

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

Bestilling ID2020_082

Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

05-07-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet og kostnader. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet samt gjort en beskrivelse av norsk klinisk praksis ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestilling ID2020_082, BLOD-BEINMARGS-LYMFEKREFT - En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet samt en beskrivelse av norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD A/S Norge. Firma har sendt inn en oversikt over norsk behandlings praksis basert på kliniske behandlingsretningslinjer og innspill fra en klinisk ekspert. Videre er det sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata for de to studiene som lå til grunn for indikasjonsutvidelsen (Keynote-204 og Keynote-051). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler bruk av pembrolizumab iht. godkjent indikasjon dvs. til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Pembrolizumab er tidligere metodevurdert og innført hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (kHL) der behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og brentuksimab vedotin (BV) har vært mislykket, eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har hatt behandlingssvikt med BV. Den generelle kliniske effekten av pembrolizumab ved behandling av residiverende eller refraktær kHL er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

kHL er en lymfevevskreft. Gjennomsnittlig alder for kHL er 43 år ved diagnosetidspunktet (1). Foruten alder som har et bimodalt forhold til forekomst (økt risiko for yngre under 30 og igjen for de over 50) disponerer kjønn (forhold menn: kvinner 1,4:1) og genetiske faktorer for sykdommen. Utviklingen innen behandling (effektive cytostatika regimer, bedret bruk av strålebehandling, mer fullstendig utredning) de siste tiårene har økt overlevelsesraten for denne typen lymfom betraktelig.

Pasientgrunnlag

Klassisk Hodgkins lymfom er en sjelden type lymfom med rundt 130 nye tilfeller i Norge hvert år (2). Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling (2,3). Grunnet

mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for pembrolizumab er avgrenset til sent i behandlingslinjene, anslås det faktiske pasientgrunnlaget ved den nye indikasjonen til om lag 8-10 voksne pasienter per år. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Behandling av klassisk Hodgkins lymfom (kHL) i norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer inkludert klassisk Hodgkins lymfom hos voksne (4) og barn (5).

Standardbehandling er en kombinasjon av strålebehandling og cellegift. Ved første residiv er det aktuelt med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Brentuksimab vedotin (BV) ble innført i 2015 for pasienter med residiv etter ASCT eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ (ID2014_002). Kombinasjonskjemo er et annet behandlingsalternativ i palliativ setting. For barn, ungdommer og utvalgte yngre voksne pasienter med residiv etter ASCT, vil behandlingsmålet være å oppnå en ny remisjon for mulig å kunne gjennomgå en allogene stamcelletransplantasjon. Flere konvensjonelle kurer kan velges, i nyere tid også BV.

Pembrolizumab er per i dag innført for en avgrenset gruppe ved kHL; voksne pasienter som har residiv eller er refraktære etter ASCT og BV og pasienter som ikke er aktuelle for ASCT og som har sviktet på BV (ID2017_005). En annen PD-1 hemmer, nivolumab, er godkjent for et overlappende bruksområde og dette legemiddelet ble innført i juni 2017 (ID2016_030). Den nye indikasjonen utgjør et noe utvidet bruksområde i forhold til allerede godkjent indikasjon, da pembrolizumab flyttes fram en linje i behandlingsforløpet og man tillater bruk til barn fra og med 3 år.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har i tidligere metodevurdering for nivolumab gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå for pasienter med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom (6). Alvorlighetsberegningene antas å være overførbare til denne metodevurderingen. Beregning av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen (basert på alder i intervallet 35-40 år) tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs.

Effektdokumentasjon

Pembrolizumab fikk norsk markedsføringstillatelse for aktuelt bruksområde ved kHL i mars 2021.

Den innsendte dokumentasjonen for pembrolizumab er basert på data fra to kliniske studier, en randomisert, kontrollert fase III studie i voksne pasienter med residiverende eller refraktært kHL (KEYNOTE-204) og en enkelarmet fase I/II studie i barn med ulike tumor typer, hvorav 22 pasienter med residiverende eller refraktær kHL (KEYNOTE-051).

Det primære utfallsmålet i Keynote-204 var progresjonsfri overlevelse (PFS). Respons rater og varighet var inkludert som sekundære endepunkter. Den rapporterte PFS gevinsten (median ~5-måneder, motsvarende ~35% reduksjon i risiko for progresjon eller død) anses klinisk relevant i denne avanserte sykdoms settingen.

I Keynote-051 var ORR det primære effekt utfallsmålet. Responsvarighet, PFS og OS var sekundære utfallsmål. Hos de pediatrike pasientene med kHL var ORR 54,5 % (en pasient hadde komplett respons), basert på uavhengig sentral vurdering. Median responsvarighet var 17.3 måneder og median PFS var 8.3 måneder.

Sikkerhet

Pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt og endokrinopatier, inkludert forstyrrelser i tyreoidfunksjonen og type I diabetes. I Keynote-204 var de vanligst forekommende bivirkningene (> 10 %) ved bruk av pembrolizumab hypotyreose, feber og kløe. Forskjeller på mer enn 10 prosent poeng i insidens rate ble observert for hypotyreose (15.5% pembrolizumab, 1.3% BV), perifer nevropati (2.0% pembrolizumab, 18.4% BV), og perifer sensorisk nevropati (2.0% pembrolizumab, 13.2% BV). Hos pasienter som fikk allo-SCT etter behandling forekom transplantat-mot-vert-sykdom hos 57.1% av pasientene i pembrolizumab armen og 38.5% av pasientene i BV armen. Preparatomtalen oppgir at det bør gjøres en nøye vurdering av risiko vs. nytte av allo-SCT hos pasienter som er behandlet med pembrolizumab. Sikkerhets resultatene for barn var generelt konsistente med de som ble rapportert i voksenpopulasjonen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Residiverende/refraktær kHL etter gjennomgått ASCT eller etter to tidligere behandlingslinjer er en meget alvorlig sykdom. Det absolutte prognose tapet ligger på omkring 32-36 kvalitetsjusterte leveår for voksne, og vil være enda større for barn. Den pivotale studien i voksne gir god dokumentasjon på effektforskjellen mellom pembrolizumab og BV i målpopulasjonen. Iht. retningslinjene brukes BV i dag som standardbehandling i disse pasientene og vurderes dermed å være en relevant komparator.

Prioriteringskriteriet knyttet til nytte er dokumentert ved en 35% reduksjon i risiko for progresjon eller død. Dette anses klinisk relevant i den sene sykdomssettingen. En formell OS analyse forventes preliminært først i 2022, og effektforskjellen på overlevelse er derfor per i dag ikke dokumentert.

Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Derfor er det begrensede data tilgjengelig på responsvarighet utover syklus 35. Barnestudien er utført i et svært begrenset antall barn og uten komparator, og indikasjonsutvidelsen i barn baserer seg i stor utstrekning på ekstrapolering av data hos voksne, støttet av farmakokinetisk modellering. Effektforskjellen mot standard behandling i barn er dermed ikke dokumentert.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE.....	9
1 BAKGRUNN.....	11
1.1 PROBLEMSTILLING.....	11
1.2 KLASSISK HODGKINS LYMFOM (KHL).....	11
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV KLASSISK HODGKINS LYMFOM (RESIDIVERENDE ELLER REFRAKTÆR)	13
1.4.1 Behandling med pembrolizumab (7).....	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	14
1.4.3 Plassering av pembrolizumab i behandlingstilbudet	15
1.4.4 Komparator.....	17
1.4.5 Behandling med brentuksimab vedotin (8).....	17
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	19
3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	29
REFERANSER.....	31
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	32

LOGG

Bestilling:	ID2020_082 BLOD-BEINMARGS-LYMFEEKREFT - Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet samt en beskrivelse av norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke har hatt effekt eller etter minimum en tidligere behandling når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.
ATC-nr:	L01XC18
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	09-03-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-09-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	01-03-2021
Klinikere kontaktet for første gang	08-04-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-04-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	Ikke relevant
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Ikke relevant
Rapport ferdigstilt:	05-07-2021

Saksbehandlingstid:	126 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 126 dager.
Saksutredere:	Helga Olsen, Hilde Røshol
Kliniske eksperter:	Harald Holte
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

ADC	Antistoff-legemiddelkonjugat
AE	Adverse event
alloSCT	Allogen stamcelletransplantasjon
APT	Absolutt prognosetap
ASCT	Autolog stamcelletransplantasjon
BIRC	Blindet uavhengig vurderingskomite
BV	Brentuksimab vedotin
CD	Cluster of differentiation
CNS	Sentralnervesystemet
CR	Komplett respons
CRR	Komplett respons rate
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
GVHD	Transplantat-mot-vert-sykdom
HL	Hodgkins lymfom
HMAS	Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
HSCT	Hematopoietisk stamcellebehandling
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøst
IWG	International Working Group
kHL	Klassisk Hodgkins lymfom
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mAb	Monoklonalt antistoff
MMAE	Monometylauristatin E
MT	Markedsføringstillatelse
NOS	Ikke spesifisert
ORR	Objektiv respons rate
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmert celledød-1 reseptor
PD	Progressiv sykdom
PD	Farmakodynamikk
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PK	Farmakokinetikk
PR	Partiell respons

PS	Funksjonsstatus
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SD	Stabil sykdom
TRAE	Treatment related adverse event
VOD	Hepatisk venookklusiv leversykdom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet samt gjort en beskrivelse av norsk klinisk praksis ved bruk av Keytruda i henhold til bestilling ID2020_082, BLOD-BEINMARGS-LYMFEKREFT - Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom, og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020) som senere er justert iht godkjent indikasjon:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet samt en beskrivelse av norsk klinisk praksis (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD A/S Norge. Firma har sendt inn en oversikt over norsk behandlings praksis basert på kliniske behandlingsretningslinjer og innspill fra en klinisk ekspert. Videre er det sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata for de to studiene som lå til grunn for indikasjonsutvidelsen (Keynote-204 og Keynote-051).

Pembrolizumab fikk første markedsføringstillatelse (MT) til behandling av metastatisk malignt melanom i 2015. Etter dette har pembrolizumab fått flere markedsførte indikasjoner i både monoterapi og som kombinasjonsbehandling til behandling av ikke småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom, Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, kolorektalt karsinom og adjuvant behandling av malignt melanom. Pembrolizumab fikk markedsføringstillatelse for den ansøkte indikasjonsutvidelsen i mars 2021.

1.2 KLASSISK HODGKINS LYMFOM (KHL)

kHL er en lymfevevskreft. Gjennomsnittlig alder for kHL er 43 år ved diagnosetidspunktet (1). Foruten alder som har et bimodalt forhold til forekomst (økt risiko for yngre under 30 og igjen for de over 50) disponerer kjønn (forhold menn: kvinner 1,4:1) og genetiske faktorer for sykdommen. kHL er en sjelden type lymfom med rundt 130 nye tilfeller i Norge hvert år (2). Utviklingen innen behandling (effektive cytostatikaregimer, bedret bruk av strålebehandling, mer fullstendig utredning) de siste tiårene har økt overlevelseshraten for denne typen lymfom betraktelig. Opp mot 90% av pasientene kureres med kombinasjonskurer av cytostatika og strålebehandling (2,3).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Pembrolizumab har fått godkjent markedsføringstillatelse (MT) til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Den nye indikasjonen utgjør et noe utvidet bruksområde i forhold til allerede godkjent indikasjon, da pembrolizumab flyttes fram en linje i behandlingsforløpet og man tillater bruk til barn fra og med 3 år. Pembrolizumab har også et bredere bruksområde ved kHL i forhold til nivolumab (for pasienter som ikke er kvalifisert til transplantasjon men som har hatt behandlingssvikt med BV).

Grunnet mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for pembrolizumab er avgrenset til sen behandlingslinje, anslås det faktiske pasientgrunnlaget for ny indikasjon til 8-10 voksne pasienter hvert år i Norge, hvorav ca. halvparten utgjøres av pasienter med residiv etter gjennomgått ASCT. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har i tidligere metodevurdering for nivolumab gjort tentative alvorlighetsberegninger på gruppenivå for pasienter med tilbakevendende eller refraktær Hodgkins lymfom (6). Beregning av alvorlighetsgraden for denne pasientgruppen (basert på alder i intervallet 35-40 år) tilsier et absolutt prognosetap på mellom 32 og 36 QALYs.

Den nye indikasjonen flytter pembrolizumab et steg fram i behandlingslinjen. Dette anses ha begrenset betydning for alvorlighetsberegningene, og de tidligere beregningene antas derfor å være overførbare til denne metodevurderingen. For barn vil det absolutte prognosetapet være enda høyere.

1.4 BEHANDLING AV KLASSISK HODGKINS LYMFOM (RESIDIVERENDE ELLER REFRAKTÆR)

1.4.1 Behandling med pembrolizumab (7)

- Indikasjon

Klassisk Hodgkins lymfom (kHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab tilhører gruppen immunmodulerende kreftlegemidler. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

- Dosering

Anbefalt dose av KEYTRUDA som monoterapi hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Anbefalt dose av KEYTRUDA som monoterapi hos pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med kHL er 2 mg/kg kroppsvekt (opptil maksimalt 200 mg) hver 3. uke, administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.

Pasientene bør behandles med KEYTRUDA inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet.

- Bivirkninger

Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av bivirkningene, inkludert alvorlige reaksjoner, reverserte etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering av pembrolizumab.

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert i kliniske studier med 6185 pasienter med avansert melanom, resektert stadium III-melanom (adjuvant behandling), ikke småcellet lungekreft, kHL, urotelial karsinom, plateepitelkreft i hode og hals eller kolorektalt karsinom over fire doser (2 mg/kg hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg hver 2. eller 3. uke). De hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (32 %), kvalme (21 %) og diaré (21 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner.

Komplikasjoner ved allogene HSCT (hematopoietisk stamcellebehandling) ved klassisk Hodgkins lymfom

Tilfeller av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og hepatisk venookklusiv leversykdom (VOD) er observert hos pasienter som gjennomgår allogene HSCT etter tidligere eksponering for

pembrolizumab. I tre kliniske studier i pasienter med kHL (KEYNOTE-013, -087 og -204) gjennomgikk totalt 60 pasienter allogene HSCT etter behandling med pembrolizumab. Av disse forekom akutt transplantat-mot-vert-sykdom (aGVHD) hos 30 pasienter og kronisk GVHD hos 11 pasienter (hvorav to var fatale). To pasienter utviklet hepatisk VOD, hvorav 1 var fatal.

For mer informasjon vedrørende andre indikasjoner og nærmere beskrivelse av pembrolizumab henvises det til preparatomtalen (7)

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et LIS anbud på pembrolizumab og nivolumab gitt til behandling av residiverende og refraktær kHL for pasienter som har fått behandling med BV +/- ASCT (Tabell 1).

Tabell 1: LIS anbud for pembrolizumab og nivolumab iht. tidligere godkjent indikasjon.

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl.admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	pembrolizumab (Keytruda)**			400 mg infusjon q6w
Andrevalg	nivolumab (Opdivo)*			240 mg infusjon q2w
Tredjevalg	pembrolizumab (Keytruda)**			200 mg infusjon q3w

Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:
 * Nivolumab (Opdivo®) kan innføres til behandling av residiverende eller refraktært Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimab vedotin.
 ** Pembrolizumab (Keytruda) kan innføres til behandling av pasienter med residiverende eller refraktært Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimabvedotin (Adcetris), eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har blitt behandlet med brentuksimabvedotin (Adcetris)

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer inkludert klassisk Hodgkins lymfom hos voksne (4) og barn (5).

Behandlingen er tradisjonelt basert på stadium ved diagnose og enkelte andre kliniske risikofaktorer (risikoadaptert behandling). Stadietbestemmelse beskriver plasseringen og spredningen av sykdommen. Det finnes fire generelle stadier av Hodgkins lymfom, fra stadium I til stadium IV, med stigende alvorlighetsgrad.

Førstelinjebehandling har nesten alltid kurativ intensjon og består av cellegift evt. supplert med strålebehandling. Helbredelse er fortsatt mulig etter første residiv, og i noen tilfeller også ved senere residiver. Prognosen er bedre desto lengre tid etter primærbehandlingens residiv oppstår. Pasienter under 65-70 år med første residiv (etter kjemoterapi som primærbehandling) eller med andre eller senere residiv er aktuelle for ASCT. Ved begrenset residiv uten B-symptomer (allmennsymptomer definert som lymfomassosierte) og der residivet ligger utenfor tidligere strålefelt kan residivbehandling uten ASCT overveies.

Voksne pasienter med kHL ved residiv etter ASCT eller residiverende eller refraktær sykdom hos pasienter som ikke er aktuelle for ASCT

Ved residiv etter ASCT anbefales alloge stamcelletransplantasjon (alloSCT) i yngre pasienter med god helsestatus og som samtidig er kjemosensitive. Behandlingen er forbundet med akutt transplantat-motvert-sykdom og transplantasjonsrelatert mortalitet.

Brentuksimab vedotin (BV, Adcetris) er et nyere behandlingsalternativ som er metodevurdert og besluttet innført etter 1) autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) eller 2) minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kombinasjonskemoterapi ikke er et behandlingsalternativ (ID2014_002). Medikamentet, alene eller i kombinasjon, har vært brukt til pasienter som ny induksjonsbehandling før alloge stamcelletransplantasjon og hos pasienter med palliativt siktemål.

PD-1 hemmere (pembrolizumab og nivolumab) har også vist effekt ved behandling av residiverende/refraktær kHL, og begge er innført for pasienter som har gjennomgått både ASCT og BV. Pembrolizumab er også godkjent for pasienter som har residiv etter BV og som ikke er egnet for ASCT.

Andre regimer aktuelle i palliativ setting er CEKP¹, BOP², gemcitabin, vinblastin og trosfosfamid, med den hensikt å gi responser, palliasjon og evt. livsforlengelse. Kombinasjon med strålebehandling er aktuelt for noen og lokal strålebehandling kan være en god palliativ behandling ved kjemoresistent sykdom.

¹ CEKP: Lomustin, Etoposid, Klorambucil, Prednisolon, ²BOP: Bleomycin, Vinkristin, Prednison

Barn med kHL (5)

Barn og ungdom med klassisk Hodgkins lymfom bør tilbys inklusjon i EuroNet- PHL-C2 protokollen (pediatrisk europeisk protokoll), alternativt følge EuroNet-PHL-C1 som terapianbefaling. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte kan være aktuell behandling ved residiver.

Ved residiv etter ASCT vil behandlingsmålet være å oppnå en ny remisjon for mulig å kunne gjennomgå en alloge stamcelletransplantasjon med familiegiver eller ubeslektet giver. Flere konvensjonelle kurer kan velges, i nyere tid anbefales også BV eller immunterapi med check point inhibitorer (nivolumab og pembrolizumab). Disse gis da utenfor godkjent indikasjon. Dersom kurativt siktemål ikke lenger er mulig, vil stoffer som gemcitabin, vinorelbin, steroider og trosfosfamid være aktuelle med den hensikt å gi responser, palliasjon og evt. livsforlengelse, evt kurer som CEKP eller BOP. Lokal strålebehandling kan være en god palliativ behandling ved kjemoresistent sykdom.

1.4.3 Plassering av pembrolizumab i behandlingstilbudet

Pembrolizumab er per i dag innført for en avgrenset gruppe ved kHL i samsvar med første godkjente indikasjon; pasienter som har residiv eller er refraktære etter ASCT og BV og pasienter som ikke er aktuelle for ASCT og som har sviktet på BV.

BV ble innført ved behandling av residiverende eller refraktært kHL i voksne pasienter i februar 2015, og utgjør iht. retningslinjene standard behandling for dette bruksområdet. Den godkjente indikasjonen for BV, tillater bruk etter ASCT eller etter to tidligere behandlingslinjer der ASCT eller kombinasjonskjemoterapi ikke er mulig (8).

Behandling etter ASCT

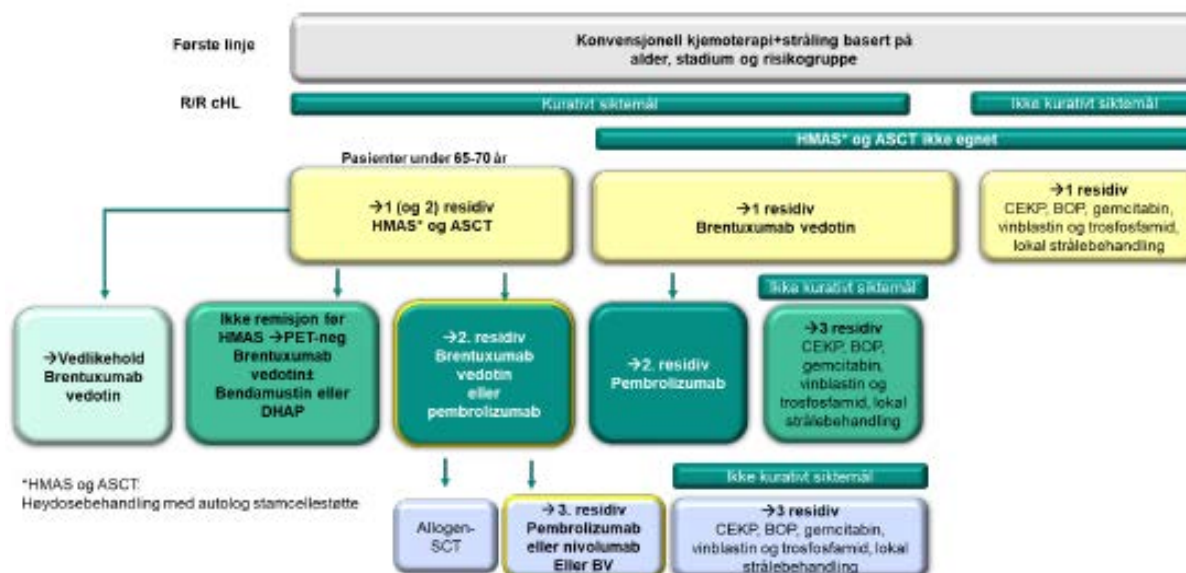
For pasienter med residiv etter ASCT, vil en eventuell innføring av pembrolizumab ved nytt bruksområde flytte behandlingen opp en linje, der den vil være et alternativ til BV. Dette vil dermed kunne endre på rekkefølgen av behandling mellom pembrolizumab og BV som da fortsatt kan benyttes i tredje residiv (Figur 1). BV har ikke spesifikt en godkjent indikasjon for bruk etter PD-1 hemmer, men er, som beskrevet over, godkjent i residiverende/refraktær sykdoms setting.

Behandling av pasienter uegnet for ASCT

I følge MSD A/S Norge, brukes BV i norsk klinisk praksis allerede i 2. linje hos pasienter som ikke er aktuelle for ASCT, dvs. utenfor godkjent indikasjon som tillater bruk fra 3. linje (Fig. 1). Basert på dette, har MSD konkludert at indikasjonsutvidelsen av pembrolizumab dermed ikke vil endre nåværende klinisk praksis (dvs. pembrolizumab vil fortsatt gis til de pasienter som har sviktet på BV og dermed iht. tidligere godkjent indikasjon). MSD A/S Norge har dermed heller ikke inkludert disse pasientene i sitt pasientanslag. I følge den kliniske eksperten Legemiddelverket har vært i kontakt med, brukes imidlertid BV primært iht. godkjent indikasjon (dvs. fra 3. linje). For pasienter med utilstrekkelig effekt på kjemoterapi i 2. linje (etter f.eks. 3 kurer), kan det også bli aktuelt med tillegg av BV.

Den nye pembrolizumab indikasjonen hos pasienter uegnet for transplantasjon vil dermed innebære at pembrolizumab kan tilbys som alternativ til BV hos pasienter som har sviktet på minst to linjer med kjemoterapi.

Fig 1: Behandlingsalgoritme i Norge for kHL pasienter ved evt. innføring av utvidet indikasjon som beskrevet av MSD A/S Norge.



For barn er standard behandlingen mindre veldefinert, men også her anbefaler retningslinjene bruk av BV som alternativ til kjemoterapi eller immunterapi med check point inhibitorer. Disse gis da utenfor godkjent indikasjon. Komparative data for barneindikasjonen er ikke innsendt og ytterligere data er ikke forventet for denne indikasjonen.

1.4.4 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er brentuksimab vedotin (BV).

1.4.5 Behandling med brentuksimab vedotin (8)

- Indikasjon
BV er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær CD30+ Hodgkins lymfom (HL):
 1. etter ASCT eller
 2. etter minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ.
- Virkningsmekanisme
Brentuksimab vedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30-uttrykkende tumorceller. Prekliniske data antyder at den biologiske aktiviteten til brentuksimab vedotin kommer fra en prosess i flere trinn. Binding av ADC til CD30 på celleoverflaten initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som

deretter entrer det lysosomale kompartimentet. Inne i cellen frigjøres ett virkestoff, monometylauristatin E (MMAE), ved hjelp av proteolytisk spalting. Binding av MMAE til tubulinet forstyrrer mikrotubulinetverket i cellen, induserer cellesyklusstans og fører til apoptotisk død av den CD30-uttrykkende tumorcellen.

- Dosering

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Anbefalt startdose for rebehandling av pasienter som tidligere har respondert på behandling med BV, er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Alternativt kan behandling startes med siste tolererte dose.

Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykluser og inntil maksimalt 16 sykluser (ca. ett år). I Keynote-204 studien, ble BV gitt i inntil 35 sykluser, dvs behandlingsvarigheten var off-label. En slik forlenget behandlingsvarighet antas ikke å bli benyttet i klinisk praksis.

- Bivirkninger

I det sammenslåtte datasettet for BV som monoterapi på tvers av indikasjon, var de vanligste bivirkningene ($\geq 10\%$) infeksjoner, perifer sensorisk nevropati, kvalme, fatigue, diaré, pyreksi, øvre luftveisinfeksjon, nøyttropeni, utslett, hoste, oppkast, artralgi, perifer motorisk nevropati, infusjonsrelaterte reaksjoner, pruritus, konstipasjon, dyspné, vekttap, myalgi og abdominalsmerter.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 12 % av pasientene. Frekvensen av unike alvorlige bivirkninger var $\leq 1\%$. Bivirkninger førte til avbrutt behandling hos 24 % av pasienter som fikk BV.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Pembrolizumab fikk norsk markedsføringstillatelse for aktuelt bruksområde ved kHL i mars 2021.

Den innsendte dokumentasjonen for pembrolizumab er basert på data fra to kliniske studier, en randomisert, kontrollert fase III studie av pembrolizumab mot BV i voksne pasienter med residiverende eller refraktært kHL (KEYNOTE-204) og en enkelarmet fase I/II studie i barn med ulike tumor typer (KEYNOTE-051). Det finnes således ikke direkte eller indirekte sammenlikninger med pembrolizumab mot dagens behandlingsalternativer for barn. Data fra den pivotale BV studien (SG035-0003 studien som var grunnlag for indikasjonen angitt under 1.4.5) er også summert. Disse dataene anses imidlertid ikke tilføre relevant informasjon om den relative effekten av pembrolizumab mot BV, og er derfor ikke beskrevet i metodevurderingen.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

KEYNOTE-204 (9,10, 11)

Dette er en pågående, randomisert, åpen, aktivt kontrollert fase III studie utført i 304 pasienter med residiverende eller refraktær kHL. Pasientene ble randomisert (1:1) til pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke eller BV 1,8 mg/kg kroppsvekt intravenøst hver 3. uke. Pembrolizumab ble gitt inntil uakseptabel toksisitet eller dokumentert sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Begrensede data er tilgjengelig på responsvarighet etter seponering av pembrolizumab ved syklus 35. Av de 304 pasientene innrullert i studien hadde 55 pasienter fått 1 tidligere behandlingslinje, mens 249 pasienter fikk ≥ 2 tidligere behandlingslinjer. Det er kun effekt resultatene for den siste gruppen som er relevant for indikasjonsutvidelsen og som er presentert under. Sikkerhetsdata er presentert for alle 148 pasientene som fikk pembrolizumab i studien.

Tabell 2: Oversikt over Keynote-204

Study 1	Keynote 204, Kuruville, J. et.al., [9,10]
Sample size (n)	304 (randomized), 300 (treated)
Study design	Phase III, randomized, open-label, clinical trial
Patient population	<p>Main inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma. • Has responded (achieved a CR or PR) to BV or BV-containing regimens, if previously treated with BV. • Has a performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale. • Has adequate organ function <p>Main exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has had a prior monoclonal antibody (mAb) within 4 weeks prior to first dose of study drug. • Has had prior chemotherapy, targeted small molecule therapy, or radiation therapy including investigational agents within 4 weeks prior to study Day 1. • Has undergone prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation within the last 5 years. • Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis. • Has active autoimmune disease that has required systemic treatment in the past 2. • Has an active infection requiring intravenous systemic therapy. • Has received prior therapy with an anti-programmed cell death-1 (anti-PD-1), anti-PD-ligand 1 (anti-PD-L1), anti-PD-L2, anti-CD137, or cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) antibody (including ipilimumab) or OX-40 (Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4 [TNFRSF4]), or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways.
Intervention(s)	<p>Experimental: Pembrolizumab</p> <p>Participants receive pembrolizumab 200 mg administered intravenously (IV) on Day 1 of each 3-week cycle for up to 35 cycles.</p>
Comparator(s)	<p>Active Comparator: Brentuximab vedotin</p> <p>Participants receive BV 1.8 mg/kg (maximum 180 mg per dose) IV on Day 1 of each 3-week cycle for up to 35 cycles.</p>
Follow-up period	40 Months
Primary endpoints	<p>Primary Outcome Measures :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PFS: the time from randomization to either first documented disease progression or death due to any cause, whichever occurs first, as assessed by BICR according to IWG criteria and by investigator review (including clinical and imaging data following ASCT or allogeneic SCT) 2. OS: the time from first dose to death due to any cause.

Other outcomes reported	<p>Secondary Outcome Measures :</p> <p>Objective Response Rate (ORR) and complete response rate (CRR). PFS-Secondary (excluding clinical and imaging data following ASCT or allogeneic SCT) Safety and tolerability.</p> <p>Exploratory endpoints: Duration of response (DOR), HRQoL assessments (EORTC QLQ-C30 (GHS/QoL and physical functioning) and EuroQol EQ-5D), PFS2.</p>
-------------------------	--

Pasientkarakteristika ved studiestart:

Etthundre og tolv (112) pasienter hadde residiv etter ASCT og 137 pasienter var ikke aktuelle for ASCT og hadde residiverende eller refraktær sykdom etter 2 eller flere tidligere behandlinger.

Baselinekarakteristikkene for disse 249 pasientene var: median alder 34 år (11 % var 65 år eller eldre), 56 % menn, 80 % hvite, 7 % asiatiske og henholdsvis 58 % og 41 % med ECOG PS (funksjonstilstand) 0 og 1.

Omtrent 30 % var refraktære til førstelinjekjemoterapi og 10% hadde fått tidligere behandling med BV.

Nodulær sklerose var den mest representerte histologiske kHL-undergruppen (~81 %) og «bulky disease», B-symptomer og benmargsinvolvering ble uttrykt hos henholdsvis ca. 21 %, 28 % og 4 % av pasientene.

Tabell 3: Effekteresultater for Keynote-204

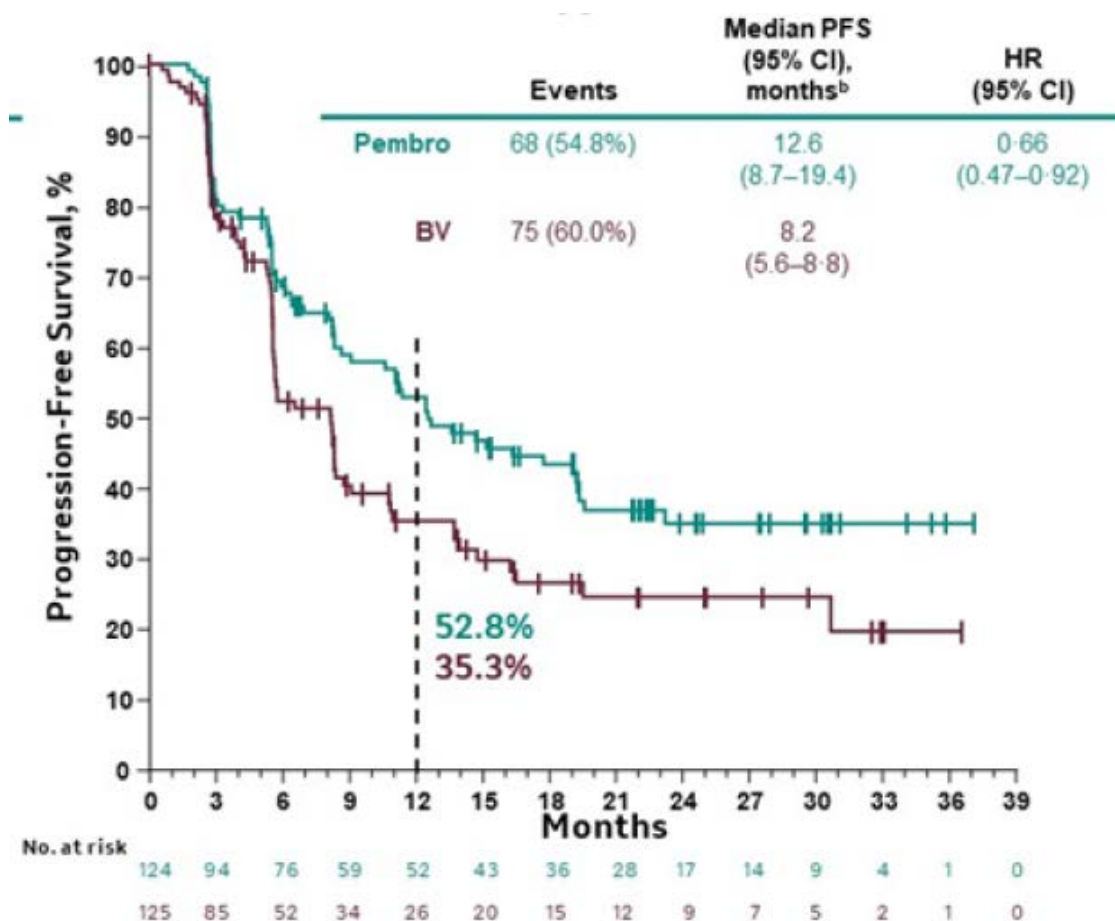
Endepunkt	Pembrolizumab 200 mg hver 3. uke n=124	Brentuksimab- vedotin 1,8 mg/kg hver 3. uke n=125
PFS		
Antall (%) pasienter med hendelser	68 (55 %)	75 (60 %)
Hazardratio* (95 % KI)	0,66 (0,47; 0,92)	
Median i måneder (95 % KI)	12,6 (8,7; 19,4)	8,2 (5,6; 8,8)
Objektiv responsrate		
ORR [‡] % (95 % KI)	65 % (56,3; 73,6)	54 % (45,3; 63,3)
Komplett respons	27 %	22 %
Delvis respons	39 %	33 %
Stabil sykdom	12 %	23 %
Responsvarighet		
Median i måneder (variasjon)	20,5 (0,0+; 33,2+)	11,2 (0,0+; 33,9+)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 6 måneder	53 (80,8)	28 (61,2)
Antall (% [¶]) pasienter med varighet ≥ 12 måneder	37 (61,7)	17 (49,0)

* Basert på den stratifiserte Cox proportional hazard-modellen

‡ Basert på pasienter med best totalrespons som enten komplett eller delvis respons

¶ Basert på Kaplan-Meier-estimering

Fig 2: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse pr. behandlingsarm.



Seksti fire (~21%) pasienter gjennomgikk ASCT og 27 (~9%) pasienter gjennomgikk allogene SCT etter avsluttet behandling, med jevn fordeling mellom studie armene. OS ble ikke formelt vurdert på tidspunktet for primæranalysen.

Bivirkninger

Sikkerhetsanalysen var basert på alle randomiserte pasienter som fikk minst en dose studie legemiddel (n=300). Det ble administrert median 15 doser for pembrolizumab sammenliknet med 7 doser for BV. Median eksponeringstid for pembrolizumab var 305 dager (min, maks: 1.0 til 814.0) sammenliknet med 146.5 dager (min, maks: 1.0 til 794.0) med BV.

Tabell 4: Oppsummering av bivirkninger for Keynote-204.

	Pembrolizumab 200 mg Q3W (n=148)	Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg Q3W (n=152)
Patients in population, n (%)		
with ≥ 1 AE	145 (98.0)	143 (94.1)
with TRAE	110 (74.3)	117 (77.0)
with toxicity Grade 3 to 5 AE	65 (43.9)	66 (43.4)
with toxicity Grade 3 to 5 TRAE	29 (19.6)	38 (25.0)
with serious TRAE	44 (29.7)	32 (21.1)
who died due to TRAE	1 (0.7)*	0 (0.0)
discontinued due to AE	20 (13.5)	27 (17.8)
discontinued due to TRAE	19 (12.8)	25 (16.4)
discontinued due to a serious AE	14 (9.5)	8 (5.3)
discontinued due to a serious TRAE	13 (8.8)	6 (3.9)

Source: [33]

Data cut-off: January 16, 2020

*Grade 5 pneumonia

Abbreviations: AE: Adverse event; Q3W: Every 3 weeks; TRAE: Treatment-related adverse event

I pembrolizumab armen var de vanligste rapporterte legemiddel-relaterte bivirkningene ($\geq 10\%$ av deltakerne) hypotyreose, pyreksi, og pruritus og de vanligst rapporterte Grad 3-5 bivirkningene var pneumonitt (4.1%), pneumoni (2%), og nøytropeni (2%).

For alvorlige, behandlingsrelaterte bivirkninger var det en forskjell på 8.6% i disfavør av pembrolizumab. Etter justering for eksponering var hendelsesraten for Grad 3 til 5 bivirkninger høyere i BV armen, mens raten for alvorlige bivirkninger var sammenliknbare mellom armene.

Totalt 27 pasienter fikk allo-SCT i pembrolizumab (14) og BV (13) armen etter avsluttet behandling. Av disse, rapporterte 85.7% i pembrolizumab armen og 53.8% i BV armen bivirkninger etter allo-SCT. Den vanligste bivirkningen var transplantat-mot-vert-sykdom (57.1% i pembrolizumab og 38.5% i BV armen). To pasienter, begge i pembrolizumab armen, døde som følge av bivirkninger: hypovolemisk sjokk og hypoksis respiratorisk svikt. Begge disse var rapportert som ikke relatert til studiemedisin.

Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Helserelatert livskvalitet var inkludert som et eksploratorisk endepunkt (EORTC QLQ-C30 dvs. GHS/QoL og fysisk funksjon og EuroQol EQ-5D). Det ble observert en trend til forbedring for pembrolizumab sammenliknet med BV. Resultatene må tolkes med forsiktighet da studien var åpen og de statistiske analysene ikke var justert for multiplisitet.

KEYNOTE-051 (11-14)

Dette er en pågående, enkelarmet fase I/II studie som evaluerer farmakokinetikk, farmakodynamikk, sikkerhet og antitumor aktivitet hos pediatriske pasienter fra 6 måneder til <18 år med ulike krefttyper.

Pembrolizumab 2 mg/kg ble gitt hver 3. uke. Totalt 161 pasientene er inkludert i studien, hvorav 22 pasienter med Hodgkins lymfom. Av disse er det 15 pasienter med Hodgkins lymfom NOS og 7 pasienter med residiverende eller refraktært kHL.

Tabell 5: Oversikt over Keynote 051

Study 2	Keynote 051, Geoerger B. et. Al., 2020 [11-14]
Sample size (n)	154 (treated overall), 18 (treated for Hodgkin lymphoma)
Study design	Phase I-II, open label, single-arm
Patient population	<p>Main inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Between 6 months and <18 years of age (or between 3 years and <18 years of age for rrcHL participants) • Histologically- or cytologically-documented, locally-advanced, or metastatic solid malignancy or lymphoma that is incurable and has failed prior standard therapy, or for which no standard therapy exists, or for which no standard therapy is considered appropriate. • Any number of prior treatment regimens • Advanced melanoma or PD-L1-positive advanced, relapsed, or refractory solid tumor or lymphoma • Lansky Play Scale ≥ 50 for participants from 6 months up to and including 16 years of age; or Karnofsky score ≥ 50 for participants >16 years of age. • Adequate organ function <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior systemic anti-cancer therapy including investigational agent or radiotherapy within 2 weeks prior to study Day 1. • Known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis • Active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years. • Active infection requiring systemic therapy. • Prior therapy with an anti-programmed cell death (PD)-1, anti-PD-ligand 1 (anti-PD-L1), anti-PD-L2 agent, or any agent directed to another stimulatory or inhibitory T-cell receptor (eg, cytotoxic lymphocyte associated protein-4 [CTLA-4], OX-40, CD137) • Has undergone solid organ transplant at any time, or prior allogeneic hematopoietic stem cell transplantation within the last 5 years. (Participants who have had an allogeneic hematopoietic transplant >5 years ago are eligible as long as there are no symptoms of Graft Versus Host Disease [GVHD].)
Intervention(s)	Experimental: rrcHL Participants aged 3 years to <18 years with rrcHL receive pembrolizumab, starting dose 2 mg/kg (maximum dose 200 mg), IV Q3W.
Comparator(s)	N/A
Follow-up period	2 years
Primary endpoints	Primary Outcome Measures : 1. Safety and tolerability 2. ORR: the proportion of patients who have a CR or PR at any time during the study as assessed by BICR using the IWG

Other outcomes	<p>Secondary Outcome Measures :</p> <p>DOR: the time from first response to documented PD or death due to any cause (whichever occurs first), in participants who achieve a PR or better using the IWG</p> <p>DCR: the proportion of patients with a response of CR, PR, or SD</p> <p>PFS: the time from the first dosing date to the first documented PD according to RECIST 1.1, death due to any cause, or the start of new anticancer therapy, whichever occurs first</p>
----------------	---

Pasientkarakteristika ved studiestart:

Hos populasjonen med Hodgkins lymfom var baselinekarakteristikkene: median alder 15 år (aldersspenn 10-17 år), 64 % gutter, 68 % hvite, 77 % hadde Lansky/Karnofsky-skala 90-100 og 23 % hadde skala 70-80. 86 % hadde to eller flere tidligere behandlingslinjer og 91 % hadde stadie 3 eller høyere.

Resultater for Keynote-051:

Tabell 6: Oppsummering av Best Overall Response (BOR) basert på IWG 2007 kriteriene per blindet uavhengig sentral radiologisk evaluering (BIRC), alle pasienter med residiverende eller refraktært HL.

Response Evaluation	All Subjects as Treated (N=22)		
	n	%	95% CI [†]
Complete Response (CR)	1	4.5	(0.1, 22.8)
Partial Response (PR)	11	50.0	(28.2, 71.8)
Best Overall Response (CR+PR)	12	54.5	(32.2, 75.6)
Stable Disease (SD)	6	27.3	(10.7, 50.2)
Disease Control Rate (SD+CR+PR)	18	81.8	(59.7, 94.8)
Progressive Disease (PD)	3	13.6	(2.9, 34.9)
Non-evaluable (NE)	1	4.5	(0.1, 22.8)

[†] Based on binomial exact confidence interval method.
BICR = Blinded independent central review.
(Data Cutoff Date: 10JAN2020).

Tabell 7: Oppsummering av tid til respons (TTR) og responsvarighet (DOR) basert på IWG 2007 kriteriene per BIRC, alle pasienter med residiverende eller refraktært HL.

	All Subjects as Treated (N=22)
Number of subjects with response [†]	12
Time to Response (months)	
Mean (SD)	2.7 (1.4)
Median (Range)	2.3 (1.1-6.2)
Response Duration[‡] (months)	
Median (Range)	17.3 (0.0+ - 28.7)
Number (%[‡]) of Subjects with Extended Response Duration:	
≥3 months	8 (88.9)
≥6 months	8 (88.9)
≥9 months	7 (77.8)
[†] Includes subjects with confirmed response. [‡] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. "+" indicates there is no progressive disease by the time of last disease assessment. BICR = Blinded independent central review. (Data Cutoff Date: 10JAN2020).	

Tabell 8: Progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IWG 2007 kriteriene per BIRC, alle pasienter med residiverende eller refraktært HL.

	All Subjects as Treated (N=22)
Number (%) of PFS Events	14 (63.6)
Person-Months	193
Event Rate/100 Person-Months (%)	7.2
Median PFS (Months) [§]	8.3
95% CI for Median PFS [§]	(4.0,19.2)
PFS rate at 6 Months in % [§]	55.1
PFS rate at 12 Months in % [§]	42.9
Progression-free survival is defined as time from first dose to disease progression, death or start of new anti-cancer therapy, whichever occurs first. [§] From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. BICR = Blinded independent central review. (Data Cutoff Date: 10JAN2020).	

Pga. begrensede data i barn, ble det bygget en farmakokinetisk populasjonsmodell basert på en eksisterende modell for pembrolizumab. Denne ble brukt for å ekstrapolere effekt og sikkerhetsdata fra voksne pasienter til den pediatrike populasjonen.

Bivirkninger

Blant de 22 pasientene med HL var median eksponeringstid for pembrolizumab 344 dager (range: 43 til 736) og median antall pembrolizumab administreringer var 17 (range: 3 til 35). Sikkerhets resultatene var generelt konsistente med de rapportert i voksenpopulasjonen.

Pågående studier

KEYNOTE-667 (NCT03407144): Phase 2, Open-label Study of Pembrolizumab in Children and Young Adults With Newly Diagnosed cHL With Slow Early Response to Frontline Chemotherapy. Start dato: 9 april, 2018, forventet slutt dato: 13 februar, 2027.

Studien er en ukontrollert studie av to eksperimentelle behandlingsarmer (pembrolizumab + AVD (gruppe 1), og pembrolizumab + COPDAC-28 (gruppe 2)). Pasientene får 4 ukers induksjonsbehandling med ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine, gruppe 1) eller OEPA (vincristine, etoposide/etopophos, prednisone/prednisolone and doxorubicin, gruppe 2). Deretter får alle SER pasienter pembrolizumab i kombinasjon med to sykler AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine, gruppe 1) eller 4 sykler COPDAC-28 (cyclophosphamide, vincristine, prednisone/prednisolone, dacarbazine, gruppe 2). Primærendepunktet er objektiv respons rate (ORR) i pasienter med langsom tidlig respons per risiko gruppe (lav/høy) per blindet, uavhengig sentral vurdering (BIRC). Sekundære endepunkter inkluderer positron emisjon tomografi scan negativitet i pasienter med langsom tidlig respons, per risiko gruppe (lav/høy), hendelsesfri overlevelse, OS, og radioterapi per risiko gruppe (lav/høy).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Dokumentasjon for pembrolizumab består av en randomisert, kontrollert fase III studie i voksne pasienter (Keynote-204) og en ukontrollert fase I/II studie i barn (Keynote-051). De pivotale dataene for indikasjonsutvidelsen kommer fra voksenstudien. Barneindikasjonen er i stor utstrekning basert på ekstrapolering av voksen data basert på en farmakokinetisk populasjonsmodell, støttet av data fra Keynote-051.

Begge studiene inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1 uttrykk (i Keynote-051 var det et krav om PD-L1 positivitet i gruppen med Hodgkins lymfom NOS (n=15) men ikke i gruppen pasienter med kHL).

Pasientpopulasjonen i studiene var forenelig med en høyrisikopopulasjon, slik forventet i avansert sykdoms setting. Median alderen i voksen studien (Keynote-204) var 34 år. Dette er noe lavere enn gjennomsnittlig alder ved diagnose av HL (43 år for årene 2011-2015 (1)), men forenelig med gjennomsnittsalderen for de aktuelle gruppene av kHL pasienter i Norge (35-40 år). I barnestudien (Keynote-051) ble det inkludert HL pasienter mellom 10 og 17 år. Dette er i linje med aldersdistribusjonen i norske pasienter, der man ser en økt forekomst i ungdomsårene, og svært sjeldne tilfeller hos barn under 5 år. Legemiddelverket vurderer at pasientene som er inkludert i de kliniske studiene, og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, vil være i samsvar med de pasientene som vil få behandling med pembrolizumab i klinisk praksis. Data for barn er begrensede.

I voksen studien (Keynote-204) ble pembrolizumab dosert i henhold til godkjent preparatomtale. Det ble imidlertid i studien bare tillatt behandling i opptil 35 sykluser, mens pembrolizumab ifølge preparatomtalen skal gis inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. Legemiddelverket vurderer derfor at dosering av pembrolizumab i voksne i klinisk praksis vil være i samsvar med godkjent preparatomtale, men at behandlingsvarigheten kan bli lenger enn den som er observert i kliniske studier. Det fins ikke data på effekten av behandling utover 35 sykler og det er begrensede data på responsvarighet etter seponering av pembrolizumab ved 35 uker. I barn er den anbefalte doseringen basert på data fra Keynote-051, der pembrolizumab ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, i tillegg til modell-baserte analyser av eksponering i barn og voksne. Her vurderes det at doseringen i klinisk praksis vil være i samsvar med preparatomtalen.

De primære utfallsmålene er standard for onkologistudier (PFS og OS i Keynote-204 og ORR i Keynote-051). I Keynote-204 hadde 55% av pasientene hatt en PFS hendelse etter en median oppfølgingstid på ca. 2 år. Eventuelle antagelser om forløp av PFS er dermed foreløpig beheftet med usikkerhet. Den første formelle OS analysen forventes gjennomført først i 2022, og effektforskjellen på overlevelse er per i dag ikke dokumentert. Da både BV og pemprolizumab er innført for behandling av KHL pasienter sent i behandlingslinjene, er det mulig at systematisk overkryssing utenfor studien vil konfundere overlevelses gevinsten og framtidige overlevelses data kan derfor bli vanskelige å tolke. I barnestudien var respons ratene noe lavere enn de som ble observert i voksenpopulasjonen, og responser og responsvarighet er basert på et svært begrenset pasientantall. Indikasjonsutvidelsen i barn er dermed i stor utstrekning basert på ekstrapolering av voksen data, støttet av en farmakokinetisk populasjonsmodell. Barnestudien (Keynote-051) var en ukontrollert studie og effektforskjellen mot standard behandling i barn er dermed ikke dokumentert.

3 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Residiverende/refraktær kHL etter gjennomgått ASCT eller etter to tidligere behandlingslinjer er en meget alvorlig sykdom. Voksne pasienter taper om lag 32-36 kvalitetsjusterte leveår sammenlignet med den generelle befolkningen. Det absolutte prognosetapet er enda større hos barn.

Behandlingsalternativene så langt ut i behandlingsforløpet er relativt begrenset. BV har godkjent indikasjon for tilsvarende bruksområde, og dette legemidlet er tidligere metodevurdert og ble innført i 2015. Pembrolizumab og nivolumab er godkjent og innført hos pasienter som også har sviktet på BV.

MSD har i henhold til oppdraget fra Bestillerforum og i samråd med Legemiddelverket levert en forenklet metodevurdering for pembrolizumab ved den aktuelle indikasjonsutvidelsen i kHL. Dokumentasjonen består av en randomisert, kontrollert fase III studie i voksne pasienter (Keynote-204) og en ukontrollert fase I/II studie i barn (Keynote-051).

I voksne pasienter har pembrolizumab vist en effektgevinst over BV både hos pasienter med tilbakefall etter ASCT og hos pasienter uegnet for ASCT som har sviktet på to tidligere linjer med kjemoterapi (Keynote-204). BV ble gitt som eneste komparator i studien. Dette er iht. handlingsprogrammet for den aktuelle behandlingslinjen, og anses være et relevant sammenlikningsalternativ til pembrolizumab.

Hos pasienter som ikke er egnet for transplantasjon oppgir MSD A/S Norge at BV brukes allerede fra 2. linje (dvs. «off label» da den godkjente indikasjonen er fra 3. linje). MSD A/S Norge har dermed konkludert at den nye pembrolizumab indikasjonen hos pasienter uegnet for transplantasjon (gitt som alternativ til BV hos pasienter som har sviktet på minst to linjer med kjemoterapi) dekkes av allerede godkjent indikasjon, der pembrolizumab kan tilbys pasienter som har sviktet på BV. Indikasjonsutvidelsen ved innføring vil ifølge MSD A/S Norge dermed ikke føre til noen endring av klinisk praksis eller økt pasientgrunnlag. Ifølge kliniker som Legemiddelverket har konsultert, brukes imidlertid BV primært iht. godkjent indikasjon (dvs. fra 3. linje), selv om noen pasienter vil kunne tilbys tillegg av BV ved utilstrekkelig effekt på kjemoterapi i 2. linje. Legemiddelverket mener derfor at en innføring av den nye pembrolizumab indikasjonen hos pasienter uegnet for transplantasjon, vil innebære at pembrolizumab kan tilbys som alternativ til BV også for pasienter som har sviktet på minst to linjer med kjemoterapi, og at disse pasientene skal inkluderes i beregningen av pasientgrunnlaget.

Grunnet mulighet for kur ved tidligere behandlingsforløp og at bruksområdet for pembrolizumab er avgrenset til sent i behandlingslinjene, anslås det faktiske pasientgrunnlaget for ny indikasjon til 8-10 voksne pasienter per år. Av disse vil 4-5 være pasienter med tilbakefall etter ASCT og 4-5 være pasienter uegnet for ASCT med tilbakefall etter minst 2 tidligere linjer. I tillegg forventes det at maksimalt to barn hvert femte år vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab innenfor den godkjente indikasjonen.

Den pivotale studien i voksne anses gi god dokumentasjon på effektforskjellen mellom pembrolizumab og BV i målpopulasjonen. Den rapporterte PFS gevinsten (median ~5-måneder, motsvarende ~35% reduksjon

i risiko for progresjon eller død) er klinisk relevant i den avanserte sykdoms settingen. Effektforskjellen på overlevelse er imidlertid per i dag ikke dokumentert, og systematisk overkryssing utenfor studien kan konfundere overlevelsesgevinsten iden framtidige OS analysen. Pasientene ble behandlet med pembrolizumab inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon, eller maksimalt 35 sykluser. Derfor er det begrensede data tilgjengelig på responsvarighet utover syklus 35.

Barnestudien er utført i et svært begrenset antall barn og uten komparator, og indikasjonsutvidelsen i barn baserer seg i stor utstrekning på ekstrapolering av data hos voksne, støttet av PK modellering. Effektforskjellen mot standard behandling i barn er dermed ikke dokumentert.

Statens legemiddelverk, 05-07-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Helga Haugom Olsen
Hilde Røshol

REFERANSER

1. Kreftregisteret. *Cancer in Norway 2015. Cancer incidence, mortality, survival, and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016.
2. Kreftregisteret, *Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter*. 2020: Kreftregisteret.
3. Kreftregisteret, *Årsrapport 2018 Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter*. 2019, Oslo: Kreftregistreret.
4. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer*. 2019, Oslo: Helsedirektoratet.
5. Helsedirektoratet, *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, Hodgkins Lymfom*. 2020, Oslo: Helsedirektoratet.
6. Statens legemiddelverk. *Hurtig metodevurdering - Nivolumab ved behandling av residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom*. Oslo: Statens legemiddelverk; 2017.
7. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale (SPC). Pembrolizumab*.
8. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale (SPC). Brentuksimab vedotin*.
9. Kuruvilla, J., et al. KEYNOTE-204: Randomized, open-label, phase III study of pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma. in ASCO. 2020.
10. Corp., M.S.D. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204)*. 2016 04-Aug-2020 [cited 2020 22-Dec-2020]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684292>.
11. European Medicines Agency. *European Public Assessment Report, Keytruda, Variation EMEA/H/C/003820/II/0090*.
12. Merck & Co., *KEYNOTE-051 CSR (Data cut-off date: 10 January 2020)*. Data on file, 2020.
13. Georger, B., 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. 21(1): p. 121-133.
14. Corp., M.S.D. *A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051)*. 2015 17-Dec-2020 [cited 2020 22-Dec-2020]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332668>.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Kommentar til Oppdrag ID2020_082 – Keytruda (pembrolizumab) Indikasjon XVII

Oppdrag ID2020_082 gjelder indikasjonsutvidelse av Keytruda til behandling som til monoterapi av tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hos voksne og barn, 3 år og eldre.

Dette er første gang Keytruda er godkjent av EMA for bruk hos barn.

Den nye indikasjonen, godkjent av EMA i mars, medfører at behandlingslinjen flyttes frem til første residiv etter ASCT, og lyder:

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter i alderen 3 år og eldre med residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom hvor behandling med autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når ASCT ikke er et behandlingsalternativ.

Som Statens Legemiddelverket bemerker i rapporten er det viktig for pasientene og legene å få til et nytt behandlingsalternativ for sykdommen som er svært alvorlig med stort prognosetap.

Dette er første forenklete søknad, spor D, for Keytruda. Vi vil gjerne takke Statens Legemiddelverk for rask behandling av saken.

Med vennlig hilsen,
MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Høeg