



(20416) KEYTRUDA, MSD Merck Sharp & Dohme AG

Befristete Änderung der Limitierung von KEYTRUDA in der Nebenindikation cHL pädiatrische Patienten (KN-051) 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 pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studienlage

Es liegt eine Multiindikationsstudie vor, in der u.a. auch pädiatrische Patientinnen und Patienten mit cHL untersucht wurden: In Keynote-051 wurde Pembrolizumab 2 mg/kg alle 3 Wochen an 161 pädiatrische Patienten (62 Kinder im Alter von 6 Monaten bis unter 12 Jahren und 99 Jugendliche im Alter von 12 Jahren bis 17 Jahren) mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen verabreicht. Alle Patienten erhielten im Median 4 Dosen von Pembrolizumab (Bereich 1-35 Dosen), wobei 138 Patienten (85,7%) 2 oder mehr Dosen von Pembrolizumab erhielten. Teilnehmer mit 28 Tumortypen gemäss Primärdiagnose wurden aufgenommen. Die histologisch häufigsten Tumortypen waren Hodgkin-Lymphom (13,7%), Glioblastoma multiforme (9,3%), Neuroblastom (6,2%), Osteosarkom (6,2%) und Melanom (5,6%).

Studie 1 – Geoerger B. et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2020 Jan;21(1):121-133

Design

Multizentrische, einarmige nicht randomisierte open-label Phase 1-2-Studie

Einschlusskriterien:

Kinder im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren mit histologisch oder zytologisch bestätigtem fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven, fortgeschrittenem refraktärem oder rezidivierendem soliden Tumor oder Lymphom mit messbarer Erkrankung entsprechend RECIST Version 1.1.

Nach Protokolländerungen im Dezember 2016 wurden Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem Hodgkin Lymphom und Patienten mit MSI-H-Tumoren unabhängig vom PD-L1-Status in die Studie mit-einbezogen.

Für Patienten unter 16 Jahren war ein Performance-Score des Lansky Play von 50 und mehr nötig, für Patienten über 16 Jahren ein solcher der Karnofsky Performance Skala. Die hämatologische Funktion sowie die Nieren- und Leberfunktion musste adäquat sein.

Ausschlusskriterien:

Patienten mit aktiven Hirnmetastasen, vorgängiger Therapie mit anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-CTLA-4-Arzneimittel; carzinomatöse Meningitis oder Steroidtherapie; aktive Autoimmunerkrankung, die eine Steroidtherapie innerhalb der letzten 2 Jahre erforderte, eine aktive Infektion, die eine systemische Therapie erforderte, eine vorherige Transplantation eines soliden Organs zu irgendeinem Zeitpunkt oder eine vorherige allogene Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 5 Jahre (Patienten, die vor mehr als 5 Jahren eine allogene hämatopoetische Transplantation hatten, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie keine Symptome einer Graft-versus-Host-Krankheit aufwiesen)

Intervention:

Pembrolizumab 2mg/kg KG q3w

In Phase 1 war eine Deeskalation möglich auf 1mg/kg KG

Insgesamt wurden 161 Patienten in die Studie aufgenommen. 22 dieser Patienten litten unter einem Hodgkin Lymphom.

Primärer Endpunkt:

Phase 1: Bestimmung von dosislimitierenden Toxizitäten, Sicherheit, Verträglichkeit

Phase 2: Sicherheit, Verträglichkeit, antitumorale Aktivität von Pembrolizumab gemessen als Anteil der Patienten mit objektivem Ansprechen (ORR: CR oder PR) gemäss RECIST Version 1.1. bzw. INRC für Patienten mit MIBG-positiver Erkrankung, beurteilt durch den Studienarzt

Phase 1: es wurden keine dosislimitierende Toxizitäten festgestellt unter einer Therapie mit 2mg/kg KG Pembrolizumab.

Phase 2:

Insgesamt betrug die mediane Dauer der Behandlung 11 Monate und die mediane Dauer der Nachbeobachtung 24 Monate.

Bei den 22 Patienten mit Hodgkin-Lymphom (11 bis 17 Jahre alt), für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung standen, betrug die ORR (primärer Endpunkt), basierend auf RECIST 1.1 (beurteilt durch das Prüfzentrum) in 15 Patienten, 66,7% (davon 1 Patient mit komplettem und 9 Patienten mit partiellem Ansprechen), für die anderen 7 Patienten beurteilt durch BICR basierend auf den IWG 2007 Kriterien, 57,1% (alle 4 Patienten hatten ein partielles Ansprechen) (Quelle: Fachinformation).

Sekundäre Endpunkte

Pharmakokinetische Daten (Cmax, Tmax, AUC und Cmin), DR (Ansprechdauer), u.a.

PFS, OS

Die pharmakokinetischen Daten waren konsistent mit denjenigen, die für Erwachsene ermittelt wurden mit der Dosis von 2mg/kg KG.

Zum Zeitpunkt der Analyse wurden insgesamt 14 PFS-Ereignisse (64%) beobachtet und das mediane PFS betrug 8.3 Monate (basierend auf einer Kaplan-Meier Schätzung). Es wurde insgesamt ein OS-Ereignis (5%) beobachtet und das mediane OS wurde nicht erreicht. Insgesamt betrug die mediane Dauer der Behandlung 11 Monate und die mediane Dauer der Nachbeobachtung 24 Monate. (Quelle: Fachinformation).

In der Publikation von Geoerger et al., die an einem früheren Datenstichtag als die Fachinformation auswertete, lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 17.3 Monaten (95% CI 6-5-17-5). Neun Patienten mit Hodgkin-Lymphom hatten zum Zeitpunkt des Daten-Cutoffs progressions-freie Überlebensereignisse (Krankheitsprogression, Tod oder Beginn einer neuen Krebstherapie); die mediane progressionsfreie Überlebensdauer betrug 12.2 Monate (95% CI 2.1-19.4). In Post-hoc-Analysen betrug das progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten 72.7% (95% CI 42.5-88.8) und nach 12 Monaten 51.9% (95% CI 21.2-75.8).

Sicherheitsrelevante Aspekte

Es litten 149 von 154 (97%) der Patienten in KN-051 unter UAW, welche jedoch meist mild bis moderat waren. UAW der Grade 3-5 erlitten 69 (45%) der Patienten, am häufigsten war Anämie (n=14 (9%)) und tiefe Lymphozytenzahl (n=9 (6%)). 18 von 154 Patienten (12%) unterbrachen die Behandlung aufgrund UAW, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALAT-Werte. 7 (5%) der Patienten brauchen die Behandlung aufgrund UAW ab, 4 (3%) wurden als behandlungsbedingt erachtet. 6 (4%) der Patienten hatten eine oder mehrere UAW, die im Tod endeten (e ein Patient mit Magenadenokarzinom, erhöhtem Blutkreatinin, malignem Ependymom, Lungenödem, Sepsis und einer Pneumonitis mit Pleuraerguss).

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation:

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten war im Allgemeinen ähnlich wie bei Erwachsenen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (berichtet bei mindestens 20% der pädiatrischen Patienten) waren Fieber (33%), Erbrechen (30%), Kopfschmerzen (26%), Abdominalschmerzen (22%), Anämie (21%), Husten (21%) und Obstipation (20%). Die Mehrheit der unerwünschten Wirkungen, die für die Monotherapie berichtet wurden, waren vom Schweregrad 1 oder 2. Insgesamt hatten 76 (47,2%) Patienten 1 oder mehr unerwünschte Wirkungen vom Schweregrad 3 bis 5, von denen 5 (3,1%) Patienten 1 oder mehr unerwünschte Wirkungen hatten, die zum Tod führten. Zu den unerwünschten Wirkungen, die bei einer $\geq 10\%$ höheren Rate bei pädiatrischen Patienten in Keynote-051 im Vergleich zu Erwachsenen auftraten, gehörten Fieber, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen und eine verminderte Anzahl von Lymphozyten/weissen Zellen. Die Häufigkeiten basieren auf allen berichteten unerwünschten Wirkungen ungeachtet der Einschätzung eines Kausalzusammenhangs seitens des Prüfarztes. Die Inzidenz der Immunogenität nach Pembrolizumab-Therapie bei Kindern ist vergleichbar mit der Inzidenz nach Pembrolizumab-Therapie bei Erwachsenen, und zwar 0% bzw. 1,8%.

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines:

NCCN hat am 14. Mai 2024 folgende Empfehlung für das Hodgkin Lymphom in der Pädiatrie publiziert: Pembrolizumab kann nebst anderen Wirkstoffen als «Subsequent Therapy Option» nach einer Re-induktionstherapie im relapsed/refractory HL eingesetzt werden. Dabei ist Pembrolizumab gemäss Fussnote zu berücksichtigen bei Patienten die stark vorbehandelt sind mit Platin- oder Anthrazyklin-basierten Chemotherapien oder bei einer reduzierten Herzfunktion.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen keine Vergleichsdaten vor, weder in der pivotalen Studie KN-051, noch sind dem BAG sonstige vergleichende Daten bekannt.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Es handelt sich beim pädiatrischen rr cHL um eine sehr selten vorkommende Indikation und dementsprechend eine allgemein sehr spärliche Evidenzlage was die Therapie anbelangt. Erste Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom in der Pädiatrie zeigen ermutigende Resultate. Ende 2025 werden aufdatierte Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit erwartet. Eine prospektive kontrollierte Studie liegt dem BAG weiterhin nicht vor.

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 folgendes zusammen:

2.4.4. Conclusions on the clinical efficacy

"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.

[...]

2.5.2. Conclusions on clinical safety

Despite the limited sample size, from KEYNOTE-051 study no unexpected safety signal was reported in cHL paediatric patients.

The MAH will plan to enrol a minimum of 20 patients within the r/r cHL cohort in KEYNOTE-051, for which the next data cut-off for the analysis is planned in March 2024; this study is part of the PIP agreed with the PDCO.

Finally, the MAH was recommended to share the final analysis report across haematological malignancies, including paediatric and adult participants.

[...]

3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

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

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.

[...]

3.8. 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."

Beurteilung ausländischer Institute

Die Zulassungsinhaberin hat keine Daten eingereicht.

Spezifische Beurteilungen für die pädiatrische Indikation liegen keine vor. Für die Beurteilung der Daten bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen zusammengefasst durch IQWiG und G-BA, HAS, NICE und SMC wird auf die Verfügung betreffend (20416) KEYTRUDA in der Nebenindikation cHL Erwachsene verwiesen.

Expertengutachten

Es liegt kein aktuelles Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Die Zulassungsinhaberin äussert sich zum medizinischen Bedarf wie folgt:

«Der pädiatrische Teil, der von Swissmedic vorgeschlagenen Indikation beinhaltet Patienten, für die keine zufriedenstellende Behandlungsoption zur Verfügung steht. Entsprechend handelt es sich hierbei um eine Population, für die es derzeit keine Behandlungsoption gibt und die daher von Pembrolizumab profitieren könnten.»

Beurteilung des BAG:

Da die Indikation rr cHL insbesondere in der pädiatrischen Population eine sehr begrenzte absolute Anzahl an Patienten beinhaltet, ist die Evidenzlage entsprechend gering. In den Guidelines werden einige Therapieoptionen für die Behandlung des rr cHL bei Kindern und Jugendlichen erwähnt, jedoch fehlen vergleichende Studien. Von den Therapien gemäss den Guidelines ist in der Schweiz einzig KEYTRUDA zugelassen in der pädiatrischen Population. Der medizinische Bedarf ist also gegeben.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Indikation rr cHL ist eine sehr seltene in der pädiatrischen Population. Trotz der limitierten Datenlage ist KEYTRUDA in den aktuellsten Guidelines als Therapieoption empfohlen und der medizinische Bedarf ist insbesondere in Abwesenheit von anderen spezifisch zugelassenen Therapien gegeben.

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 100 mg/4ml, Durchstf 2 Stk	Fr. 3'933.27	Fr. 4'294.10

- mit folgender indikationsspezifischer Limitierung:

„Klassisches Hodgkin-Lymphom (Monotherapie) bei pädiatrischen Patienten KN051

Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, für die keine zufriedenstellenden Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 50 kg wird eine Packung KEYTRUDA 2 Durchstechflaschen pro 2 Behandlungszyklen vergütet.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20416.11.“

- mit Auflagen

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