV-based therapy for newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Oncol.* 2025;15:1636923. doi: 10.3389/fonc.2025.1636923.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Bleomicina Viatris 15.000 UI (PH EUR)= 15 U (USP) polvo para solución inyectable: ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49313/FT\\_49313.html#2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49313/FT_49313.html#2)
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ciclofosfamida Seacross 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63625/FT\\_63625.html#2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63625/FT_63625.html#2)
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Doxorubicina Accord 2 mg/ mL concentrado para solución para perfusión: ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73266/FT\\_73266.html#2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73266/FT_73266.html#2)
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Etopósido Accord 20 mg/mL concentrado para solución para perfusión: ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT\\_48972.html#2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48972/FT_48972.html#2)
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vincristina Pfizer 1 mg/1 mL solución para perfusión: ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FT\\_62378.html#2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62378/FT_62378.html#2)
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Natulan 50 mg cápsulas duras (procarbazona): ficha técnica. Madrid: AEMPS; 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42248/FT\\_42248.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42248/FT_42248.html)
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vinblastina Stada 10 mg polvo para solución inyectable: ficha técnica. Madrid: AEMPS; última revisión disponible 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37275/FT\\_37275.html#2](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37275/FT_37275.html#2)
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dacarbazina Medac 1000 mg polvo para solución para perfusión: ficha técnica. Madrid: AEMPS; última revisión disponible 2024 [consultado 28 nov 2025]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37275/FT\\_37275.html#](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37275/FT_37275.html#)

