



Ansøgningskema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde.

Lægemiddel/behandling:	
Pembrolizumab/Keytruda til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom, som tidligere har fået højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og Brentuximab vedotin eller er uegnede til højdosiskemoterapi og har fået Brentuximab vedotin	
Anmodning fremsendt af: Martin Hutchings, på vegne af Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfom Gruppe	
Bilag*:	
Mini-MTV	<input checked="" type="checkbox"/> Pembrolizumab/Keytruda til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom, som tidligere har fået højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og Brentuximab vedotin eller er uegnede til højdosiskemoterapi og har fået Brentuximab vedotin
MTV	<input type="checkbox"/> [Skriv titel på MTV]
Andet	<input type="checkbox"/> [Skriv titler på evt. andet bilagt materiale]
Beskrivelse af lægemidlets/behandlingens anvendelse:	
<input type="checkbox"/> 1. linie behandling	
<input type="checkbox"/> 2. linie behandling	
<input checked="" type="checkbox"/> 3. linie behandling: Til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom, som tidligere har fået højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og Brentuximab vedotin eller er uegnede til højdosiskemoterapi og har fået Brentuximab vedotin	
Kort begrundelse for anmodningen:	
<p>80% af patienter med klassisk Hodgkin lymfom (cHL) helbredes af 1. liniebehandling. De patienter der er kandidater til højdosiskemoterapi (typisk patienter under 65 år og i god almentilstand) tilbydes i tilfælde af tilbagefald eller primært behandlingssvigt et relapsregime som omfatter højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT). Patienter der herefter får tilbagefald, eller er i høj risiko for tilbagefald, tilbydes behandling med Brentuximab vedotin, og det gælder også for patienter der ved tilbagefald ikke er kandidater til HD+ASCT.</p> <p>Patienter der oplever svigt efter ovenstående, og som således må betragtes som refraktære overfor både konventionel kombinationskemoterapi og overfor Brentuximab vedotin har indtil for nylig haft meget begrænsede behandlingsmuligheder. PD1-hæmmeren Nivolumab er for nylig godkendt til behandling af patienter med behandlingssvigt efter både HD+ASCT og Brentuximab vedotin, på baggrund af data fra et fase 2 studie.</p> <p>Den nu af EMA godkendte indikation for PD1-hæmmeren Pembrolizumab baseres ligeledes på data fra et fase 2 studie, der viste høje responsrater og god responsvarighed (helt sammenlignelig med det nært beslægtede stof</p>	

nivolumab) hos HL patienter der oplevede behandlingssvigt efter Brentuximab vedotin, såvel patienter der havde gennemgået HD+ASCT som patienter der ikke havde været kandidater til sådan behandling. Den beskrevne indikation omfatter derfor både indikationsområdet for Nivolumab (patienter med behandlingssvigt efter både HD+ASCT og Brentuximab vedotin) og patienter med behandlingssvigt efter Brentuximab vedotin, der ikke har været kandidater til HD+ASCT.

PD1-hæmmere er også godkendt til bl.a. malignt melanom og non-småcellet lungekræft, men deres udtalte aktivitet ved HL skal forstås i lyset af en nyligt identificeret svaghed ved HL-cellerens overlevelsesmekanisme. Samtidig er bivirkningerne til såvel Nivolumab som Pembrolizumab relativt beskedne, effekten og alternativerne taget i betragtning.

EMA/CHMP og EC har godkendt af Pembrolizumab til den beskrevne indikation hhv. 23. marts og 5. maj 2017.

Anmodningen er drøftet med relevante faglige fora:

1. German Hodgkin Study Group (GHSG)
2. EORTC lymphoma Group
3. European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group for Hodgkin Lymphoma
4. Investigatorerne ved de centrale studier af Nivolumab og Pembrolizumab ved cHL, Andreas Engert fra Köln, Tyskland; Anas Younes fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, USA; Craig Moskowitz fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, og Philippe Armand, Dana Farber Cancer Institute/Harvard Medical School, Boston, USA.

Lægemidlets ibrugtagning:

Pembrolizumab søges godkendt til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom, som tidligere har fået højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og Brentuximab vedotin eller er uegnede til højdosiskemoterapi og har fået Brentuximab vedotin. Pembrolizumab er allerede godkendt til behandling af patienter med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) melanom, og til patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer, som udtrykker PD-L1.

Kort resumé af mini-MTV:

Inden introduktionen af immun checkpoint inhibitorer (PD-1 hæmmere) fandtes ingen standardbehandling, hverken i Danmark eller i udlandet, for patienter med cHL, som oplever behandlingssvigt eller tilbagefald efter flere linier kemoterapi og som er refraktære overfor Brentuximab vedotin. Efter godkendelsen af Nivolumab findes nu en effektiv behandlingsmulighed for patienter med behandlingssvigt efter både HD+ASCT og med Brentuximab vedotin. Den aktuelle ansøgning om godkendelse af Pembrolizumab hviler på data fra et fase 1 studie og særligt et efterfølgende fase 2 studie, der viser tilsvarende effekt som Nivolumab, både hos patienter med behandlingssvigt efter både HD+ASCT og Brentuximab vedotin (Nivolumabs indikationsområde) og hos patienter med behandlingssvigt efter Brentuximab vedotin, der ikke har været kandidater til HD+ASCT. For sidstnævnte patientgruppe findes p.t. ingen effektive og godkendte behandlingsmuligheder.

Populationerne i de omtalte studier svarer helt til tilsvarende danske patienter. Fase 1 studiet af 31 patienter viste en overall respons rate (ORR) på 58% og komplet respons rate (CRR) rate på 19%. En subgruppeanalyse viste at for patienter med primær refraktær sygdom var der en ORR på 62 % og en CRR på 31 %. Efter median follow-up på 29 mdr har 70 % af patienterne responsvarighed over et år. Median responsvarighed er ikke nået. Median overall survival (OS) er heller ikke nået, men OS var 100 % ved 6 mdr. og 87 % ved 12 mdr.

Fase 2 studiet viste samlet for alle 210 patienter en ORR på 69 % og en CRR på 22 %. De 210 patienter blev inkluderet og behandlet fordelt på følgende tre kohorter, hvoraf kun kohorte 1 og 2, der afspejler dansk behandlingspraksis, ligger til grund for godkendelsen fra EMA og for indeværende ansøgning:

Kohorte 1 (n=69): Patienter med tilbagefald af eller refraktær cHL (rrcHL) efter HD+ASCT og BV

Kohorte 2 (n=81): Patienter med rrcHL, efter BV men uegnede til HD+ASCT

Kohorte 3 (n=60): Patienter med rrcHL, behandlet med HD+ASCT, men ikke efterfølgende behandlet med BV

ORR og CRR for de enkelte kohorter var som følger:

	ORR % (95 CI)	CRR % (95 CI)
Kohorte 1	73.9 % (61.9-83.7)	21.7 % (12.7-33.3)
Kohorte 2	64.2 % (52.8-74.6)	24.7 % (15.8-35.5)
Kohorte 3	70 % (56.8-81.2)	20 % (10.8-31.2)

Seneste publicerede data er baseret på en median follow på ca. 10 mdr. OS ved 6 mdr. var 99.5 % med en PFS på 72.4%. Median OS ikke nået. For de patienter der opnåede et respons havde 75.6 % af dem respons på over 6 mdr. Median responsvarighed er endnu ikke er nået for de tre kohorter.

Der er som det fremgår tale om ikke-randomiserede studier, og derfor er der ingen kontrolgruppe.

Øvrige bemærkninger:

Godkendelsen af Pembrolizumab fra EMA og kommissionen omfatter både patienter der tidligere har gennemgået HD+ASCT og endvidere har oplevet behandlingssvigt af Brentuximab vedotin, og patienter der har behandlingssvigt efter Brentuximab vedotin og som ikke var kandidater til HD+ASCT. Førstnævnte gruppe har allerede adgang til behandling med PD1-hæmmer i form af Nivolumab, men adgang til to nært beslægtede lægemidler kan håbes at være gunstig for den fremtidige prisudvikling. Langt vigtigere er imidlertid godkendelsen af behandling med Pembrolizumab af den sidstnævnte gruppe, der for nuværende er uden et effektivt, godkendt behandlingstilbud.