



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation cHL Erwachsene (KN-204) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für KEYTRUDA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 26. März 2021 die folgende Indikation zugelassen:

„Klassisches Hodgkin Lymphom

KEYTRUDA ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL), bei denen eine autologe oder al-lo-gene Stammzelltransplantation (SZT) keine Behandlungsoption darstellt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studienlage

Die Indikation relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphom (rrcHL) wurde in einer randomisierten Phase-3-Studie, **KEYNOTE-204**, untersucht, die jedoch erst als Publikation der Interimsanalyse (IA) 2 vorliegt. Seit 2021 gab es keine weitere Vollpublikation dieser Studie, Daten zur präspezifizierten IA3 wurden von der Zulassungsinhaberin nicht eingereicht und auch nicht erwähnt. Zusätzlich werden in der Fachinformation die offenen und nicht-kontrollierten Studien **KEYNOTE-087** und **KEYNOTE-013** erwähnt, eine Phase 2- und eine Phase 1b-Studie. Diese wurden hier noch ergänzt, da in letzter Zeit dazu 5-Jahres- respektive 4-Jahres-Nachbeobachtungsdaten veröffentlicht wurden.

Studie 1 – Kuruvilla J. et al Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open label, phase 3 study, Lancet Oncol. 2021Apr;22(4):512-524

Design

Randomisierte, open-label Phase-3-Studie

Einschlusskriterien:

Patienten ≥ 18 Jahre mit refraktärem oder rezidivierendem Hodgkin Lymphom mit messbarer Erkrankung (mindestens eine messbare Läsion mit mind. zwei Dimensionen mit Spiral CT oder kombinierten PET_CT detektierbar) und ECOG-Status von 0 oder 1, die vorher bereits eine autologe HSCT hatten oder nicht für eine autologe HSCT in Frage kommen. Brentuximab Vedotin-naive Patienten oder solche, die auf BV vorgängig angesprochen haben, waren zugelassen.

Ausschlusskriterien:

Immunsuppressive Therapie in der Anamnese oder aktuell, vorherige allogene HSCT innerhalb der letzten 5 Jahre, andere maligne progressive Erkrankung oder progressive Erkrankung unter Therapie innerhalb der letzten 3 Jahre, bekannte aktive ZNS-Metastasen oder carcinomatöse Meningitis, aktive Autoimmunerkrankungen, die einer systemischen Behandlung bedürfen.

Intervention:

- Pembrolizumab 200mg i.v. q3w (n=151)
oder
- Brentuximab Vedotin 1,8mg/kg i.v. q3w (n=153)

Die Patientencharakteristika der zwei Gruppen waren untereinander vergleichbar.

112 von 304 Patienten hatten vorgängig eine autologe SZT und 192 Patienten waren nicht geeignet für eine autologe SZT. 55 Patienten (18%) hatten vorher erst eine andere Therapielinie erhalten, 249 (82%) hatten mindestens zwei vorangehende Therapien. Die mediane Nachbeobachtungszeit für 151 Patienten unter Pembrolizumab betrug 24,9 Monate (Bereich: 1,8 – 42,0 Monate).

Die meisten Patienten (232 (76%)) hatten vorgängig eine ABVD-basierte Behandlung (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) erhalten in der ersten Linie, gefolgt von 24 (85) mit vorgängiger BEA-COPP-Therapie (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin). Nach Behandlung im Rahmen der Studie erhielten 64 Patienten eine autologe SZT, 27 Patienten eine allogene SZT. 20 der Patienten mit einer allogenen SZT hatten zuvor eine autologe Transplantation (entweder vor oder nach der Behandlung im Rahmen der Studie).

Primärer Endpunkt

Der duale Endpunkt bestand aus dem PFS, inkl. klinische und bildgebende Verfahren, und dem OS.

Der co-primäre Endpunkt OS wurde zum Zeitpunkt der Analyse nicht formell bewertet.

Das mittlere PFS betrug 13.2 Monate (95% CI ; 10.9-19.4) unter Pembrolizumab und 8.3 Monate (95% CI, 5.7-8.8) unter Brentuximab vedotin (HR 0.65 [95% CI, 0.48-0.88]; p=0.0027).

Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Daten erfasst:

- PFS ohne klinische und bildgebende Verfahren aus der zweiten Interims-Analyse
- PFS, festgelegt durch Studienarzt inkl. klinische und bildgebende Verfahren nach autologer oder allogener SZT
- PFS, festgelegt durch Studienarzt exkl. klinische und bildgebende Verfahren nach autologer oder allogener SZT
- OR, festgelegt durch unabhängigen zentralen Reviewer
- CR, festgelegt durch unabhängigen zentralen Reviewer
- OR, festgelegt durch Studienarzt
- DR (mediane Ansprechdauer)

	Pembrolizumab [95% CI]	Brentuximab vedotin [95% CI]	HR [95% CI]
a)	12.6 Mte [8.7-19.2]	8.2 Mte [5.6-8.6]	0.62 [0.46-0.85]
b)	19.2 Mte [13.8-28.1]	8.2 Mte [5.7-8.6]	0.49 [0.36-0.67]
c)	16.6 Mte [13.1-22.6]	8.2 Mte [5.6-8.4]	0.47 [0.35-0.64]
d)	99 von 151 Pat [57.4-73.1]	83 von 153 Pat [46.0-63.3]	
e)	37 Pat (25%)	37 Pat (24%)	
f)	103 von 151 Pat [60.1-75.5] (40 CR, 63 PR)	92 von 153 [51.9-67.9] (36 CR, 56 PR)	
g)	20.7 Mte [12.4-not reached]	13.8 Mte [5.8-not reached]	

Sicherheits-relevante Aspekte

In 74% der Patienten und Patientinnen unter Pembrolizumab und in 77% unter Brentuximab Vedotin traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die häufigsten UE unter KEYTRUDA (aufgetreten bei mindestens 5%) sind Hypothyreose, Pyrexie, Pruritus, Diarrhoe, Fatigue, Pneumonitis, Hyperthyreose, Ausschlag.

Die häufigsten Grad 3-5 behandlungsbedingten UE unter KEYTRUDA waren Pneumonitis (4%), Neutropenie (2%), reduzierte Neutrophilenzahl (1%) und periphere Neuropathie (1%). Es gab insgesamt 5 Todesfälle in der Studie: drei in der Pembrolizumab-Gruppe (Pneumonie, hypovolämischer Schock, unbekannte Ursache) und zwei in der BV-Gruppe (Atemstillstand, unbekannte Ursache). Einzig der Todesfall unter Pneumonie in der Pembrolizumab-Gruppe wurde von den Studienärzten als behandlungsbedingt angesehen.

Studie 2 - Armand P. et al. Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2023 Sep 7;142(10):878-886.

Design

Multizentrische, nicht-kontrollierte open-label Phase 2-Studie

Einschlusskriterien:

Patienten ≥ 18 Jahre mit refraktärem oder rezidivierendem klassischem Hodgkin Lymphom (letzteres mit mindestens 3 Vorbehandlungen); messbare Erkrankung; ECOG-Status von 0 oder 1; ausreichende Organfunktion (hämatologische, renale, hepatische, Gerinnung), bestimmt durch Labortests innerhalb von 7 Tagen nach der ersten Pembrolizumab-Dosis.

Ausschlusskriterien:

Aktive, nicht-infektiöse Pneumonitis; allogene Transplantation innerhalb der letzten 5 Jahre (oder >5 Jahre aber mit GvHD), aktive Autoimmunerkrankung mit Notwendigkeit einer Immunsuppression in den letzten 2 Jahren; bekannte klinisch aktive ZNS-Beteiligung; bekannte HIV- oder aktive Hepatitis B- oder C-Infektion; Behandlung mit einem monoklonalen Antikörper innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Studiendosis; Chemotherapie, gezielte Therapie mit small molecules oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Studiendosis.

Intervention

200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen (n=210) mit medianer Nachbeobachtungszeit von 62,9 Monaten (Bereich: 1,0; 68,7)

Primärer Endpunkt

ORR (Objektive Ansprechrate): 71% (95% KI: 64,8; 77,4) der 210 Patienten erreichten eine ORR, von denen 28% (95% KI: 21,7; 34,2) eine komplette Remission und 44% (95% KI: 37,0; 50,8) eine partielle Remission hatten.

Sekundäre Endpunkte

Die mediane Ansprechdauer betrug 16,6 Monate (95% KI: 11,8; 27,1; Bereich: 0,0+;62,1). Die mediane Dauer bis zum Ansprechen lag bei 2,8 Monaten (Bereich: 2,1; 16,5). Die PFS-Rate bei 12 Monaten betrug 54%, bei 24 Monaten 35% und bei 60 Monaten 14%. Die OS-Rate bei 12 Monaten betrug 96%, bei 24 Monaten 91% und bei 60 Monaten 71%.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Bei 205 Patienten (97,6 %) traten UE auf und bei 153 Patienten (72,9 %) traten behandlungsbedingte UE auf. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten UE, die bei > 10 % der Patienten auftraten, waren Hypothyreose (14,3 %), Fieber (11,4 %), Müdigkeit (11,0 %) und Hautausschlag (11,0 %). Behandlungsbedingte UE vom Grad 3-4 traten bei 27 Patienten (12,9 %) auf und die am häufigsten berichteten UE (die bei ≥ 2 Patienten auftraten) waren Neutropenie (2,4 %), Perikarditis (1,0 %) und Durchfall (1,0 %). 14 (6,7 %) brachen die Studie wegen behandlungsbedingter Nebenwirkungen ab. Es wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle gemeldet.

Studie 3 - Armand P. et al. KEYNOTE-013 4-year follow-up of pembrolizumab in classical Hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure. Blood Adv. 2020 Jun 23;4(12):2617-2622.

Design

Multizentrische, nicht-kontrollierte open-label Phase 1b-Studie

Einschlusskriterien:

Patienten ≥ 18 Jahre mit bestätigter Diagnose eines klassischen HL; rezidivierende oder refraktäre Erkrankung; Rückfall nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) oder ASZT ungeeignet/ablehnend; vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin; ECOG-Status von 0 oder 1; ausreichende Organfunktion (hämatologische, renale, hepatische, Gerinnung)

Ausschlusskriterien:

Aktive oder dokumentierte Autoimmunerkrankung, systemische immunsuppressive Therapie innerhalb von 7 Tagen oder allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 5 Jahren vor Studienbeginn; klinisch aktive ZNS-Beteiligung; Hinweise auf eine interstitielle Lungenerkrankung; Zweitmalignität; HIV-Infektion; vorherige Behandlung mit Checkpoint- oder T-Zell-Kostimulationsblockade.

Intervention

10 mg/kg alle 2 Wochen (n=31) mit medianer Nachbeobachtungszeit von 52,8 Monaten

Primärer Endpunkt

Complete Response(CR) Rate: 6 Patienten (19%; 95% KI: 7,5; 37,5) erreichten eine komplette Remission.

Sekundäre Endpunkte

18 Patienten (58%; 95% KI: 39,1; 75,5) erreichten eine ORR und 12 (39%; 95% KI: 21,8; 57,8) erreichten eine partielle Remission. Die mediane Ansprechdauer wurde nicht erreicht (95% KI: 3,7; nicht erreicht; Bereich: 0,0+; 45,6+). Die mediane Dauer bis zum Ansprechen lag bei 2,8 Monaten (Bereich: 2,4; 8,6) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,8 Monaten (Bereich: 7,0; 57,6).

Das mediane PFS betrug 11,4 Monate (95% KI: 4,9; 27,8). Die PFS-Rate bei 12 Monaten betrug 48%, bei 24 Monaten 30% und bei 36 Monaten 15%. Das mediane OS wurde nicht erreicht. Die OS-Rate betrug 87% bei 12 Monaten, 87% bei 24 Monaten und 81% bei 36 Monaten.

Sicherheitsrelevante Aspekte

Bei 22 Patienten (71 %) traten behandlungsbedingte UE auf, bei 6 (19 %) traten behandlungsbedingte UE vom Grad 3 auf, und es gab keine behandlungsbedingten UE vom Grad 4 oder 5. Die häufigsten behandlungsbedingten UE waren Durchfall (7 Patienten; 23 %), Hypothyreose, Übelkeit und Pneumonitis (jeweils 4 Patienten; 13 %). Drei Patienten (10 %) brachen die Studie wegen behandlungsbedingter Nebenwirkungen ab. Insgesamt traten bei 14 Patienten (45 %) immunvermittelte Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen auf, am häufigsten Hypothyreose (5 Patienten; 16 %) und Pneumonitis (4 Patienten; 13 %). Bei drei Patienten (10 %) kam es zu immunvermittelten Nebenwirkungen 3. Grades (Kolitis bei 2 Patienten; nephrotisches Syndrom bei 1 Patienten).

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation:

Pembrolizumab ist am häufigsten mit immunvermittelten unerwünschten Wirkungen assoziiert. Die meisten dieser unerwünschten Wirkungen, einschliesslich schwerer Reaktionen, klangen nach Einleitung einer adäquaten medizinischen Behandlung oder nach Absetzen von Pembrolizumab ab.

Die Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie wurde bei 7631 Patienten mit verschiedenen Tumortypen und in vier Dosierungen (2 mg/kg alle 3 Wochen, 200 mg alle 3 Wochen, oder 10 mg/kg alle 2 oder 3 Wochen) in klinischen Studien evaluiert. In dieser Patientenpopulation betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 8,5 Monate (Bereich: 1 Tag bis 39 Monate) und die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit Pembrolizumab waren: Müdigkeit/Erschöpfung (31%), Diarrhö (22%) und Übelkeit (20%). Die Mehrheit der gemeldeten unerwünschten Wirkungen für die Monotherapie waren vom Schweregrad 1 oder 2. Die schwersten unerwünschten Wirkungen waren immunvermittelte unerwünschte Wirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen

Medizinische Leitlinien

Onkopedia (Stand Dezember 2023):

Onkopedia empfiehlt Pembrolizumab bei Patientinnen und Patienten im Rezidiv, die nicht für eine Hochdosischemotherapie geeignet sind. «Obwohl die Ergebnisse der Studie bisher nicht als Volltext publiziert wurden, erscheinen die Ergebnisse so überzeugend, dass Pembrolizumab für Pat. mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation als neuer Standard angesehen werden sollte (off-label use). Gleiches gilt für Pat., die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind»:

«Die PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind [Anm. BAG: in Deutschland] für die Rezidivtherapie des klassischen Hodgkin Lymphoms nach Therapie mit Brentuximab Vedotin zugelassen. Die zulassungsrelevanten Daten aus Phase II Studien zeigten ein gutes Ansprechen mit Response Raten von 60-75%. Die Rate der kompletten Remissionen lag je nach Vortherapie bei 9-23% [30]. Insgesamt scheinen die behandelten Pat. recht lange von der Therapie zu profitieren, so dass bisher keine maximale Therapiedauer festgelegt wurde. Therapiezeiträume von bis zu drei Jahren sind beschrieben worden. Unter welchen Bedingungen eine anti-PD-1 Therapie sicher abgesetzt werden kann, wird derzeit geprüft. In einigen Fällen konnte bei einem Progress unter PD-1 Inhibitoren und fortgesetzter Therapie auch ein erneutes Ansprechen beobachtet werden.»

AWMF S3-Leitline (Version 3.2, Oktober 2022):

Patienten mit Rezidiv oder Progress nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden. (Empfehlungsgrad B)

Patienten mit Rezidiv nach einer Brentuximab Vedotin-Therapie, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollten mit einem anti-PD1-Antikörper* behandelt werden. (Empfehlungsgrad B)

Patienten mit Progress oder Rezidiv nach Reinduktions- (Salvage)therapie und Brentuximab Vedotin sollten mit einem anti-PD1-Antikörper behandelt werden (Empfehlungsgrad B).

ESMO:

Zum aktuellen Zeitpunkt liegt keine ESMO-Leitlinie vor, die Pembrolizumab in der entsprechenden Indikation aufführt (Stand Guideline der ESMO: 23. Mai 2018).

NCCN:

NCCN hat am 18. März 2024 folgende Empfehlung für Erwachsene publiziert: Pembrolizumab ist sowohl für Erwachsene 18-60 Jahre mit cHL ab der Zweitlinientherapie als auch für Erwachsene über 60 Jahre mit schlechtem Performance Status oder substantiellen Komorbiditäten empfohlen.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

KEYTRUDA konnte in der Interimsanalyse der KN204 Studie beim Hodgkin Lymphom bei Erwachsenen eine bessere Wirksamkeit (längeres PFS) gegenüber Brentuximab Vedotin zeigen. Die Befristung für KEYTRUDA in der Indikation cHL Erwachsene Monotherapie war aufgrund ausstehender Langzeitdaten der pivotalen Studie (OS-Daten). Daten zum OS liegen immer noch keine vor (nach der oben erwähnten Interimsanalyse 2 der KN-204, in welcher das OS noch nicht ausgewertet werden konnte, wurde keine Volltextpublikation mehr veröffentlicht). Pembrolizumab wird von verschiedenen Guidelines für die Therapie des cHL Rezidivs empfohlen.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Bisher sind beim BAG keine weiteren Interimsanalysen der KN204-Studie eingereicht worden, obwohl Swissmedic bis zum Juni 2022 die IA3 Daten eingefordert hat. Trotz fehlender Publikation dieser Daten hat sich KEYTRUDA in den neueren Guidelines (Onkopedia, AWMF, NCCN) als Therapiestandard beim rr cHL ab der zweiten Linie etabliert.

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als befristet erfüllt. Die Daten zum OS der pivotalen Studie müssen für eine unbefristete Änderung der Limitierung eingereicht werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Im Assessment Report vom 28. Januar 2021 fasst die EMA wie folgt zusammen:

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

Based on the available efficacy data, clinical benefit with pembrolizumab vs. BV is considered established for adult patients with r/r cHL who have failed 2nd line salvage chemotherapy +/- ASCT.

Efficacy data in the paediatric setting are limited, however, when the rarity of cHL in the paediatric age and the consistent disease biology across age classes are taken into account, the available data can be

considered adequate to confirm the activity of pembrolizumab in paediatric patients and support the proposed extrapolation strategy of results observed in the adult setting.

Therefore, the indication was eventually revised to "KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior

therapies when ASCT is not a treatment option".

The final study report for study P204 is already included as a Post-authorisation efficacy study (PAES) in

the Annex II; the deadline for the submission of the CSR has been extended to Q4 of 2025 in order for the MAH to generate OS data as requested by the CHMP.

2.5.2. Conclusions on clinical safety

The incidence of most AEs did not differ significantly between study arms, with the exception of hypothyroidism and urinary tract infection in the pembrolizumab arm and higher incidences of nausea and peripheral neuropathy in the BV group. The overall AE profile observed in the KEYNOTE-204 pembrolizumab group was generally consistent with the cHL Safety Dataset and the RSD. [...]

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

[...]

The approximate 5-month gain in median PFS observed with pembrolizumab in pivotal study KN-204, which is equivalent to almost 35% reduction in the risk for progression or death, can be considered of clinical relevance. PFS K-M plots did not show, however, any clear plateau, confirming that long-term disease control is rarely achieved in advanced stages of relapse.

Resistance to treatment is an important issue in advanced settings of r/r cHL, and ORR data showed a favourable trend with pembrolizumab, although CR rates and the % of patients who were able to receive subsequent transplant were not improved compared to BV. Preliminary survival data from pivotal trial KN-204 and PFS2 data, although immature, were supportive of the efficacy of pembrolizumab in this advanced setting. Further data will be provided with the submission of the final CSR as a PAES (already included in the Annex II).

[...]

The available efficacy data from paediatric study KN-051 are limited, as expected due to the rarity of cHL in children. On the other hand, the high unmet medical need in paediatric patients for whom chemotherapy is no longer an option is recognised and, despite the limited available data, the proposed extrapolation of treatment effect from adults to paediatric patients with cHL in advanced settings of relapse can be considered acceptable on the basis of similar prognostic and clinical characteristics of the disease, pharmacological drug effect and exposure-response relationship across all age classes.

3.7.2. Balance of benefits and risks

The available efficacy data from study KN-204 support the superiority of pembrolizumab vs. BV in subjects who have failed salvage chemotherapy +/- ASCT, with an acceptable safety profile.

Clinical data in paediatric patients are limited, yet the anti-tumour activity of pembrolizumab is confirmed and the overall safety profile did not differ significantly compared to what observed in adults. An extrapolation of treatment effect from adults to paediatric patients with cHL in advanced settings of relapse is considered acceptable.

3.7.3. Additional considerations on the benefit-risk balance

The limited available data in 2nd line transplant-ineligible patients were not adequate to establish a positive B/R in this subgroup. Overall, the available data convincingly demonstrated the superiority of pembrolizumab vs. BV in subjects who have failed salvage chemotherapy and/or ASCT (i.e. subjects with ≥ 2 prior therapies).

3.8. Conclusions

The overall B/R of Keytruda as monotherapy for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT is not a treatment option is positive.

FDA

“On October 14, 2020, the Food and Drug Administration extended the approval of pembrolizumab (KEYTRUDA®, Merck Sharp & Dohme Corp.) for the following indications:

- adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) and
- pediatric patients with refractory cHL, or cHL that has relapsed after 2 or more lines of therapy.

Approval was based on KEYNOTE-204 (NCT02684292), a phase 3, randomized, open-label trial in 304 adult patients with relapsed or refractory cHL after at least one multiagent regimen. Patients were randomized (1:1) to receive either pembrolizumab 200 mg every 3 weeks or brentuximab vedotin (BV) 1.8 mg/kg every 3 weeks for up to 2 years.

Efficacy was based on progression-free survival (PFS) per blinded independent central review assessment. PFS was statistically significantly longer in the pembrolizumab arm. The median PFS was 13.2 months (95% CI: 10.9, 19.4) in the pembrolizumab arm and 8.3 months (95% CI: 5.7, 8.8) in the BV arm, with a hazard ratio of 0.65 (95% CI: 0.48, 0.88; $p=0.0027$).

Serious adverse reactions occurred in 30% of the patients who received pembrolizumab. Serious adverse reactions in $\geq 1\%$ of patients included pneumonitis, pneumonia, pyrexia, myocarditis, acute kidney injury, febrile neutropenia, and sepsis.

Adverse reactions in $\geq 20\%$ of pembrolizumab recipients included upper respiratory tract infection, musculoskeletal pain, diarrhea, cough, pyrexia, fatigue, and rash. Thirty-eight percent of patients had adverse reactions requiring systemic corticosteroids, including pneumonitis in 11%.

The recommended pembrolizumab dose for patients with lymphoma is 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks intravenously for adults, or 2 mg/kg (up to 200 mg) every 3 weeks intravenously for pediatric patients, for up to 2 years.

[...]

The FDA collaborated with the Australian Therapeutics Goods Administration (TGA) and Health Canada (HC) as part of Project Orbis. The review of the application is ongoing for the TGA and HC. This review used the Assessment Aid, a voluntary submission from the applicant to facilitate the FDA's assessment.

This application was granted orphan drug designation, breakthrough therapy designation, and priority review. A description of FDA expedited programs is in the Guidance for Industry: Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics.”

Auftrag: Erteilt am 31.03.2021 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).

Letzte Aktualisierung 01.07.2021

Indikation:

Erwachsene Patientinnen und Patienten sowie Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt

Ergebnis der Dossierbewertung:

Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Erwachsene, für die Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Zusatznutzen nicht belegt.

G-BA

Beschluss vom: 16. September 2021/7. Dezember 2021

a) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe

a1) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin:

Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**

a2) Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt und für welche Brentuximab Vedotin nicht die geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber allen weiteren Behandlungsoptionen im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

HAS

Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 06 oct. 2021

Motif de l'examen	Extension d'indication Réévaluation à la demande de la CT avec dépôt par le laboratoire des données demandées dans l'avis antérieur : données de suivi de l'étude KEYNOTE-087.
Indication concernée	KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie par rapport au brentuximab vedotin en monothérapie en termes de survie sans progression avec un gain absolu estimé de 4,9 mois et un HR=0,65 [IC95% : 0,48-0,88], considéré comme cliniquement pertinent dans une étude de phase III randomisée en ouvert ayant inclus des patients en 3 ^{ème} ligne et plus ; et malgré : - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures) ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; - l'absence de données comparatives chez l'enfant de 3 ans et plus, mais pour lesquels la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans cette maladie ; la Commission de la Transparence considère que KEYTRUDA (pembrolizumab) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au brentuximab vedotin chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la greffe autologue n'est pas une option de traitement.
ISP	KEYTRUDA (pembrolizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	KEYTRUDA (pembrolizumab) est un traitement de 3 ^{ème} ligne ou plus chez les enfants de 3 ans et plus et les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire : après échec d'une greffe de cellules souches autologue (ASCT) ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque celle-ci n'est pas une option de traitement.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 245 patients par an.

NICE

Technology appraisal guidance published 23 February 2022

[...]

- “People with classical Hodgkin lymphoma would welcome an effective treatment option that is more tolerable” [...]
- “Pembrolizumab improves progression-free survival compared with brentuximab vedotin” [...]
- “KEYNOTE-204 overall survival data are not currently available and time to second progression data are immature” [...]
- “Pembrolizumab may increase the number of people who might be able to have a stem cell transplant compared with brentuximab vedotin, but data are limited” [...]
- “It is likely that pembrolizumab is associated with an overall survival benefit for people who have not had a previous stem cell transplant” [...]
- “The size of overall survival benefit for people without previous stem cell transplant is highly uncertain” [...]
- “Pembrolizumab is less costly and more effective than brentuximab vedotin in people who have had a previous stem cell transplant” [...]
- “Pembrolizumab is recommended for treating classical Hodgkin lymphoma in people with previous stem cell transplant” [...]
- “Pembrolizumab is recommended for treating classical Hodgkin lymphoma in people who have not had a previous stem cell transplant” [...]

SMC

SMC2380, 08 October 2021

[...] “SMC restriction: treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule.” [...]

Summary of clinical effectiveness issues

[...] "In KEYNOTE-204 pembrolizumab demonstrated a statistically significant improvement in PFS when

compared with current standard of care brentuximab vedotin. The 4.9 month gain in PFS in the ITT population can be considered clinically meaningful. Sensitivity analysis, secondary outcomes (ORR and DOR), and data in paediatric patients were considered supportive. Although second-line patients were included in KEYNOTE-204, numbers were limited and consequently the EMA did not approve pembrolizumab for use in this subgroup. 3

There are some limitations to the evidence presented. Overall survival data are currently not available. DOR data are immature; 40% of patients were informative according to the EMA. HRQoL outcomes should be interpreted with caution as KEYNOTE-204 was open-label and HRQoL outcomes were not adjusted for multiplicity." [...]

"In KEYNOTE-204 pembrolizumab was continued for up to 35 treatment cycles (approximately 2 years) however the SPC indicates that treatment can continue until disease progression or unacceptable toxicity. Data for treatment with pembrolizumab beyond 2 years for this indication are limited." [...]

Expertengutachten

Es liegt kein aktuelles Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Gemäss ZulassungsinhaberIn ist der medizinische Bedarf wie folgt:

«Patienten werden im klassischen Hodgkin Lymphom in der ersten Behandlungslinie in der Regel mit Chemotherapie („front-line chemotherapy“) behandelt. Etwa 25% der Patienten haben im weiteren Verlauf einen Relaps oder sind refraktär. Diese Patienten werden nach heutigen Behandlungsempfehlungen, sofern sie auf Grund ihres Alters, Allgemeinzustandes und anderen Faktoren dafür in Frage kommen, nach einer Hochdosis Chemotherapie mit einer Stammzelltransplantation (meist autolog) behandelt. Patienten, die für eine Stammzelltransplantation (SZT) primär nicht in Frage kommen, oder bei denen diese keine Wirksamkeit zeigte und die deswegen in der Regel nicht für eine weitere Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen, werden in der Schweiz mit Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) behandelt. In verschiedenen Behandlungsrichtlinien werden teils bei primär nicht für SZT in Frage kommenden Patienten „salvage“ Chemotherapien empfohlen. Allerdings ist keines dieser aus verschiedenen Chemotherapeutika bestehenden Regime in der Schweiz zugelassen. Gespräche mit lokalen und europäischen Behandlern bestätigen dieses Vorgehen.»

Beurteilung des BAG:

Durch die Weiterentwicklung der Therapieprotokolle ist die Rezidivhäufigkeit beim HL stetig gesunken. Die Prognose nach Versagen einer Salvage-Chemotherapie, einschliesslich Brentuximab Vedotin, und/oder SZT ist schlecht. Insgesamt ist ein ungedeckter medizinischer Bedarf für rrcHL-Patienten zu erkennen, die eine SZT versäumt haben oder dafür nicht geeignet sind.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit war aufgrund der Befristung des Kriteriums der Wirtschaftlichkeit befristet. Für Patientinnen und Patienten mit rr cHL gibt es wenig empfohlene und zugelassene Therapieoptionen. Im Vergleich zu ADCETRIS, das für diese Indikation eingesetzt wird, sehen ausländische Institute für KEYTRUDA einen Zusatznutzen, basierend auf den Resultaten der KEYNOTE-204 Studie.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

- zu SL-Preisen von:

	FAP	PP
Inf. Konz 100mg/4ml, Durchstf 2 Stk	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

„Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei erwachsenen Patienten KN204

Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin Lymphom (cHL), falls eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation (SZT) keine Behandlungsoption darstellt

*- entweder bei Patienten mit zumindest zwei vorherigen Behandlungen
- oder bei Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht einsetzbar ist oder nachweislich nicht vertragen wird.*

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.10.“

- mit Auflagen

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. April 2028.