

Europäische Kommission erteilt Zulassung für erweiterte Indikation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL)

Pembrolizumab als Monotherapie jetzt zugelassen für erwachsene und pädiatrische Patienten ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach zwei oder mehr vorherigen Therapielinien, wenn die ASCT keine Behandlungsoption darstellt // Erste pädiatrische Indikation für Pembrolizumab in der Europäischen Union

Pembrolizumab (Keytruda®) kann jetzt als Monotherapie zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 3 Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien eingesetzt werden, wenn die ASCT keine Behandlungsoption darstellt. Die Zulassung stützt sich auf die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie KEYNOTE-204, in der für die Pembrolizumab-Monotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) gegenüber Brentuximab Vedotin (BV), einer häufig eingesetzten Behandlungsoption, gezeigt werden konnte. Pembrolizumab senkte das Progressions- oder Sterberisiko um 35 % (HR = 0,65 [95 %-KI: 0,48-0,88]; p = 0,0027) und erzielte ein medianes PFS von 13,2 Monaten verglichen mit 8,3 Monaten bei den mit BV behandelten Patienten.

Des Weiteren beruht die Zulassung auf unterstützenden Daten aus einer aktualisierten Analyse der Studie KEYNOTE-087. Diese war 2017 Grundlage der Zulassung durch die EK von Pembrolizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach Versagen einer ASCT und einer Behandlung mit BV oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine ASCT nicht in Frage kommt. Die jetzige Zulassung stellt die erste pädiatrische Zulassung von Pembrolizumab in der Europäischen Union (EU) dar.

MSD untersucht Pembrolizumab weiterhin in einem breit angelegten klinischen Entwicklungsprogramm zur Behandlung hämatologischer Neoplasien. Das Programm umfasst mehrere zulassungsrelevante Studien beim cHL und beim primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom sowie über 60 von Forschern initiierte Studien bei 15 verschiedenen Tumorentitäten. Neben Pembrolizumab evaluiert MSD mehrere in der klinischen Entwicklung befindliche Arzneimittelkandidaten zur Behandlung von Patienten mit hämatologischen Neoplasien, darunter den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor MK-1026 (zuvor als ARQ 531 bekannt) und das gegen ROR1 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat MK-2140 (zuvor als VLS-101 bekannt).

Auf diese Daten stützt sich die europäische Zulassung

Die Zulassung beruht auf Daten der KEYNOTE-204 ([NCT02684292](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02684292)), einer randomisierten offenen, aktiv-kontrollierten Studie, in die 304 Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten nach der 1:1-Randomisierung entweder Pembrolizumab 200 mg intravenös alle drei Wochen oder BV 1,8 mg/kg intravenös alle drei Wochen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger ASCT (ja vs. nein) und Krankheitsstatus nach der Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv weniger als 12 Monate nach Abschluss vs. Rezidiv 12 oder mehr Monate nach Abschluss der Therapie). Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität, dokumentierter Krankheitsprogression oder für maximal 35 Zyklen fortgesetzt. Alle 12 Wochen wurde der Krankheitsstatus beurteilt. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das PFS, der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR). Beide wurden mittels eines verblindeten, unabhängigen, zentralen Prüfprozesses (blinded independent central review, BICR) gemäß der 2007 überarbeiteten Kriterien der International Working Group (IWG) bewertet. Die KEYNOTE-204-Studie wird zur Bewertung des zusätzlichen primären Wirksamkeitsendpunktes des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) weiter fortgeführt.

In der KEYNOTE-204-Studie senkte Pembrolizumab das Progressions- oder Sterberisiko um 35 % (HR = 0,65 [95 %-KI: 0,48-0,88]; p = 0,0027) und erzielte ein medianes PFS von 13,2 Monaten (95 %-KI: 10,9-19,4) verglichen mit 8,3 Monaten (95 %-KI: 5,7-8,8) bei den mit BV behandelten Patienten. Bei den mit Pembrolizumab behandelten Patienten betrug die ORR 66 % (95 %-KI: 57-73). Die Rate für das komplette Ansprechen (complete response, CR) lag hier bei 25 % und für das partielle Ansprechen (partial response, PR) bei 41 %. Bei den mit BV behandelten Patienten betrug die ORR 54 % (95 %-KI: 46-62). Die CR-Rate lag hier bei 24 % und die PR-Rate bei 30 %. Der Unterschied zwischen den ORRs war nicht statistisch signifikant. Bei den Patienten mit Ansprechen betrug die mediane Ansprechdauer (duration of response, DOR) 20,7 Monate (Spanne: 0,0+ bis 33,2+) unter Pembrolizumab gegenüber 13,8 Monaten (Spanne: 0,0+ bis 33,9+) unter BV.

In dieser Studie betrug die mediane Behandlungsdauer mit Pembrolizumab 10 Monate (Spanne: 1 Tag bis 2,2 Jahre): 68 % der Patienten wurden mindestens sechs Monate lang und 48 % der Patienten mindestens ein Jahr lang behandelt. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 30 % der Patienten auf, die Pembrolizumab erhielten. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei ≥ 1 % der Patienten auftraten, schlossen Pneumonitis, Pneumonie, Fieber, Myokarditis, akute Nierenschädigung, febrile Neutropenie und Sepsis ein. Drei Patienten (2 %) starben infolge anderer Ursachen als einer Krankheitsprogression: zwei an Komplikationen nach einer allogenen HSCT und ein Patient an einer unbekannten Ursache. Aufgrund von Nebenwirkungen wurde Pembrolizumab bei 14 % der Patienten auf Dauer abgesetzt. Bei 7 % führte eine Pneumonitis zum Absetzen der Behandlung. Bei 30 % der Patienten wurde die Behandlung mit Pembrolizumab aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen. Nebenwirkungen, die bei ≥ 3 % der Patienten eine Unterbrechung der Behandlung erforderten, waren Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonitis, erhöhte Transaminasen und Pneumonie. Bei 38 % der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden mussten. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) waren Infektionen der oberen Atemwege (41 %), muskuloskelettale Schmerzen (32 %), Durchfall (22 %) und Fieber, Fatigue, Hautausschlag und Husten (jeweils 20 %).

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab ist ein PD-1 (Programmed Cell Death 1 Protein)-Inhibitor, der die Fähigkeit des Immunsystems verstärkt, Tumorzellen zu entdecken und zu bekämpfen. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen PD-1 und dessen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und so die T-Lymphozyten aktiviert, wodurch sowohl Tumorzellen als auch gesunde Zellen angegriffen werden können.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA beträgt bei Erwachsenen entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten. Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA als Monotherapie beträgt bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren mit klassischem HL 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Bei Gabe von KEYTRUDA® (Pembrolizumab) als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie sollte KEYTRUDA® (Pembrolizumab) zuerst gegeben werden.

[Link zur Fachinformation](#)

Mit freundlicher Unterstützung von MSD