

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

22. September 2017

### **Gemeinsame Stellungnahme von DGHO und GHSQ zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V**

#### **Pembrolizumab (Hodgkin Lymphom)**

**veröffentlicht am 1. September 2017**

**Vorgangsnummer 2017-06-01-D-288**

**IQWiG Bericht Nr. 532**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
      4. 3. 2. 2. Remissionsrate
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
      4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
  5. Ausmaß des Zusatznutzens
  6. Literatur

#### **1. Zusammenfassung**

Pembrolizumab (Keytruda®) ist die zweite zugelassene Substanz aus der Gruppe der Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Therapie von Patienten mit refraktärem/rezidiertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unter-

schiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
keine	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Gruppe der Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom nach Hochdosistherapie und Therapie mit Brentuximab Vedotin ist klein und umfasst vermutlich weniger als 100 Patienten pro Jahr in Deutschland. Das mittlere Alter liegt zwischen 35 und 40 Jahren. In dieser Indikation gibt es keine Standardtherapie.
- Die jetzt festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes entsprechend den aktuellen Empfehlungen und der Praxis.
- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer einarmigen Phase-II-Studie vor.
- Pembrolizumab führt zu Remissionsraten von 65–75% mit einer progressionsfreien Überlebenszeit von über einem Jahr und einer 1-Jahres-Überlebensrate >95%. Pembrolizumab verbessert die klinische Symptomatik und die allgemeine Lebensqualität.
- Die Nebenwirkungsrate ist niedrig.

Im indirekten Vergleich ist Pembrolizumab bei dieser sehr heterogenen Patientenpopulation wirksamer und besser verträglich als andere Therapieoptionen aus dem Bereich der Zytostatika oder der allogenen Stammzelltransplantation. Daten zum direkten Vergleich mit Nivolumab liegen nicht vor.

## 2. Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1, 2]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.

Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [2]. Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wurde 2012 eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten erstellt [2].

## 3. Stand des Wissens

Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem

Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Im ersten Rezidiv wird in kurativer Intention eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angestrebt. Es gibt keine validierte Methode zur Selektion von Patienten für diese aggressive Intervention. Sie wird jedoch in der Regel nur bei Patienten <65 Jahren angewendet, das mediane Alter in den publizierten Studien liegt <40 Jahre. Wird die Eignung zur Hochdosis-Chemotherapie durch den behandelnden Arzt festgestellt, gilt diese Intervention aufgrund ihres kurativen Potentials als Standardtherapie [1, 2].

Nur etwa die Hälfte aller Hochdosischemotherapie-fähigen Patienten kommt jedoch in eine dauerhafte Remission. Das heißt, dass jeder zweite Patient trotz der Intervention erneut rezidiert. Die Prognose dieser Patienten war bis vor kurzem trotz ihres noch immer jungen Alters außerordentlich schlecht mit einer mittleren Überlebenszeit von 1,3 Jahren [3].

In dieser Situation ist Brentuximab Vedotin zugelassen und wird seitdem als Standardtherapie eingesetzt. Nach Versagen von Brentuximab Vedotin gibt es keine Standardtherapie. Die Auswahl der Therapie soll den Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Im November 2016 wurde der monoklonale Anti-PD-1 Antikörper Nivolumab von der EMA zur Therapie von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom zugelassen [4, 5]. Pembrolizumab ist das zweite Arzneimittel aus dieser neuen Substanzklasse. Pembrolizumab blockiert die PD-1/PD-L vermittelte Inhibition aktivierter T-Zellen und verstärkt die autologe Immunreaktion. Pembrolizumab ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms sowie des fortgeschrittenen NSCLC in der Erst- und Zweitlinientherapie. Klinische Studien zeigen Wirksamkeit bei vielen anderen Tumorentitäten. Mögliche Prädiktoren für ein Ansprechen auf die Therapie mit Anti-PD-1-Antikörpern sind die Expression von PD-L1 und die Anzahl genetischer Aberrationen mit Bildung von immunogenen Neoantigenen [6].

Bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sprechen experimentelle Daten für eine wichtige Rolle des PD-1/PD-L Mechanismus in der ineffektiven, autologen Immunantwort. PD-1 ist auf tumorinfiltrierenden peripheren T Zellen von Patienten mit Hodgkin Lymphom nachweisbar, PD-Liganden werden von Reed-Sternberg-Zellen exprimiert werden, und Epstein-Barr-Infektionen induzieren die Expression von PD-L1 [7]. Es muss jedoch drauf hingewiesen werden, dass der Wirkmechanismus beim klassischen Hodgkin Lymphom nicht geklärt ist und auch eine Interaktion mit dem Tumor Microenvironment, von dem die Hodgkin-Zelle abhängig ist, gut denkbar ist. Dafür spricht aus klinischer Sicht das schnelle klinische Ansprechen auf Anti-PD-1 Antikörper-Therapien innerhalb weniger Stunden bis Tage sowie die fehlende Flare-Reaktion.

Daten zu Pembrolizumab bei Patienten mit Hodgkin Lymphom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Pembrolizumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom**

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
Checkmate 39 (CA209-039) [8]	nach autologer SZT <sup>5</sup> oder >2 Vortherapien	-	Nivolumab	23	87	12,7 Monate	93,3% <sup>7</sup>
Checkmate 205 (CA209-205) A [8]	nach autologer SZT, kein Brentuximab Vedotin	-	Nivolumab	63	-	-	-
Checkmate 205	nach autologer SZT und	-	Nivolumab	80	67,5	14,8 Monate	94,9% <sup>7</sup>

(CA209-205) B [8]	Brentuximab Vedotin						
Checkmate 205 (CA209-205) C [8]	nach autologer SZT / Brentuximab Vedotin (Reihenfolge variabel)	-	Nivolumab	100	-	11,2 Monate	93,9% <sup>8</sup>
Keynote 087, A (1 <sup>9</sup> ) [9]	nach autologer SZT und Brentuximab Vedotin	-	Pembrolizumab	69	73,9	13,7 Monate	98,6% <sup>7</sup>
Keynote 087, B (2 <sup>9</sup> ) [9]	nach Brentuximab Vedotin, keine autologe SZT	-	Pembrolizumab	81	64,2	52,9% <sup>7</sup>	97,0% <sup>7</sup>
Keynote 087, C [9]	nach autologer SZT, kein Brentuximab Vedotin	-	Pembrolizumab	60	70,0		

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreies Überleben in Monaten oder %; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberleben in Monaten oder %; <sup>5</sup> ASZT – autologe Stammzelltransplantation; <sup>6</sup> Rate nach 24 Wochen; <sup>7</sup> Rate nach 12 Monaten; <sup>8</sup> Rate nach 6 Monaten; <sup>9</sup> Nummerierung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers;

Die hohen, anhaltenden Remissionsraten und das akzeptable Sicherheitsprofil haben im Mai 2017 zur Zulassung von Pembrolizumab durch die EMA beim rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation und Therapie mit Brentuximab Vedotin bzw. bei Patienten nach Brentuximab geführt, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

#### 4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden vom G-BA im Anschluss an die Anhörung zu Nivolumab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktären Hodgkin Lymphom geändert [ ] und entsprechend jetzt unseren Therapieempfehlungen.

Aus klinischer Sicht ist die Therapieentscheidung in dem gesamten, sehr heterogenen Kollektiv der Patienten im zweiten Rezidiv eines Hodgkin Lymphoms individuell. Für diese Indikation ist eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ die zweckmäßige Vergleichstherapie, in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis.

##### 4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist Keynote 087CA209-205, eine internationale, offene, nicht-randomisierte Phase-II-Studie bei 210 Patienten mit rezidiviertem/refraktären Hodgkin Lymphom. An der Studie waren auch 2 Zentren aus Deutschland beteiligt. Die Studie gliedert sich in drei Kohorten:

###### Studie Keynote 087, Kohorte A (1 im Dossier des pU)

Eingeschlossen wurden Patienten nach autologer Stammzelltransplantation und Therapie mit Brentuximab Vedotin.

###### Studie Keynote 087, Kohorte B (2 im Dossier des pU)

Eingeschlossen wurden Patienten nach Rezidiv-Chemotherapie und nach Brentuximab Vedotin, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet waren.

### Studie Keynote 087, Kohorte C

In diese Kohorte wurden Patienten eingeschlossen, nach einer autologen Stammzelltransplantation keine Therapie mit Brentuximab Vedotin erhielten. Diese Indikation ist nicht durch die Zulassung abgedeckt und nicht Bestandteil der frühen Nutzenbewertung. In der klinischen Realität gibt es diese Kohorte von Patienten, die z. B. aufgrund einer Polyneuropathie nicht für die Therapie mit Brentuximab Vedotin geeignet sind.

Die Ergebnisse der Studie Keynote 087 wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Mortalität**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, insbesondere auch unter Berücksichtigung des medianen Alters der Studienpatienten von 35 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie.

In den verschiedenen Studien und Kohorten war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht.

Der pharmazeutische Unternehmer vergleicht die Daten von Keynote 087 mit den Daten von Checkmate 205 zur Wirksamkeit von Nivolumab und mit den Daten der GHSG, der deutschen Hodgkin-Studiengruppe. Gegenüber den Registerdaten der GHSG ergibt sich für die Kohorte 1 ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben**

Der Median des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) lag in Kohorte 1 bei 13,7 Monaten, in Kohorte 2 war er nicht erreicht. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Nivolumab, siehe Tabelle 2.

###### **4. 3. 2. 2. Remissionsrate**

Die Remissionsraten liegen zwischen 64 und 74%, in der Mehrheit partielle Remissionen. Die Remissionsraten liegen deutlich höher als in den Registerdaten der GHSG. Die Raten kompletter Remissionen unter Pembrolizumab liegen in den drei publizierten Kohorten zwischen 20 und 25% [9].

###### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Erfreulicherweise wurden auch in dieser nicht-randomisierten Studie zu einem neuen Checkpoint-Inhibitor beim Hodgkin Lymphom umfangreiche Daten zur Lebensqualität mittels validierter Fragebögen erhoben. In fast allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie in der Visuellen Analogskala EQ-5D fand sich in Woche 24 eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Studienbeginn.

###### **4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter Pembrolizumab auftraten, waren Hypothyreose (12,4%) und Fieber (10,5%). Die häufigsten Nebenwirkungen im CTCAE Grad  $\frac{3}{4}$  waren Neutropenie (2,4%), Dyspnoe (1%) und Diarrhoe (1%) [9].

#### **4. 3. Bericht des IQWiG**

Der Bericht ist kurz und beschäftigt sich vor allem mit formalen Einzelpunkten, wie der Eignung von Daten aus der Nivolumab-Zulassungsstudie als Vergleich.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Dennoch besteht bei Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und nach Brentuximab Vedotin sowie bei den Patienten, die für eine oder beide dieser Therapieoptionen nicht geeignet sind, ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Die Patientengruppe ist klein.

Bei Patienten mit Rezidiv/Refraktarität eines Hodgkin-Lymphoms nach autologer Stammzelltransplantation und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin führt Pembrolizumab zu sehr hohen Remissionsraten und einer progressionsfreien Überlebenszeit von mehr als 1 Jahr. Pembrolizumab hat direkten und positiven Einfluss auf die Lebensqualität.

Es gibt bisher keine direkt vergleichenden Studien zu Pembrolizumab beim Hodgkin Lymphom. Im indirekten Vergleich von Pembrolizumab mit anderen Therapieformen ergibt sich dieses Bild:

- Die Daten zum progressionsfreien Überleben unter Pembrolizumab sind deutlich besser als die mit früheren Therapieformen, sie liegen im Bereich der Remissionsraten von Nivolumab. Auch das mediane PFÜ liegt im Bereich von Nivolumab, deutlich länger als unter Brentuximab Vedotin.
- Die Daten zum Vergleich der Gesamtüberlebenszeit unter Pembrolizumab gegenüber dem Gesamtkollektiv der GHSG-Patienten im dritten Rezidiv zeigen eine deutlich höhere Überlebensrate nach 12 Monaten mit >95% versus 73,2%.

Pembrolizumab ist nach Nivolumab der zweite, hoch wirksame Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten im mindestens dritten Rezidiv oder bei Refraktarität eines Hodgkin Lymphoms. Pembrolizumab ist gut verträglich.

## 6. Literatur

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. Arai S, Fanale M, DeVos S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 54:2531-2533, 2013. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868
4. Frühe Nutzenbewertung Nivolumab Hodgkin Lymphom. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/272/>
5. Arzneimittelbewertung Nivolumab Hodgkin Lymphom, Oktober 2017. [https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/nivolumab-opdivo-r-hodgkin-lymphome-rezidiert-refraktaer-nach-autologer-stammzelltransplantation/@\\_view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/drug-assessment/guidelines/nivolumab-opdivo-r-hodgkin-lymphome-rezidiert-refraktaer-nach-autologer-stammzelltransplantation/@_view/html/index.html)
6. Liontos M, Anastasiou I, Bamias A, Dimopoulos MA: DNA damage, tumor mutational load and their impact on immune responses against cancer. *Ann Transl Med* 4: 264-269, 2016. DOI: 10.21037/atm.2016.07.11
7. Hude I, Sasse S, Engert A, Bröckelmann PJ: The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica*. 102:30–42, 2017. DOI: 10.3324/haematol.2016.150656

8. Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I et al.: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma; New Engl J Med 372:311-319, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411087](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087)
9. Younes A, Santoro A, Shipp M et al.: Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol 17:1283-1294, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X)
10. Chen 2017
- 11.

*Die Stellungnahme wurde von NN erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen