

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Juli 2021

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab

(neues Anwendungsgebiet, Hodgkin Lymphom, vorbehandelte Patient*innen ≥ 3 Jahre)

veröffentlicht am 1. Juli 2021

Vorgangsnummer 2021-04-01-D-652

IQWiG Bericht Nr. 1151

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Pembrolizumab bei Erwachsenen und bei Kindern / Jugendlichen
 3. 1. Erwachsene
 3. 1. 2. Stand des Wissens
 3. 1. 3. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab
 3. 1. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 3. 1. 3. 2. Studien
 3. 1. 3. 3. Endpunkte
 3. 1. 3. 3. 1. Mortalität
 3. 1. 3. 3. 2. Morbidität
 3. 1. 3. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate
 3. 1. 3. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 3. 1. 3. 3. 3. Nebenwirkungen
 3. 1. 4. Bericht des IQWiG
 3. 2. Kinder und Jugendliche
 3. 2. 1. Stand des Wissens
 3. 2. 2. Resultate
 3. 2. 3. Interpretation der Ergebnisse
 3. 2. 4. Bewertung Zusatznutzen
 4. Ausmaß des Zusatznutzens
 5. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) bei Patient*innen mit Hodgkin Lymphom ist das zweite Verfahren zu diesem Präparat bei diesem Krankheitsbild. Das erste Verfahren betraf Patient*innen mit refraktärem/rezidiertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) und nach Therapie mit Brentuximab Vedotin. Im aktuellen Verfahren geht es um den Einsatz von Pembrolizumab bei erwachsenen Patient*innen oder Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. 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 unterschiedlichen 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	Ergebnissicherheit	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erwachsene	nach Maßgabe des Arztes	erheblich	Hinweis	für BV geeignet	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
				für BV nicht geeignet	nicht belegt	
Kinder/Jugendliche ≥ 3 Jahre	nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar			nicht belegt	

BV – Brentuximab Vedotin

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht den Leitlinien und der Versorgung.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist KEYNOTE 204, eine multizentrische randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus Brentuximab Vedotin. Eingeschlossen wurden erwachsene Patient*innen.
- Pembrolizumab führte gegenüber Brentuximab Vedotin zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Symptomlinderung und zur Verbesserung der Lebensqualität.
- Der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit aufgrund der erfreulich niedrigen Ereignisrate nicht auswertbar. Crossover wurde in der Postprogressionstherapie durchgeführt, war allerdings im Studienprotokoll nicht vorgesehen.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist in den beiden Studienarmen etwa gleich, das Nebenwirkungsspektrum ist sehr unterschiedlich.
- Für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen ist ein Evidenztransfer aus den Daten für Erwachsene gerechtfertigt.

Pembrolizumab hat jetzt einen Schritt nach vorn in der Therapiesequenz des rezidierten/refraktären Hodgkin Lymphoms gemacht. Es ist das Medikament der ersten Wahl nach Versagen der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder bei Patient*innen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind.

2. Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten, ca. 25% aller Patient*innen mit Hodgkin-Lymphom sind älter als 60 Jahre. Erkrankungen vor dem 3. Lebensjahr sind selten. Weltweit gültige Therapiekonzepte wurden sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Kindern/Jugendlichen in den letzten Jahrzehnten wesentlich von den deutschen Studiengruppen entwickelt [1, 2, 3]. Bei den Erwachsenen war und ist es die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG), bei den Kindern/Jugendlichen die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie/Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung (GPO/DAL), seit 2007 multinational die Euro-Net-PHL (European Network for Pediatric Hodgkin Lymphoma)-Studiengruppe. Durch die stadienadaptierte Therapie können heute über 80% der erwachsenen Patient*innen und über 90% der Kinder und Jugendlichen langfristig geheilt werden.

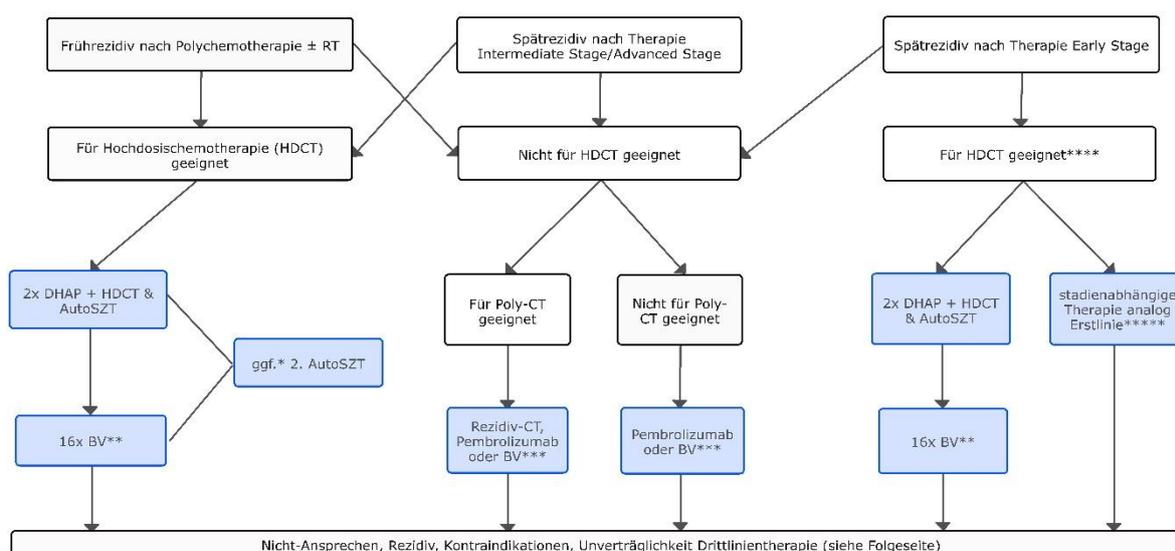
3. Pembrolizumab bei Erwachsenen und bei Kindern / Jugendlichen

3.1. Erwachsene

3.1.2. Stand des Wissens

Generell wird auch bei Patient*innen mit Rezidiv die Kuration mittels Therapieintensivierung angestrebt. Für die meisten Patient*innen im 1. Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar, sofern sie sich für eine Hochdosis-Therapie eignen. Diese ist der alleinigen konventionellen Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen [4]. Zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung können Chemotherapieregime wie DHAP [5], oder ICE [6] und andere (z.B. IGEV [7]) zum Einsatz kommen. In allen anderen Fällen gibt es keine Evidenz-basierten Empfehlungen. Der bisherige Therapie-Algorithmus für die Rezidivtherapie außerhalb von Studien ist in Abbildung 1 und Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie im ersten Rezidiv (außerhalb von Studien)



* nur bei ≥ 2 RF für Hochrisiko + < 45J.;

** BV = Brentuximab Vedotin: nur bei ≥ 1 RF im Rezidiv

*** Auswahl richtet sich nach den Tox-Profilen

**** Berücksichtigung von Zeit bis Rezidiv, Vortherapie, Strahlenfeld; im Zweifel intensivere Therapieoption in kurativer Intention wählen

***** bei St.I ggf. alleinige Radiatio

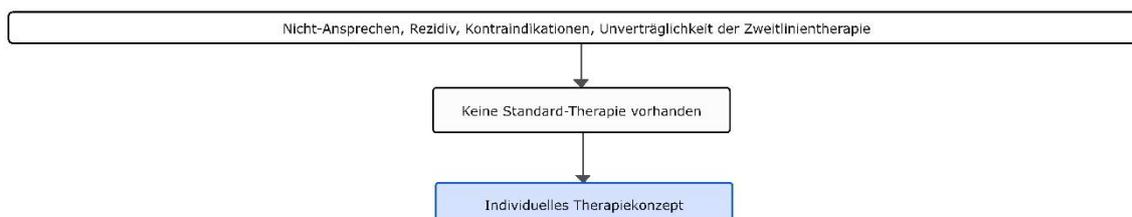
Frührezidiv: 3-12 Monate nach Therapieende

Spätrezidiv: >12 Monate nach Therapieende

RF für Hochrisikopatienten r/r HL: Stadium IV, Time to relapse \leq 3 Monate, Bulk \geq 5cm, ECOG \geq 1,

Nicht-Ansprechen auf Salvage-Therapie (< PR/ PET-Positivität)

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie im zweiten oder höheren Rezidiv (außerhalb von Studien)



Mögliche Therapieoptionen:

1. PD1-Inhibitor
2. Brentuximab Vedotin
3. Studie
4. Monotherapie, z.B. Gemcitabin
5. HDCT & AutoSZT
6. AlloSZT
7. Best Supportive Care

Bei Patient*innen mit einem Rezidiv nach einer Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation liegt in der Regel eine palliative Situation vor. Die Auswahl der Therapie sollte den Gesamtzustand des Patient*innen sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Im Jahr 2012 wurde in Europa das Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) Brentuximab Vedotin für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation zugelassen [8]. In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie sprachen 86% der zum großen Teil intensiv vorbehandelten Patient*innen auf die Therapie an, bei über 30% konnte eine CR erreicht werden. Brentuximab Vedotin kann bei Patient*innen, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ABST) geeignet sind, schon in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden (Off-Label Use). Eine langanhaltende Remission konnte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patient*innen erreicht werden.

Für Patient*innen mit einem Spätrezidiv nach APBSCT kann eine erneute Hochdosischemotherapie gefolgt von einer APBSCT in Erwägung gezogen werden [9]. Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für HL Patient*innen mit einem Rezidiv nach APBSCT.

Die PD-1 Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind 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 Ansprechraten von 60-75%. Die Rate der kompletten Remissionen lag je nach Vortherapie bei 9-23% [10, 11]. Insgesamt scheinen die behandelten Patient*innen 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.

Im Rahmen der randomisierten Phase-III Studie Keynote-204 wurde Pembrolizumab mit Brentuximab Vedotin verglichen. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient*innen mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom – Daten randomisierter Studien

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
KEYNOTE 204 [12]	≥2 Vortherapien	Brentuximab Vedotin	Pembrolizumab	304	54,2 vs 65,6 p = 0,046	8,3 vs 13,2 0,65 p = 0,006	n. a.

¹ N - Anzahl Patient*innen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht;

Die Daten zu Pembrolizumab nach der Zweitlinientherapie führte im Oktober 2020 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2021 zur Zulassung für die EU.

3. 1. 3. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

3. 1. 3. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den aktuellen Leitlinien und berücksichtigt sowohl Komorbiditäten als auch die unterschiedlichen Vortherapien.

3. 1. 3. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, multizentrische, offene Studie KEYNOTE 204. Patient*innen wurden 1:1 randomisiert. Das mittlere Alter der Patient*innen lag bei 41 Jahren. Eine autologe Stammzelltransplantation war bei 37% der Patient*innen im Rezidiv bzw. bei Refraktärität durchgeführt worden.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Letzter Datenschnitt für das Dossier war der 19. Februar 2020. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12]. Letzter Datenschnitt war der 16. Januar 2021.

3. 1. 3. 3. Endpunkte

3. 1. 3. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitt war erst ein Ereignis eingetreten.

Die Folgetherapien bei Progress waren unterschiedlich. Crossover (Switching) war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Als erste Folgetherapie erhielten allerdings 34% der Patient*innen im Pembrolizumab-Arm Brentuximab Vedotin und 17% der Patient*innen im Brentuximab-Vedotin-Arm Pembrolizumab.

Bis zum Datenschnitt erhielten 29 (19,2 %) Patient*innen nach Therapie mit Pembrolizumab und 32 (20,9 %) Patient*innen nach Therapie mit Brentuximab Vedotin eine autologe SZT. Eine allogene SZT erhielten 13 (8,6 %) Patient*innen nach Therapie mit Pembrolizumab und 11 (7,2 %) Patient*innen nach Therapie mit Brentuximab Vedotin.

Die unterschiedlichen Raten wirksamer Salvage-Therapien können einen Einfluss auf die Auswertbarkeit der Mortalität haben.

3. 1. 3. 4. Morbidität

3. 1. 3. 4. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 204 und Gegenstand der Zulassungsverfahren. Pembrolizumab führte gegenüber Brentuximab Vedotin zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 4,9 Monate; HR 0,65). Von besonderer Relevanz ist die hohe Zahl von Patient*innen mit nachhaltigem, progressionsfreiem Überleben. Hier liegt die Rate unter Pembrolizumab bei 44,4%, unter Brentuximab Vedotin bei 27,2%.

Die Remissionsrate liegt im Pembrolizumab-Arm bei 65,6%, unter Brentuximab Vedotin bei 54,2%.

3. 1. 3. 4. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Die Lebensqualität und Parameter des Patient-Reported Outcome wurden in KEYNOTE 204 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und der Visuellen Analogskala des EQ-5D erfasst. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab beim globalen Gesundheitsstatus sowie in den Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale und soziale Funktion.

Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede bei Fatigue, Appetitverlust und Schmerzen.

3. 1. 3. 4. 3. Nebenwirkungen

Die Raten schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren mit **43,9** vs **43,4**% nicht unterschiedlich. Die häufigsten, schweren unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab waren Infektionen (12,2%), Erkrankungen der Atemwege (7,4%), Pneumonie (5,4%) und Pneumonitis (5,4%). Häufiger unter Brentuximab Vedotin waren vor allem Erkrankungen des Nervensystems, insbesondere eine sensorische Polyneuropathie.

3. 1. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Entgegen der Festlegung des G-BA bildet der Bericht innerhalb der Patient*innen mit der ZVT nach Maßgabe des behandelnden Arztes zwei Subgruppen, basierend auf dem Kriterium der Eignung für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin. Das wirkt konstruiert und ist medizinisch nicht nachvollziehbar, nachdem das Eingangskriterium für die Studie KEYNOTE 204 die Eignung für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin war.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen im CTCAE-Grad ≥ 3 sieht der Bericht einen Vorteil zugunsten von Pembrolizumab, listet aber auch in der selbstkonstruierten Subpopulation Raten von **45,5** % für Pembrolizumab vs **44,0**% für Brentuximab Vedotin auf. Das erscheint nicht signifikant unterschiedlich.

3. 2. Kinder und Jugendliche

3. 2. 1. Stand des Wissens

In die noch laufende Phase I-II open-label Studie KEYNOTE-051 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02332668) wurden bis zu einer Interim-Auswertung (Data Cut-Off 3. Sept. 2018) Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahre in 30 Zentren global (Australien, Brasilien, Canada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Südkorea, Schweden, USA und dem Vereinigten Königreich) mit Melanom oder referenzpathologisch gesichertem PD-L1-positiven, rezidierten oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen, mit einem Lansky Play/Karnofsky Performance Score von 50 oder höher eingeschlossen. Pembrolizumab wurde intravenös in einer initialen Dosis von 2 mg/kg KG alle 3

Wochen verabreicht. Um die empfohlene Phase II Dosis zu etablieren (RP2D) wurden Pharmakokinetik und Dosis-limitierende Toxizität (DLTs) für die maximal verabreichte Dosis bestimmt und die Sicherheit und Anti-Tumoraktivität dieser Dosis analysiert. Primäre Endpunkte waren die Bestimmung der DLTs bei der maximal verabreichten Dosis, Sicherheit, Verträglichkeit und der Anteil der Patient*innen, die ein objektives Ansprechen auf Pembrolizumab gezeigt hatten, entsprechend den Response Evaluations-Kriterien jedes Tumortyps. Sicherheit und Effektivität wurde bei allen Patient*innen analysiert, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab verabreicht bekommen hatten. Die separate Darstellung der Patientenkohorte mit refraktären und rezidivierenden Hodgkin-Lymphomen war eine post-hoc Entscheidung. Die Studie rekrutiert momentan noch und ist unter Clinicaltrials.gov registriert.

3. 2. 2. Resultate

Von 863 Patient*innen, die zwischen dem 23. März 2015 und dem 3. Sept. 2018 für die Studie gescreent wurden, hatten 796 solche Tumoren, die für die PD-L1 Expression evaluierbar waren, tatsächlich waren 278 (35%) PD-L1 positiv. Von 155 geeigneten Patient*innen bekamen 154 Patient*innen mindestens eine Dosis Pembrolizumab verabreicht. Der Altersmedian der eingeschlossenen Patient*innen lag bei 13 Jahren (IQR 8 – 15). Das mediane Follow-up lag bei 8,6 Monaten (IQR 2,5 – 16,4). In der Phase I wurden keine DLTs festgestellt, und die Pembrolizumab-Plasmakonzentrationen entsprachen denen, die auch bei erwachsenen Patient*innen kürzlich berichtet wurden. Die RP2D wurde daher mit 2 mg/kg KG alle 3 Wochen bestimmt und festgelegt. Von den 154 behandelten Patient*innen hatten 69 (45%) eine Grad 3-5 Toxizität dokumentiert. Dies waren hauptsächlich Anämie bei 14 (9%) Patient*innen, Lymphopenie bei 9 (6%) Patient*innen. Bei 13 der 154 Patient*innen (8%) traten Behandlungs-assoziierte Nebenwirkungen auf, Lymphopenie bei 3 (2%) und Anämie bei 2 (1%) Patient*innen. 14 (9%) der Patient*innen wiesen schwere unerwünschte Ereignisse auf, Fieber bei 4 (3%), Hypertonus und Pleuraerguß bei jeweils 2 (1%) Patient*innen. 4 Patient*innen brachen die Therapie wegen Behandlungs-abhängigen Nebenwirkungen ab, zwei Patient*innen sind verstorben, einer im Lungenödem und der andere an Pleuraerguss und Pneumonitis. Von 15 Patient*innen mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom hatten 2 eine komplette und 7 eine partielle Response, das heißt 9 Patient*innen (60%; 95% CI 32,3–83,7) hatten ein objektives Ansprechen, während von 136 Patient*innen mit soliden Tumoren oder anderen Lymphomen nur 8 Patienten eine partielle Response aufwiesen. Die objektive Ansprechens-rate lag bei 5.9% (95% CI 2.6–11.3).

3. 2. 3. Interpretation der Ergebnisse

Pembrolizumab war in der Studie gut verträglich und zeigte überzeugende Anti-Tumor-Aktivität bei Patient*innen mit rezidivierten/refraktären Hodgkin-Lymphomen, ähnlich wie es die Erfahrung bei erwachsenen Patient*innen zeigte. Pembrolizumab hatte hingegen eine geringe Anti-Tumoraktivität gegenüber der Mehrzahl der anderen pädiatrischen soliden Tumoren. Die finalen Ergebnisse der KN-051 Studie werden für den September 2022 erwartet. Ergebnisse werden auch hinsichtlich der Pembrolizumab Aktivität bei Hodgkin-Lymphom, Mikrosatelliten-Instabilität hochexprimierenden Tumoren und Melanomen berichtet werden [13].

3. 2. 4. Bewertung Zusatznutzen

Aus den Ergebnissen der hier zitierten Studie ist ein hoher Zusatznutzen für die Anwendung von Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierten und refraktären Hodgkin-Lymphomen abzuleiten. Die Anwendung von Pembrolizumab sollte dieser Patient*innenkohorte nicht vorenthalten werden. Die Anwendung von Pembrolizumab in diesem Patientenkollektiv kann generell als ein kurativer Ansatz im Kindes- und Jugendalter angesehen werden, da damit eine Möglichkeit zur Überbrückung (sog. „Bridging-Therapie“) zu einer Konsolidierungstherapie, beispielsweise einer allogenen Stammzelltransplantation, geschaffen wird.

4. Ausmaß des Zusatznutzens

Checkpoint-Inhibitoren gehören zu den hochwirksamen Arzneimitteln beim Hodgkin Lymphom. In fast allen Präparaten ist eine PD-L1-Expression nachweisbar. Entsprechend zeigten die Studien zum Einsatz von Nivolumab oder Pembrolizumab bei Patient*innen mit rezidiviertem / refraktärem Hodgkin Lymphom nach intensiven Vortherapien einschl. autologer Stammzelltransplantation und nach dem Einsatz des Antikörperkonjugates Brentuximab Vedotin hohe Ansprechraten, und führten zur Zulassung. Die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist Standard in der Versorgung geworden [1-3]. In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung wurde jeweils „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt.

Bisheriger Standard im Rezidiv nach autologer SZT oder bei Patient*innen, die nicht für eine autologe SZT geeignet waren, ist Brentuximab Vedotin. Brentuximab Vedotin erhielt im Verfahren der frühen Nutzenbewertung die Festlegung „Zusatznutzen nicht quantifizierbar“. Inzwischen ist Brentuximab Vedotin auch für die Erstlinientherapie zugelassen.

Dieses Antikörperkonjugat ist hoch wirksam, aber durch die sensorische Polyneuropathie mit einer Nebenwirkung belastet, die die Lebensqualität der Patient*innen deutlich beeinträchtigen kann.

Im Kontext der Nutzenbewertung zu diskutieren sind:

Endpunkte

Koprimäre Endpunkte von KEYNOTE 204 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Die Gesamtüberlebenszeit ist derzeit aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit und der (erfreulich) niedrigen Ereignisrate nicht auswertbar. Dazu kommt die sehr heterogene Postprogressionstherapie, die auch durch Crossover-Effekte einen relevanten Einfluss auf die Mortalität haben kann.

Insgesamt ist diese Studie ein Paradebeispiel für das Modell des „PFS plus“: Es sieht keinen Zusatznutzen bei alleiniger Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit vor, aber bei Vorliegen weiterer patientenrelevanter Vorteile. Diese sind in KEYNOTE 204 mit den signifikanten Unterschieden in fast allen Kategorien der Lebensqualität und mehreren Parametern des Patient-Reported-Outcome gegeben.

Nebenwirkungen

Die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen ist nicht oder kaum unterschiedlich. Allerdings ist das Nebenwirkungsspektrum der Substanzen sehr different. Während bei Brentuximab Vedotin die Toxizität des Zytostatikums die Patient*innen belastet, sind es bei Pembrolizumab die immunvermittelten Nebenwirkungen. Hier zeigen sich keine neuen Muster. Das Nebenwirkungsmanagement ist bei beiden Antikörpern differenziert und erfordert spezifische Fachkenntnisse.

Pembrolizumab hat jetzt einen Schritt nach vorn in der Therapiesequenz des rezidivierten/refraktären Hodgkin Lymphoms gemacht. Es ist das Medikament der ersten Wahl nach Versagen der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder bei Patient*innen, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind.

5. Literatur

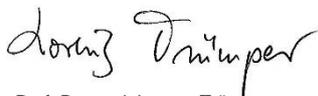
1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2021. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>

2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. AWMF-Leitlinie 035/012 Hodgkin Lymphom, 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-012I-S1_Hodgkin_Lymphom_2019-01.pdf
4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al.: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 359:2065-2071, 2002. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08938-9
5. Josting A, Müller H, Borchmann P et al.: Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 28:5074-5080, 2010. DOI:10.1200/JCO.2010.30.5771
6. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD et al.: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 97(3): 616-623, 2001. DOI:10.1182/blood.v97.3.616
7. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al.: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 92: 35-41, 2007. DOI:10.3324/haematol.10661
8. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363:1812-1821, 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1002965
9. Smith SM, van Besien K, Carreras J et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 904-912, 2008. DOI:10.1016/j.bbmt.2008.05.021
10. 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
11. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA et al.: Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 35:2125-2132, 2017. DOI:10.1200/JCO.2016.72.1316
12. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A 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* 22:512-524, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00005-X
13. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, et al.: Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jan;21(1):121-133. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann, Prof. Dr. Andreas Engert und Michael Fuchs (German Hodgkin Study Group, Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin), Prof. Dr. Christine Mauz-Körholz, UKGM Standort Gießen, Hodgkin-Studienzentrale, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen) und PD Dr. Bastian von Tresckow, Westdeutsches Tumorzentrum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand