

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4A/4B/4C

Ergänzung
zu den am 14.08.2015
eingereichten Dossierunterlagen

Stand: 09.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Modul 4A	3
Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	3
Abschnitt 4.3.2.3.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	4
Abschnitt 4.3.2.3.5.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	4
Abschnitt 4.3.2.3.5.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	5
Abschnitt 4.5.4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien	6
Modul 4B	7
Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	7
Abschnitt 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	9
Modul 4C	10
Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	10

Modul 4A**Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Für die folgende Tabelle (S. 31 in Modul 4A) wurde eine Spalte mit Angabe der Ausschlusskriterien eingefügt:

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: mit Ipilimumab vorbehandelt	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</i>	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E6
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.		

Abschnitt 4.3.2.3.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Für die folgende Tabelle (S. 157 in Modul 4A) wurde eine Spalte mit Angabe der Ausschlusskriterien eingefügt:

Tabelle 4-66: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – Weitere Untersuchungen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: mit Ipilimumab vorbehandelt	Nicht E1
E2 Intervention	Pembrolizumab 2mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E2
E3 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes: Gesamtüberleben.	Nicht E3
E4 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien ohne Therapiewechsel.	Nicht E4
E5 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E5

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.

Abschnitt 4.3.2.3.5.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Eine Tabelle mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben wurde unter Abschnitt 4.3.2.3.5.1 ergänzt.

Tabelle 4-76a: Ergebnisse für das Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

	Unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachtete Überlebenszeit ^a		Prognostizierte Überlebenszeit ^b		Unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachtete Überlebenszeit ^a vs. prognostizierte Überlebenszeit ^b	
	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% -KI]	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^d	Hazard Ratio ^e [95% -KI]	p-Wert ^f
Gesamtüberleben	89	n.a. [10,91; n.a.]	89	6,01	0,30 [0,21; 0,40] ^f 0,30 [0,20; 0,39] ^g	<0,001 ^f <0,001 ^g

a: Kohorte B2 der KEYNOTE 001.
b: Geschätzt mittels des von Korn et al. 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse patientenindividueller Daten aus 42 Phase-II-Studien.
c: All-Patients-as-Treated-Population (APaT).
d: Keine Berechnung eines Konfidenzintervalls mittels Berechnungsalgorithmus von Korn et al. 2008 möglich.
e: Hazard Ratio nach Breslow.
f: Profile Likelihood Konfidenzintervalle; Likelihood Ratio Test.
g: Wald-Konfidenzintervalle; Wald-Statistik.
KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar.

Abschnitt 4.3.2.3.5.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Eine Tabelle mit den Ergebnissen zum Gesamtüberleben für die Subgruppen wurde unter Abschnitt 4.3.2.3.5.2 ergänzt.

Tabelle 4-76b: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen

Gesamtüberleben	Unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachtete Überlebenszeit ^a		Prognostizierte Überlebenszeit ^b		Unter Pembrolizumab 2 mg/kg KG beobachtete Überlebenszeit ^a vs. prognostizierte Überlebenszeit ^b		p-Wert für Interaktions- test (I ²)
	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95% -KI]	N ^c	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^d	Hazard Ratio ^e [95% -KI]	p-Wert ^f	
Alter							
< 65 Jahre	60	n.a. [10,45; n.a.]	60	6,08	0,33 [0,20; 0,45]	<0,001	0,339
≥ 65 Jahre	29	n.a. [9,66; n.a.]	29	5,88	0,23 [0,09; 0,38]	<0,001	(0,00%)
Geschlecht							
Männer	47	n.a. [10,25; n.a.]	47	5,59	0,27 [0,15; 0,38]	<0,001	0,491
Frauen	42	n.a. [9,36; n.a.]	42	6,80	0,34 [0,18; 0,50]	<0,001	(0,00%)
ECOG-Leistungsstatus ^g							
0	59	n.a. [10,84; n.a.]	59	6,93	0,31 [0,18; 0,43]	<0,001	0,733
1	30	n.a. [6,70; n.a.]	30	4,86	0,28 [0,13; 0,42]	<0,001	(0,00%)

a: Kohorte B2 der KEYNOTE 001.
b: Geschätzt mittels des von Korn et al. 2008 publizierten Berechnungsalgorithmus basierend auf einer Meta-Analyse patientenindividueller Daten aus 42 Phase-II-Studien.
c: All-Patients-as-Treated-Population (APaT).
d: Keine Berechnung eines Konfidenzintervalls mittels Berechnungsalgorithmus von Korn et al. 2008 möglich.
e: Hazard Ratio nach Breslow; Wald-Konfidenzintervalle.
f: Wald-Statistik.
g: ECOG-Leistungsstatus: (0)- Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (1)- Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gefähig; leichte körperliche Arbeit möglich
ECOG: Eastem Cooperative Oncology Group; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; n.a.: nicht anwendbar.

Eine Beschreibung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Subgruppen wurde unter Abschnitt 4.3.2.3.5.2 ergänzt.

Die Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben zeigen weder Hinweise noch Belege auf Effektmodifikationen (Tabelle 4-76b). Es konnte keine Subgruppenanalyse nach Geographischer Region (Deutschland vs. Rest der Welt) durchgeführt werden, da kein deutsches Studienzentrum beteiligt war.

Abschnitt 4.5.4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

Für die folgende Tabelle (S. 186 in Modul 4A) wurde eine Spalte mit Angabe der Ausschlusskriterien eingefügt:

Tabelle 4-79: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss - STE-Analyse

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.	Nicht E1
E2 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom.	Nicht E2
E3 Prüfintervention	Systemische Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasierenden Melanoms.	Nicht E3
E4 Vergleichsintervention	Chemotherapeutika mit dem aktiven Metaboliten MTIC als Monotherapie oder Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Monotherapie bzw. in Kombination mit Carboplatin.	Nicht E4
E5 Patientenrelevante Endpunkte	Vorhandene Angaben zu den Effektschätzern (Hazard Ratio) und Parametern zur Quantifizierung der statistischen Unsicherheit der Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</i> .	Nicht E5
E6 Analysezeitpunkt	Bei einem Studiendesign mit erlaubtem Therapiewechsel müssen für die Endpunkte <i>Gesamtüberleben</i> und <i>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</i> die Effektschätzer vor Therapiewechsel verfügbar sein.	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Abstract. Mehrfachpublikationen (inkl. Abstracts) mit Zusatzinformation werden eingeschlossen.	Nicht E7
MTIC: Monomethyl-triazenoimidazol-carboxamid		

Modul 4B**Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Für die folgende Tabelle (S. 30 in Modul 4B) wurde eine Spalte mit Angabe der Ausschlusskriterien eingefügt:

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – direkter Vergleich

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen und als 90-minütige intravenöse Infusion bis zu vier Infusionen.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E6
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.		

Für die folgende Tabelle (S. 31 in Modul 4B) wurde eine Spalte mit Angabe der Ausschlusskriterien eingefügt:

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss – indirekter Vergleich

Einschlusskriterien für Suche nach Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Ipilimumab 3 mg/kg KG alle 3 Wochen)		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Ipilimumab 3 mg/kg KG alle drei Wochen und als 90-minütige intravenöse Infusion bis zu vier Infusionen.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E6
Einschlusskriterien für Suche nach Studien für indirekten Vergleich (Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen vs. Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle 3 Wochen)		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelt.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Pembrolizumab 10 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, Unerwünschte Ereignisse.</i>	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E6
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; mg: Milligramm.		

Abschnitt 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Ergänzungen zu Abschnitt 4.2.5.6:

Eine Überprüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche entfällt, da jeweils nur eine direkt vergleichende Studie für die beiden Vergleiche, die in den indirekten Vergleich eingehen, vorliegt und somit keine Meta-Analyse erforderlich war.

Der indirekte Vergleich wurde mit SAS Version 9.3 durchgeführt. Der Programmcode ist in Modul 5 abgelegt.

Modul 4C**Abschnitt 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Für die folgende Tabelle (S. 11 in Modul 4C) wurde eine Spalte mit Angabe der Ausschlusskriterien eingefügt:

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierendem) Melanom, deren Tumor BRAF-V600-Mutation-positiv ist.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle drei Wochen und als 30-minütige intravenöse Infusion.	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Vemurafenib.	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkten: <i>Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse.</i>	Nicht E4
E5 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien.	Nicht E5
E6 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar.	Nicht E6
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine-Protein Kinase B-Raf); KG: Körpergewicht; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.		