Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RET-Fusion+, Erstlinie)

Vom 18. Juni 2026

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 4
3. Bürokratiekostenermittlung ... 46
4. Verfahrensablauf ... 46
5. Beschluss ... 48
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 73
B. Bewertungsverfahren ... 74
1. Bewertungsgrundlagen ... 74
2. Bewertungsentscheidung ... 74
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 74
2.2 Nutzenbewertung ... 74
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 75
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 76
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 81
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 82
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 82
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 84
5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH ... 84

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 438
5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH 443
5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH 456
5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG 467
5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH 493
5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 501
5.8 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP 505
D. Anlagen 547
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 547
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 560

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo) am 29. Juni 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Dezember 2022 wurde eine Befristung bis zum 31. Dezember 2025 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Retsevmo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 17. Dezember 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Selpercatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selpercatinib (Retsevmo) gemäß Fachinformation

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

[1] Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie,
- Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage),
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin,
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin,
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie,
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie,
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie,
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Arzneimittel mit einer dementsprechenden Zulassung wurden daher nicht berücksichtigt. Zudem wurden Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie nicht berücksichtigt.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC neben Selpercatinib grundsätzlich die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Tremelimumab sowie die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Atezolizumab (Beschlüsse vom 2. April 2020, 19. November 2021 und 11. März 2025)
- Cemiplimab (Beschlüsse vom 20. Januar 2022 und 19. Oktober 2023)
- Durvalumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023)
- Ipilimumab (Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Nivolumab (Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Pembrolizumab (Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19. September 2019)
- Selpercatinib (Beschluss vom 15. Dezember 2022)
- Tislelizumab (zwei Beschlüsse vom 18. Juni 2025)
- Tremelimumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial-karzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

Da das RET-Fusions-positive NSCLC in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist[2,3,4], blieben zudem Therapien für die zweckmäßige Vergleichstherapie unberücksichtigt, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner allgemein davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird die zweckmäßige Vergleichstherapie differenziert für zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen bestimmt.

Nach Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ist der zusätzliche Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Kombination mit Chemotherapie sowie deren Wirksamkeit als Monotherapie in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC bisher nicht mit ausreichend hohem Evidenzgrad nachgewiesen.

Laut vorliegenden Leitlinien kommen bei einem RET-Fusions-positiven NSCLC jedoch auch jene Therapieoptionen in Betracht, die in der Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten ohne therapierbare Tumormutationen empfohlen werden (platinhaltige Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapie). Auf dieser Grundlage werden vom G-BA insgesamt die (Chemo-)Immuntherapien sowie Chemotherapien entsprechend der Empfehlungen zur Erstlinienbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet.

a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u>

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine

[2] Kato et al., 2017. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clinical Cancer Research, 23, 1988.
[3] Takeuchi et al., 2012. RET, ROS1, and ALK fusions in lung cancer. Nat Med;18(3):378–81.
[4] Gautschi et al., 2017. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results from the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol, 35, 1403-10.

Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab.

Weiter werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie als Alternative zu den Immuncheckpoint-Inhibitor-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast oder raschem Tumorwachstum angesehen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG PS 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0–1) unterschieden. In vorliegenden Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend die Kombinationstherapien aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1 empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialem NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin beziehungsweise Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt werden.

Bei dem Wirkstoff Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung.

Bei Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie handelt es sich um eine recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kommt derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Zusammenfassend sieht es der G-BA als sachgerecht an, die oben genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapien sowie als Kombinationstherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Die Kombinationstherapien aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapien sollen entsprechend der Leitlinienempfehlungen nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0 und 1 angewendet werden.

Für die Patientengruppe a) ist zu beachten, dass die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere, alternative Therapieoptionen umfasst. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten-

und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.

Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind.

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen werden die Therapieempfehlungen in der vorliegen Evidenz insbesondere in Abhängigkeit vom ECOG-PS und der Tumorhistologie formuliert.

Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0–1 Kombinationstherapien aus den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab oder Pembrolizumab und Chemotherapien jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen.

Innerhalb dieses definierten Rahmens können für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden.

Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie, Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie Atezolizumab als Monotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) zur Verfügung.

Zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird darüber hinaus in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom ausgeführt, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2, welcher überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt ist, von einer Therapie mit einer Immunchemotherapie-Kombination profitieren können. Zudem hängt die Therapieentscheidung davon ab, ob die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren geeignet sind.

Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit relevanten Komorbiditäten beziehungsweise bei Nichteignung für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kann entsprechend der vorliegenden Leitlinien auch eine alleinige Chemotherapie

(ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) eine relevante Therapieoption darstellen, wobei die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika als wirksamer angesehen wird als die Monochemotherapie.

Bezüglich des in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum verwendeten Platin-Derivates (Cisplatin vs. Carboplatin) führt die S3-Leitline zum Lungenkarzinom zunächst aus, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten und in Abhängigkeit des eingesetzten Drittgenerationszytostatikums auch teils höhere Überlebensraten als mit Carboplatin erreicht werden, aktuellere Daten relativieren diese Vorteile jedoch zum Teil. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs orientiere sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist.

Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und mit Komorbiditäten sieht es der G-BA in der Gesamtschau als sachgerecht an, als Platin-Komponente allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) sowie die ebenfalls empfohlene Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

In der Gesamtschau ist festzuhalten, dass die Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Kriterien abhängt.

Somit wird vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl der oben aufgeführten Therapieoptionen bestimmt. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.

Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpoint-Inhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie[5] in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen:

- Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1): platinhaltige Chemotherapie *mit* Immuncheckpoint-Inhibitor
- Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1), die für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind: platinhaltige Chemotherapie *ohne* Immuncheckpoint-Inhibitor
- Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie *mit* Immuncheckpoint-Inhibitor

[5] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025.

- Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und/oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: Carboplatin-haltige Chemotherapie *ohne* Immuncheckpoint-Inhibitor

Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind.

Zusätzlich wird bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) darauf hingewiesen, dass, sofern aus direkt vergleichenden Studien geeignete Daten vorliegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens in zwei Patientengruppen getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus herangezogen werden können, im Dossier für die Nutzenbewertung eine, die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“) vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen.

Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus.

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden.

Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des

jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor.

Zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 und für den 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor.

Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen und liegt zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor.

In Anbetracht der noch ausstehenden finalen Analysen wird es als sachgerecht erachtet, der vorliegenden Nutzenbewertung den aktuellsten Datenschnitt zugrunde zu legen:

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA.

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom

1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich.

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen.

Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht.

Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022:

„Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden."

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression unterschieden:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für die Patientengruppe a) Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und für Patientengruppe b) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und Chemotherapie bestimmt.

Im Dossier wurden Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab vorgelegt. Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (1. Mai 2023) wurden vollständig dargestellt, jedoch wurden zum aktuellen, von der FDA geforderten, 2. Datenschnitt (1. Mai 2024) nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8.Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor.

Die Nachbeobachtungszeit des 2. Datenschnitts war im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger verglichen mit dem 1. Datenschnitt. Zum 1. Datenschnitt waren noch 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 37,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm in Behandlung. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Dieser Datenschnitt ist jedoch im Dossier unvollständig aufbereitet, da nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt wurden. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich.

Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2024 (59 851 Patientinnen und Patienten)[6] als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 % (44 050 bis 50 035 Patientinnen und Patienten).

2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV[7]. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIB befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV[8]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %[9]. In der Summe beträgt die Anzahl 34 073 bis 38 703 Patientinnen und Patienten.

3. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % bis 0,9 % (264 bis 450 Patientinnen und Patienten).

4. Eine Erstlinientherapie wird in 67,2 % der Fälle durchgeführt (178 bis 303 Patientinnen und Patienten).

5. Bei 28,9 % (51 bis 87 der Patientinnen und Patienten) beträgt die PD-L1-Expression ≥ 50 % und bei 71,1 % (126 bis 215 der Patientinnen und Patienten) < 50 %[10].

6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 87,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 155 bis 264 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression ≥ 50 %: 45 bis 76 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression < 50 %: 110 bis 188 Patientinnen und Patienten).

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf

[6] Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2024
[7] Nutzenbewertungsverfahren D-923 Tremelimumab
[8] Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzelliges BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf
[9] Nutzenbewertungsverfahren D-935 Cemiplimab
[10] Nutzenbewertungsverfahren D-705 Cemiplimab

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

RET-Testung

Das Vorhandensein einer RET-Gen-Fusion sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² KOF (Körperoberfläche) beziehungsweise AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel ebenfalls auf eine Dosierung von 500 mg/m^2 KOF abgestellt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG (Körpergewicht) Ipilimumab alle 6 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen, wobei nach 2 Zyklen Chemotherapie die Behandlung mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird.

Laut Fachinformation von Cisplatin beträgt im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen die typische Dosierung 80 mg/m^2 KOF, welche für die Kombination mit Vinorelbin herangezogen wird.

Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin 75 – 100 mg/m^2 KOF, in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m^2 KOF und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m^2 KOF.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab zunächst in einer 4 oder 6 Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle 3 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle 3 Wochen verabreicht.

Bei Gabe von subkutan appliziertem Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in einer 4 oder 6 Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel alle 3 Wochen gegeben, woraufhin die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie alle 3 Wochen folgt.

Durvalumab wird in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen für 4 Zyklen verabreicht, gefolgt von einer Durvalumab-Monotherapie und histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen inklusive einer fünften Dosis von Tremelimumab in Woche 16.

Behandlungsdauer:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Atezolizumab als Monotherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cemiplimab als Monotherapie				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	2	3	6
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	3	12 – 18
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0
Tremelimumab	1 x in Woche 16	1	1	1
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10	1	10,0

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selpercatinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von				
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage)				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Induktionstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	1	4 – 6
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 – 6	3	12 – 18
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 – 13,4	1	11,4 – 13,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	2	3	6
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	2	2	4
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie				
Durvalumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Tremelimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4	3	12
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	4	2	8
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed				
Durvalumab	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10,0	1	10,0
Tremelimumab	1 x in Woche 16	1	1	1
Pemetrexed	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10,0	1	10,0
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[11].

[11] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1 460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Atezolizumab als Monotherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Cemiplimab als Monotherapie					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2	2 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	80 mg/m^2 = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2	2 x 10 mg + 2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2	4 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	2	2 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m^2 = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	4	8 x 200 mg + 8 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	6	12 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2	334,3 mg	2 x 100 mg +	2	4 x 100 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	= 334,3 mg		1 x 150 mg		2 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2	2 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 50 mg – 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg – 6 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 400 mg + 8 x 100 mg – 6 x 400 mg + 12 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4 – 6	12 x 400 mg – 18 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 150 mg + 8 x 100 mg – 6 x 150 mg + 12 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4 – 6	4 x 1 000 mg – 6 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg – 6 x 1 875 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4 – 6	4 x 1 000 mg – 6 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	80 mg/m² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	100 mg/m² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m² = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m² – 30 mg/m² = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4	12 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m² = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4	4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	80 mg/m² = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m² = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	4	4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m² = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	8	16 x 200 mg + 16 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12	24 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4	4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	8	8 x 50 mg – 8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1	3 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10 x 1 000 mg

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib	160 mg	320 mg	4 x 80 mg	365,0	1 460 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von					
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage)					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	17,4	17,4 x 1 875 mg
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg – 6 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 400 mg + 8 x 100 mg – 6 x 400 mg + 12 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	4 – 6	12 x 400 mg – 18 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4 – 6	4 x 150 mg + 8 x 100 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
					6 x 150 mg + 12 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4 – 6	4 x 1 000 mg – 6 x 1 000 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 582,8 mg	582,8 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1 165,5 mg	1 165,5 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	4 – 6	4 x 1 875 mg – 6 x 1 875 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4 – 6	4 x 1 000 mg – 6 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	1 875 mg	1 875 mg	1 x 1 875 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 1 875 mg – 13,4 x 1 875 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77,7 mg	77,7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2	2 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	80 mg/m^2 = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2	2 x 10 mg + 2 x 50 mg + 2 x 100 mg
	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	2	4 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	2	2 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m^2 = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	4	8 x 200 mg + 8 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	6	12 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2	4 x 100 mg + 2 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	2	2 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4	4 x 50 mg – 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	80 mg/m^2 = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m^2 = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1 000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	4	12 x 500 mg
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	4	12 x 25 mg
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4	4 x 1 000 mg
Cisplatin	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	80 mg/m^2 = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	4	4 x 10 mg + 4 x 50 mg + 4 x 100 mg
	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	4	8 x 100 mg
Docetaxel	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	4	4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m^2 = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1 000 mg	8	16 x 200 mg + 16 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	12	24 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	4	8 x 100 mg + 4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	4	4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	8	8 x 50 mg – 8 x 50 mg + 8 x 10 mg
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	1 500 mg	1 500 mg	3 x 500 mg	10,0	30 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Tremelimumab	75 mg	75 mg	3 x 25 mg	1	3 x 25 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	10,0	10 x 1 000 mg
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	2 x 450 mg + 2 x 50 mg	17,4	34,8 x 450 mg + 34,8 x 50 mg
Docetaxel	75 mg/m^2 = 143,3 mg	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m^2 = 2 387,5 mg	2 387,5 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1 000 mg
Paclitaxel	175 mg/m^2 = 334,3 mg	334,3 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m^2 – 30 mg/m^2 = 47,8 mg – 57,3 mg	47,8 mg – 57,3 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	500 mg/m^2 = 955 mg	955 mg	1 x 1 000 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m^2 = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selpercatinib 80 mg	112 HKP	3 799,36 €	1,77 €	213,69 €	3 583,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1 875 mg	1 ILO	4 164,65 €	1,77 €	234,55 €	3 928,33 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	671,80 €	1,77 €	36,57 €	633,46 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	176,43 €	1,77 €	9,14 €	165,52 €
Carboplatin 1 000 mg	1 IFK	494,47 €	1,77 €	22,93 €	469,77 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,27 €	1,77 €	10,30 €	216,20 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,70 €	1,77 €	1,11 €	31,82 €
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 321,44 €	1,77 €	243,51 €	4 076,16 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	19,67 €	1,77 €	1,06 €	16,84 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Durvalumab 500 mg	1 IFK	2 083,83 €	1,77 €	115,72 €	1 966,34 €
Gemcitabin 1 000 mg	1 PIF	102,35 €	1,77 €	10,62 €	89,96 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	1,77 €	0,83 €	26,25 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	1,77 €	19,84 €	407,75 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,54 €	1,77 €	19,80 €	406,97 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	1,77 €	13,20 €	274,50 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 876,44 €	1,77 €	275,20 €	4 599,47 €
Pemetrexed 1 000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Tremelimumab 25 mg	1 IFK	1 779,95 €	1,77 €	98,36 €	1 679,82 €
Vinorelbin 50 mg	1 IFK	152,64 €	1,77 €	6,71 €	144,16 €
Vinorelbin 10 mg	1 IFK	38,90 €	1,77 €	1,31 €	35,82 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (zum Beispiel regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie							
Dexamethason 2 x 4 mg[12]	20 x 4 mg TAB	24,61 €	1,77 €	1,05 €	21,79 €	6	21,79 €
Folsäure[13] 350 – 1 000 µg/Tag	50 x 400 µg TAB	10,40 €	0,52 €	1,24 €	8,64 €	49	8,64 € – 14,74 €
	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €		
Vitamin B12[12] 1 000 µg/Tag, alle	5 x 1 000 µg ILO	4,95 €	0,25 €	0,22 €	4,48 €	1	4,48 €

[12] Festbetrag

[13] Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
3 Zyklen							
4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie							
Dexamethason 2 x 4 mg[12]	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	12	17,37 €
Folsäure[13] 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	84	12,38 € – 24,76 €
Vitamin B12[12] 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	2	1,48 €
10 Zyklen zu jeweils 28 Tagen (Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)							
Dexamethason 2 x 4 mg[12]	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	30,0	43,42 €
Folsäure[13] 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	281,0	41,42 € – 82,84 €
Vitamin B12[12] 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	3,0	2,22 €
17,4 Zyklen Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie und Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie							
Dexamethason[12] 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure[13] 350 – 1 000 µg/Tag	100 x 400 µg TAB	17,60 €	0,88 €	1,98 €	14,74 €	365	53,80 € – 107,60 €
Vitamin B12[12] 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg AMP	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	6,8	5,04 €
Paclitaxel							
2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie							
Dexamethason[12] 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	2	30,65 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	2	17,55 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	2	19,37 €
4 Zyklen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie							
Dexamethason[12] 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4	30,65 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4	35,10 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	4	19,37 €
4 – 6 Zyklen Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin							
Dexamethason[12] 2 x 20 mg p.o.	10 x 20 mg TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	4 – 6	30,65 € – 52,32 €
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €		
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	4 – 6	30,65 € – 52,65 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	4 – 6	19,37 € – 38,74 €
17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie							
Dexamethason[12] 2 x 20 mg p.o.	50 x 20 mg TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	17,4	81,51 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg KG = 7,8 mg	5 x 4 mg ILO	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	17,4	122,15 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	22,56 €	1,77 €	1,42 €	19,37 €	17,4	67,41 €
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese 2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie)							

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schriebener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	2	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	2	20,05 €
Hydrierung und forcierte Diurese 4 Zyklen Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	4	96,00 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 500 ml INF	13,28 €	0,66 €	0,96 €	11,66 €	4	34,98 €
	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	4	40,10 €
Hydrierung und forcierte Diurese 17,4 Zyklen (Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie und Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € _ 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die

verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V beziehungsweise § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

<u>Kombinationspartner</u>

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. September 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 17. Dezember 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selpercatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Dezember 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selpercatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. März 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Juni 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Mai 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Mai 2026 3. Juni 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RET-Fusion+, Erstlinie)

Vom 18. Juni 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Juni 2026 (BAnz AT 06.07.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Selpercatinib in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 (BAnz AT 27.01.2023 B3) durch die folgenden Angaben ersetzt:

Selpercatinib

Beschluss vom: 18. Juni 2026
In Kraft getreten am: 18. Juni 2026
BAnz AT 17.07.2026 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2022):

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2026):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

oder

- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie,
- Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage),
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin,
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin,
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie,
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie,
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie,
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-159), sofern nicht anders indiziert.

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

circa 45 bis 80 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

circa 110 bis 190 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Retsevmo (Wirkstoff: Selpercatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Juni 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selpercatinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

RET-Testung

Das Vorhandensein einer RET-Gen-Fusion sollte vor Beginn der Behandlung mit Retsevmo durch einen validierten Test bestätigt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	46 718,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Pembrolizumab	80 030,78 €
Atezolizumab als Monotherapie	
Atezolizumab	68 352,94 €
Cemiplimab als Monotherapie	
Cemiplimab	70 925,18 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
+ Carboplatin	939,54 €
+ Cisplatin	231,86 € – 286,88 €
+ Docetaxel	980,14 €
+ Gemcitabin	929,68 €
+ nab-Paclitaxel	4 893,00 €
+ Paclitaxel	1 911,94 €
+ Pemetrexed	2 140,40 €
+ Vinorelbin	576,64 € – 719,92 €
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)	133 976,19 € – 138 966,55 €[2]
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,91 € – 183,62 €[3]
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)	

[2] Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Cisplatin und Vinorelbin. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel.

[3] Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Carboplatin und Pemetrexed. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, Cisplatin und Paclitaxel.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Pembrolizumab	80 030,78 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 174,00 €
Cisplatin	2 017,18 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	106 826,26 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	100 669,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	406,09 € – 529,67 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 713,32 € – 23 569,98 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	3 858,00 € – 5 787,00 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 879,08 € – 2 818,62 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 782,96 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 639,62 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	10 995,30 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 12 924,30 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 90 838,20 € – 93 689,68 € (4 – 6 Induktionszyklen) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 107 122,51 € – 109 973,99 € (4 – 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 713,32 € – 23 569,98 €
Carboplatin	1 879,08 € – 2 818,62 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 378,40 € – 41 067,60 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 782,96 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 639,62 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	80 018,02 € – 85 850,56 €
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)	
Cemiplimab	70 925,18 €
+ Carboplatin	8 174,00 €
+ Cisplatin	2 017,18 € – 2 495,86 €
+ Docetaxel	8 527,22 €
+ Gemcitabin	8 088,22 €
+ nab-Paclitaxel	42 569,10 €
+ Paclitaxel	16 633,88 €
+ Pemetrexed	18 621,48 €
+ Vinorelbin	5 016,77 € – 6 263,31 €
Gesamt (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)	78 252,15 € – 121 668,28 €[4]
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 612,55 €[5]

[4] Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Cemiplimab in Kombination mit Cisplatin und Vinorelbin. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Cemiplimab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel.

[5] Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Cemiplimab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Cemiplimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel.

Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)	
Durvalumab	23 596,08 €
Tremelimumab	20 157,84 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; 4 Zyklen)	43 753,92 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	
Carboplatin	1 879,08 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
+ Docetaxel	1 960,28 €
+ Gemcitabin	1 859,36 €
+ nab-Paclitaxel	9 786,00 €
+ Paclitaxel	3 823,88 €
+ Pemetrexed	4 280,80 €
+ Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	58 990,20 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
Gesamt	64 029,66 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	58 990,20 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
+ Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt	74 731,66 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (± Pemetrexed)	109 467,94 € – 124 645,46 €[6]
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 308,19 €[7]

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2026)

[6] Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, Cisplatin und Vinorelbin inklusive einer Erhaltungstherapie ohne Pemetrexed. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, Carboplatin und Pemetrexed inklusive histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

[7] Die Untergrenze der Spanne ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, Carboplatin und Paclitaxel inklusive Erhaltungstherapie ohne Pemetrexed. Die Obergrenze der Spanne ergibt sich für Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, Cisplatin und Pemetrexed inklusive histologiebasierter Erhaltungstherapie mit Pemetrexed.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab als Monotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Cemiplimab als Monotherapie					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	2	4,0	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Induktionstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Erhaltungstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Induktionstherapie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	52,2	5 220 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	4,0	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib	46 718,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl von	
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie	
Pembrolizumab	80 030,78 €
Pemetrexed	18 621,48 €
Carboplatin	8 174,00 €
Cisplatin	2 017,18 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin)	106 826,26 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	
Gesamt (Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin)	100 669,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	406,09 € – 529,67 €
Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage)	
Atezolizumab	68 352,94 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin	
Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)	
Atezolizumab	15 713,32 € – 23 569,98 €
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	3 858,00 € – 5 787,00 € oder 7 601,52 € – 11 402,28 €
Paclitaxel	3 823,88 € – 5 735,82 €
Carboplatin	1 879,08 € – 2 818,62 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 782,96 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 639,62 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15 mg/kg)	10 995,30 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 12 924,30 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie) oder 21 664,33 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 25 465,09 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Bevacizumab-Dosierungsschemata)	<u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 90 838,20 € – 93 689,68 € (4 – 6 Induktionszyklen) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 107 122,51 € – 109 973,99 € (4 – 6 Induktionszyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 143,71 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin	
Induktionstherapie	
Atezolizumab	15 713,32 € – 23 569,98 €
Carboplatin	1 879,08 € – 2 818,62 €
nab-Paclitaxel	9 786,00 € – 14 679,00 €
Gesamt Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (Induktionstherapie)	27 378,40 € – 41 067,60 €
Erhaltungstherapie	
Atezolizumab	44 782,96 € (nach 6 Zyklen Induktionstherapie) – 52 639,62 € (nach 4 Zyklen Induktionstherapie)
Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl)	80 018,02 € – 85 850,56 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
+ Carboplatin	939,54 €
+ Cisplatin	231,86 € – 286,88 €
+ Docetaxel	980,14 €
+ Gemcitabin	929,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
+ nab-Paclitaxel	4 893,00 €
+ Paclitaxel	1 911,94 €
+ Pemetrexed	2 140,40 €
+ Vinorelbin	576,64 € – 719,92 €
Gesamt (Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie)	133 976,19 € – 138 966,55 €[2]
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	34,91 € – 183,62 €[3]
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	
Cemiplimab	70 925,18 €
+ Carboplatin	8 174,00 €
+ Cisplatin	2 017,18 € – 2 495,86 €
+ Docetaxel	8 527,22 €
+ Gemcitabin	8 088,22 €
+ nab-Paclitaxel	42 569,10 €
+ Paclitaxel	16 633,88 €
+ Pemetrexed	18 621,48 €
+ Vinorelbin	5 016,77 € – 6 263,31 €
Gesamt (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)	78 252,15 € – 121 668,28 €[4]
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 612,55 €[5]
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie	
Durvalumab	23 596,08 €
Tremelimumab	20 157,84 €
Gesamt (Durvalumab + Tremelimumab; 4 Zyklen)	43 753,92 €
+ 4 Zyklen platinbasierte Chemotherapie	
Carboplatin	1 879,08 €
Cisplatin	463,72 € – 573,76 €
+ Docetaxel	1 960,28 €
+ Gemcitabin	1 859,36 €
+ nab-Paclitaxel	9 786,00 €
+ Paclitaxel	3 823,88 €
+ Pemetrexed	4 280,80 €
+ Vinorelbin	1 153,28 € – 1 439,84 €
Antikörper-Erhaltungstherapie (ohne histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed)	
Durvalumab	58 990,20 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	64 029,66 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed	
Durvalumab	58 990,20 €
+ Einmalgabe Tremelimumab	5 039,46 €
+ Pemetrexed	10 702,00 €
Gesamt	74 731,66 €
Gesamt: Durvalumab + Tremelimumab + platinbasierte Chemotherapie (4 Zyklen) + Antikörper-Erhaltungstherapie (± Pemetrexed)	109 467,94 € – 124 645,46 €6
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	85,12 € – 308,19 €7
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie	
Carboplatin	8 631,10 €
+ Docetaxel	8 527,22 €
+ Gemcitabin	8 088,22 €
+ Paclitaxel	16 633,88 €
+ Pemetrexed	18 621,48 €
+ Vinorelbin	5 016,77 € – 6 263,31 €
Carboplatin + Docetaxel	
Gesamt (Carboplatin + Docetaxel)	17 158,32 €
Carboplatin + Gemcitabin	
Gesamt (Carboplatin + Gemcitabin)	16 719,32 €
Carboplatin + Paclitaxel	
Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel)	25 264,98 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	271,07 €
Carboplatin + Pemetrexed	
Gesamt (Carboplatin + Pemetrexed)	27 252,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	134,39 € – 188,19 €
Carboplatin + Vinorelbin	
Gesamt (Carboplatin + Vinorelbin)	13 647,87 € – 14 894,41 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	
Carboplatin	8 174,00 €
nab-Paclitaxel	42 569,10 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt (Carboplatin + mit nab-Paclitaxel)	50 743,10 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2026)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin					
Induktionstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Erhaltungstherapie					
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	11,4 – 13,4	1 140 € – 1 340 €
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin					
Induktionstherapie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0 – 18,0	1 200 € – 1 800 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	2	4,0	400 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6	600 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0	200 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0	400 €
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	3	52,2	5 220 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	zytostatikahaltigen parenteralen Lösung				
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	12,0	1 200 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	4,0	400 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	8,0	800 €
Antikörper-Erhaltungstherapie und histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed					
Durvalumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	10,0	1 000 €
+ Tremelimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	1,0	100 €
+ Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	10,0	1 000 €
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	34,8	3 480 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	17,4	1 740 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	52,2	5 220 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juni 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 17.07.2026 B5

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Selpercatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selpercatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RET-Fusion+, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selpercatinib
- **Handelsname:** Retsevmo
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-01-01-D-1277

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 500,34 kB)

Modul 2
(PDF 250,55 kB)

Modul 3
(PDF 1,70 MB)

Modul 4
(PDF 4,26 MB)

Anhang zu Modul 4
(PDF 8,55 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 2,99 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selpercatinib (Retsevmo)

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a. **Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für für Selpercatinib als Monotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) oder
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

b. **Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selpercatinib als Monotherapie:
Individualisierte Therapie unter Auswahl von

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie,
- Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage),
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin,
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin,
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie,
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie,
- Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie,
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Stand der Information: August 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5.

Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 769,23 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 269,86 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2026
- Mündliche Anhörung: 11.05.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 05.05.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selpercatinib - 2026-01-01-D-1277*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.05.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.05.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.03.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.03.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.03.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2022 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.10.2022 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.05.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.05.2024 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2025 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Mai 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Selpercatinib

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.04.2026
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	16.04.2026
Amgen GmbH	17.04.2026
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.04.2026
Roche Pharma AG	20.04.2026
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH	22.04.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2026
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie	22.04.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Frau Prof. Dr. Kretschmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Mattern	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kiesel	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Frau Blendinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Herr Dr. Zettl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Mehlig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Herr Brozy	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Glas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Herr Lindinger	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Holzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr von Sydow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Daiichi Sankyo Deutschland GmbH						
Frau Dr. Fasan	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Badke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGP						
Herr Prof. Dr. Griesinger	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die Nennung geschlechtsspezifischer Formen verzichtet. **Allgemeine Anmerkung** Als pharmazeutischer Unternehmer und örtlicher Zulassungsinhaber des Wirkstoffes Selpercatinib (Retsevmo®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) Stellung zur Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß 5. Kapitel § 19 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO), publiziert am 01. April 2026 im IQWiG-Bericht Nr. 2212 sowie zum eingereichten Nutzendossier vom 17. Dezember 2025. Selpercatinib ist bereits seit dem 21. Juni 2022 als Monotherapie zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht- kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (1). Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist eine Befristung des vorangegangenen Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bis zum 31. Dezember 2025 aufgrund ausstehender relevanter Daten aus der Phase 3 Studie LIBRETTO-431 (2). **Hintergrund zur Indikation und Selpercatinib** Das Lungenkarzinom stellt weltweit die Hauptursache für krebsbedingte Todesfälle dar. Sein häufigster histologischer Subtyp ist das NSCLC. Die Prognose von Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem NSCLC ist ungünstig.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein erheblicher Teil der Patienten mit NSCLC weist Veränderungen in bestimmten Genen auf, die die Onkogenese vorantreiben. In den letzten Jahren wurden immer mehr dieser Treibermutationen identifiziert, und Zielstrukturen werden im Hinblick auf eine selektive Therapie untersucht. So haben die Erkenntnisse über die RET-Fusionen beim Lungenkarzinom zu neuen, hochspezifischen Therapeutika mit akzeptablem Sicherheitsprofil geführt. Selpercatinib war das erste zugelassene zielgerichtete Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Aktuell ist es nach dem Marktaustritt eines Mitbewerberproduktes das einzige im Markt verfügbare Medikament für das fortgeschrittene NSCLC mit RET-Fusion. Bis zu der für das vorliegende Dossier bewertungsrelevanten Indikationserweiterung auf die Erstlinie war Selpercatinib für bereits systemisch vorbehandelte Patienten zugelassen. **Zusammenfassung der Ergebnisse des Zusatznutzen** Grundlage für die Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase 3-Studie LIBRETTO-431. Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion zeigten sich hier signifikante und klinisch relevante Vorteile einer Therapie mit Selpercatinib gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed±Pembrolizumab. Die vorliegende Bewertung beruht auf der mITT-Pembrolizumab-Population, die alle randomisierten Patienten umfasst, bei denen gemäß Prüfarzt für den Fall der Zuordnung in den Kontrollarm eine Behandlung mit Pembrolizumab vorgesehen war und die einen ECOG PS 0-1 sowie ein Gewicht ≥50 kg aufweisen. Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod war unter Selpercatinib 46% geringer als im Vergleichsarm. Das mediane	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 15-16:* Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022: „Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.“

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
progressionsfreie Überleben war im Selpercatinib-Arm gegenüber dem Vergleichsarm fast doppelt so lange. Für den Endpunkt ZNS-Metastasen zeigen sich für Selpercatinib Vorteile sowohl bei den Patienten ohne ZNS-Metastasen als auch in der Gesamtpopulation. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet von besonderer Bedeutung, da bei Patienten mit NSCLC die Häufigkeit von ZNS-Metastasen bei Vorliegen einer RET-Fusion besonders hoch ist (3). Bei der patientenberichteten Symptomatik, gemessen am EORTC-QLQ-C30 und am NSCLC-SAQ, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Selpercatinib bei stark belastenden Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe und Müdigkeit, denen lediglich bei dem gut behandelbaren Einzelsymptom Diarrhö ein Nachteil entgegensteht. Unter der Therapie mit Selpercatinib konnte eine Verschlechterung der Lebensqualität in der Skala Rollenfunktion im Vergleich zur ZVT signifikant verzögert werden. Insgesamt wurde Selpercatinib von den Patienten in der Studie LIBRETTO-431 gut vertragen. Hinsichtlich des FACT-GP5, einem PRO-Messinstrument für die Gesamtbelastung durch therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse einer Krebstherapie, war Selpercatinib der ZVT statistisch signifikant überlegen. In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zeigt sich für Selpercatinib aufgrund der Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den ZNS-Metastasen, bei der patientenberichteten Symptomatik, bei der Lebensqualität und bei der Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT. Dies wird auch durch die Empfehlungen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet durch die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien unterstützt (4-6).	In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression unterschieden: a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für die Patientengruppe a) Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und für Patientengruppe b) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und Chemotherapie bestimmt. Im Dossier wurden Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab vorgelegt. Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (1. Mai 2023) wurden vollständig dargestellt, jedoch wurden zum aktuellen, von der FDA geforderten, 2. Datenschnitt (1. Mai 2024) nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8.Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor. Die Nachbeobachtungszeit des 2. Datenschnitts war im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger verglichen mit dem 1.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gliederung der Stellungnahme Im Einzelnen wird in diesem Dokument zu folgenden Aspekten Stellung genommen: 1. **Relevanter Datenschnitt für die Nutzenbewertung** 2. **Inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers** 3. **Gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus** 4. **Molekulargenetische Diagnostik** 5. **mITT-Pembrolizumab-Population**	Datenschnitt. Zum 1. Datenschnitt waren noch 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 37,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm in Behandlung. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Dieser Datenschnitt ist jedoch im Dossier unvollständig aufbereitet, da nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt wurden. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27 Z. 27 ff	**1. Relevanter Datenschnitt für die Nutzenbewertung** *„Der 2. Datenschnitt vom 01.05.2024 wurde, […], von der FDA angefordert und stellt den aktuellsten Datenschnitt dar. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt 1 Jahr, was für die vorgelegte Teilpopulation (siehe Abschnitt I 3.3) einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. […] Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Gemäß Modulvorlage ist daher der 2. Datenschnitt vom 01.05.2024 für die Nutzenbewertung relevant.“* **Anmerkung:** Für die Studie LIBRETTO-431 liegen insgesamt drei Datenschnitte vor: • Am 01.05.2023 erfolgte der erste Datenschnitt für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS). Hierbei handelt es sich um einen im Studienprotokoll präspezifizierten Datenschnitt, zu dem neben der Mortalität und Sicherheit auch sämtliche Endpunkte der Domänen	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12-15:* […] Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor: – 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen – 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt. Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morbidität sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben wurden. • Ein Jahr später erfolgte nach Aufforderung durch die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zum 01.05.2024 aufgrund der noch unreifen Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) als zweiter Datenschnitt eine Interim-Analyse. Diese beinhaltet ausschließlich Daten zum OS. Weitere Endpunkte wurden zu diesem zweiten Datenschnitt nicht erhoben, da es sich um eine nachträgliche, im regulatorischen Kontext generierte Auswertung handelte (7). Als solche ist diese Interim-Analyse nicht Bestandteil der präspezifizierten Studienplanung und wurde nicht mit dem Ziel einer vollständigen und konsistenten Auswertung aller Endpunkte erstellt. • Unabhängig davon erfolgte sieben Tage später der dritte Datenschnitt für das reguläre jährliche Sicherheitsupdate (Periodic Safety Update Report, PSUR) zum 08.05.2024 (8, 9). A. Aus Sicht von Lilly stellt der präspezifizierte erste Datenschnitt vom 01.05.2023 aus den folgenden Gründen den für die	Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor. <u>Zur Umsetzung der Befristungsauflagen</u> Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 und für

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung und die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Datenschnitt dar: • Da zum zweiten Datenschnitt ausschließlich post-hoc-Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen und im dritten Datenschnitt ausschließlich Daten zur Sicherheit erhoben wurden, sollten aus Sicht von Lilly die vollständig vorliegenden Auswertungen zum präspezifizierten ersten Datenschnitt vom 01.05.2023 für die Nutzenbewertung herangezogen und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Ein solches Vorgehen entspricht den Vorgaben der Dossiervorlage, die eine vollständige Aufbereitung aller erhobenen relevanten Endpunkte fordert (10). Die nicht präspezifizierte sondern post hoc von der FDA geforderte, regulatorische Interim-Analyse vom 01.05.2024 berichtet, wie von der FDA angefordert, selektiv den Endpunkt Gesamtüberleben und erlaubt daher keine ganzheitliche Bewertung des medizinischen Nutzens. • Im Verfahren zu Osimertinib aus dem Jahr 2025 wurde aus diesem Grund der ebenfalls ein Jahr ältere, aber präspezifizierte zweite Datenschnitt als relevanter Datenschnitt identifiziert und für die Nutzenbewertung	den 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor. Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen und liegt zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. In Anbetracht der noch ausstehenden finalen Analysen wird es als sachgerecht erachtet, der vorliegenden Nutzenbewertung den aktuellsten Datenschnitt zugrunde zu legen: *Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:* Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	herangezogen. Der aktuellere, von der EMA zum Endpunkt Gesamtüberleben angeforderte, dritte Datenschnitt wurde hier durch das IQWiG als unvollständig und daher als nicht für die Nutzenbewertung geeignet eingestuft (11). • Auch im Verfahren zu Tebentafusp aus dem Jahr 2023 wurde vom IQWiG für den Endpunkt Gesamtüberleben primär und für Endpunkte zu Nebenwirkungen ausschließlich der deutlich ältere, aber präspezifizierte Datenschnitt vom 13.10.2020 herangezogen. Dies wird damit begründet, dass aufgrund des Behandlungswechsels zu Tebentafusp im Vergleichsarm und aufgrund der möglichen fehlenden Präspezifizierung des Datenschnitts das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für den Datenschnitt Juni 2023 als hoch bewertet wird (12). Auch der G-BA zieht den präspezifizierten Datenschnitt vom 13. Oktober 2020 zur Nutzenbewertung heran (13). • Wie im Modul 4 des Nutzendossiers bereits ausgeführt, sollte der erste Datenschnitt vom 01.05.2023 zudem nicht nur aufgrund der Vollständigkeit der Analysen, sondern auch aufgrund der höheren Crossover-Rate in den späteren Datenschnitten und des damit zunehmenden	abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verzerrungspotenzials für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (14). Es ist anzumerken, dass in der Dossier-Einreichung die Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten für statistisch signifikante Interaktionen (Datenschnitt 01.05.2023) fehlten. Lilly reicht diese im Rahmen der Stellungnahme nach (siehe Anhang A). **Vorgeschlagene Änderung:** Für die Nutzenbewertung ist der gemäß Dossiervorlage vollständige und präspezifizierte erste Datenschnitt vom 01.05.2023 heranzuziehen und für die Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika,

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.
S. I.27 Z. 14 ff	**2. Inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers** *„Der pU stellt in Modul 4 A den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 01.05.2023 vollständig dar. Zum aktuellen 2. Datenschnitt vom 01.05.2024, welcher auf Anforderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA durchgeführt wurde, legt der pU ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor (Tabelle 9, I Anhang B). Zusätzlich legt der pU im Rahmen des jährlichen Safety Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vom 08.05.2024 vor. Damit liegen für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen zwar aktuelle Auswertungen vor, jedoch liegen keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 50 % vs. < 50 %) vor,*	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 13-15:* *Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:* Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen gänzlich. […] Insgesamt sind für die Nutzenbewertung daher Auswertungen zum aktuellsten, 2. Datenschnitt relevant. Diese wurden vom pU nicht vollständig vorgelegt, das Dossier des pU ist somit inhaltlich unvollständig." **Anmerkung:** Wie bereits unter Punkt 1 ausgeführt, stellt aus Sicht von Lilly der präspezifizierte erste Datenschnitt zum 01.05.2023 den einzigen für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt dar, da hier eine vollständige Aufbereitung aller erhobenen relevanten Endpunkte gemäß Dossiervorlage vorliegt. Bei den weiteren Datenschnitten handelt es sich hingegen um unvollständige Datenschnitte, zu denen ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben (regulatorischer post hoc Datenschnitt vom 01.05.2024) bzw. zur Sicherheit (jährliches PSUR vom 08.05.2024) erhoben wurden. Entsprechend liegen hier jeweils keine Daten zu weiteren relevanten Endpunkten aus den Domänen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Entsprechend bildet der Datenschnitt zum 01.05.2023 die aktuellsten Ergebnisse für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ab. Diese wurden den Anforderungen der Dossiervorlage entsprechend ausgewertet und	entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Dossier dargestellt und sind gemeinsam mit den Endpunkten zu Mortalität und Sicherheit aus demselben Datenschnitt zu bewerten. Darüber hinaus wurden im Rahmen der Stellungnahme aus Transparenzgründen geeignete Subgruppenanalysen für die Datenschnitte zum 01.05.2024 und 08.05.2024 nachgereicht, sodass diese ergänzenden Analysen nun ebenfalls die Anforderungen aus der Dossiervorlage für eine Bewertung erfüllen (siehe Anhang B und Anhang C). **Vorgeschlagene Änderung:** Es ist methodisch nicht sachgerecht, die inhaltliche Vollständigkeit des Dossiers anhand eines nicht präspezifizierten, ergänzenden Datenschnitts zu bewerten. Es entspricht den Grundsätzen einer evidenzbasierten Bewertung, eine präspezifizierte und vollständige Analyse gegenüber selektiv berichteten, regulatorischen Interims-Analysen zu priorisieren. Die im Dossier vorgelegten Auswertungen des Datenschnitts vom 01.05.2023 ermöglichen eine vollständige und konsistente Bewertung aller patientenrelevanten Endpunkte. Die ergänzend dargestellten Ergebnisse der Datenschnitte vom 01.05.2024 und 08.05.2024 liefern zusätzliche Informationen, ohne die zugrunde liegende Evidenzbasis in ihrer Struktur oder Aussagekraft zu verändern.	Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 %

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.
S. I. 12/ I.33 S. I.29	**3. Gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus** *„Der pU hat Auswertungen für eine gemeinsame Teilpopulation für beide Fragestellungen vorgelegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt getrennt nach den Fragestellungen des G-BA. Für eine adäquate Aufbereitung wären für den relevanten Datenschnitt vom 01.05.2024 getrennte Auswertungen nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (mindestens als Subgruppen-analysen) für alle patientenrelevanten Endpunkte erforderlich. Dies betrifft auch die*	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 11-15:* Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet:

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UE-Auswertungen zum Safety Update vom 08.05.2024. Darüber hinaus sind weitere fragestellungsbezogene Angaben erforderlich, wie Angaben zu den Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien. Dabei können nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, für die eine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Fragestellung möglich ist." *„Für die Fragestellung 1 (PD-L1 ≥ 50 %) umfasst die Studie 32 Patientinnen und Patienten. Für die Fragestellung 2 sind es 75 Patientinnen und Patienten. 81 der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten können aufgrund fehlender Angaben zur PD-L1-Tumorexpression keiner der beiden Fragestellungen zugeordnet werden."* **Anmerkung:** Im Beratungsgespräch zum vorliegenden Verfahren am 11. September 2024 führt der G-BA aus, dass im vorliegenden Fall eine die Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll. Es sollen vollständige Subgruppenanalysen nach den Merkmalen der zusammengefassten Teilpopulationen durchgeführt werden (15). In diesem Fall handelt es sich um die PD-L1-Expression bei ≥50% oder <50% der Tumorzellen.	a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab") vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus sprechen aus Sicht von Lilly die folgenden Gründe gegen eine getrennte Darstellung der Daten nach PD-L1-Expressionsstatus: ***Subgruppenanalysen*** Zum Datenschnitt vom 01.05.2023 liegen für alle Endpunkte Subgruppenanalysen nach PD-L1-Expressionsstatus (≥50% vs. <50%) im Dossier vor. Für das Gesamtüberleben (OS) liegt für den Datenschnitt 01.05.2024 die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach PD-L1-Expressionsstatus (positiv vs. negativ vs. unbekannt) im Dossier vor. Im Rahmen der Stellungnahme wird die Subgruppenanalyse nach PD-L1-Expressionsstatus (≥50% vs. <50%) für den OS-Datenschnitt eingereicht (siehe Anhang B) sowie die Subgruppenanalysen (Alter, Baseline ECOG, Geschlecht, Geografische Region, Raucherstatus, Hirnmetastasen zu Baseline und PD-L1-Expressionsstatus) der unerwünschten Ereignisse (UE) für den Datenschnitt vom 08.05.2024 (siehe Anhang C). Für alle weiteren Endpunkte liegen keine Daten zum Datenschnitt vom 01./08.05.2024 vor (siehe Punkt 1). Die Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 01.05.2023 zeigen für keinen Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen. Darüber hinaus bestehen auch keine Hinweise auf eine konsistente Richtung möglicher Unterschiede zwischen den beiden Subgruppenausprägungen. Dieses Bild bestätigt sich in den zur Stellungnahme eingereichten	Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen. Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppenanalysen zum Datenschnitt vom 01./08.05.2024. Für das in diesem Rahmen betrachtete Gesamtüberleben ergab sich weder ein signifikanter Interaktionswert noch zeigten die Ergebnisse auf Ebene der einzelnen Subgruppenausprägungen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse ergaben sich ebenfalls keine fazitrelevanten Effektmodifikationen für sämtliche Subgruppenanalysen. Die gemeinsame Darstellung der Ergebnisse für beide Patientengruppen - wie vom G-BA gefordert - ist daher sachgerecht. Dabei ist die gesamte mITT-Pembrolizumab-Population relevant. ***Bedeutung des PD-L1-Expressionsstatus*** Die Behandlung mit Selpercatinib ist unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus (1) und auch die in der Studie LIBRETTO-431 verfügbare Vergleichstherapie, bestehend aus einer platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed±Pembrolizumab,wird unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus in den deutschen Leitlinien für beide Teilpopulationen (PD-L1 Expression ≥50% vs. <50%) empfohlen (4, 5). Der PD-L1-Expressionsstatus ist somit weder für die Behandlung mit Selpercatinib (1) noch für die in der Studie LIBRETTO-431	Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor: – 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen – 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verfügbare Vergleichstherapie, einer platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed±Pembrolizumab, im Anwendungsgebiet therapieentscheidend. Denn PD-L1 besitzt – anders als bei NSCLC ohne Treibermutation – bei RET-Fusions-positiven Tumoren keinen prädiktiven Wert, da weder Ansprechen noch Gesamtüberleben unter Immuntherapie mit dem PD-L1 Expressionsstatus korrelieren. Gemäß Real-World Daten sowie Metaanalysen bei RET-positiven NSCLC ist eine Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) einer Kombinationstherapie aus Chemotherapie und ICI unterlegen (16). Der Nutzen einer Monotherapie mit ICI, für die der PD-L1-Status potenziell relevant ist, ist für RET-positive NSCLC gemäß aktuellen Leitlinien nicht belegt. Die Monotherapie mit ICI wird demnach bei Vorliegen einer Treibermutation nicht als rationale Alternative zur zielgerichteten Therapie empfohlen (4, 5). ***Relevanz aller Patienten der mITT-Pembrolizumab-Population*** Eine Beschränkung auf lediglich diejenigen Patienten, bei denen der PD-L1-Expressionsstatus (≥50% vs. <50%) bekannt ist, wie vom IQWiG gefordert, würde zu einem Verlust an relevanten Informationen führen. Die Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressionsstatus können zwar individuell keiner der beiden Fragestellungen konkret zugeordnet werden, gehören aber alle	Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor. […] *Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:* Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer der beiden Fragestellungen an und sind daher ein relevanter Teil der Zielpopulation. ***Weitere fragestellungsbezogene Angaben*** Mit der Stellungnahme werden Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥50% vs. <50%) eingereicht (siehe Anhang D). Es zeigte sich eine weitgehende Vergleichbarkeit der einzelnen Gruppen. **Vorgeschlagene Änderung:** Mit den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-431 liegen für die Bewertung Daten einer qualitativ hochwertigen RCT und somit Evidenz der Evidenzstufe Ib vor. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte entsprechend den Vorgaben des G-BA und ist sachgerecht. Die vorgelegten Ergebnisse zu allen Endpunkten sind zum relevanten Datenschnitt vom 01.05.2023 zu bewerten. Diese werden durch die ergänzend dargestellten Ergebnisse zum Datenschnitt vom 01./08.05.2024 (OS und UE) bestätigt.	Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.26	**4. Molekulargenetische Diagnostik** *„Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll beim NSCLC vor der Einleitung der Therapie eine umfassende molekulargenetische Testung zur Identifikation therapierelevanter Treibermutationen bei allen Patientinnen und Patienten erfolgen [17]. Im Studienprotokoll werden entsprechende Mutationen zwar als Ausschlusskriterium benannt, jedoch nur „sofern bekannt". Inwiefern eine systematische Testung aller relevanten genetischen Alterationen in der Studienpopulation erfolgt ist bzw. der Status bei allen Patientinnen und Patienten bekannt war, ist unklar. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, welche eine therapierelevante Treibermutationen aufwiesen und für die gemäß der S3-Leitlinie eine molekular stratifizierte Therapie angezeigt gewesen wäre. Um einschätzen zu können, in welchem Umfang Testungen nicht stattgefunden haben, wären Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus erforderlich. Diese liegen im Dossier des pU nicht vor."* **Anmerkung:** RET-Fusionen und andere onkogene Treibermutationen schließen sich in der Regel gegenseitig aus (17). Im Beratungsgespräch vom 11. September 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-156) geht der	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 6-7:* Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: Zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Arzneimittel mit einer dementsprechenden Zulassung wurden daher nicht berücksichtigt. Zudem wurden Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie nicht berücksichtigt. […] Zu 4. […] Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	G-BA daher davon aus, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine weitere molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, EGFR, -Exon-20, KRAS G12C, METexl4, oder ROSl gerichtet) in Betracht kommt (15). Das Vorliegen anderer Treibermutationen als einer RET-Fusion ist für die Bewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht relevant, da für diese Patientinnen und Patienten keine weitere molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt. **Vorgeschlagene Änderung:** Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus sind für die Bewertung nicht erforderlich.	
S. I.29	**5. mITT-Pembrolizumab-Population** *„1) Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die in der Studie kein Pembrolizumab erhalten sollten* *Eine separate Auswertung einer Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt (ITT-Pembrolizumab), war bereits bei der Studienplanung vorgesehen. Bei der Beschreibung der im Dossier vorgelegten Teilpopulation in Modul 4 begründet der pU diesen Ausschluss jedoch nicht.“* **Anmerkung:**	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Ausschluss von Patienten, die kein Pembrolizumab erhalten sollten, ergibt sich aus der gewählten ZVT-Option Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie. Er dient der Beibehaltung der Randomisierung, indem in beiden Studienarmen nur Patienten eingeschlossen wurden, für die der Prüfarzt im Falle einer Zuteilung zur Kontrollgruppe eine Behandlung mit Pembrolizumab vorgesehen hatte. **Vorgeschlagene Änderung:** Keine.	

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). Vom 15. Dezember 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
3. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(3):151-67. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.175
4. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie - Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Version 4.0 – April 2025 AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLl_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2025-04.pdf. [Zugriff am: 25.07.2025]
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2025. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@pdf-latest?filename=lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc.pdf. [Zugriff am: 14.04.2026]
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-57. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.009
7. Food and Drug Administration (FDA). Mail Correspondence - Information Request [Clinical] NDA 213246 S-011/Loxo Oncology Inc./Retevmo (selpercatinib). 2024.
8. Eli Lilly Nederland B.V. EPAR Product Information Selpercatinib. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/retsevmo-epar-product-information_en.pdf. [Zugriff am: 31.10.2025]
9. European Medicines Agency (EMA). List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs). 2026. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-european-union-reference-dates-eurd-frequency-submission-periodic-safety-update-reports-psurs_en.xlsx. [Zugriff am: 14.04.2026]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2025-11-18_Anl2_6_Modul4.pdf. [Zugriff am: 14.04.2026]

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1913 - Osimertinib (NSCLC, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) – Addendum zum Projekt A24-77 - Dossierbewertung (Auftrag: A24-119; Version: 1.0; Stand: 07.01.2025). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8126/2025-02-06_Addendum-IQWiG_Osimertinib_D-1082.pdf. [Zugriff am: 14.04.2026]

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1731 - Tebentafusp (uveales Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung (Projekt: A23-128; Version: 1.0; Stand: 26.02.2024). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7185/2023-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tebentafusp_D-995.pdf. [Zugriff am: 14.04.2026]

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Tebentafusp (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv) Vom 16. Mai 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10494/2024-05-16_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-995_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.04.2026]

14. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Selpercatinib (Retsevmo®) - Lilly Deutschland GmbH - Modul 4 A - Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion (Erstlinientherapie) - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 17.12.2025. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9455/2025_12_17_Modul4A_Selpercatinib.pdf. [Zugriff am: 14.04.2026]

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2024-B-156) vom 09.12.2024. 2024.

16. Peng Z, Ding K, Xie M, Xu Y. Efficacy of immunotherapy in RET fusion-positive NSCLC: A meta-analysis. Heliyon. 2024;10(14):e34626. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34626

17. Wang C, Zhang Z, Sun Y, Wang S, Wu M, Ou Q, et al. RET fusions as primary oncogenic drivers and secondary acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer. Journal of Translational Medicine. 2022;20(1):390. DOI: 10.1186/s12967-022-03593-3

Anhang A: Interagierende Subgruppen inklusive Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte zum Datenschnitt vom 01.05.2023

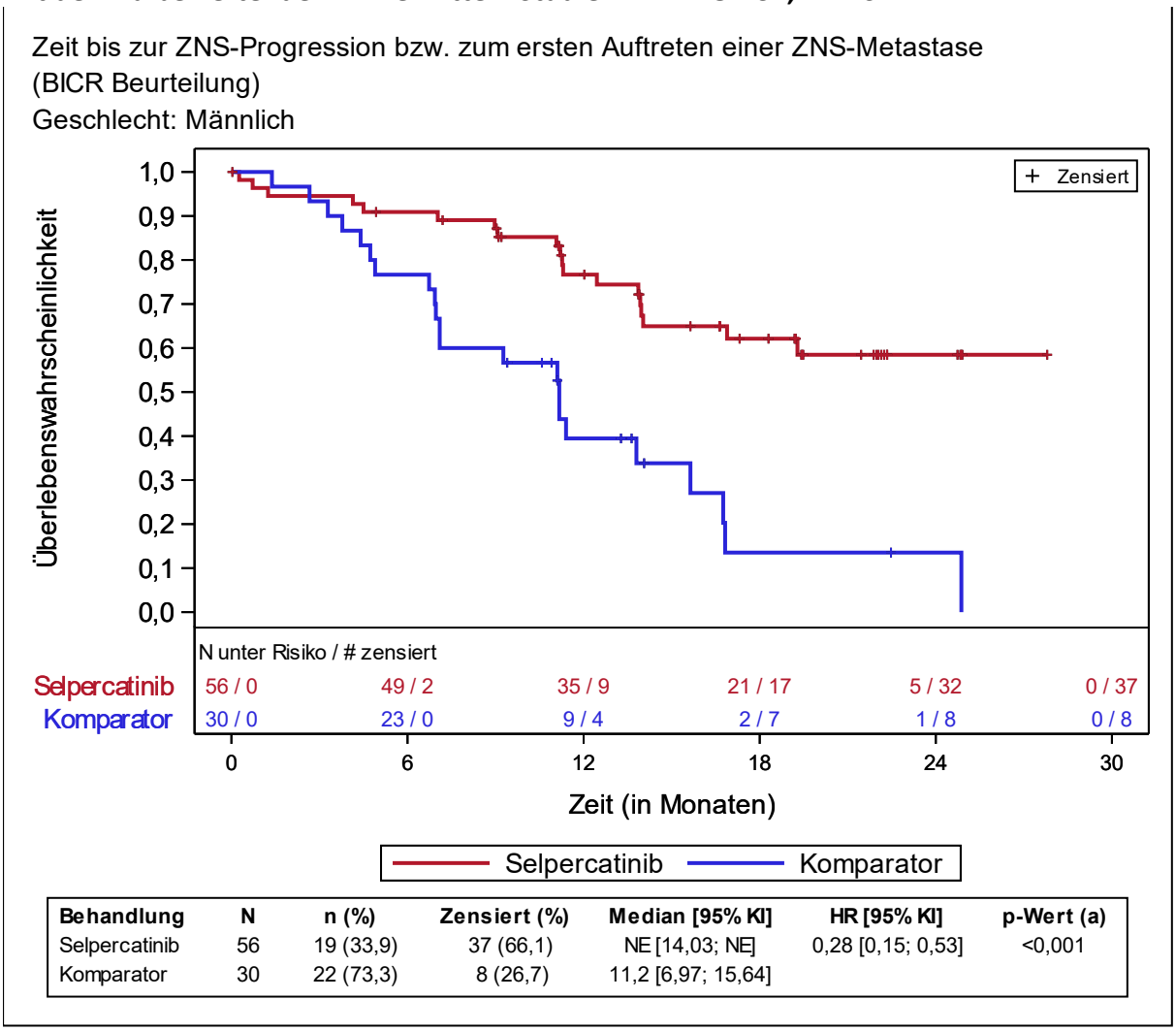
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR Beurteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mZNS

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,019)					
Männlich	2/56 (3,6)	NE [NE; NE]	6/30 (20,0)	NE [11,40; NE]	0,12 [0,02; 0,59] 0,002
Weiblich	6/51 (11,8)	NE [22,57; NE]	4/32 (12,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,24; 3,02] 0,801

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; bzw.: beziehungsweise; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mZNS: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_cnsp1_sub_mcns_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adttecns
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für das Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR Beurteilung), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mZNS

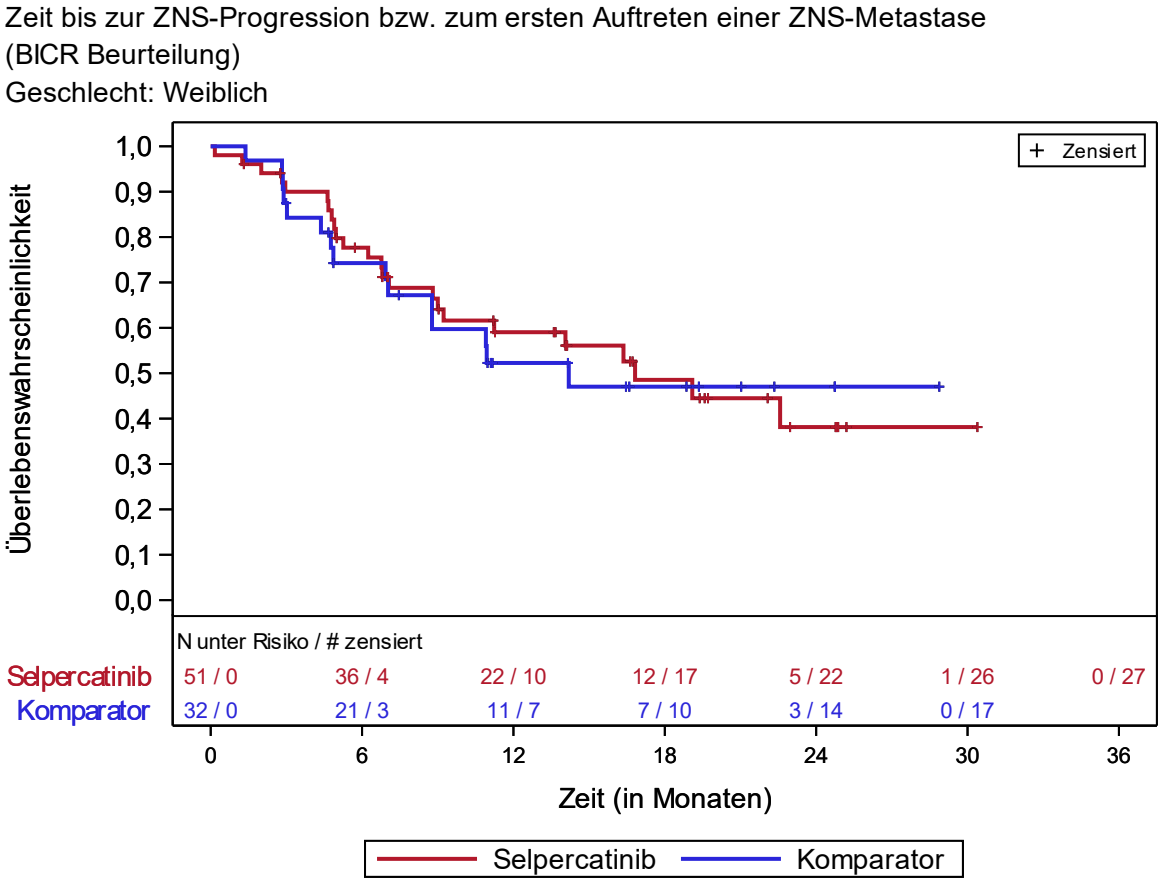


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	56	19 (33,9)	37 (66,1)	NE [14,03; NE]	0,28 [0,15; 0,53]	<0,001
Komparator	30	22 (73,3)	8 (26,7)	11,2 [6,97; 15,64]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; bzw.: beziehungsweise; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mZNS: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_cnsp1_sub_sex1_mcns.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adttecns
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für das Zeit bis zur ZNS-Progression bzw. zum ersten Auftreten einer ZNS-Metastase (BICR Beurteilung), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mZNS



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	51	24 (47,1)	27 (52,9)	16,8 [9,00; NE]	0,94 [0,49; 1,80]	0,862
Komparator	32	15 (46,9)	17 (53,1)	14,2 [7,03; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; bzw.: beziehungsweise; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mZNS: Modifizierte ZNS-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentrales Nervensystem.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_cnsp1_sub_sex2_mcns.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adttecns
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

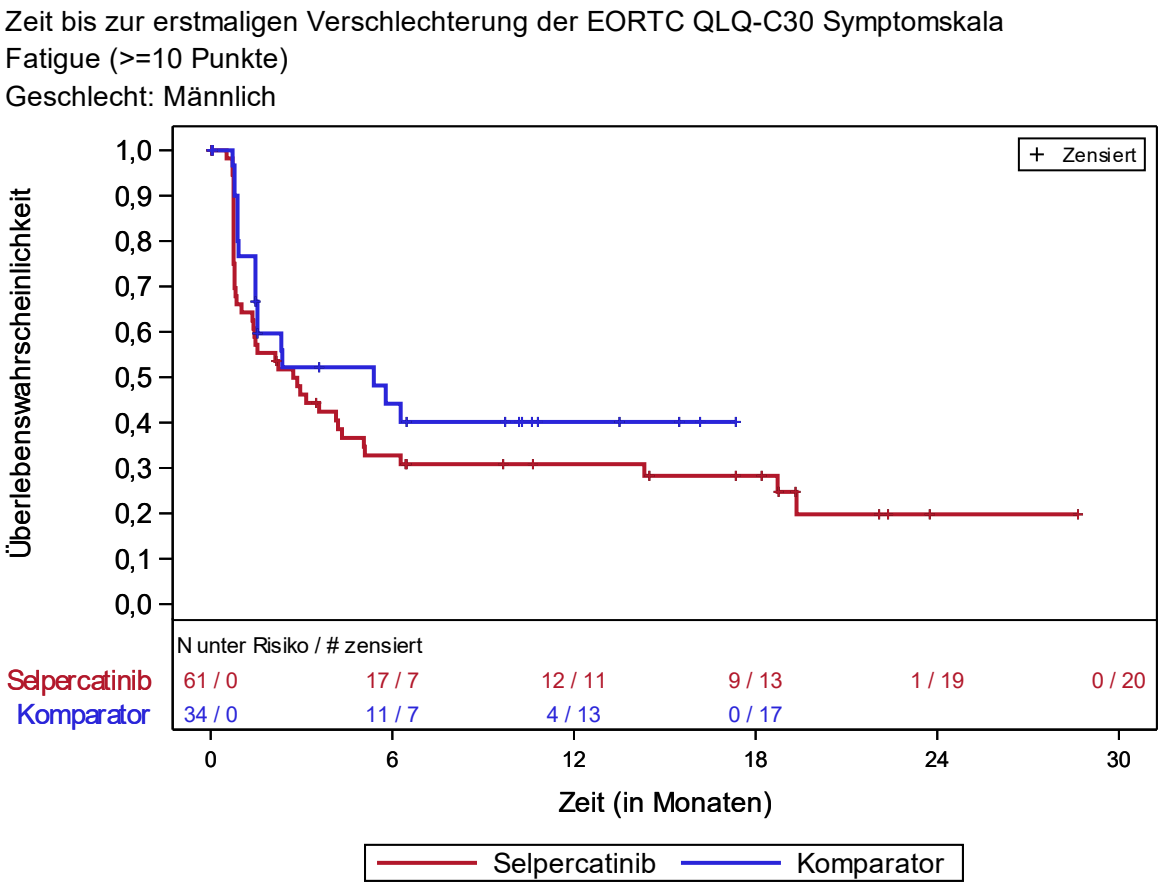
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Männlich	41/61 (67,2)	2,7 [1,38; 4,34]	17/34 (50,0)	5,4 [1,48; NE]	1,41 [0,80; 2,50] 0,244
Weiblich	25/54 (46,3)	8,6 [1,48; NE]	23/39 (59,0)	3,5 [0,95; 5,36]	0,57 [0,32; 1,02] 0,053
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
TPS <50%	31/48 (64,6)	2,1 [1,02; 4,14]	14/27 (51,9)	5,7 [0,99; NE]	1,61 [0,85; 3,04] 0,143
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	18,7 [2,73; NE]	8/13 (61,5)	1,4 [0,72; 2,37]	0,15 [0,05; 0,47] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
TPS <50%	31/48 (64,6)	2,1 [1,02; 4,14]	14/27 (51,9)	5,7 [0,99; NE]	1,61 [0,85; 3,04] 0,143
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	18,7 [2,73; NE]	8/13 (61,5)	1,4 [0,72; 2,37]	0,15 [0,05; 0,47] <0,001
Unbekannt	28/48 (58,3)	4,2 [1,45; 19,35]	18/33 (54,5)	5,4 [1,48; 6,28]	0,91 [0,50; 1,67] 0,715

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10fa_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

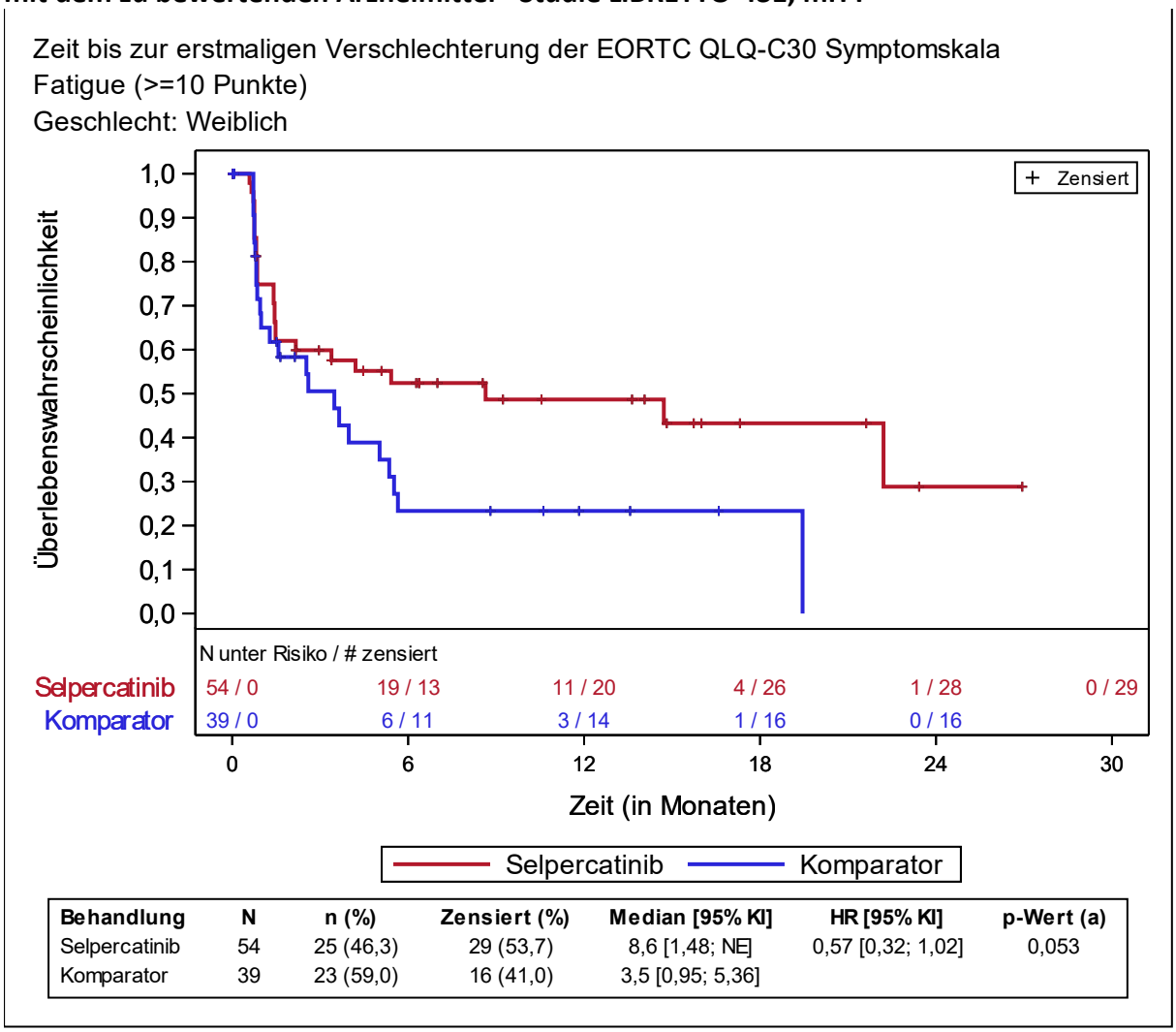


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	61	41 (67,2)	20 (32,8)	2,7 [1,38; 4,34]	1,41 [0,80; 2,50]	0,244
Komparator	34	17 (50,0)	17 (50,0)	5,4 [1,48; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_sex1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

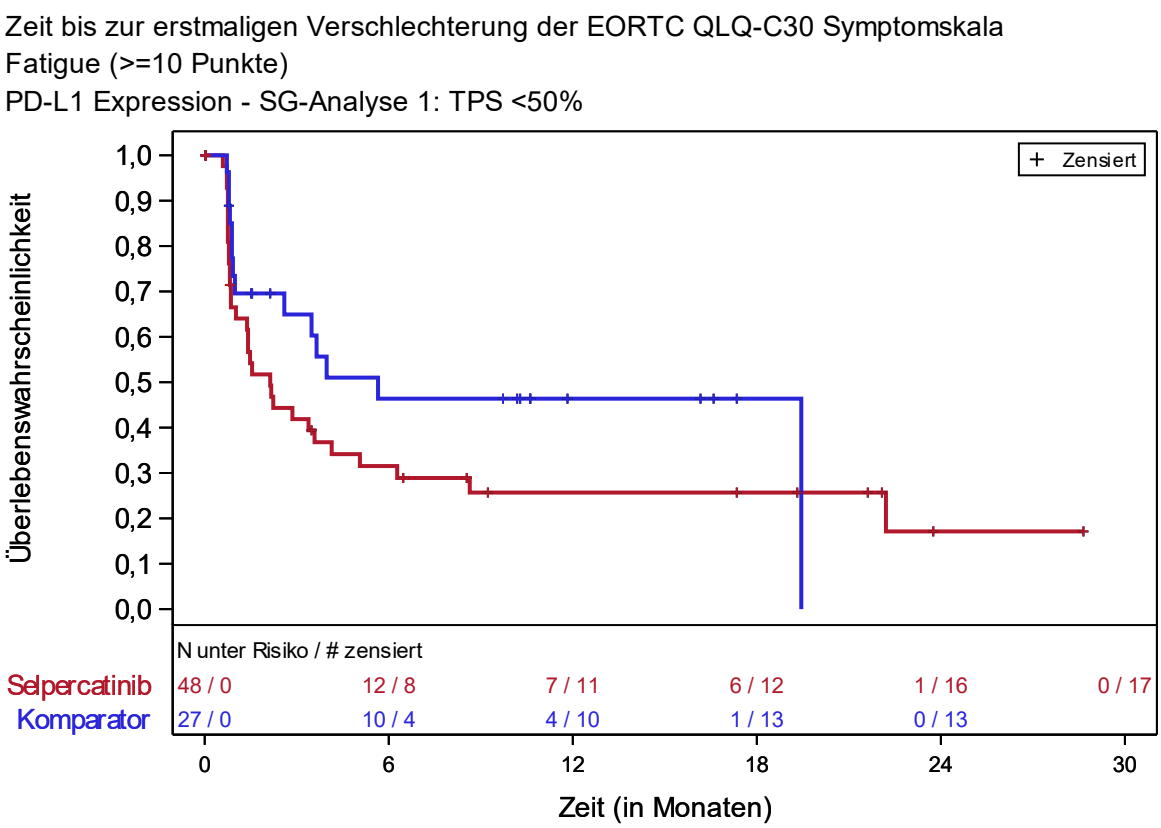


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	54	25 (46,3)	29 (53,7)	8,6 [1,48; NE]	0,57 [0,32; 1,02]	0,053
Komparator	39	23 (59,0)	16 (41,0)	3,5 [0,95; 5,36]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_sex2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

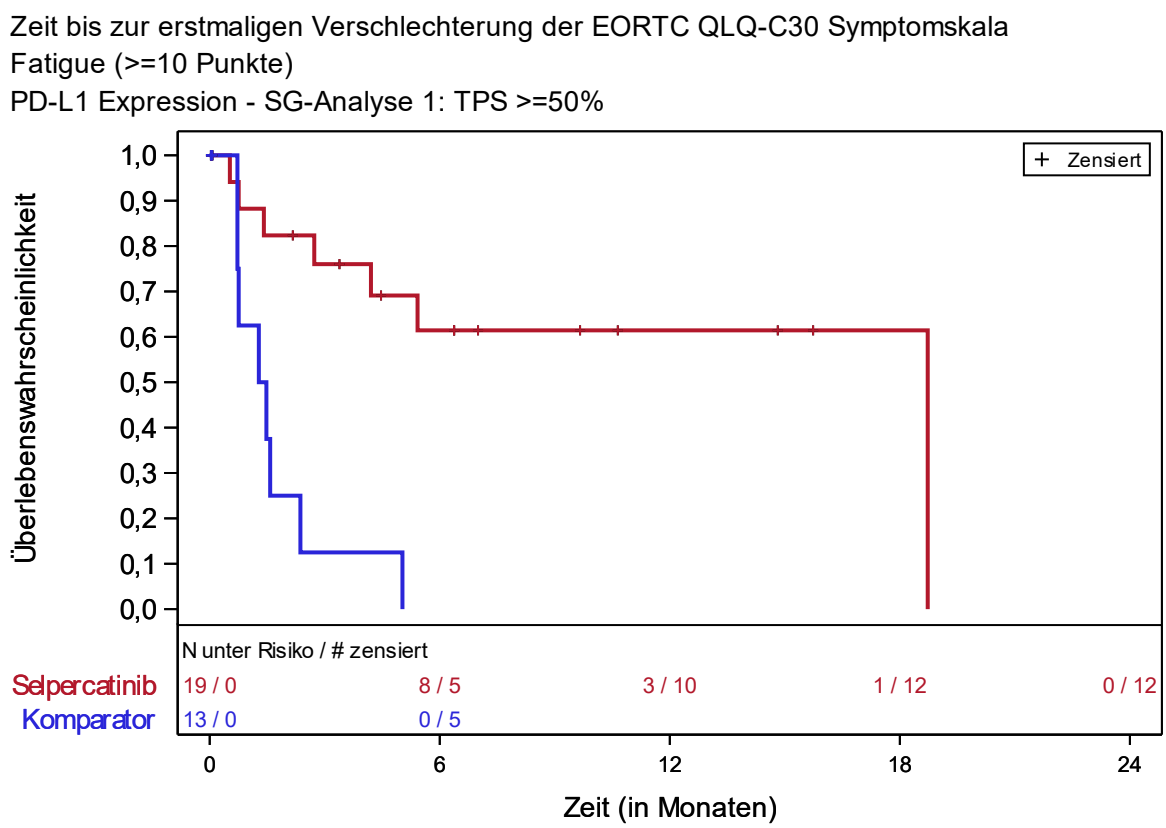


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	31 (64,6)	17 (35,4)	2,1 [1,02; 4,14]	1,61 [0,85; 3,04]	0,143
Komparator	27	14 (51,9)	13 (48,1)	5,7 [0,99; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

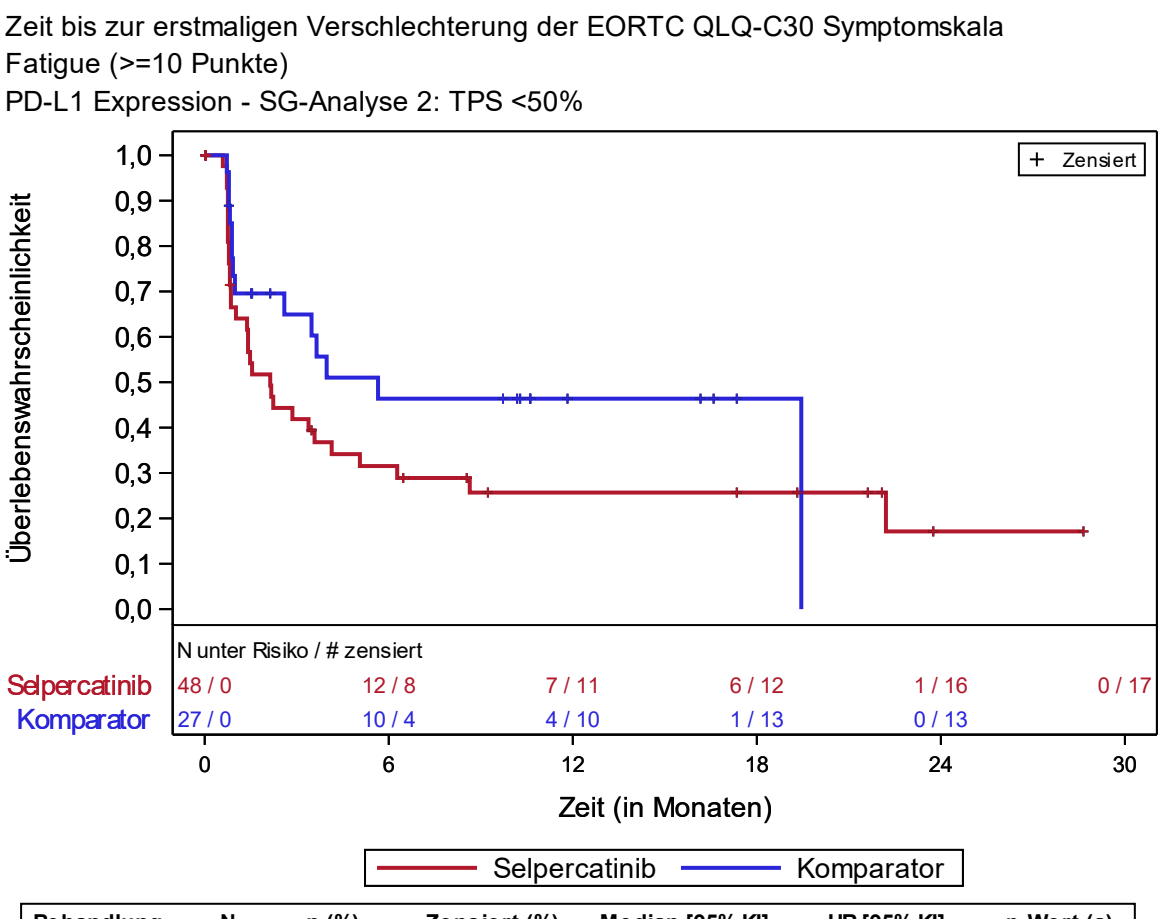


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	7 (36,8)	12 (63,2)	18,7 [2,73; NE]	0,15 [0,05; 0,47]	<0,001
Komparator	13	8 (61,5)	5 (38,5)	1,4 [0,72; 2,37]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

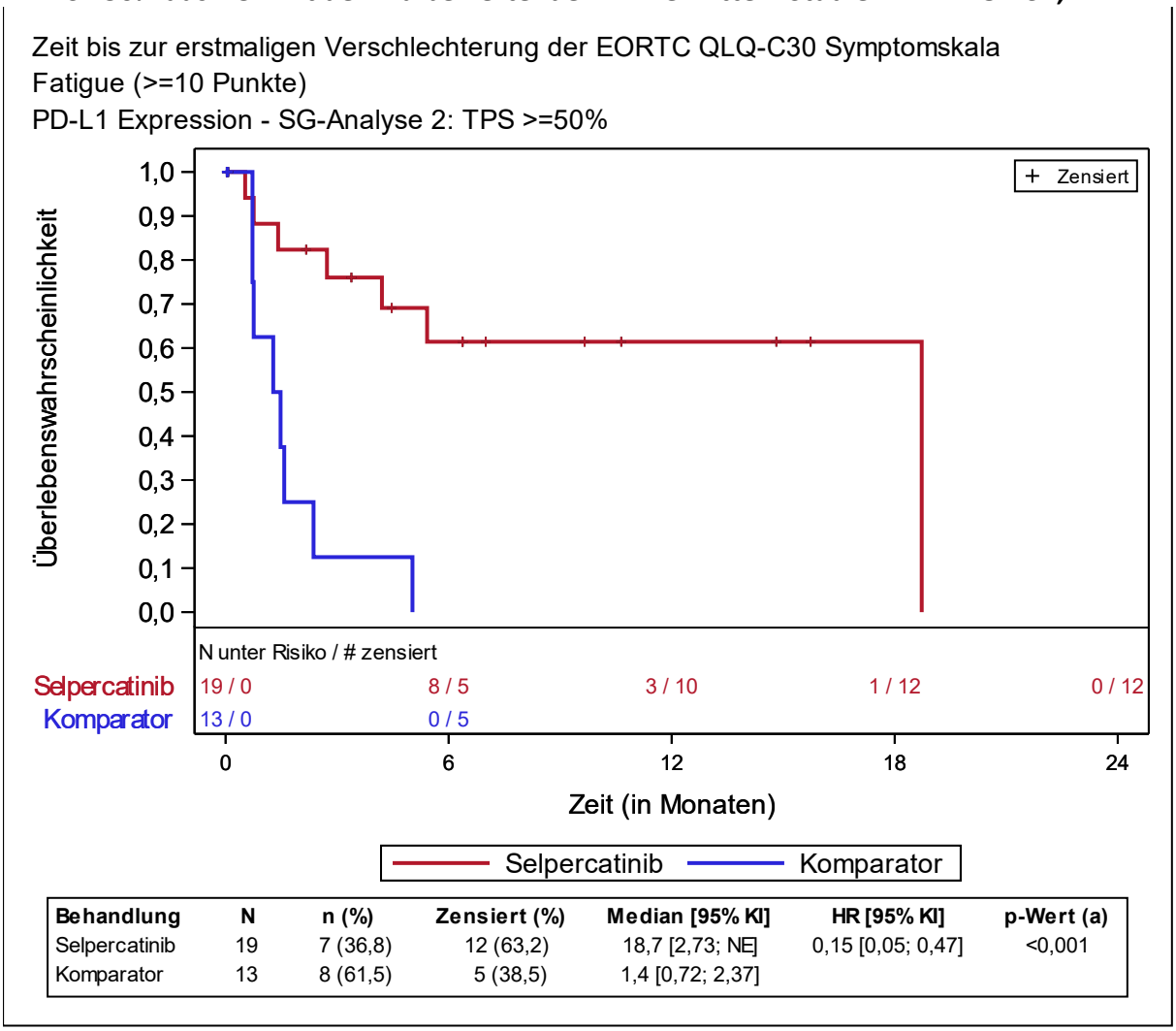


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	31 (64,6)	17 (35,4)	2,1 [1,02; 4,14]	1,61 [0,85; 3,04]	0,143
Komparator	27	14 (51,9)	13 (48,1)	5,7 [0,99; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

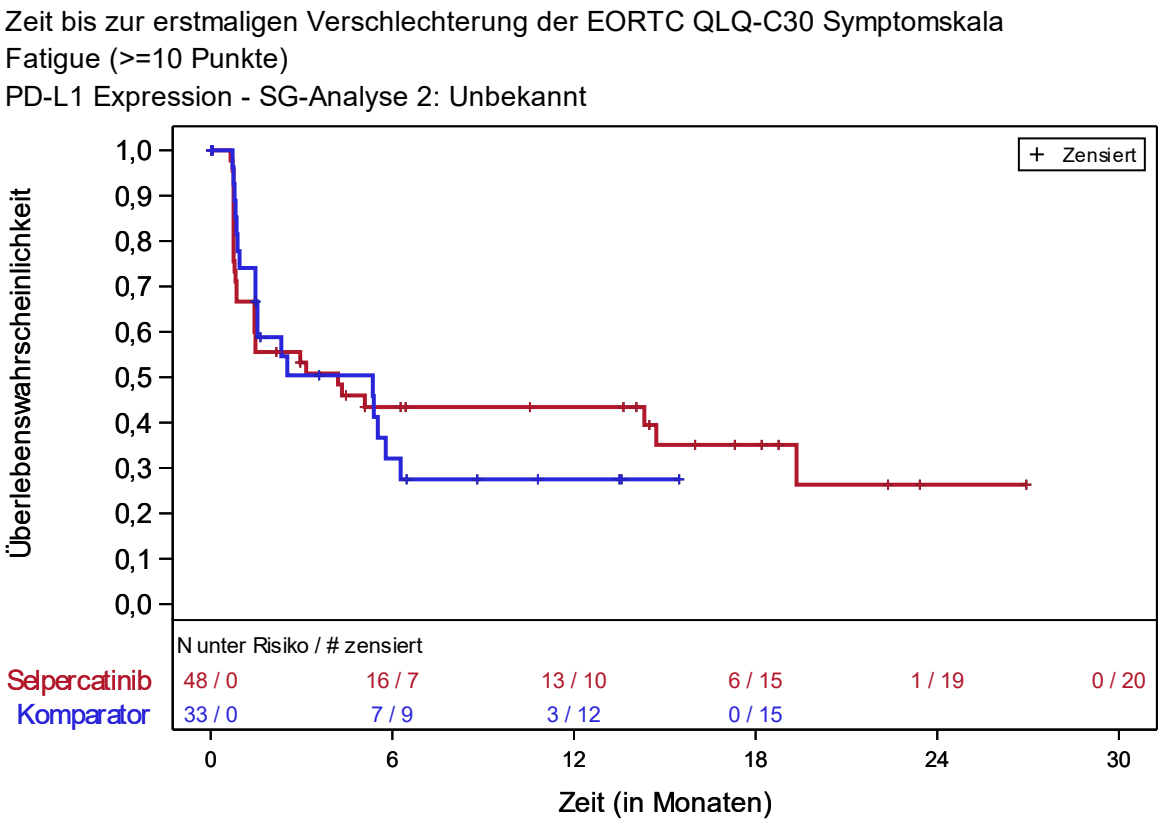


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	7 (36,8)	12 (63,2)	18,7 [2,73; NE]	0,15 [0,05; 0,47]	<0,001
Komparator	13	8 (61,5)	5 (38,5)	1,4 [0,72; 2,37]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	28 (58,3)	20 (41,7)	4,2 [1,45; 19,35]	0,91 [0,50; 1,67]	0,715
Komparator	33	18 (54,5)	15 (45,5)	5,4 [1,48; 6,28]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fa_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

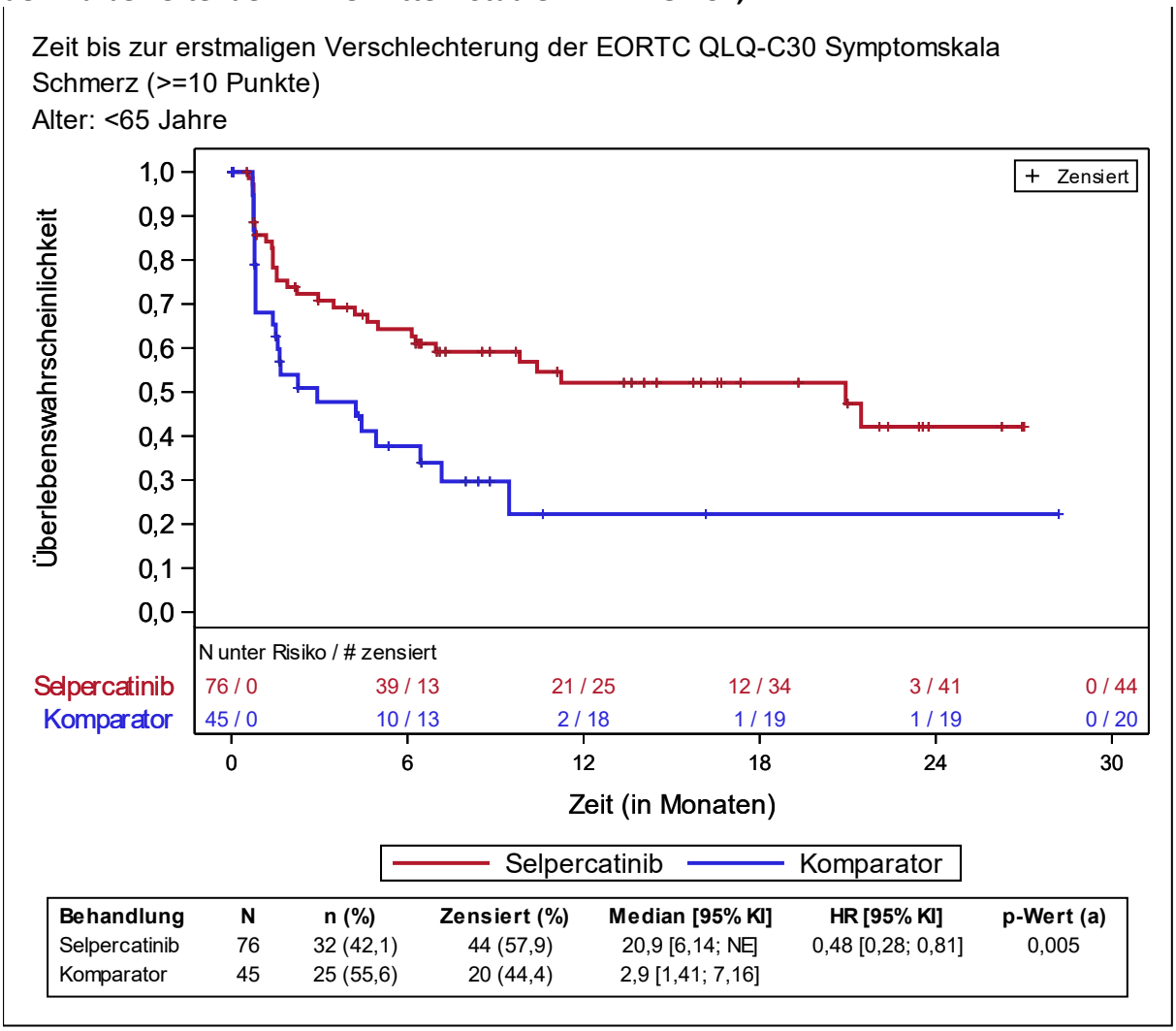
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)					
<65 Jahre	32/76 (42,1)	20,9 [6,14; NE]	25/45 (55,6)	2,9 [1,41; 7,16]	0,48 [0,28; 0,81] 0,005
≥65 Jahre	22/39 (56,4)	3,6 [2,14; 22,97]	13/28 (46,4)	6,3 [2,60; NE]	1,25 [0,62; 2,49] 0,533

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10pa_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

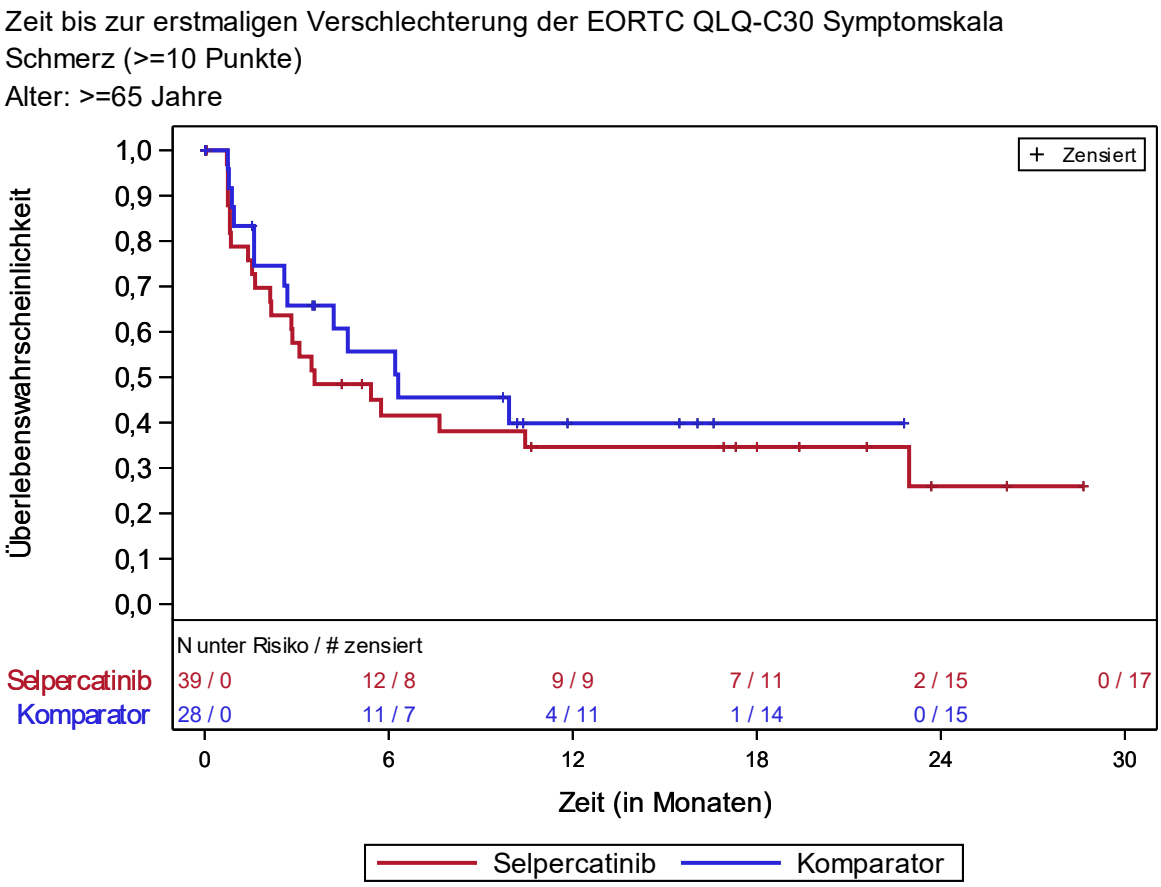


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	32 (42,1)	44 (57,9)	20,9 [6,14; NE]	0,48 [0,28; 0,81]	0,005
Komparator	45	25 (55,6)	20 (44,4)	2,9 [1,41; 7,16]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10pa_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	22 (56,4)	17 (43,6)	3,6 [2,14; 22,97]	1,25 [0,62; 2,49]	0,533
Komparator	28	13 (46,4)	15 (53,6)	6,3 [2,60; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10pa_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

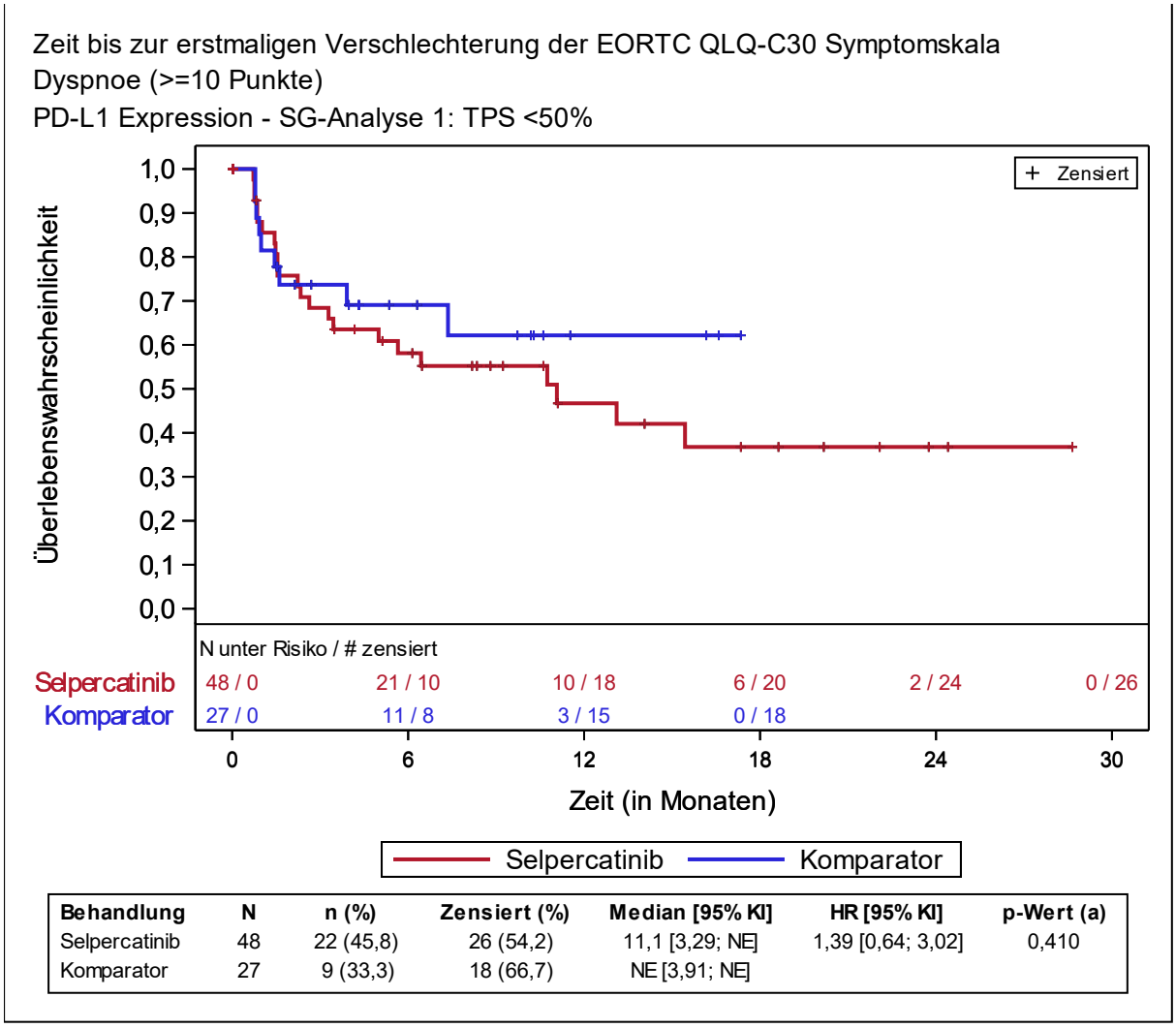
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,032)					
TPS <50%	22/48 (45,8)	11,1 [3,29; NE]	9/27 (33,3)	NE [3,91; NE]	1,39 [0,64; 3,02] 0,410
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [8,35; NE]	5/13 (38,5)	3,8 [0,72; NE]	0,26 [0,07; 0,98] 0,033

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10dy_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

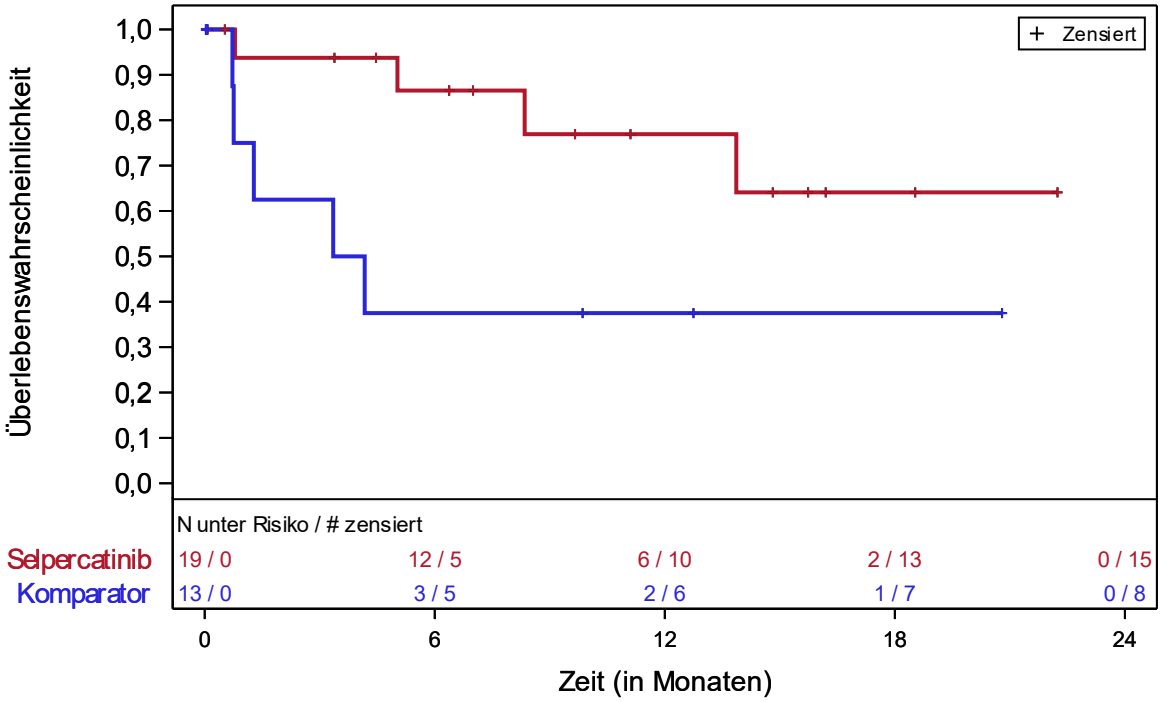


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	22 (45,8)	26 (54,2)	11,1 [3,29; NE]	1,39 [0,64; 3,02]	0,410
Komparator	27	9 (33,3)	18 (66,7)	NE [3,91; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10dy_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	4 (21,1)	15 (78,9)	NE [8,35; NE]	0,26 [0,07; 0,98]	0,033
Komparator	13	5 (38,5)	8 (61,5)	3,8 [0,72; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10dy_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

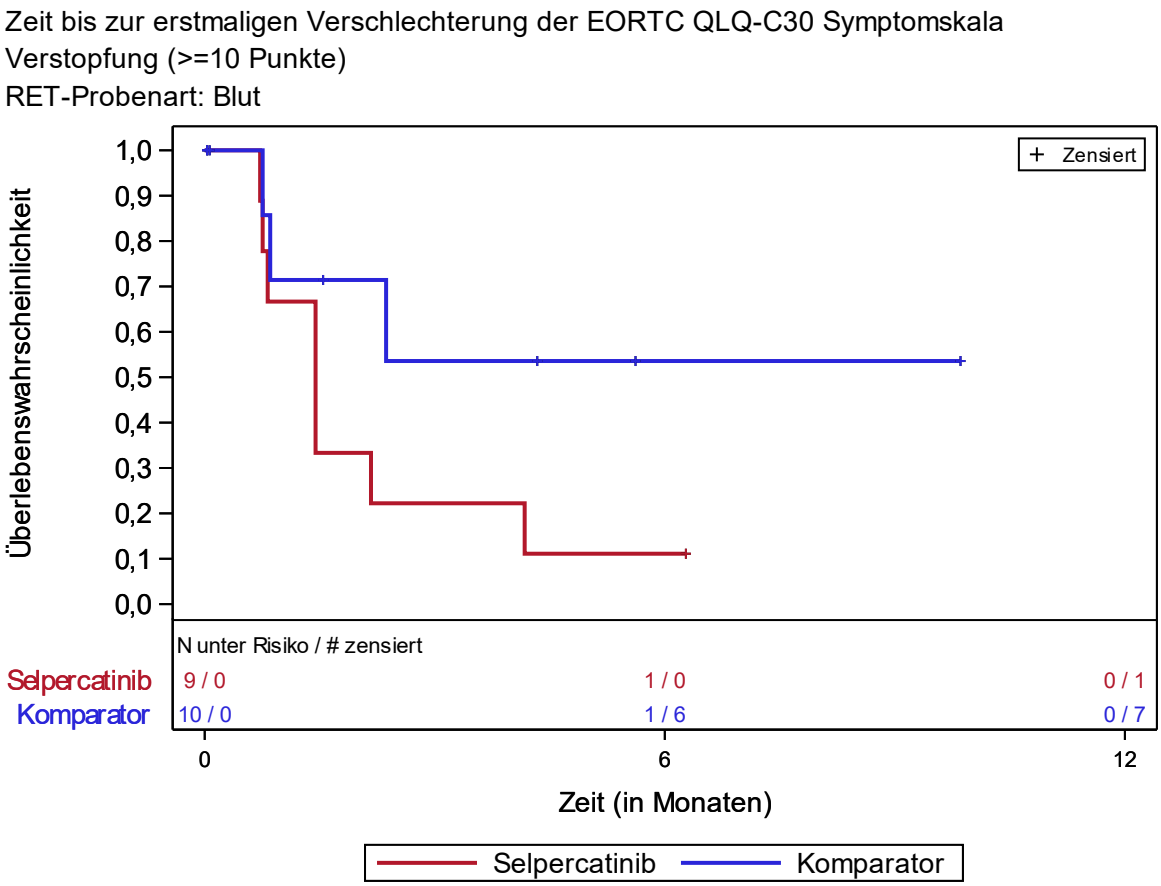
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
RET-Probenart (p-Wert des Interaktionsterms: 0,027)					
Blut	8/9 (88,9)	1,4 [0,72; 4,17]	3/10 (30,0)	NE [0,76; NE]	2,91 [0,76; 11,09] 0,110
Gewebe	46/106 (43,4)	14,5 [4,40; NE]	32/63 (50,8)	3,5 [2,14; 9,92]	0,63 [0,40; 1,00] 0,047

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10co_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für RET-Probenart: Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

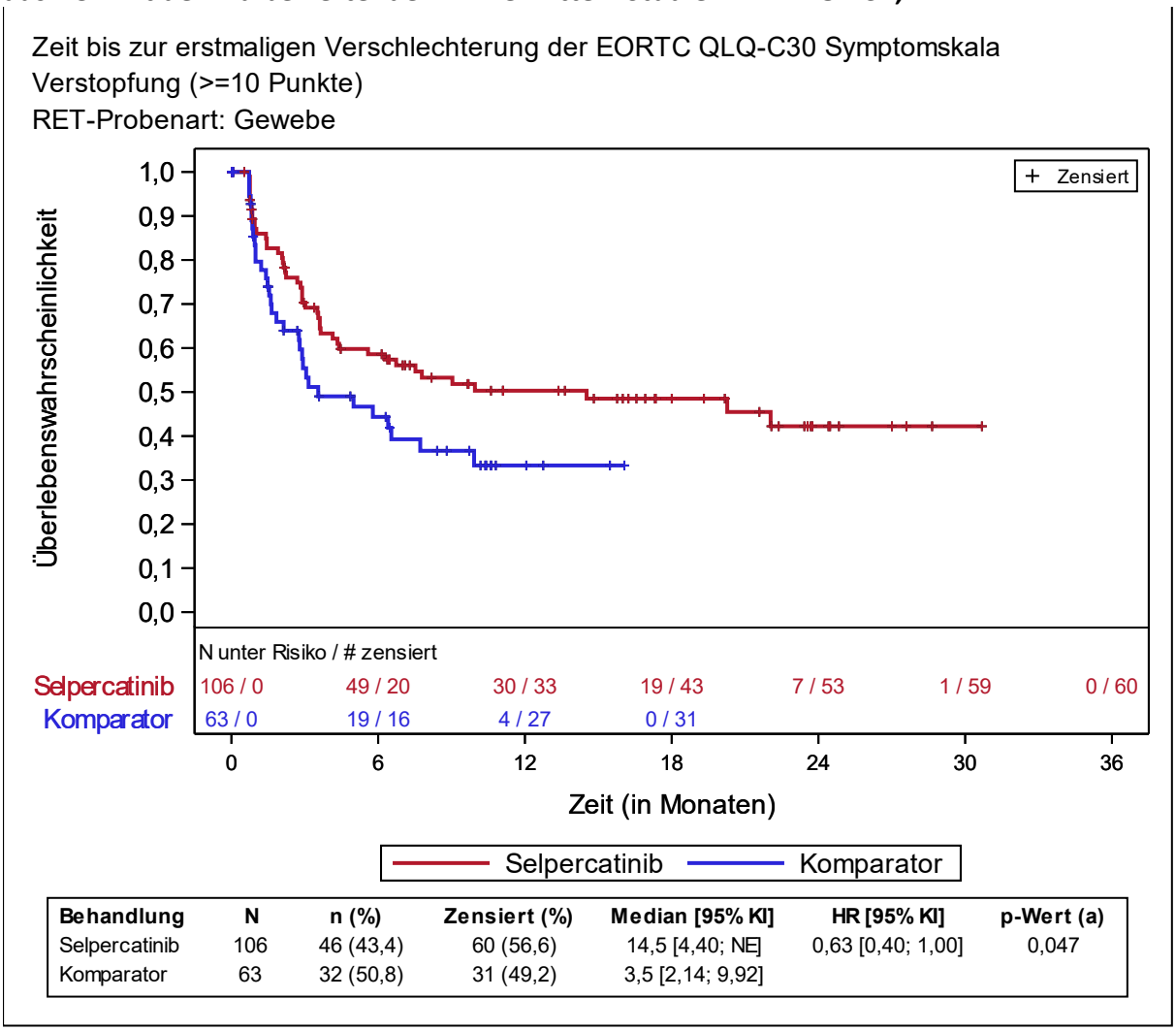


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	8 (88,9)	1 (11,1)	1,4 [0,72; 4,17]	2,91 [0,76; 11,09]	0,110
Komparator	10	3 (30,0)	7 (70,0)	NE [0,76; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10co_sub_rettyp1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für RET-Probenart: Gewebe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	106	46 (43,4)	60 (56,6)	14,5 [4,40; NE]	0,63 [0,40; 1,00]	0,047
Komparator	63	32 (50,8)	31 (49,2)	3,5 [2,14; 9,92]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10co_sub_rettyp2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

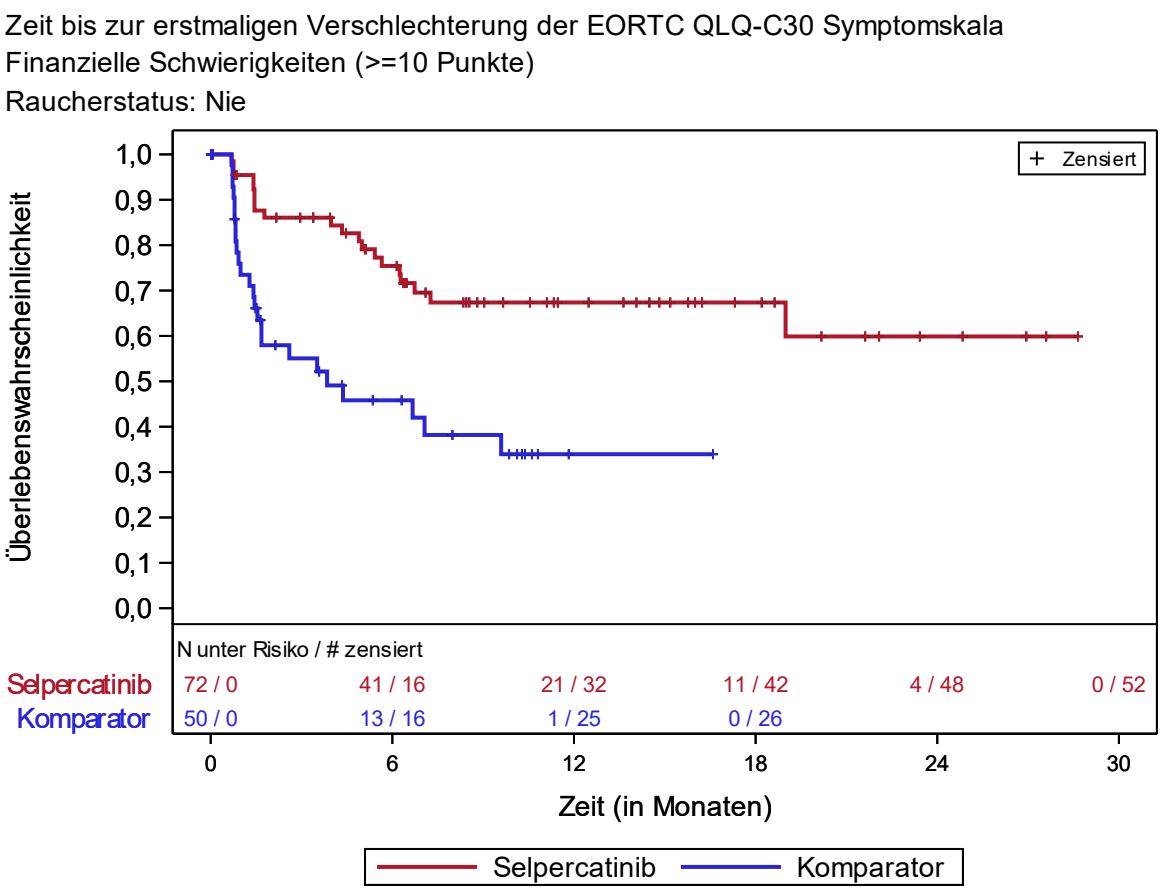
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)					
Nie	20/72 (27,8)	NE [18,99; NE]	24/50 (48,0)	3,8 [1,45; NE]	0,34 [0,19; 0,63] <0,001
Ehemals/Aktuell	16/43 (37,2)	NE [6,28; NE]	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	2,17 [0,73; 6,50] 0,154

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10fd_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Nie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

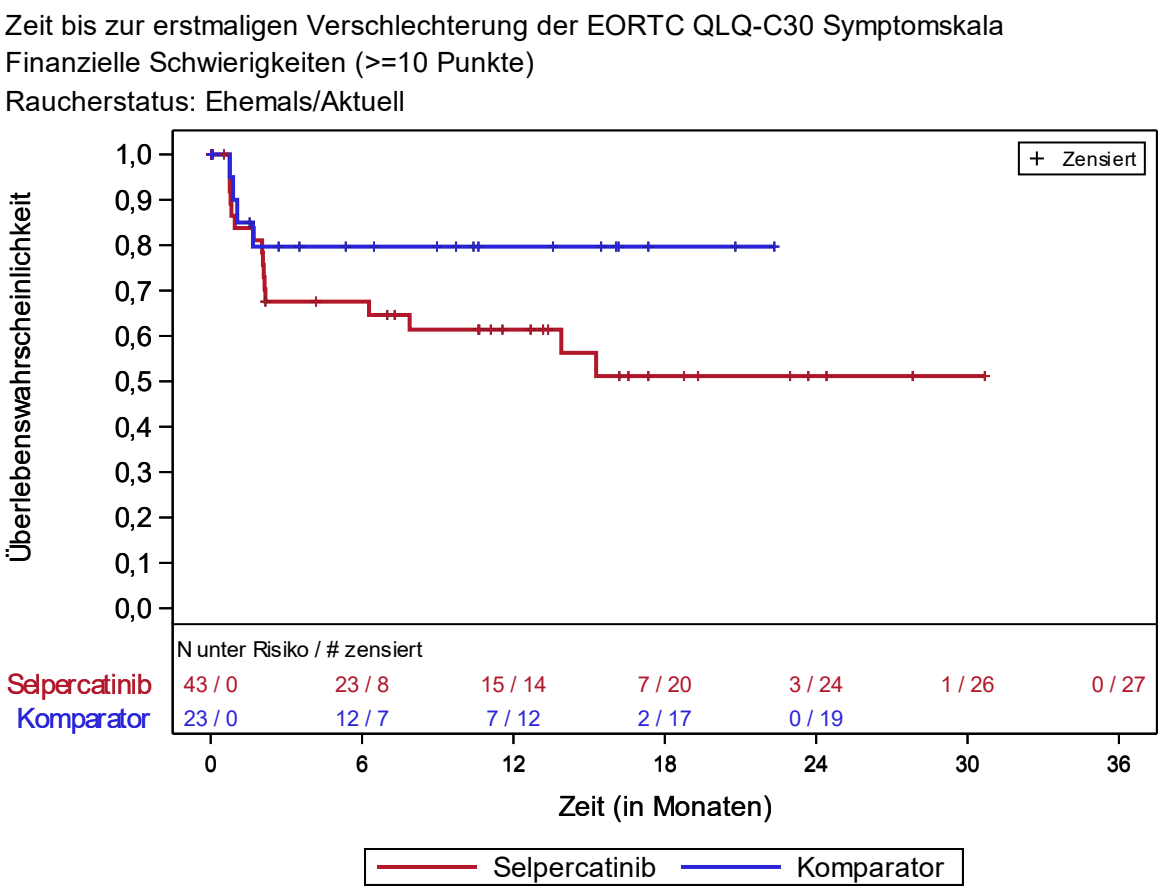


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	72	20 (27,8)	52 (72,2)	NE [18,99; NE]	0,34 [0,19; 0,63]	<0,001
Komparator	50	24 (48,0)	26 (52,0)	3,8 [1,45; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fd_sub_smoke1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Ehemals/Aktuell aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	43	16 (37,2)	27 (62,8)	NE [6,28; NE]	2,17 [0,73; 6,50]	0,154
Komparator	23	4 (17,4)	19 (82,6)	NE [NE; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10fd_sub_smoke2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

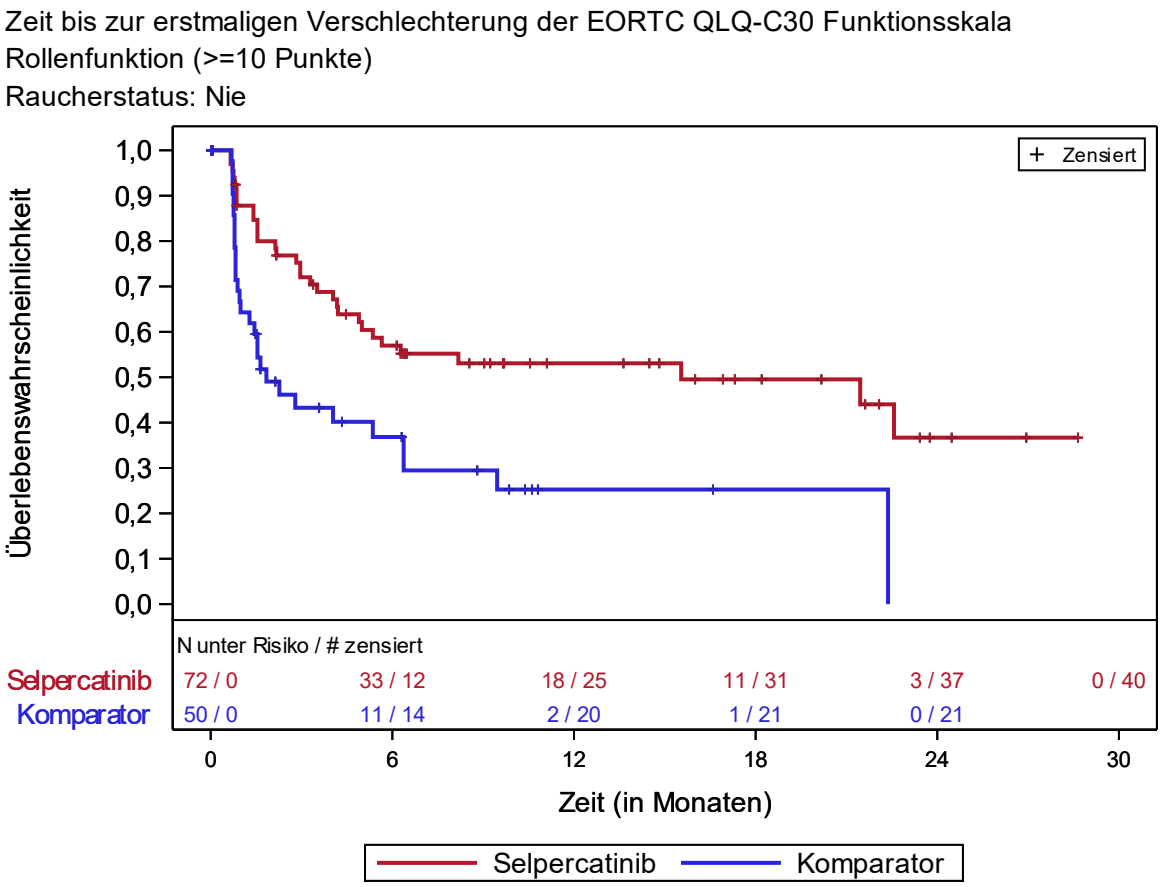
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,004)					
Nie	32/72 (44,4)	15,5 [4,90; NE]	29/50 (58,0)	1,8 [0,99; 6,37]	0,44 [0,26; 0,73] 0,001
Ehemals/Aktuell	28/43 (65,1)	3,5 [2,10; 6,97]	11/23 (47,8)	5,4 [2,17; NE]	1,42 [0,70; 2,86] 0,332
Lebermetastasen (BICR) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,047)					
Ja	8/16 (50,0)	4,6 [1,54; NE]	1/13 (7,7)	NE [5,39; NE]	4,73 [0,59; 37,89] 0,106
Nein	51/98 (52,0)	7,0 [4,21; 15,54]	39/60 (65,0)	2,3 [1,48; 4,90]	0,54 [0,36; 0,83] 0,004
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	5,7 [2,79; 15,31]	16/27 (59,3)	3,0 [1,64; NE]	0,84 [0,45; 1,56] 0,578
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	21,5 [4,04; NE]	7/13 (53,8)	1,7 [0,72; 4,04]	0,13 [0,04; 0,45] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,028)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	5,7 [2,79; 15,31]	16/27 (59,3)	3,0 [1,64; NE]	0,84 [0,45; 1,56] 0,578
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	21,5 [4,04; NE]	7/13 (53,8)	1,7 [0,72; 4,04]	0,13 [0,04; 0,45] <0,001
Unbekannt	28/48 (58,3)	4,3 [2,14; 19,35]	17/33 (51,5)	5,4 [0,95; NE]	0,83 [0,45; 1,53] 0,553

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10rf_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Nie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

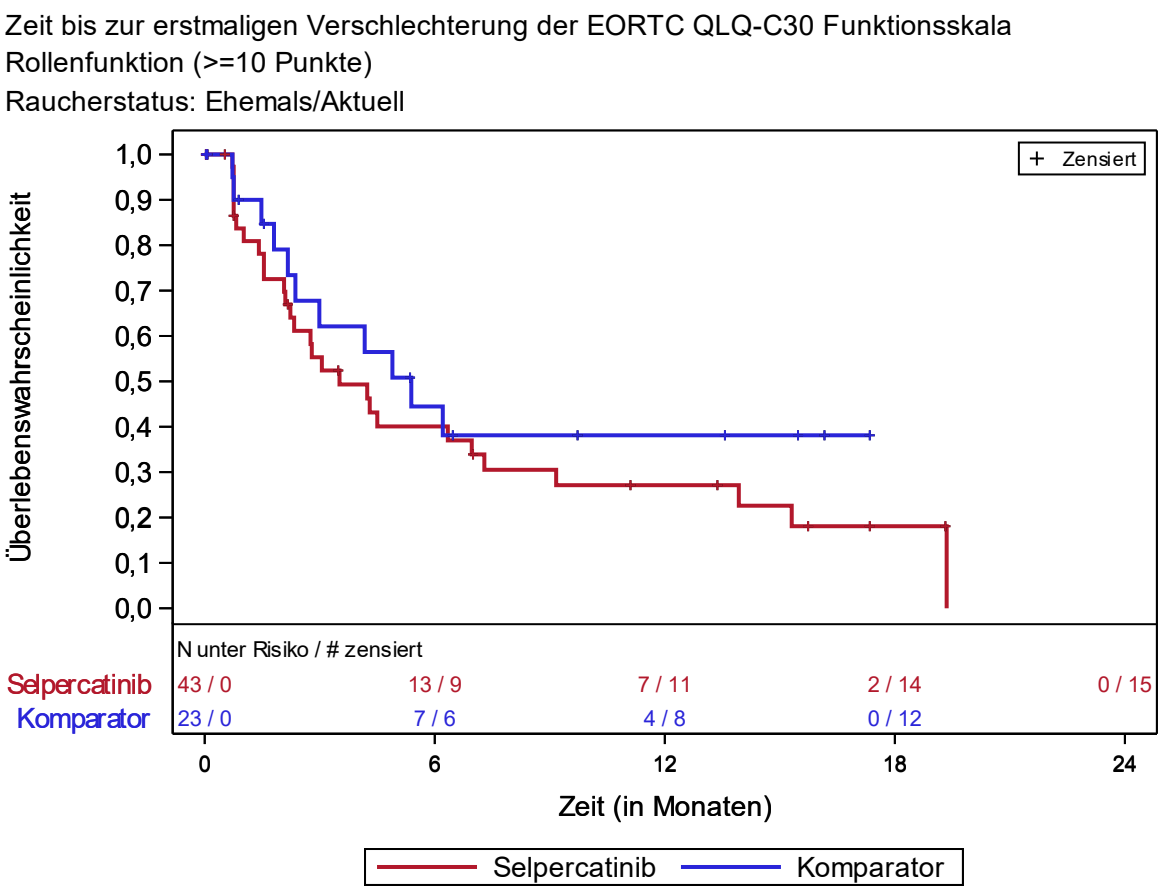


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	72	32 (44,4)	40 (55,6)	15,5 [4,90; NE]	0,44 [0,26; 0,73]	0,001
Komparator	50	29 (58,0)	21 (42,0)	1,8 [0,99; 6,37]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_smoke1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Ehemals/Aktuell aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

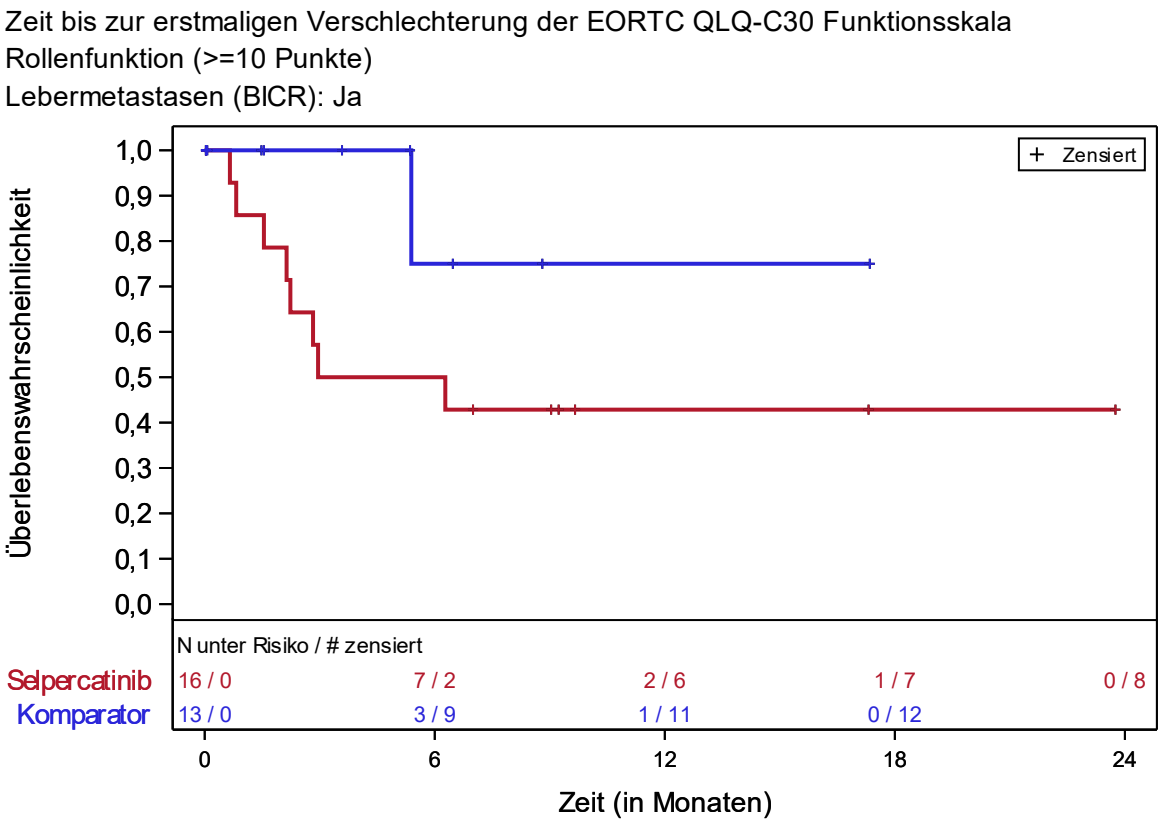


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	43	28 (65,1)	15 (34,9)	3,5 [2,10; 6,97]	1,42 [0,70; 2,86]	0,332
Komparator	23	11 (47,8)	12 (52,2)	5,4 [2,17; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_smoke2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Lebermetastasen (BICR): Ja aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

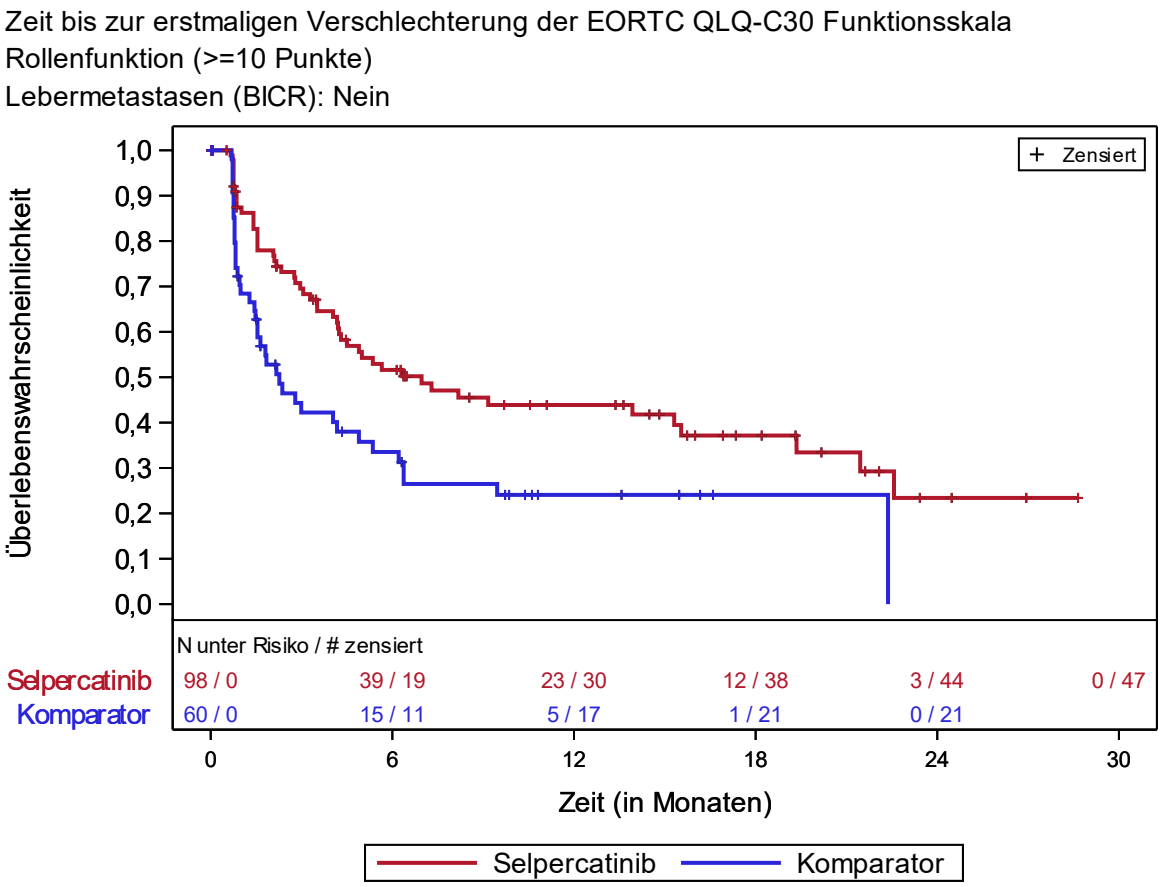


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	16	8 (50,0)	8 (50,0)	4,6 [1,54; NE]	4,73 [0,59; 37,89]	0,106
Komparator	13	1 (7,7)	12 (92,3)	NE [5,39; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_livbicr1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für Lebermetastasen (BICR): Nein aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

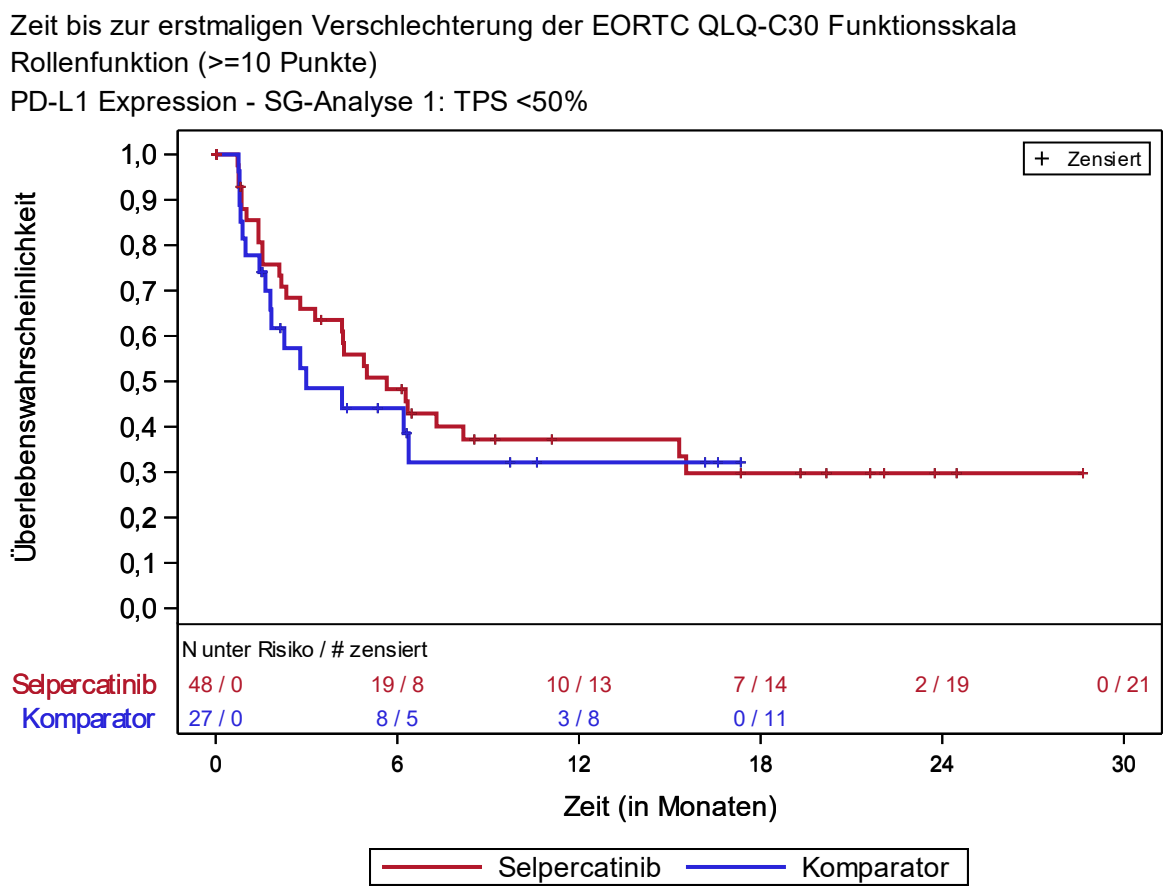


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	98	51 (52,0)	47 (48,0)	7,0 [4,21; 15,54]	0,54 [0,36; 0,83]	0,004
Komparator	60	39 (65,0)	21 (35,0)	2,3 [1,48; 4,90]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_livbicr2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

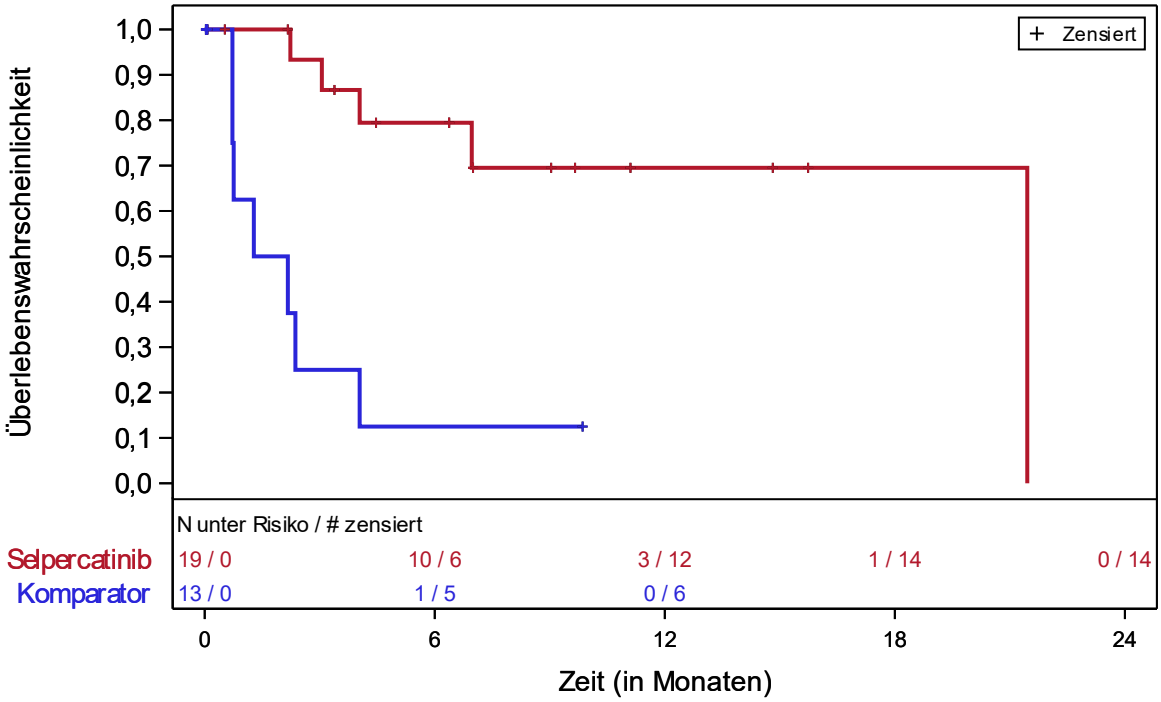


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	27 (56,3)	21 (43,8)	5,7 [2,79; 15,31]	0,84 [0,45; 1,56]	0,578
Komparator	27	16 (59,3)	11 (40,7)	3,0 [1,64; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

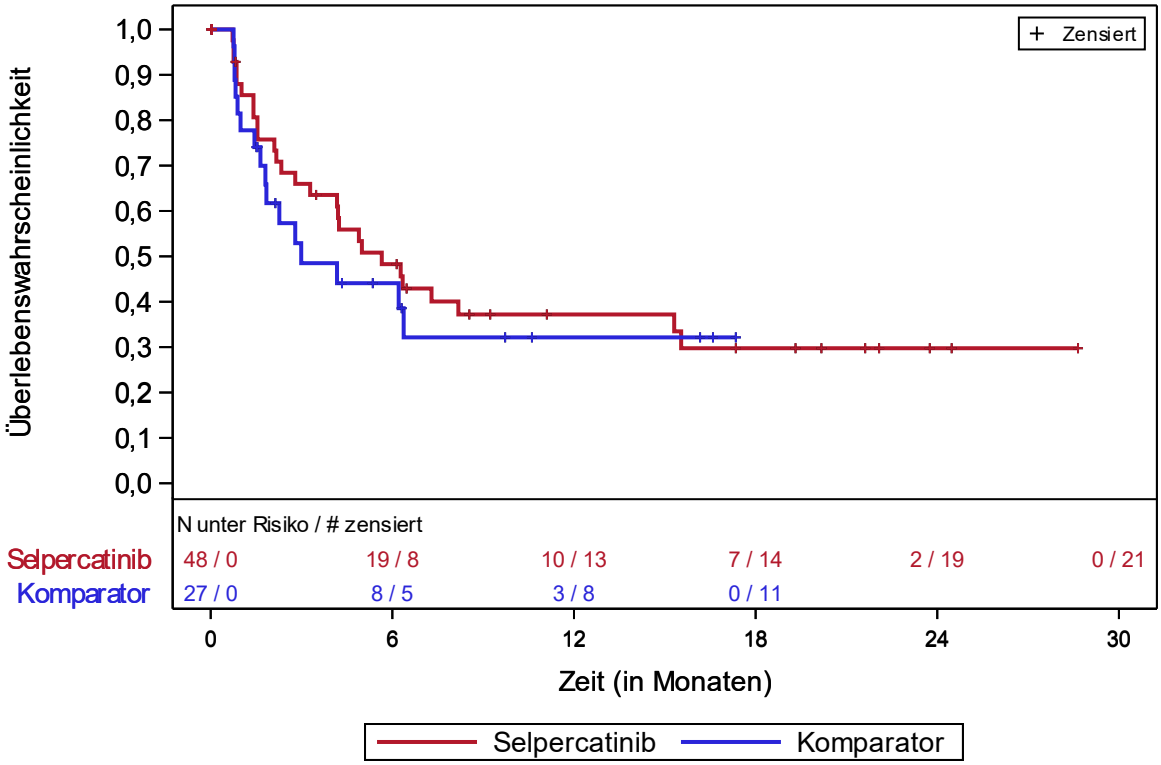


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	5 (26,3)	14 (73,7)	21,5 [4,04; NE]	0,13 [0,04; 0,45]	<0,001
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	1,7 [0,72; 4,04]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

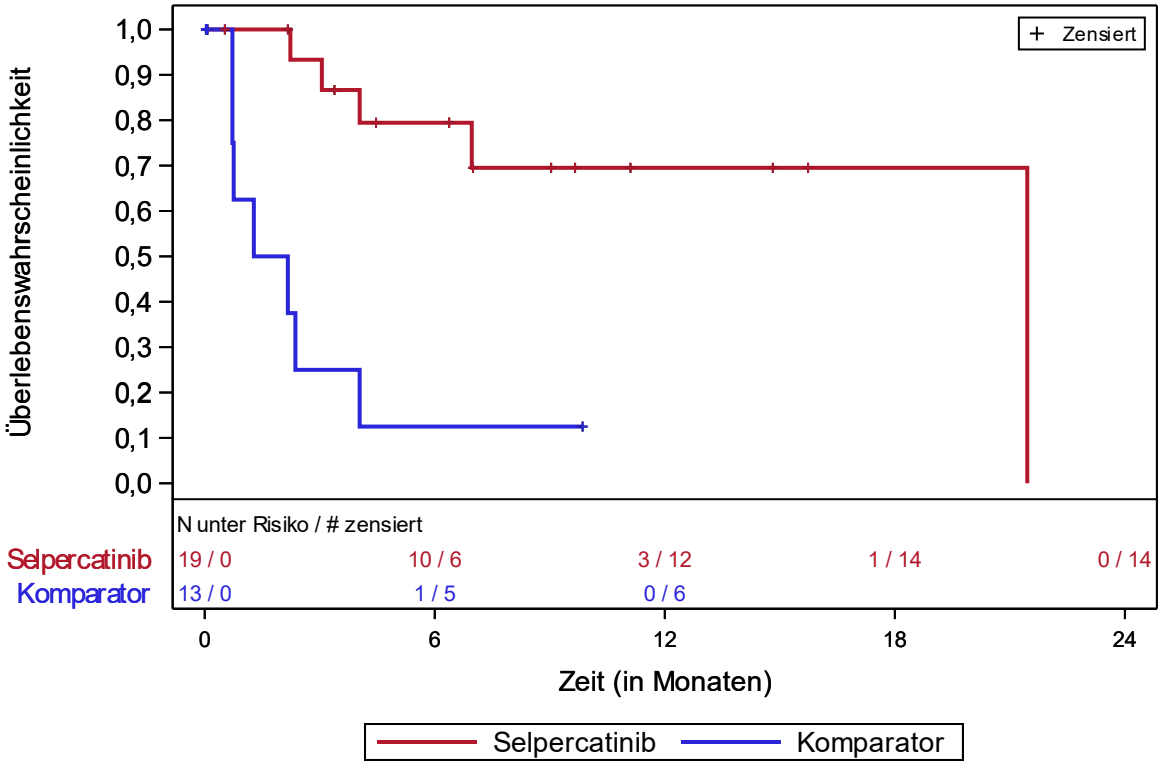


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	27 (56,3)	21 (43,8)	5,7 [2,79; 15,31]	0,84 [0,45; 1,56]	0,578
Komparator	27	16 (59,3)	11 (40,7)	3,0 [1,64; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

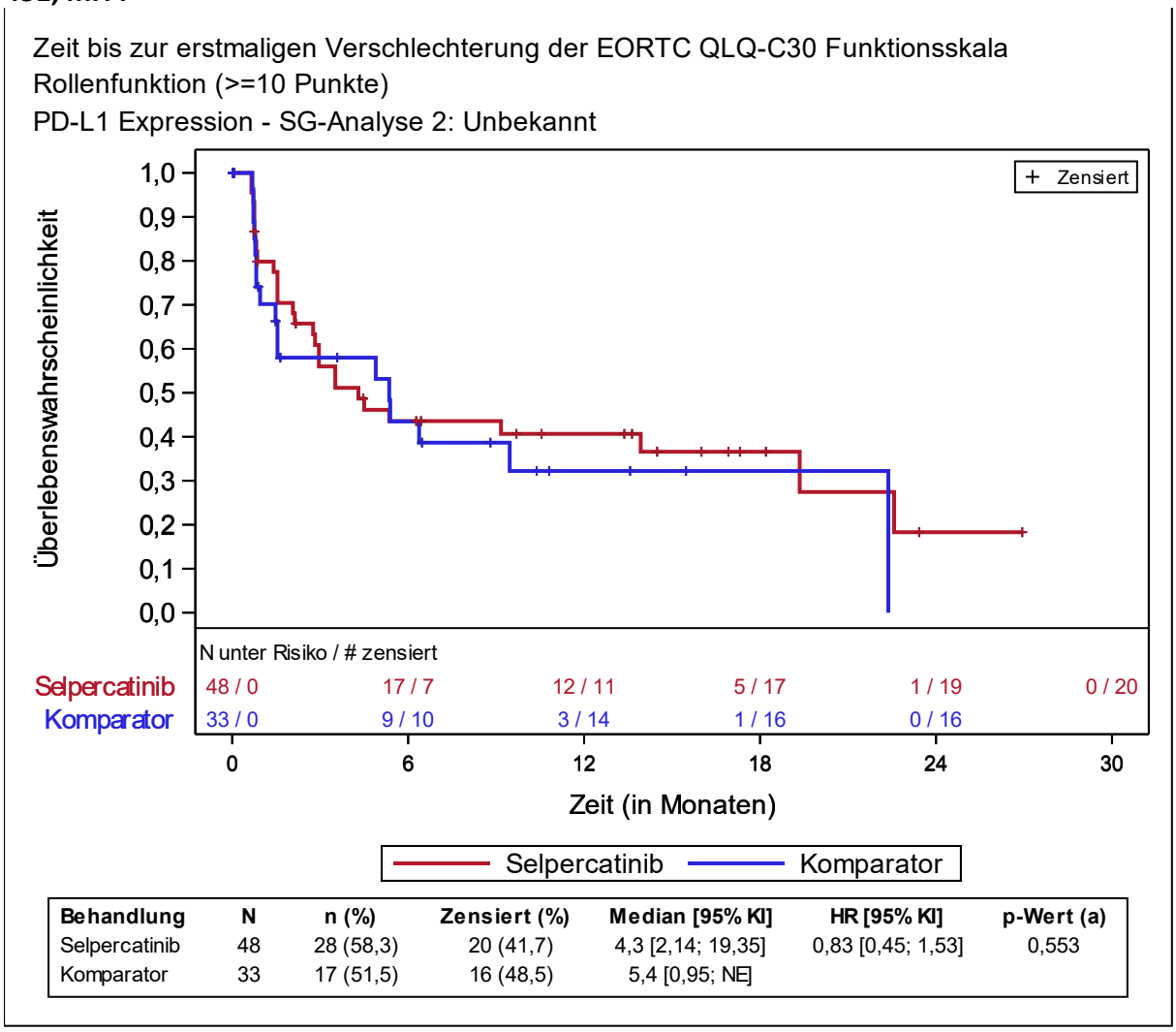


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	5 (26,3)	14 (73,7)	21,5 [4,04; NE]	0,13 [0,04; 0,45]	<0,001
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	1,7 [0,72; 4,04]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	28 (58,3)	20 (41,7)	4,3 [2,14; 19,35]	0,83 [0,45; 1,53]	0,553
Komparator	33	17 (51,5)	16 (48,5)	5,4 [0,95; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10rf_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

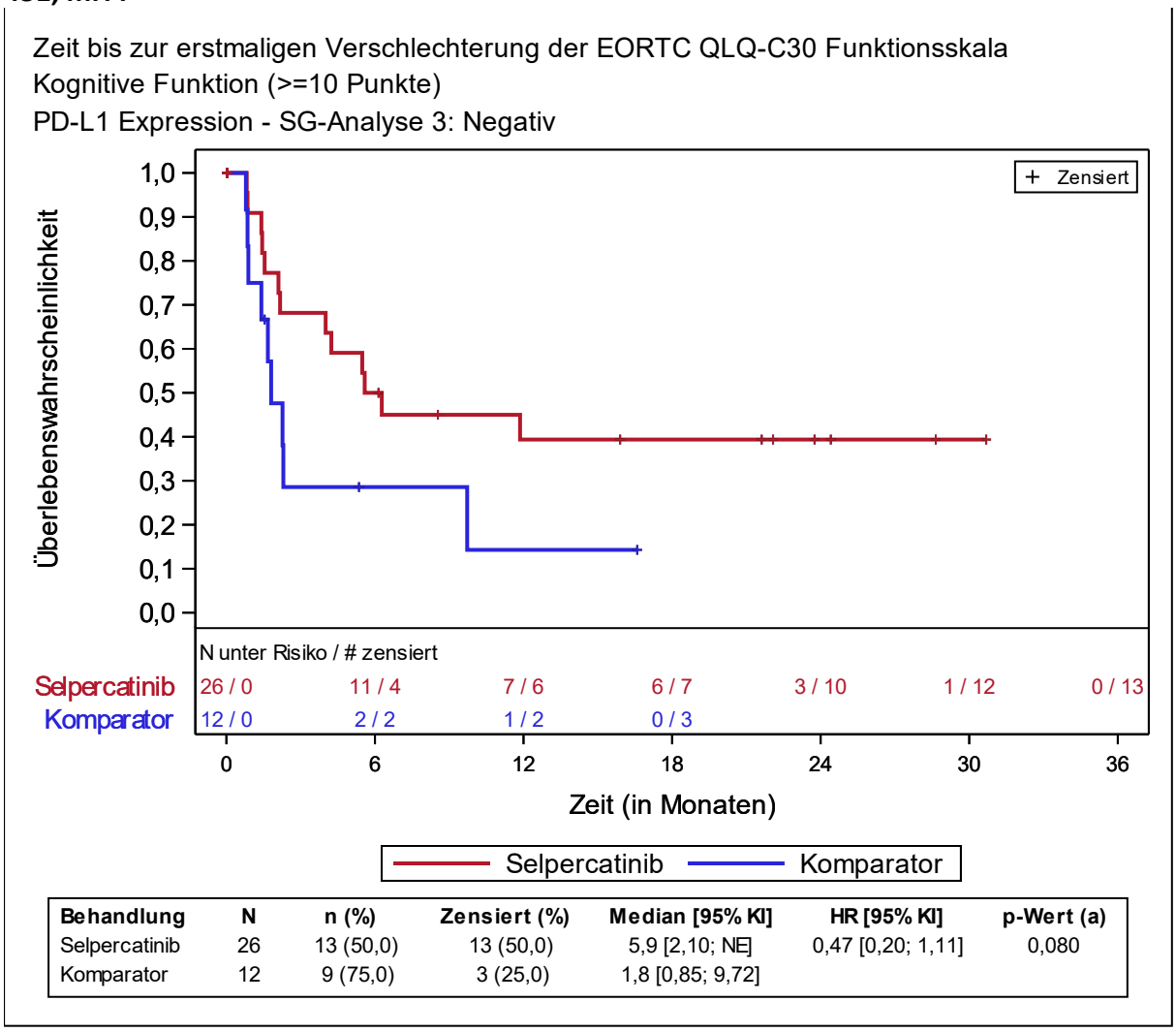
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
PD-L1 Expression - SG-Analyse 3 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)**					
Negativ	13/26 (50,0)	5,9 [2,10; NE]	9/12 (75,0)	1,8 [0,85; 9,72]	0,47 [0,20; 1,11] 0,080
Positiv	35/49 (71,4)	3,5 [2,17; 5,59]	11/34 (32,4)	NE [4,04; NE]	2,34 [1,19; 4,62] 0,011
Unbekannt	29/40 (72,5)	3,0 [2,07; 5,32]	14/27 (51,9)	3,2 [1,68; NE]	1,23 [0,65; 2,35] 0,517

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw10cf_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 3: Negativ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

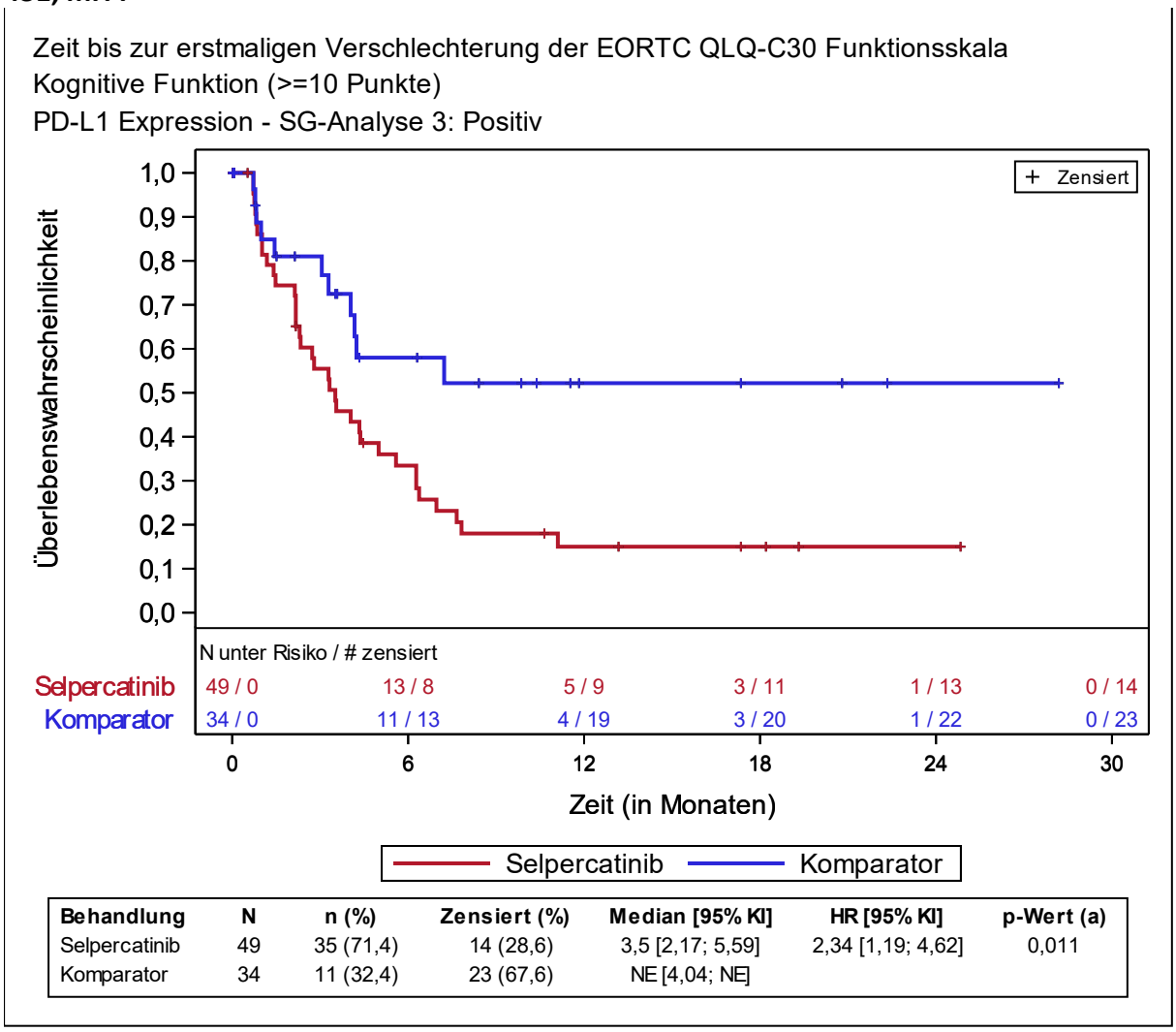


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	26	13 (50,0)	13 (50,0)	5,9 [2,10; NE]	0,47 [0,20; 1,11]	0,080
Komparator	12	9 (75,0)	3 (25,0)	1,8 [0,85; 9,72]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10cf_sub_pdl11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 3: Positiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

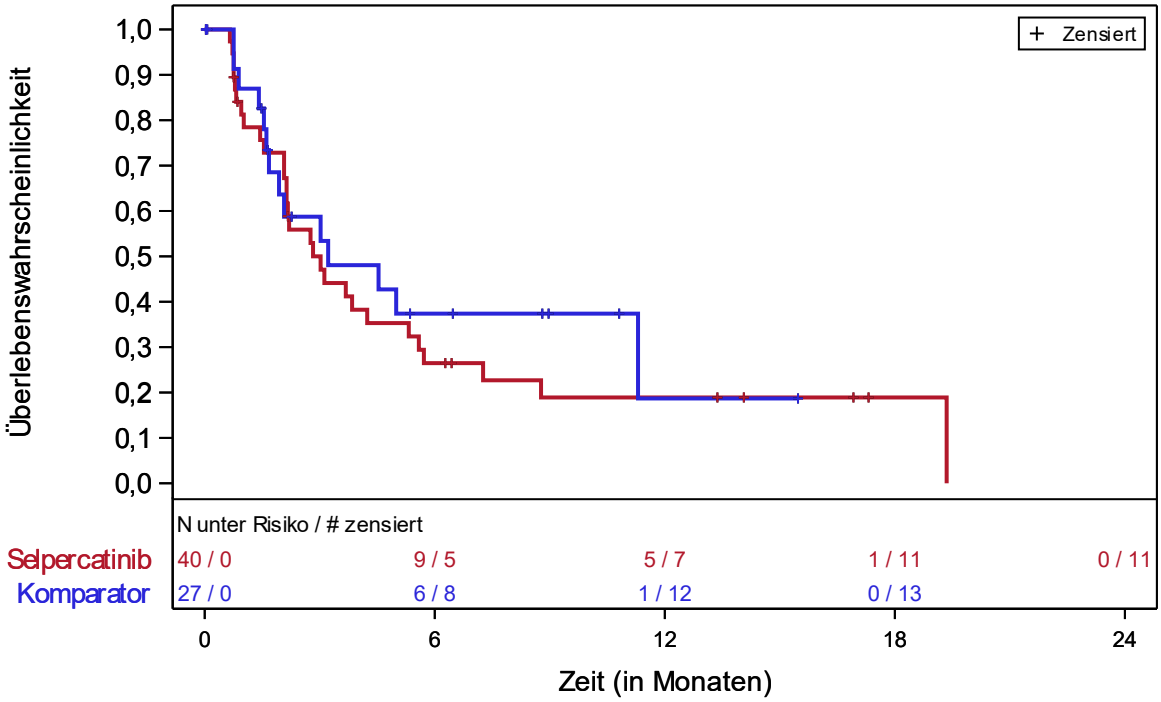


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	49	35 (71,4)	14 (28,6)	3,5 [2,17; 5,59]	2,34 [1,19; 4,62]	0,011
Komparator	34	11 (32,4)	23 (67,6)	NE [4,04; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10cf_sub_pdl12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion (≥10 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 3: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	40	29 (72,5)	11 (27,5)	3,0 [2,07; 5,32]	1,23 [0,65; 2,35]	0,517
Komparator	27	14 (51,9)	13 (48,1)	3,2 [1,68; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw10cf_sub_pdl13_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

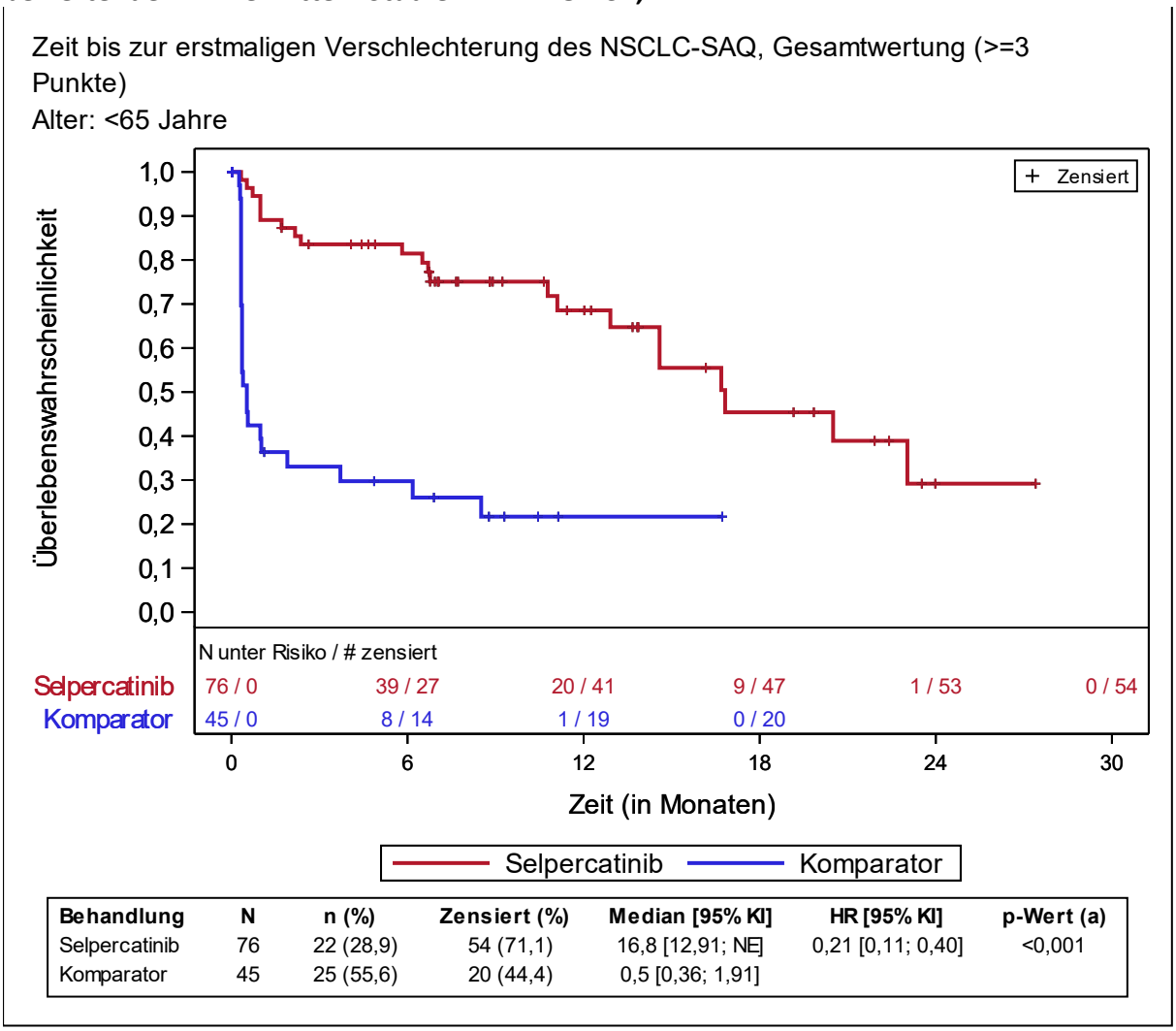
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥3 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)					
<65 Jahre	22/76 (28,9)	16,8 [12,91; NE]	25/45 (55,6)	0,5 [0,36; 1,91]	0,21 [0,11; 0,40] <0,001
≥65 Jahre	16/39 (41,0)	7,6 [1,18; NE]	11/28 (39,3)	5,5 [0,79; NE]	0,83 [0,37; 1,85] 0,636

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus.
a: In Monaten.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fwnsclct_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥3 Punkte), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

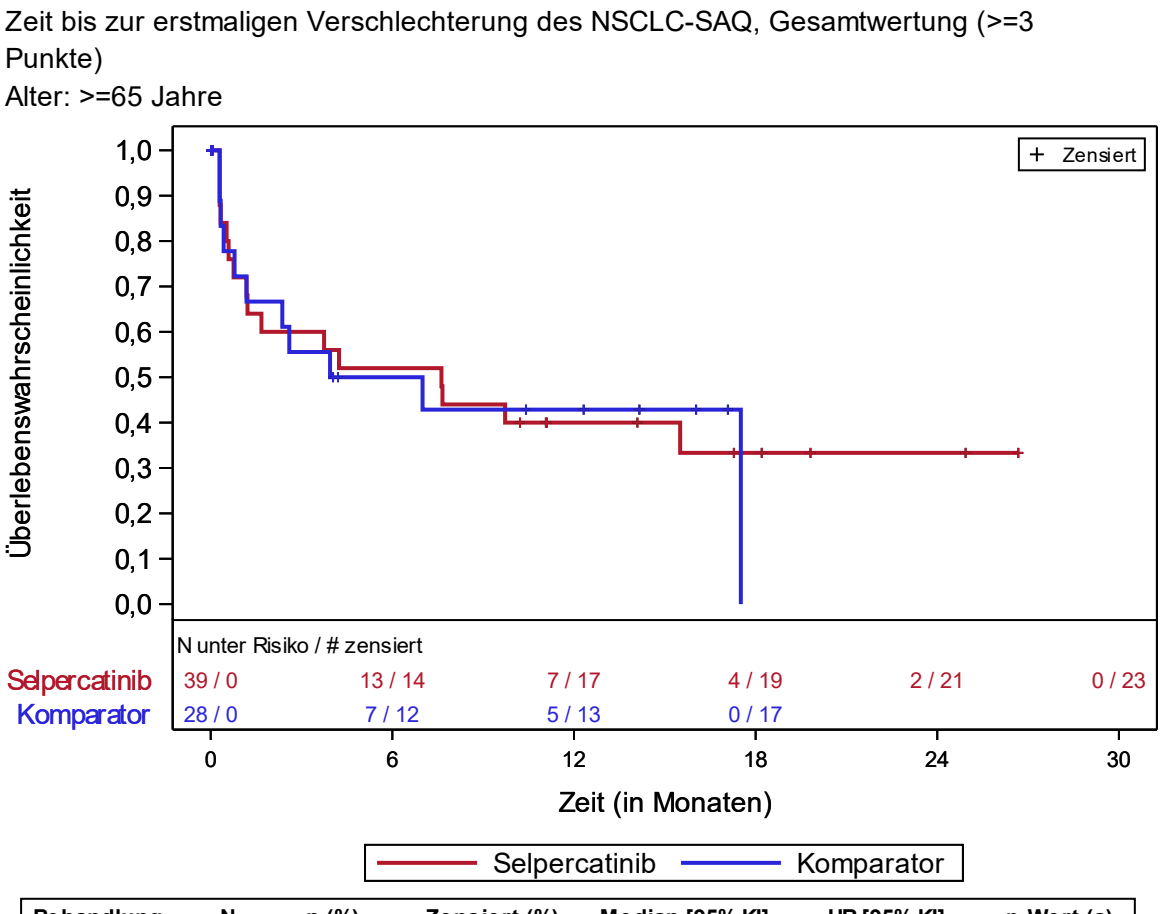


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	22 (28,9)	54 (71,1)	16,8 [12,91; NE]	0,21 [0,11; 0,40]	<0,001
Komparator	45	25 (55,6)	20 (44,4)	0,5 [0,36; 1,91]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsclct_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Gesamtwertung (≥3 Punkte), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	16 (41,0)	23 (59,0)	7,6 [1,18; NE]	0,83 [0,37; 1,85]	0,636
Komparator	28	11 (39,3)	17 (60,7)	5,5 [0,79; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsclct_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

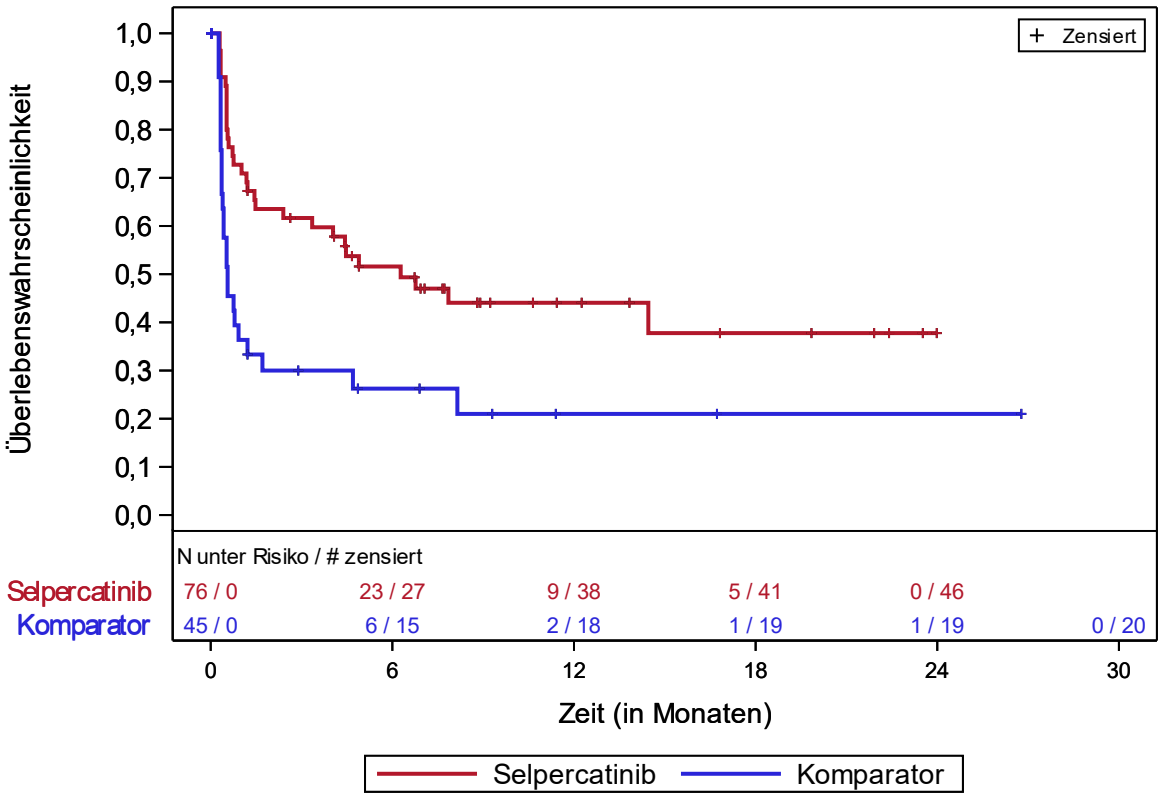
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,021)					
<65 Jahre	30/76 (39,5)	6,3 [1,48; NE]	25/45 (55,6)	0,6 [0,36; 1,22]	0,46 [0,27; 0,80] 0,005
≥65 Jahre	18/39 (46,2)	0,8 [0,53; 14,09]	11/28 (39,3)	4,7 [0,53; NE]	1,41 [0,62; 3,20] 0,389

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus.
a: In Monaten.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fwnspai_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

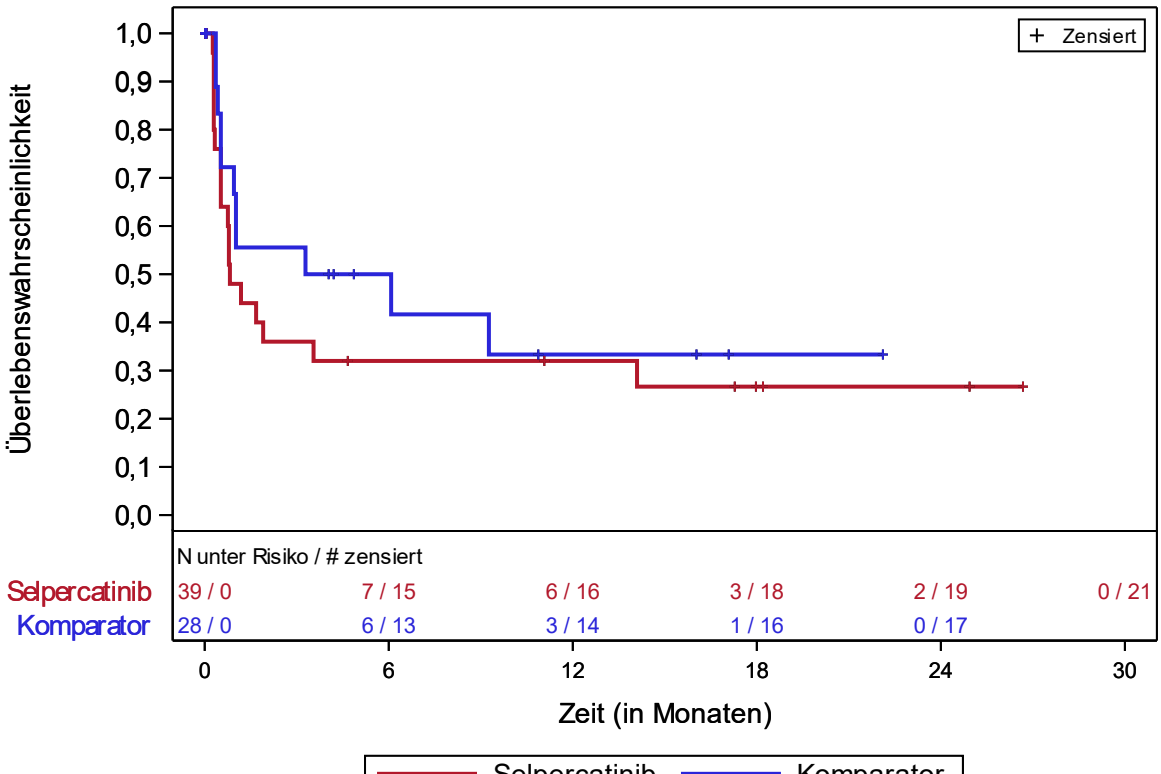


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	30 (39,5)	46 (60,5)	6,3 [1,48; NE]	0,46 [0,27; 0,80]	0,005
Komparator	45	25 (55,6)	20 (44,4)	0,6 [0,36; 1,22]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnspai_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Schmerz (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	18 (46,2)	21 (53,8)	0,8 [0,53; 14,09]	1,41 [0,62; 3,20]	0,389
Komparator	28	11 (39,3)	17 (60,7)	4,7 [0,53; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnspai_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

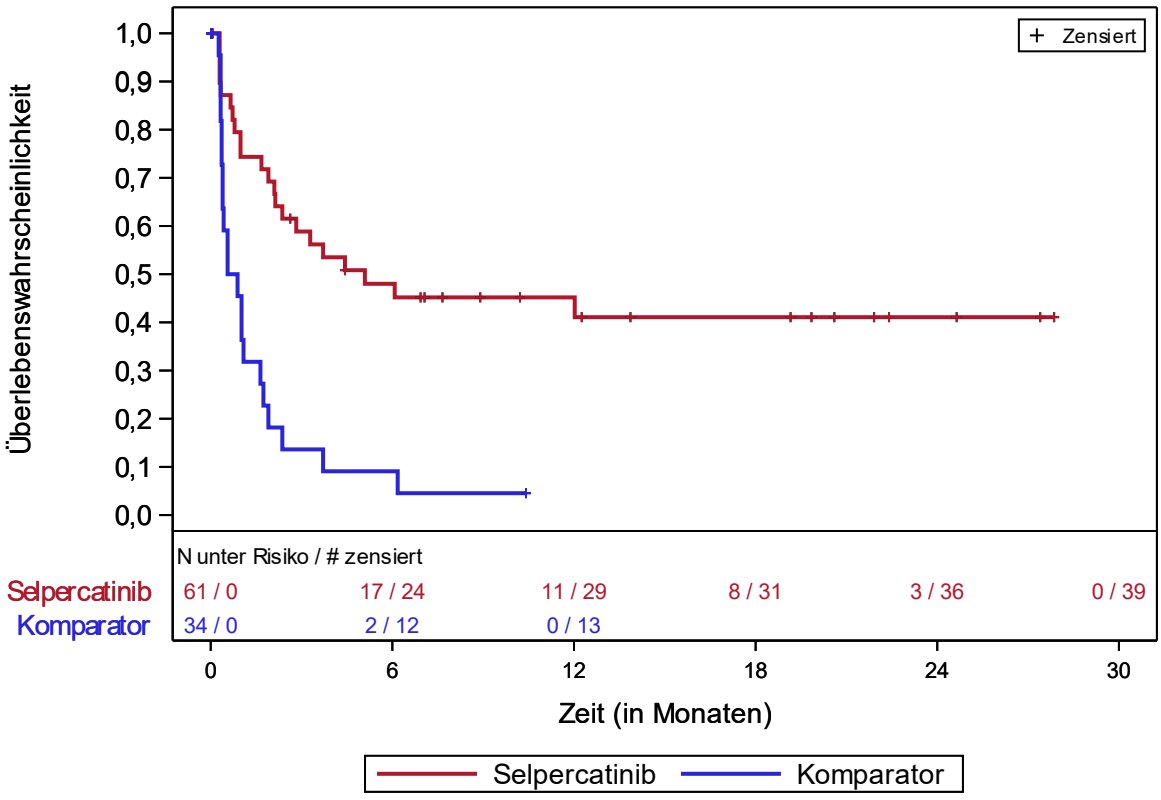
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,015)					
Männlich	22/61 (36,1)	5,1 [2,10; NE]	21/34 (61,8)	0,7 [0,36; 1,64]	0,23 [0,11; 0,47] <0,001
Weiblich	30/54 (55,6)	4,2 [1,05; 6,51]	19/39 (48,7)	0,5 [0,33; NE]	0,81 [0,44; 1,47] 0,497

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus.
a: In Monaten.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fwnsdys_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

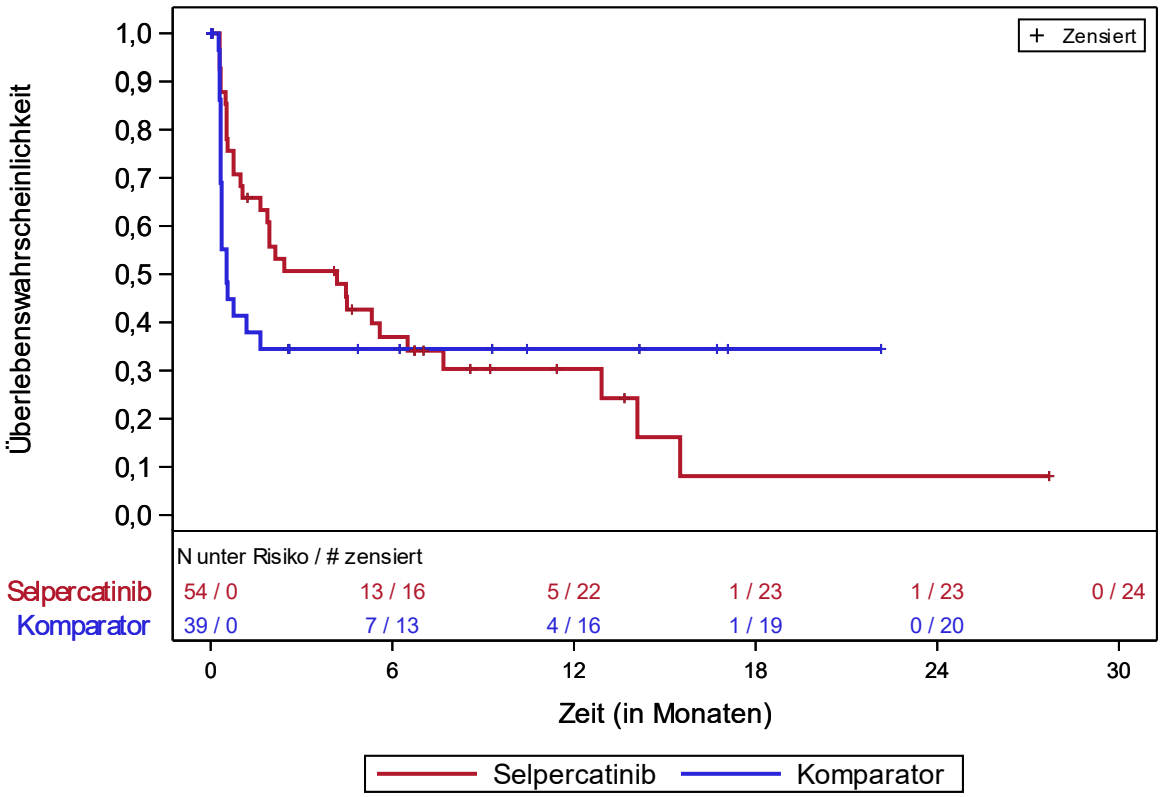


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	61	22 (36,1)	39 (63,9)	5,1 [2,10; NE]	0,23 [0,11; 0,47]	<0,001
Komparator	34	21 (61,8)	13 (38,2)	0,7 [0,36; 1,64]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsdys_sub_sex1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Dyspnoe (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	54	30 (55,6)	24 (44,4)	4,2 [1,05; 6,51]	0,81 [0,44; 1,47]	0,497
Komparator	39	19 (48,7)	20 (51,3)	0,5 [0,33; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsdys_sub_sex2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,019)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,95; 4,47]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 1,91]	0,61 [0,27; 1,35] 0,197
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [4,44; NE]	6/13 (46,2)	0,4 [0,30; NE]	0,15 [0,03; 0,76] 0,011
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,95; 4,47]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 1,91]	0,61 [0,27; 1,35] 0,197
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [4,44; NE]	6/13 (46,2)	0,4 [0,30; NE]	0,15 [0,03; 0,76] 0,011
Unbekannt	18/48 (37,5)	11,1 [1,94; NE]	20/33 (60,6)	0,5 [0,36; 1,05]	0,30 [0,15; 0,61] <0,001
RET-Fusion Resultat ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,018)**					
CCDC6	5/9 (55,6)	0,4 [0,30; NE]	1/6 (16,7)	NE [0,30; NE]	1,11 [0,07; 18,10] 0,808
KIF5B	19/50 (38,0)	13,9 [3,48; NE]	18/36 (50,0)	0,6 [0,33; 1,64]	0,31 [0,16; 0,62] <0,001

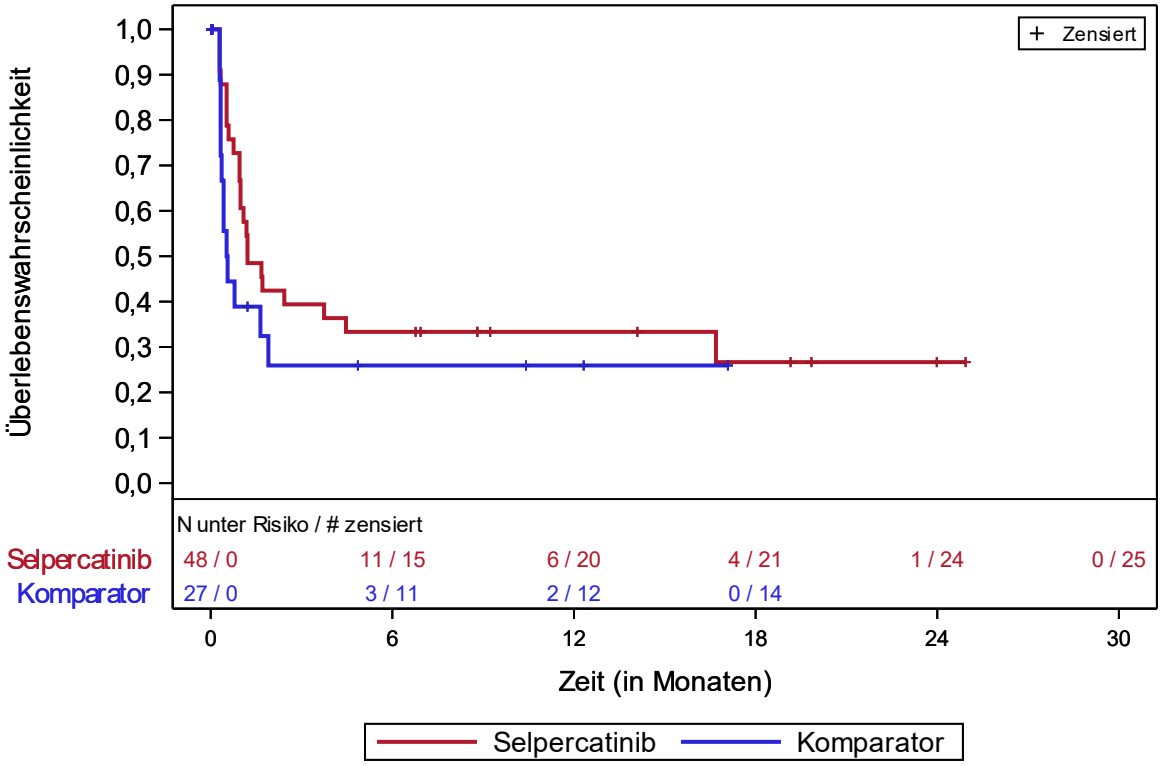
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection; vs.: versus.
a: In Monaten.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.
**** PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fwnsfat_sub_mitt_d.rtf

Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

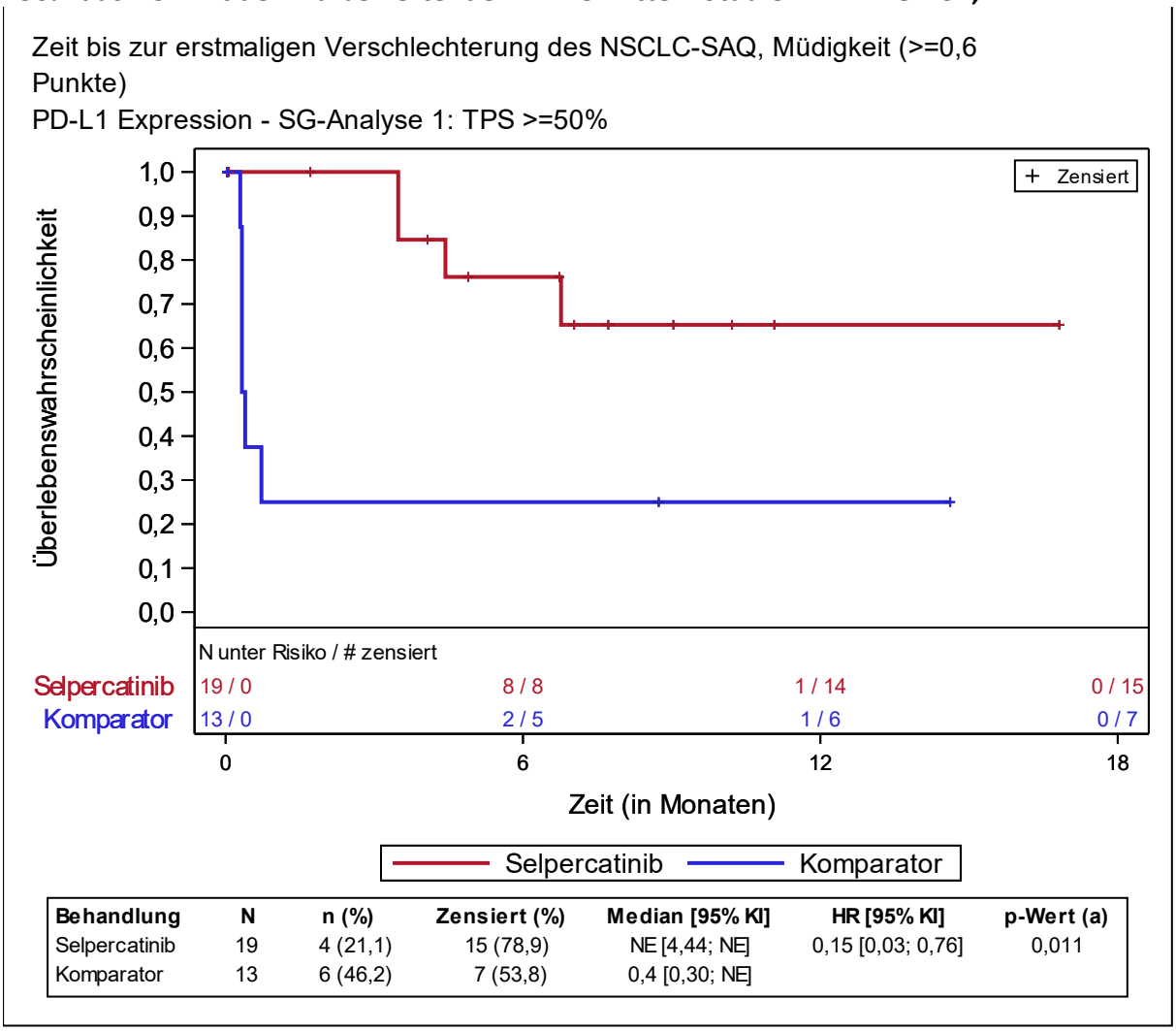


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	23 (47,9)	25 (52,1)	1,2 [0,95; 4,47]	0,61 [0,27; 1,35]	0,197
Komparator	27	13 (48,1)	14 (51,9)	0,5 [0,33; 1,91]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

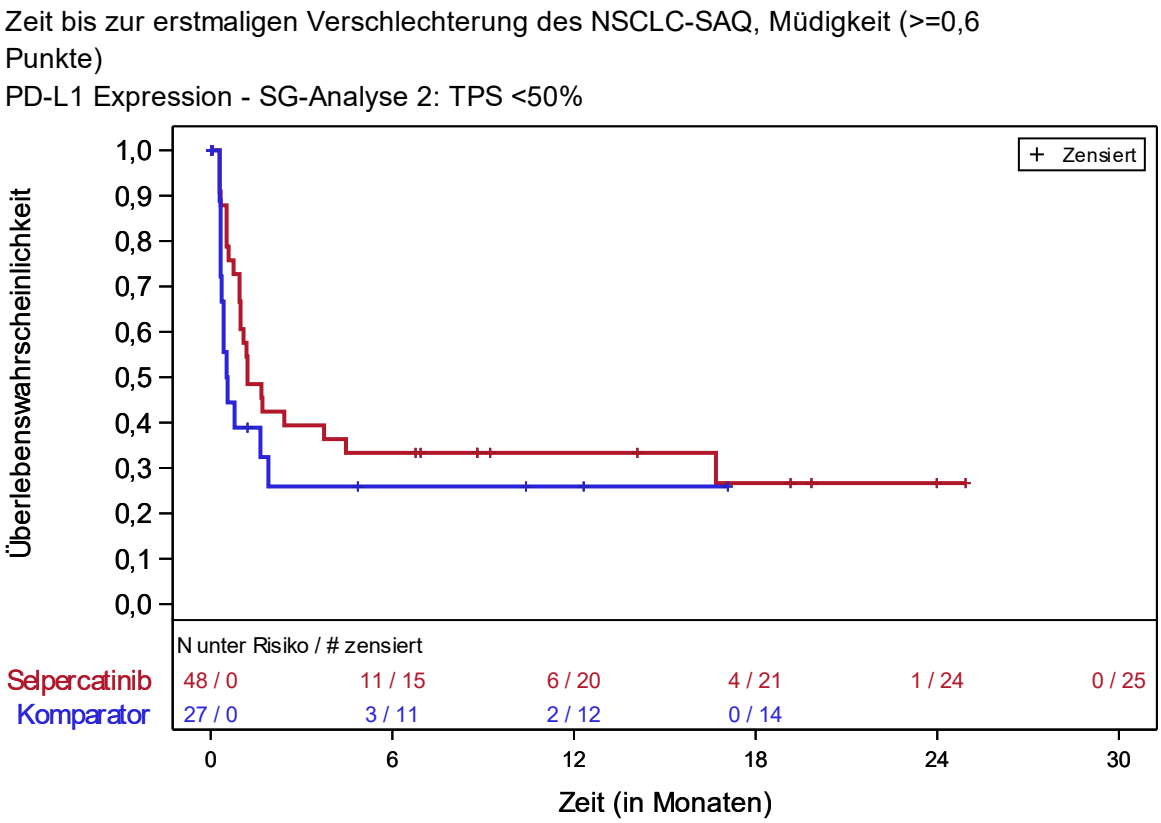


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	4 (21,1)	15 (78,9)	NE [4,44; NE]	0,15 [0,03; 0,76]	0,011
Komparator	13	6 (46,2)	7 (53,8)	0,4 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

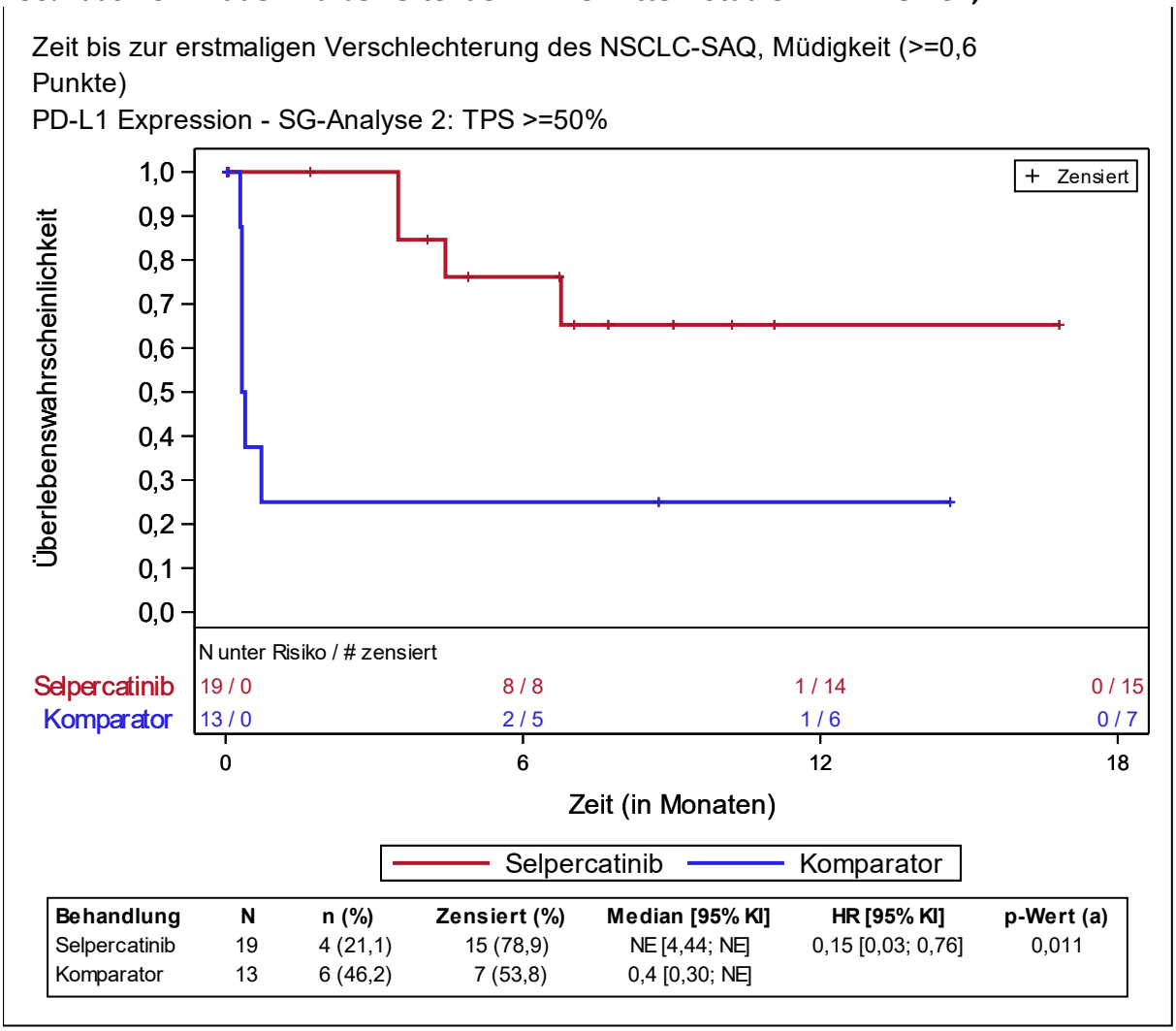


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	23 (47,9)	25 (52,1)	1,2 [0,95; 4,47]	0,61 [0,27; 1,35]	0,197
Komparator	27	13 (48,1)	14 (51,9)	0,5 [0,33; 1,91]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

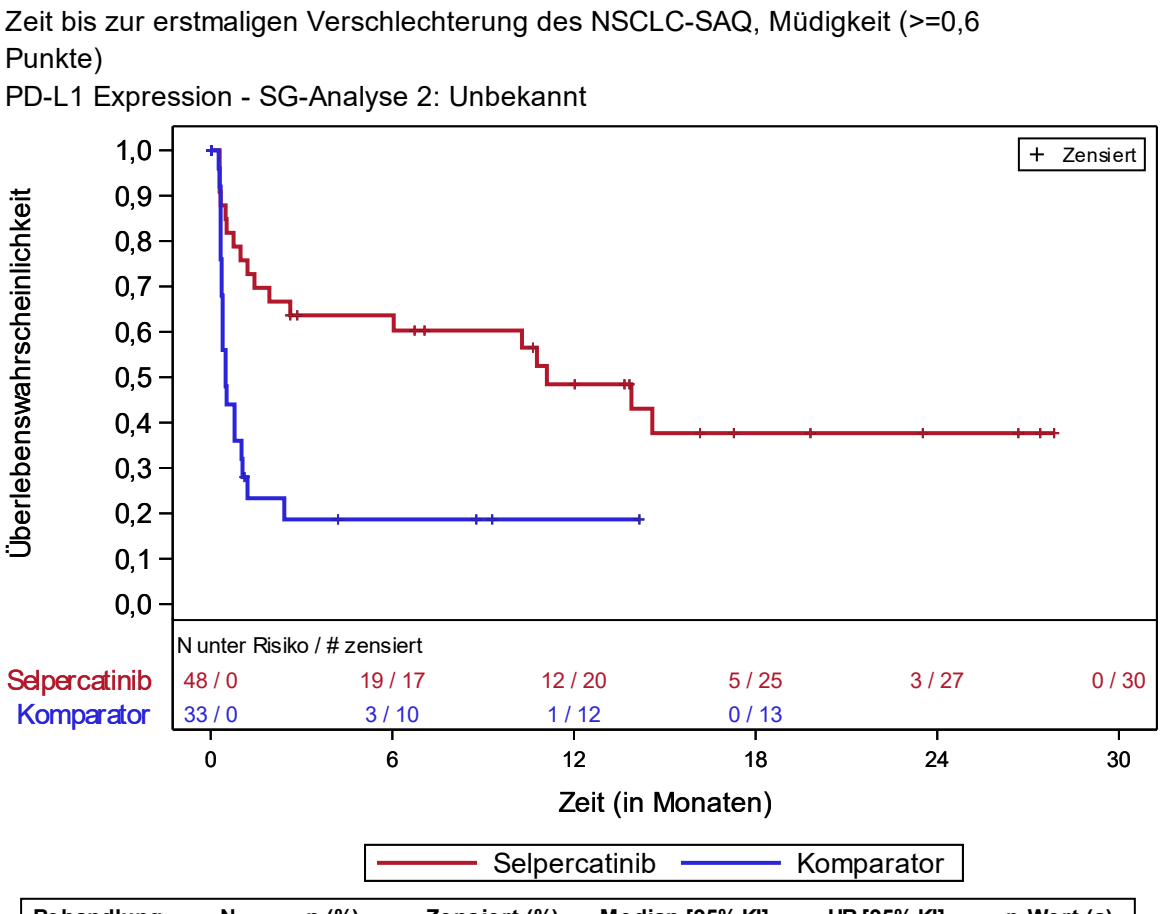


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	4 (21,1)	15 (78,9)	NE [4,44; NE]	0,15 [0,03; 0,76]	0,011
Komparator	13	6 (46,2)	7 (53,8)	0,4 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

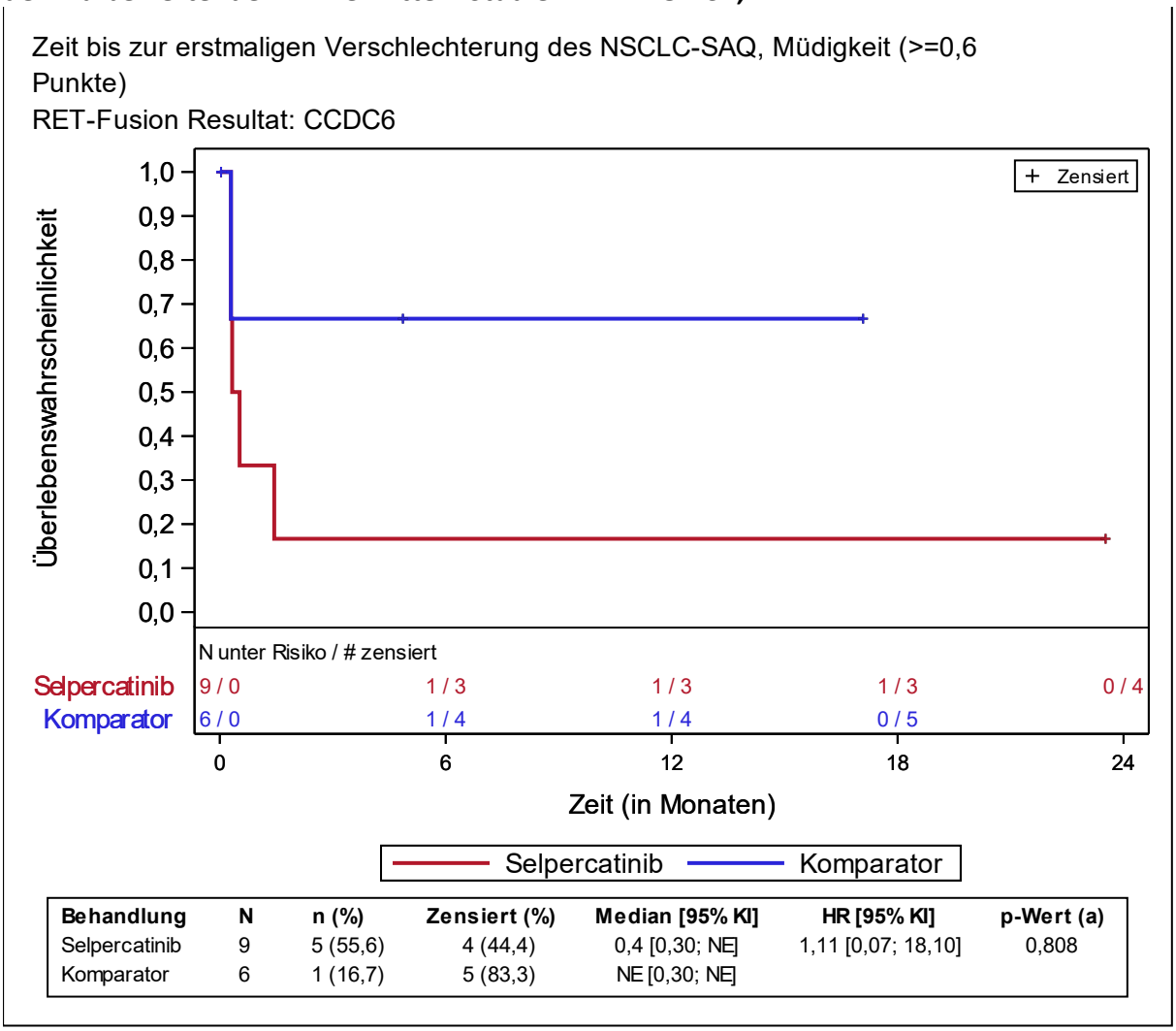


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	18 (37,5)	30 (62,5)	11,1 [1,94; NE]	0,30 [0,15; 0,61]	<0,001
Komparator	33	20 (60,6)	13 (39,4)	0,5 [0,36; 1,05]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: CCDC6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

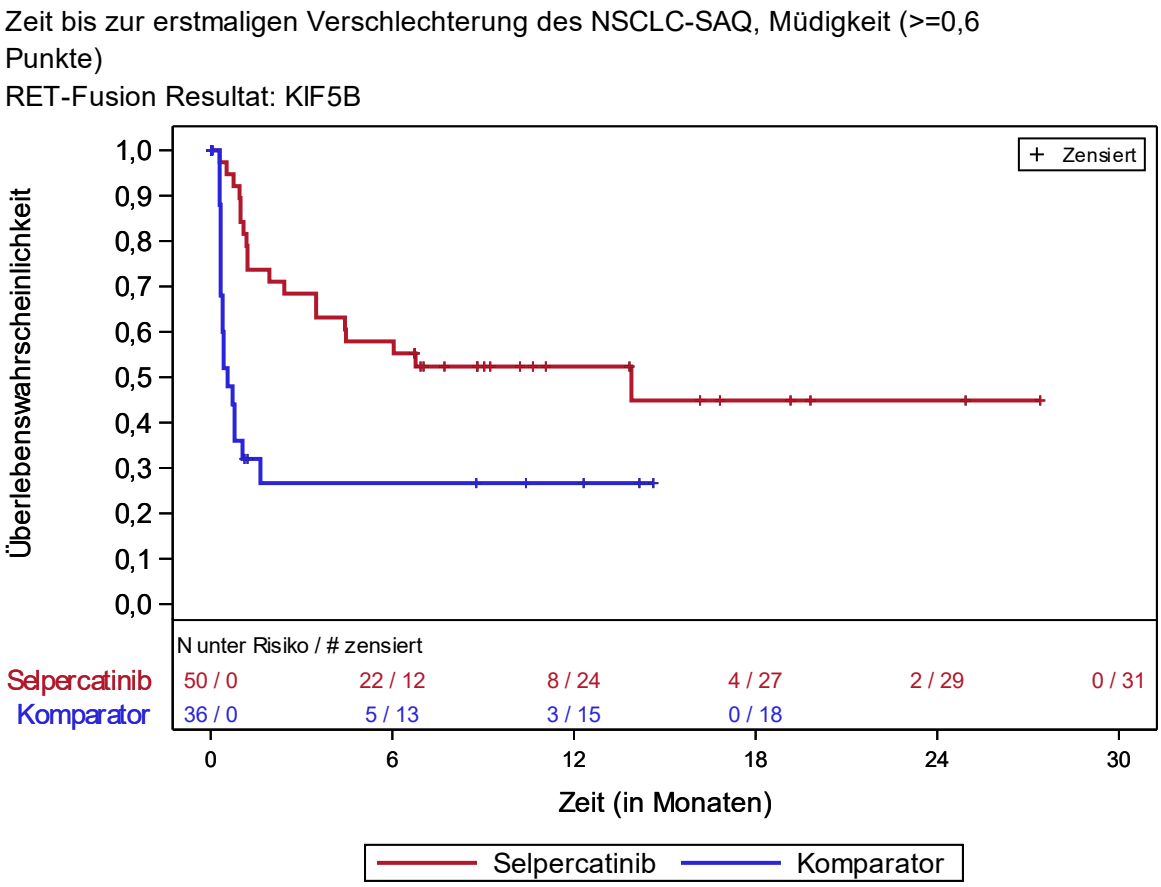


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	5 (55,6)	4 (44,4)	0,4 [0,30; NE]	1,11 [0,07; 18,10]	0,808
Komparator	6	1 (16,7)	5 (83,3)	NE [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_retfusg1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Müdigkeit (≥0,6 Punkte), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: KIF5B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	19 (38,0)	31 (62,0)	13,9 [3,48; NE]	0,31 [0,16; 0,62]	<0,001
Komparator	36	18 (50,0)	18 (50,0)	0,6 [0,33; 1,64]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsfat_sub_retfusg2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

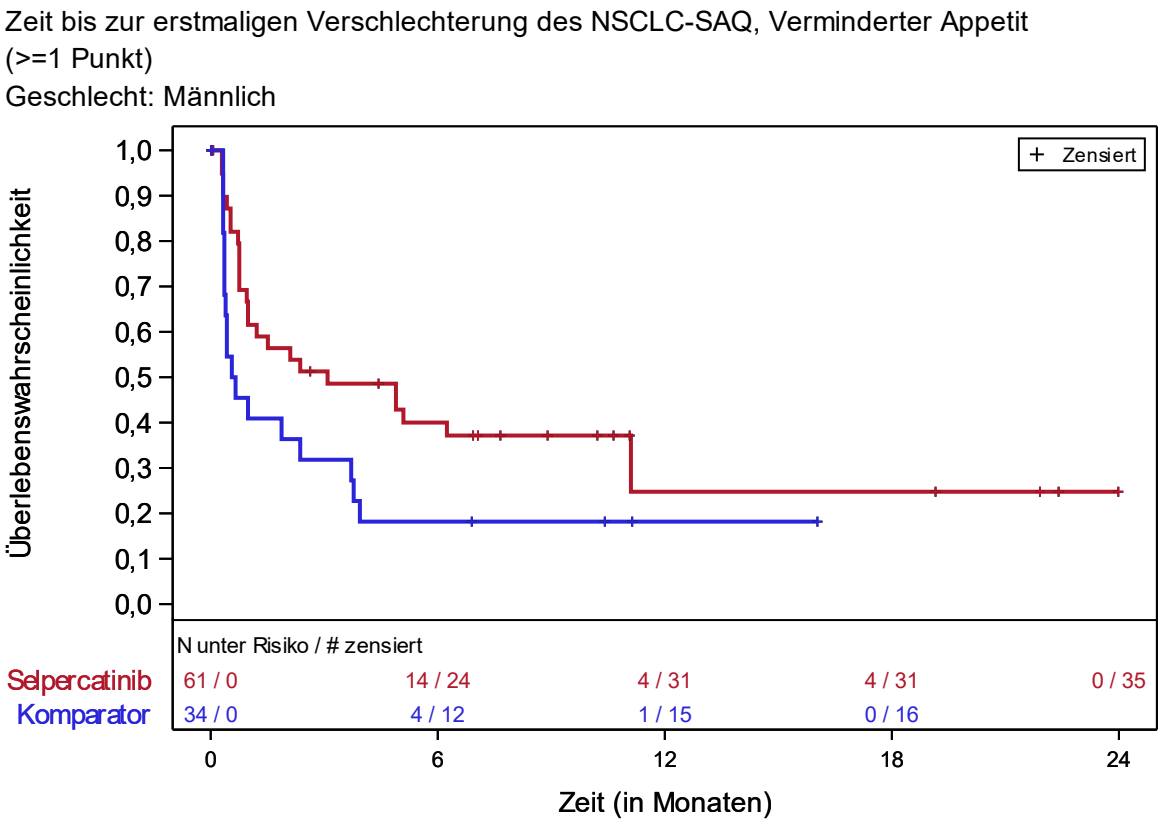
Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
Männlich	26/61 (42,6)	3,1 [0,95; 11,10]	18/34 (52,9)	0,6 [0,36; 3,71]	0,56 [0,29; 1,09] 0,083
Weiblich	22/54 (40,7)	7,4 [2,17; NE]	26/39 (66,7)	0,4 [0,33; 0,49]	0,23 [0,12; 0,44] <0,001
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,038)					
Nie	27/72 (37,5)	7,4 [1,22; NE]	34/50 (68,0)	0,4 [0,33; 0,53]	0,25 [0,15; 0,44] <0,001
Ehemals/Aktuell	21/43 (48,8)	4,9 [0,99; 6,77]	10/23 (43,5)	1,9 [0,33; 3,78]	0,57 [0,26; 1,27] 0,155
RET-Fusion Resultat ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,048)**					
CCDC6	4/9 (44,4)	9,7 [0,30; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,072
KIF5B	19/50 (38,0)	7,4 [3,09; NE]	21/36 (58,3)	0,4 [0,36; 0,99]	0,29 [0,15; 0,57] <0,001

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interactive Web Response System; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection; vs.: versus.
a: In Monaten.
b: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

**** PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fwnsapp_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

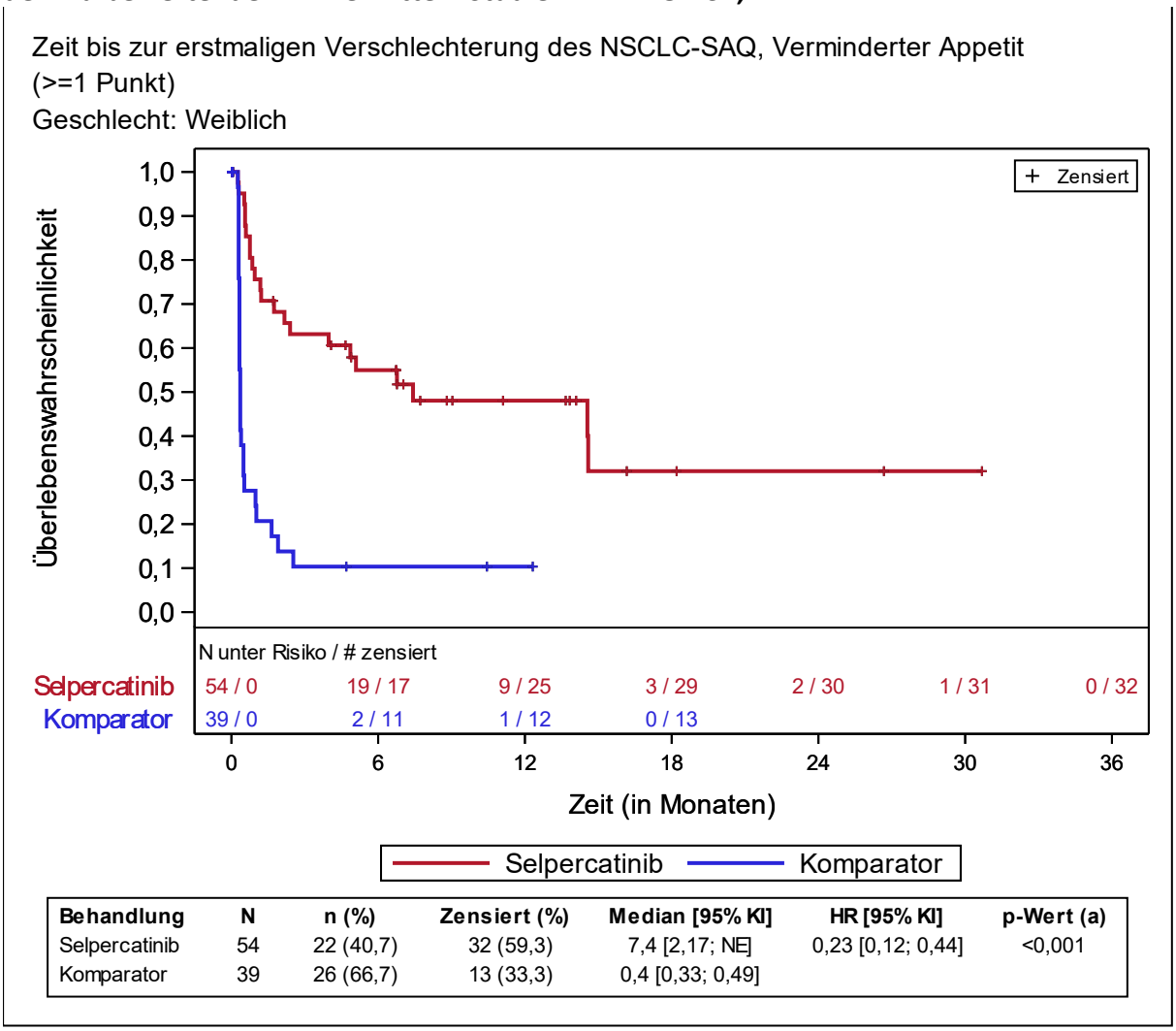


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	61	26 (42,6)	35 (57,4)	3,1 [0,95; 11,10]	0,56 [0,29; 1,09]	0,083
Komparator	34	18 (52,9)	16 (47,1)	0,6 [0,36; 3,71]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsapp_sub_sex1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

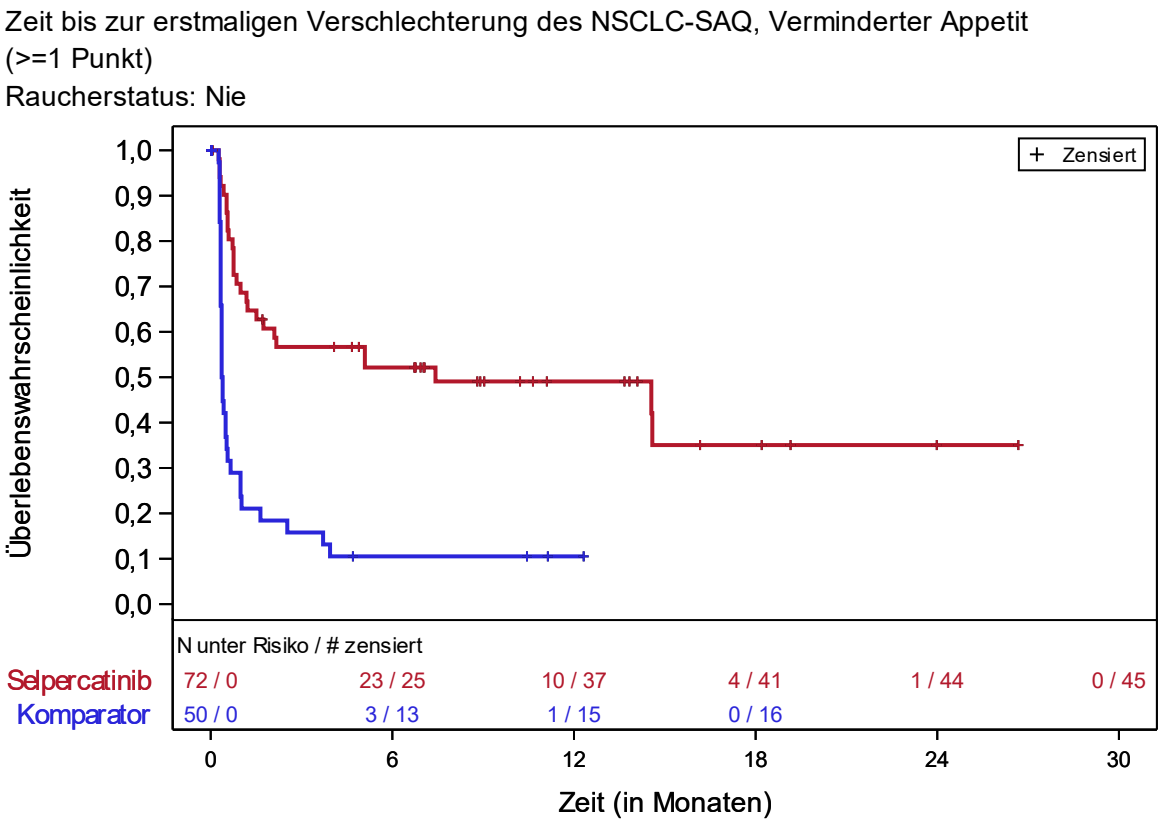


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	54	22 (40,7)	32 (59,3)	7,4 [2,17; NE]	0,23 [0,12; 0,44]	<0,001
Komparator	39	26 (66,7)	13 (33,3)	0,4 [0,33; 0,49]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsapp_sub_sex2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Nie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

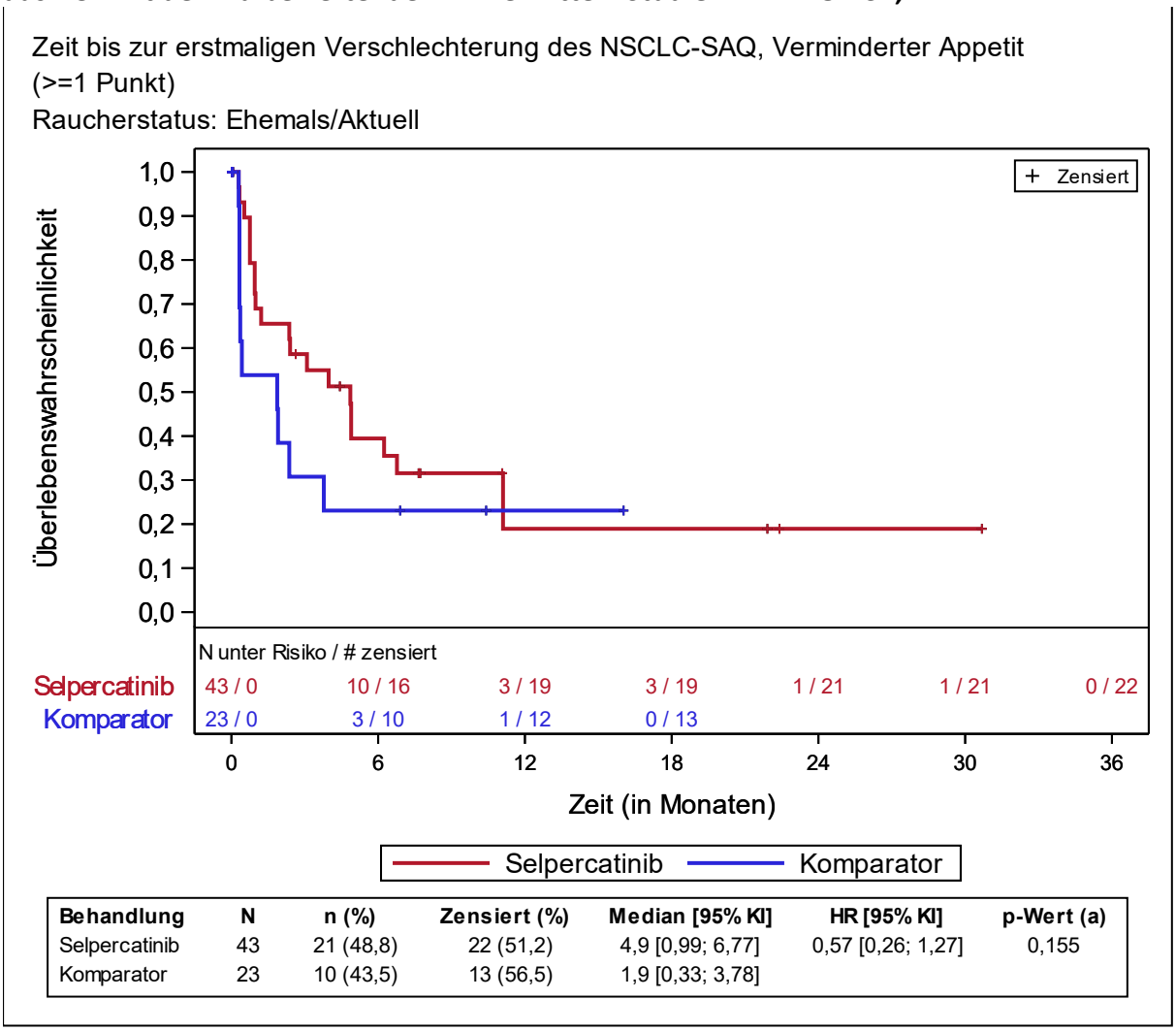


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	72	27 (37,5)	45 (62,5)	7,4 [1,22; NE]	0,25 [0,15; 0,44]	<0,001
Komparator	50	34 (68,0)	16 (32,0)	0,4 [0,33; 0,53]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsapp_sub_smoke1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Ehemals/Aktuell aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

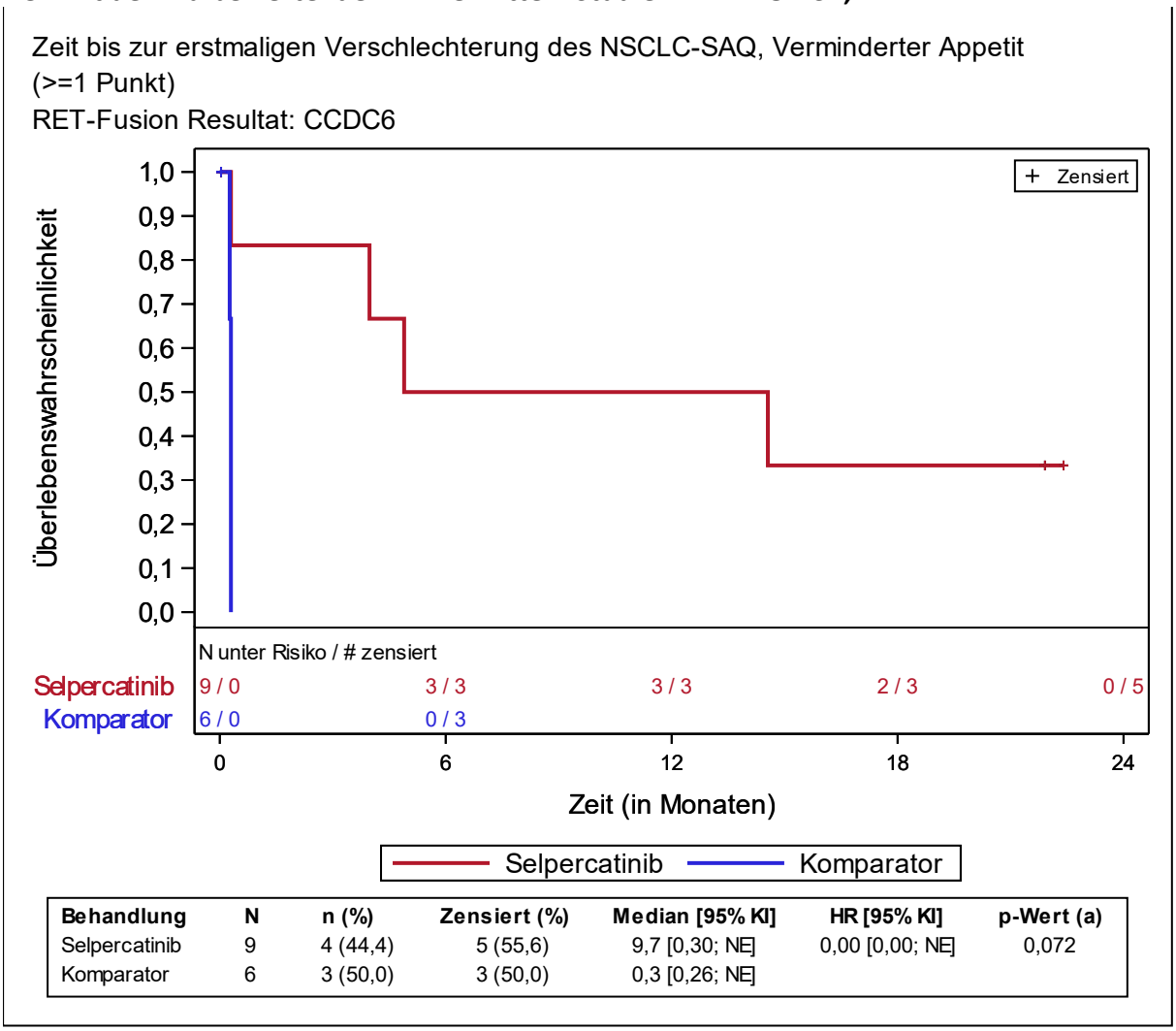


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	43	21 (48,8)	22 (51,2)	4,9 [0,99; 6,77]	0,57 [0,26; 1,27]	0,155
Komparator	23	10 (43,5)	13 (56,5)	1,9 [0,33; 3,78]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsapp_sub_smoke2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: CCDC6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

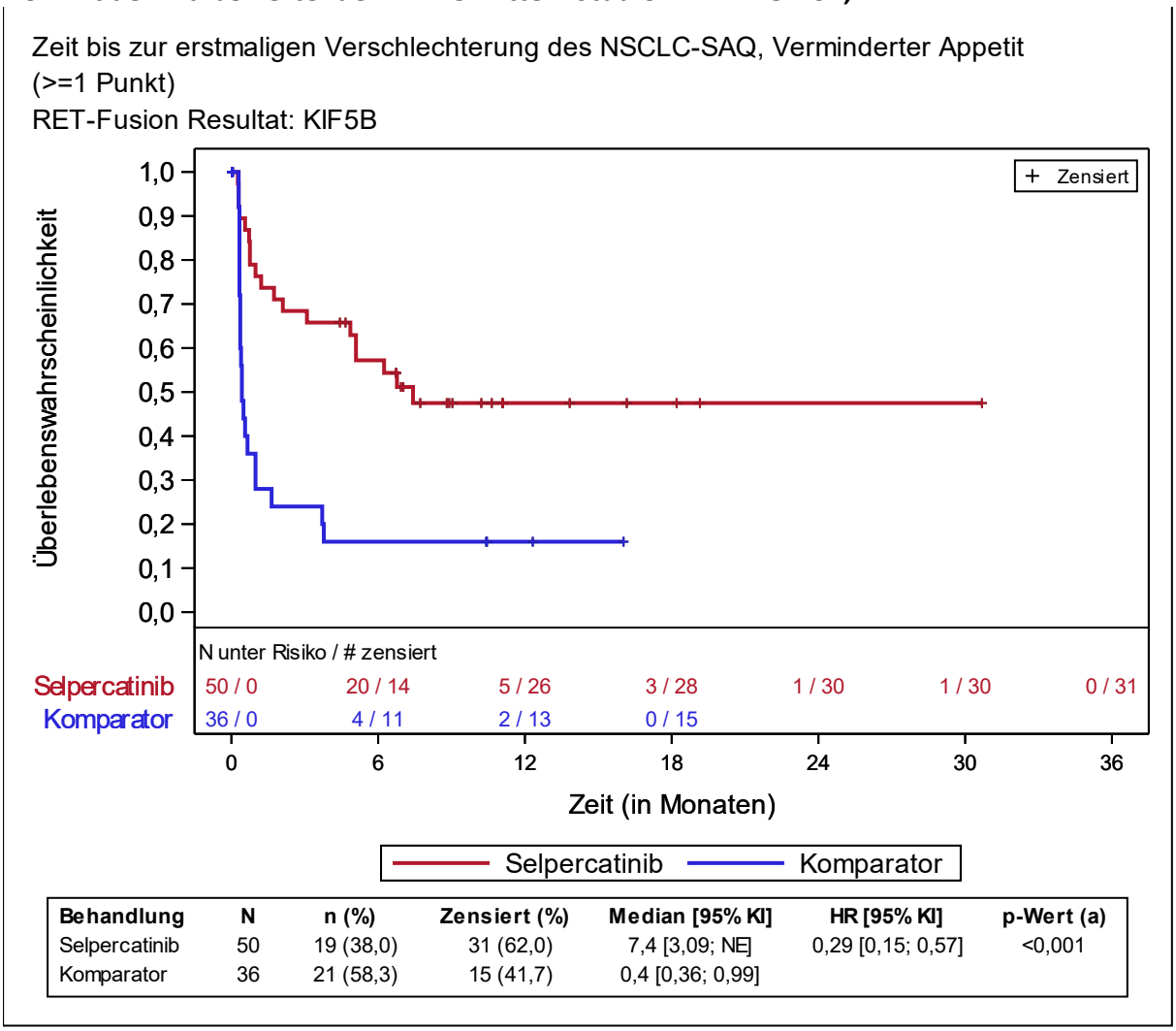


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	4 (44,4)	5 (55,6)	9,7 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,072
Komparator	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0,3 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsapp_sub_retfusg1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des NSCLC-SAQ, Verminderter Appetit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: KIF5B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	19 (38,0)	31 (62,0)	7,4 [3,09; NE]	0,29 [0,15; 0,57]	<0,001
Komparator	36	21 (58,3)	15 (41,7)	0,4 [0,36; 0,99]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem stratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable und mit geografischer Region (ostasiatisch vs. nicht ostasiatisch; laut IWRS), Hirnmetastasenstatus zu Baseline (vorhanden vs. nicht vorhanden/unbekannt; laut IWRS) sowie Absicht des Prüfers, mit Pembrolizumab zu behandeln (Ja/Nein; laut IWRS) als Stratifizierungsvariablen geschätzt.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fwnsapp_sub_retfusg2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

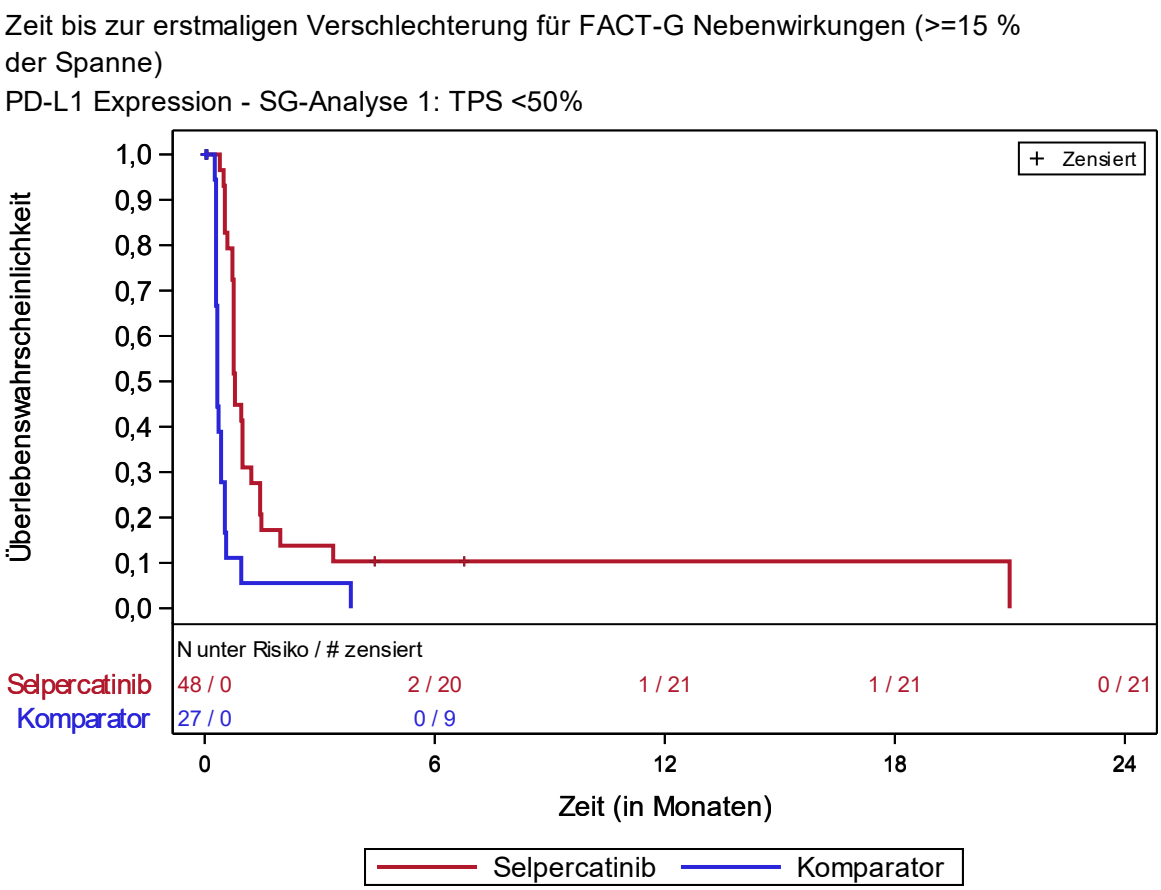
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,012)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	0,8 [0,76; 0,99]	18/27 (66,7)	0,3 [0,30; 0,43]	0,27 [0,15; 0,51] <0,001
TPS ≥50%	13/19 (68,4)	1,0 [0,59; 4,21]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,33]	0,00 [0,00; NE] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,015)					
TPS <50%	27/48 (56,3)	0,8 [0,76; 0,99]	18/27 (66,7)	0,3 [0,30; 0,43]	0,27 [0,15; 0,51] <0,001
TPS ≥50%	13/19 (68,4)	1,0 [0,59; 4,21]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,33]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Unbekannt	26/48 (54,2)	1,0 [0,76; 2,37]	21/33 (63,6)	0,4 [0,33; 0,79]	0,53 [0,29; 0,95] 0,034
RET-Probenart (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
Blut	7/9 (77,8)	0,8 [0,49; 0,95]	5/10 (50,0)	0,9 [0,26; NE]	1,54 [0,47; 5,01] 0,508
Gewebe	59/106 (55,7)	1,0 [0,76; 1,48]	41/63 (65,1)	0,3 [0,33; 0,39]	0,30 [0,20; 0,46] <0,001

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fw15pfact_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

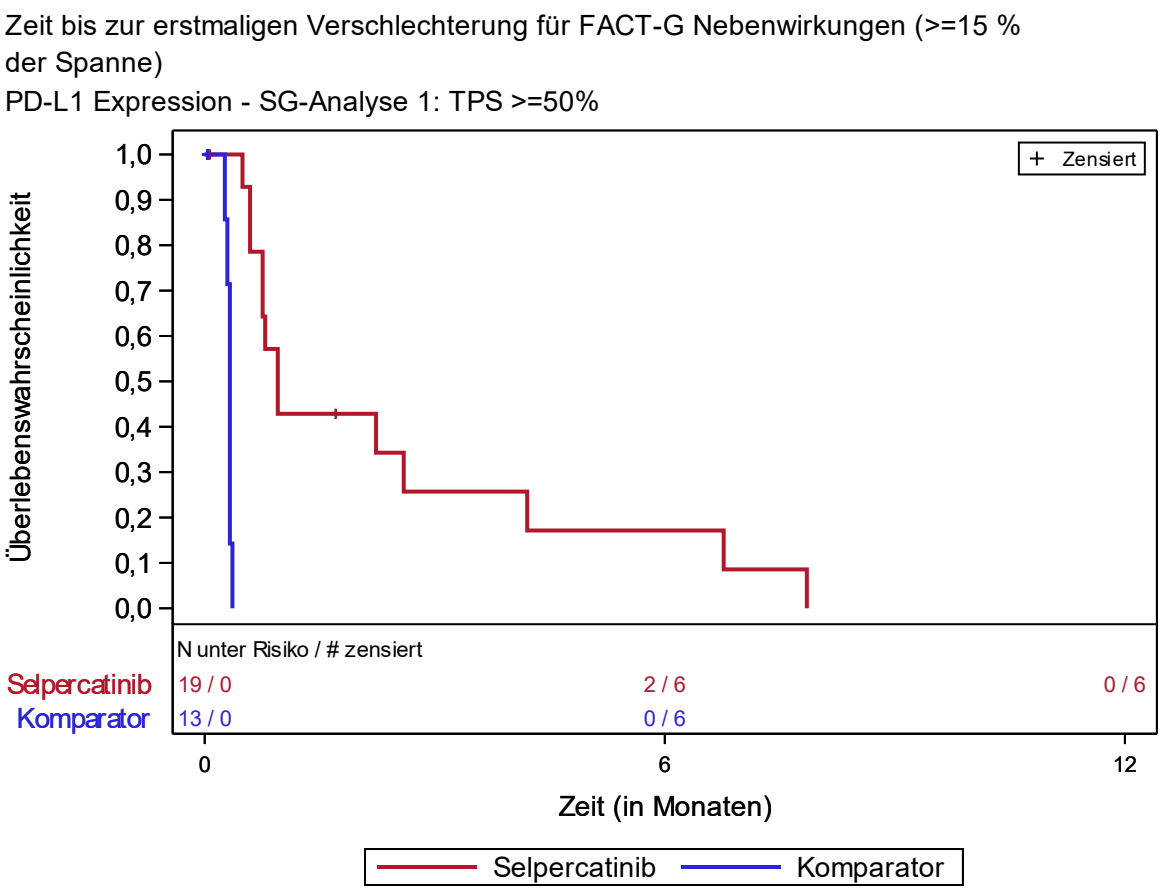


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	27 (56,3)	21 (43,8)	0,8 [0,76; 0,99]	0,27 [0,15; 0,51]	<0,001
Komparator	27	18 (66,7)	9 (33,3)	0,3 [0,30; 0,43]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

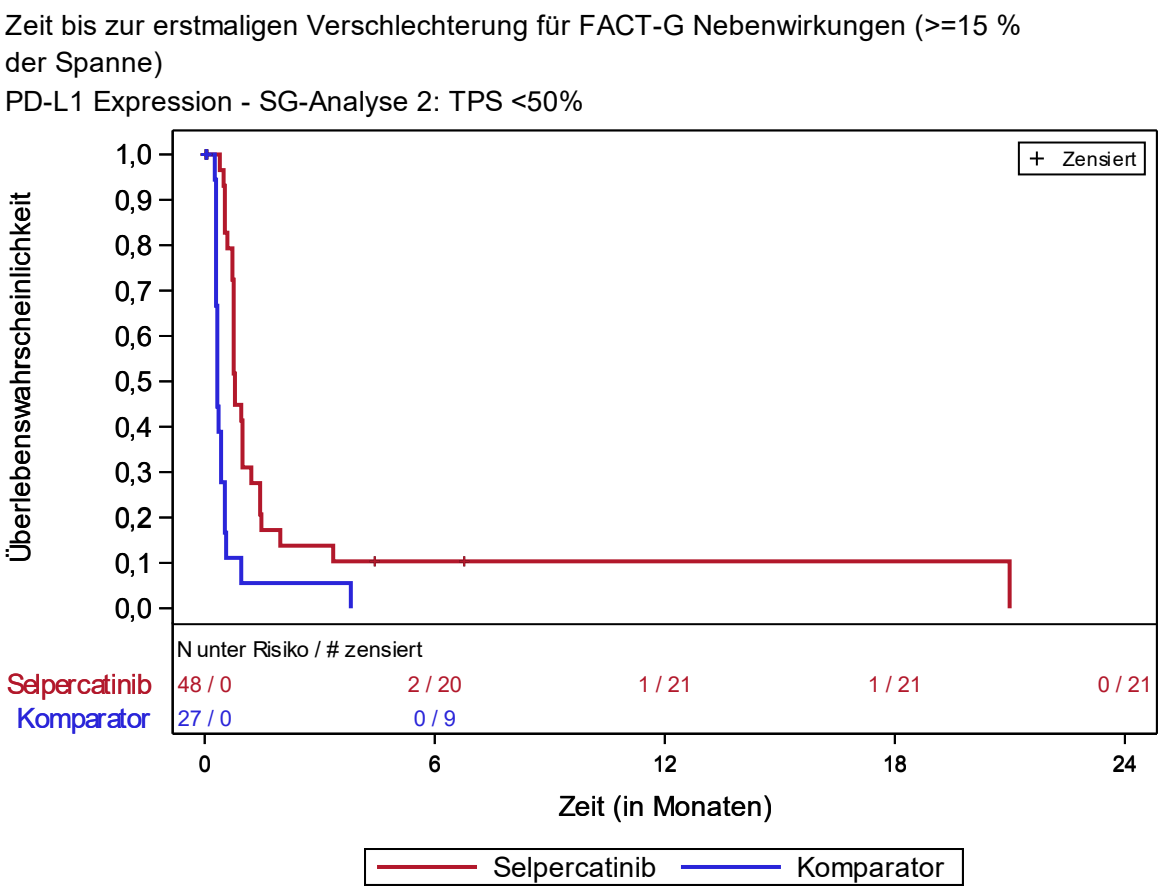


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	13 (68,4)	6 (31,6)	1,0 [0,59; 4,21]	0,00 [0,00; NE]	<0,001
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	0,3 [0,26; 0,33]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

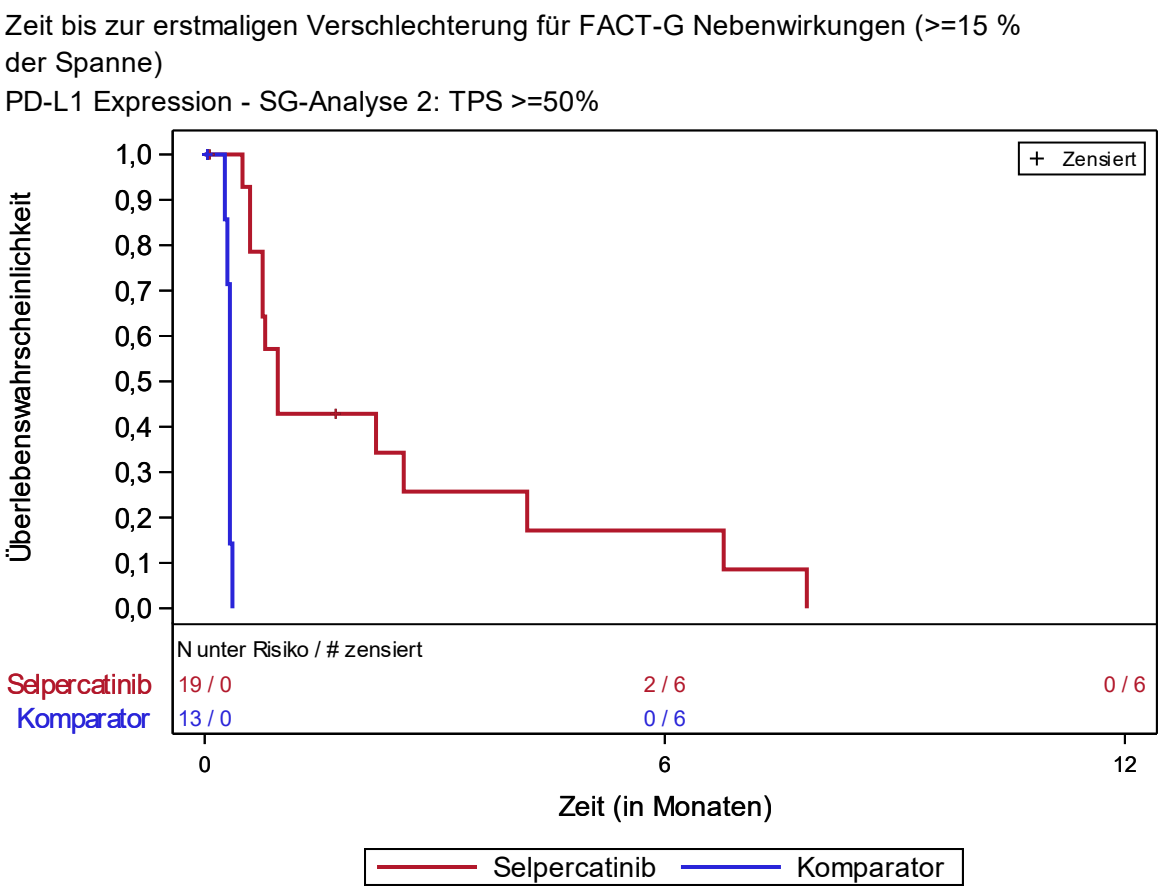


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	27 (56,3)	21 (43,8)	0,8 [0,76; 0,99]	0,27 [0,15; 0,51]	<0,001
Komparator	27	18 (66,7)	9 (33,3)	0,3 [0,30; 0,43]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

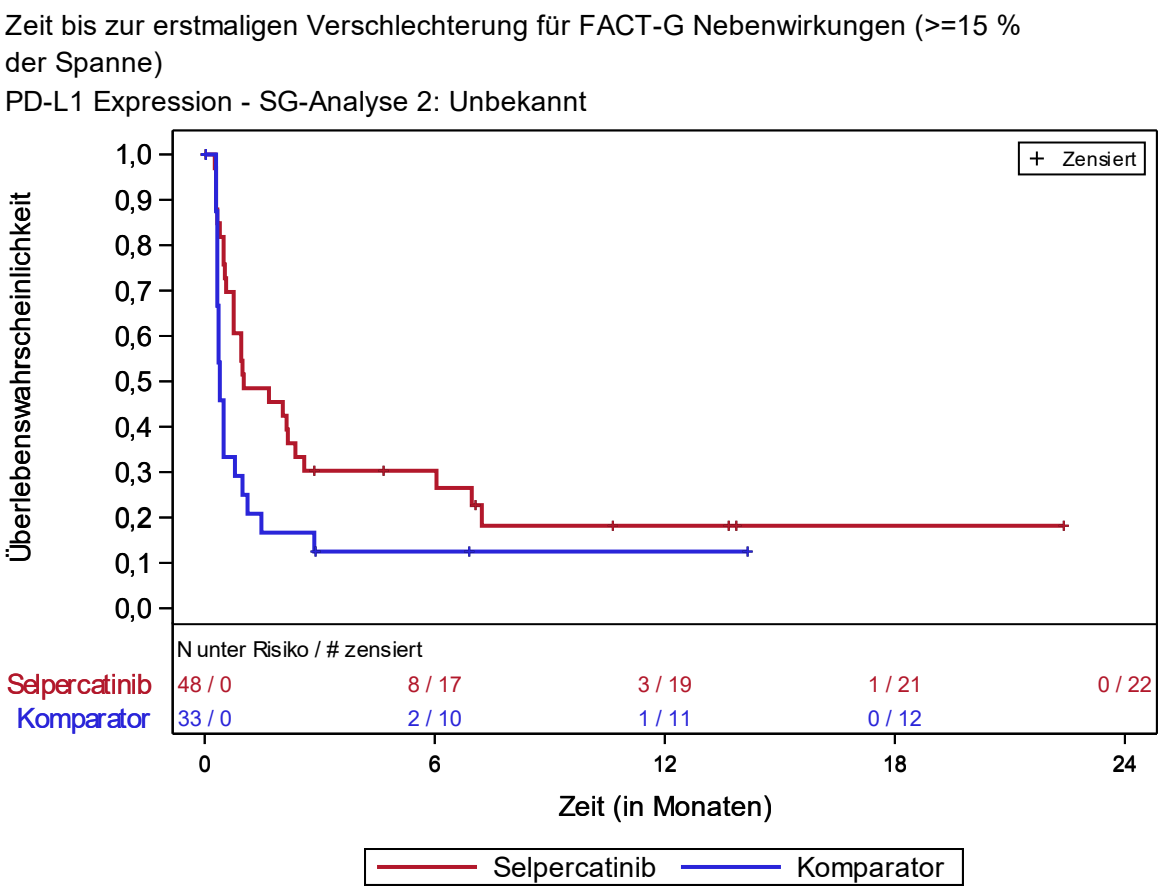


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	13 (68,4)	6 (31,6)	1,0 [0,59; 4,21]	0,00 [0,00; NE]	<0,001
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	0,3 [0,26; 0,33]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

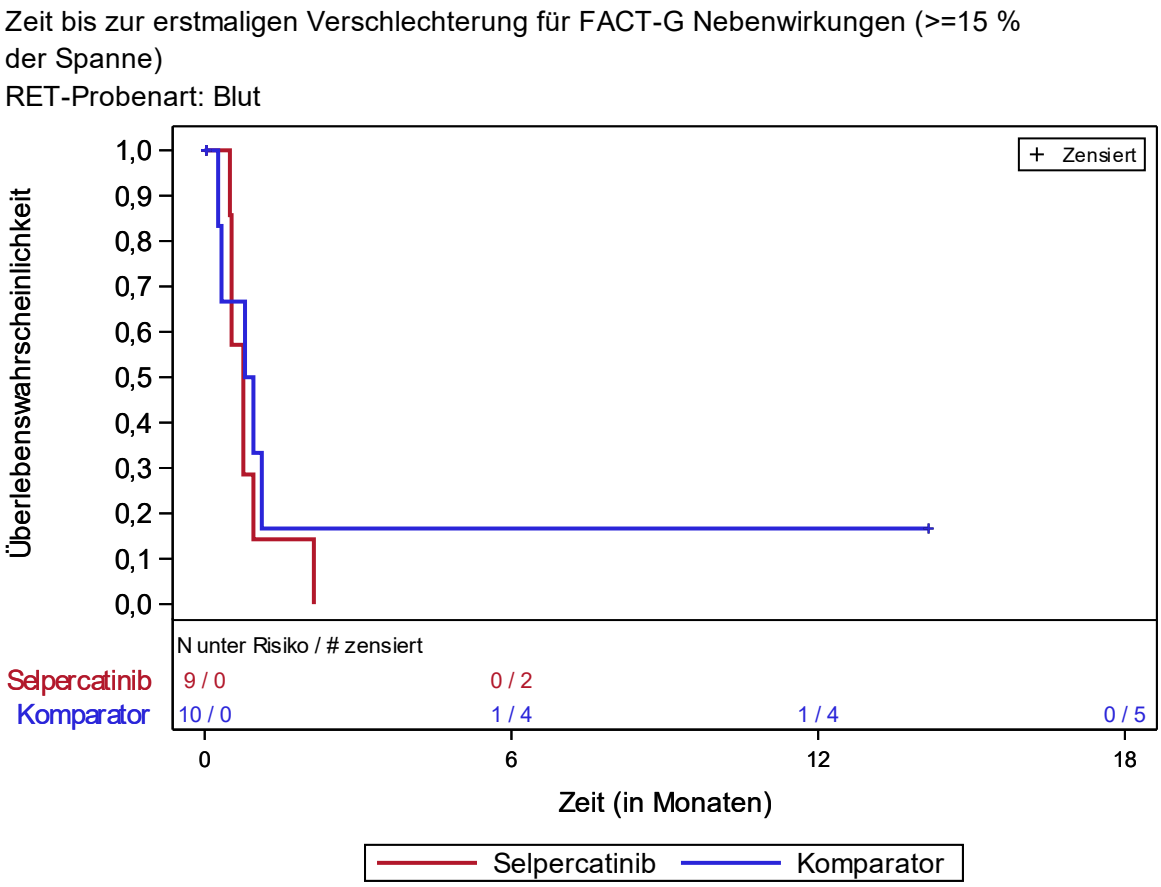


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	26 (54,2)	22 (45,8)	1,0 [0,76; 2,37]	0,53 [0,29; 0,95]	0,034
Komparator	33	21 (63,6)	12 (36,4)	0,4 [0,33; 0,79]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für RET-Probenart: Blut aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

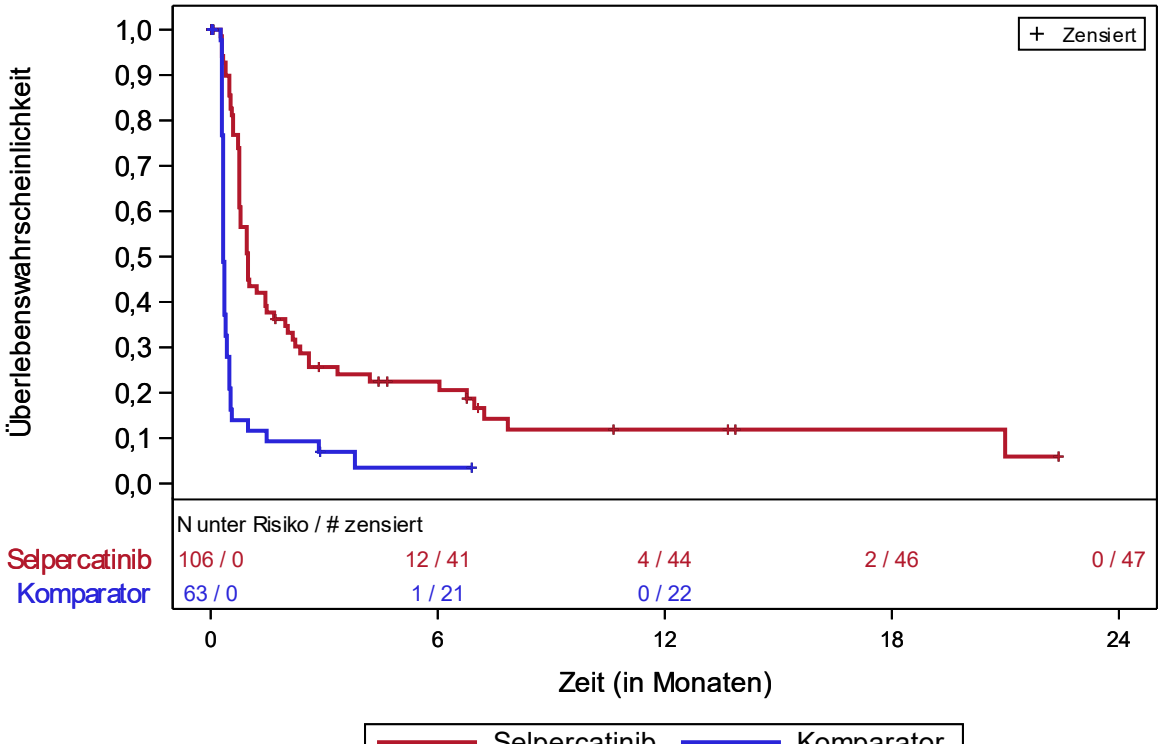


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	7 (77,8)	2 (22,2)	0,8 [0,49; 0,95]	1,54 [0,47; 5,01]	0,508
Komparator	10	5 (50,0)	5 (50,0)	0,9 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_rettyp1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für FACT-G Nebenwirkungen (≥15 % der Spanne), Subgruppenanalyse für RET-Probenart: Gewebe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	106	59 (55,7)	47 (44,3)	1,0 [0,76; 1,48]	0,30 [0,20; 0,46]	<0,001
Komparator	63	41 (65,1)	22 (34,9)	0,3 [0,33; 0,39]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_fw15pfact_sub_rettyp2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adtteqol_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost- Häufigkeit (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

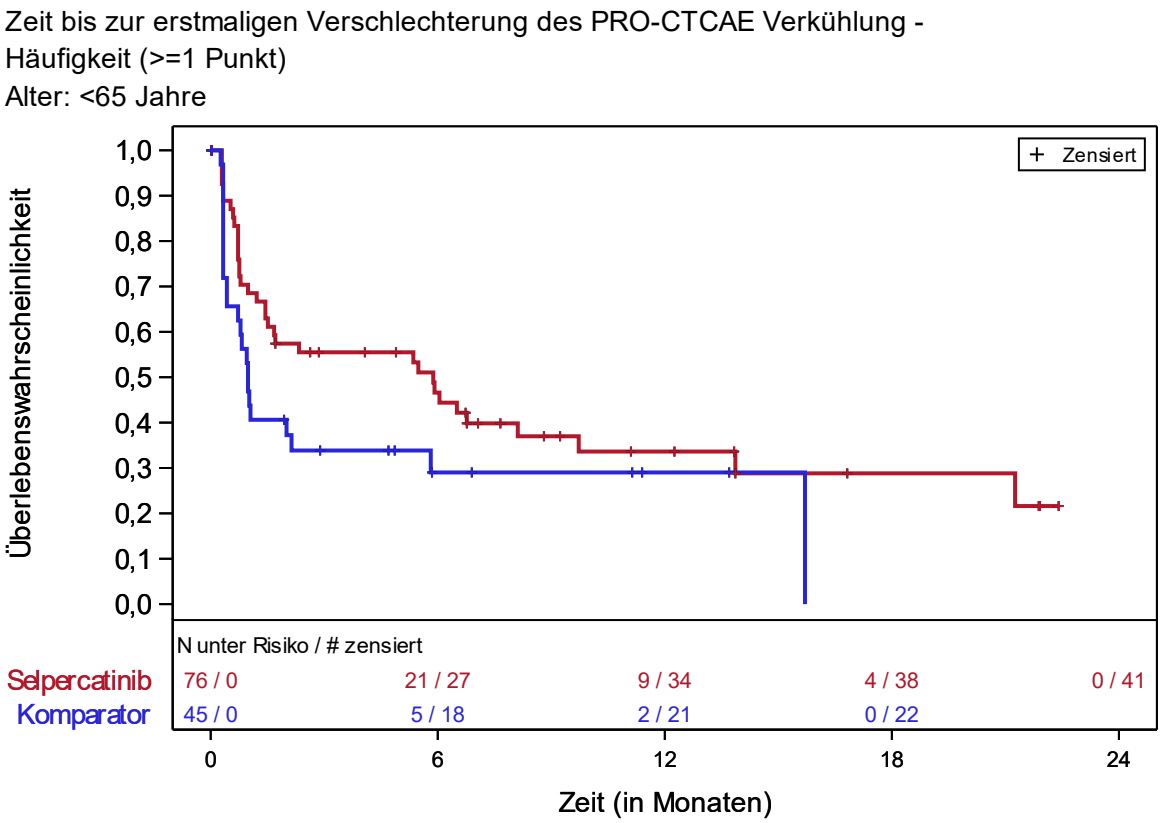
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
<65 Jahre	35/76 (46,1)	5,9 [1,45; 9,72]	23/45 (51,1)	1,0 [0,43; 5,82]	0,62 [0,36; 1,06] 0,084
≥65 Jahre	20/39 (51,3)	2,0 [0,53; 3,32]	9/28 (32,1)	7,2 [0,95; NE]	1,91 [0,87; 4,21] 0,108
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,72; 3,32]	11/27 (40,7)	4,3 [0,79; NE]	1,37 [0,67; 2,81] 0,410
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	6,8 [0,99; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,82]	0,08 [0,02; 0,33] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
TPS <50%	23/48 (47,9)	1,2 [0,72; 3,32]	11/27 (40,7)	4,3 [0,79; NE]	1,37 [0,67; 2,81] 0,410
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	6,8 [0,99; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,26; 0,82]	0,08 [0,02; 0,33] <0,001
Unbekannt	25/48 (52,1)	5,5 [1,45; 9,07]	14/33 (42,4)	2,0 [0,95; NE]	1,02 [0,52; 1,98] 0,952

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01chif_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost- Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

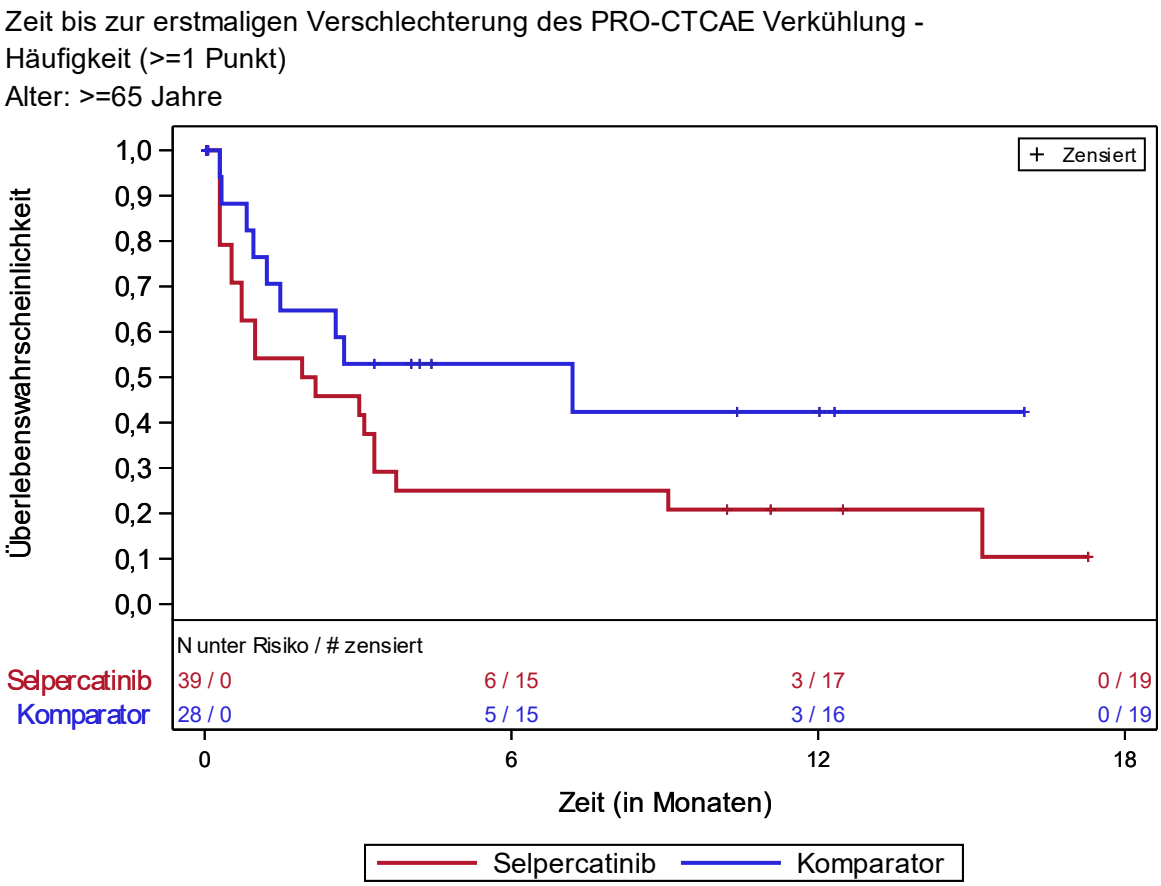


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	35 (46,1)	41 (53,9)	5,9 [1,45; 9,72]	0,62 [0,36; 1,06]	0,084
Komparator	45	23 (51,1)	22 (48,9)	1,0 [0,43; 5,82]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

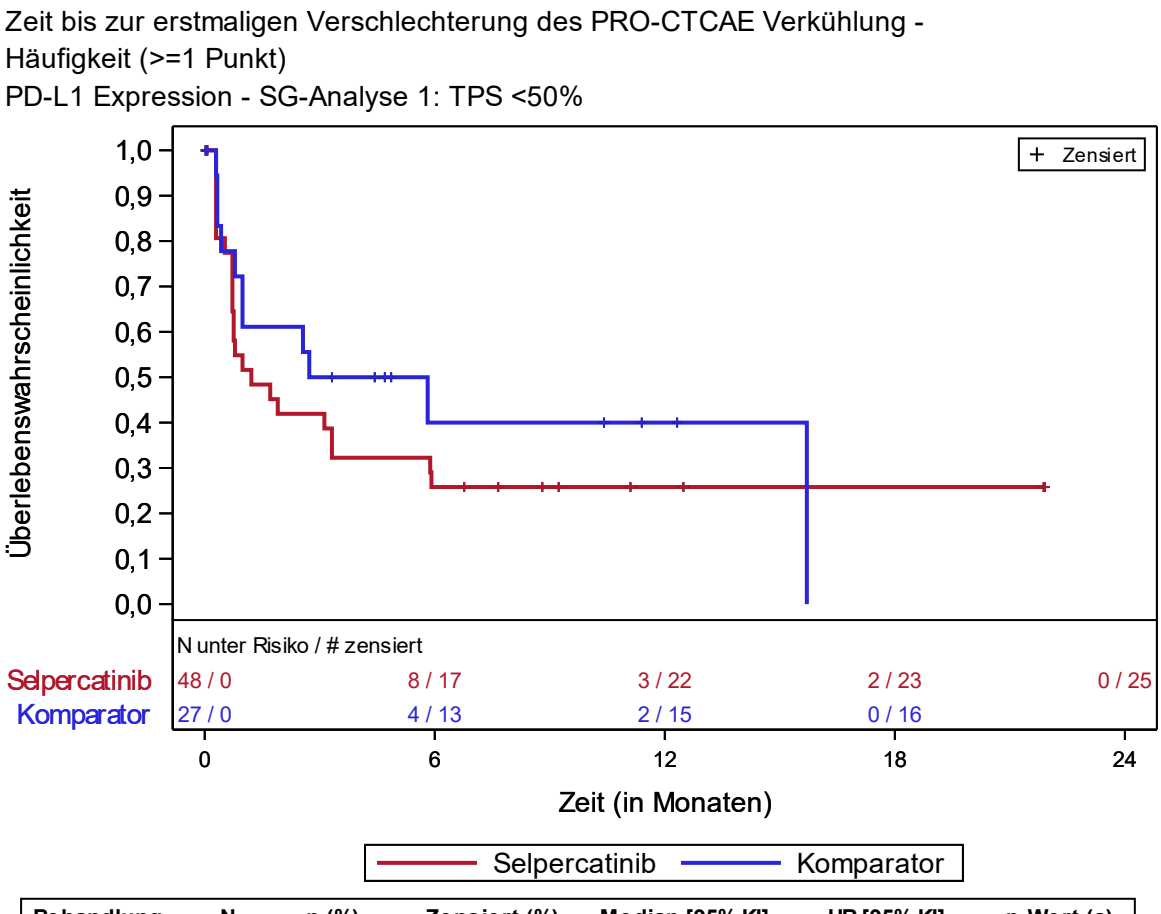


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	20 (51,3)	19 (48,7)	2,0 [0,53; 3,32]	1,91 [0,87; 4,21]	0,108
Komparator	28	9 (32,1)	19 (67,9)	7,2 [0,95; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

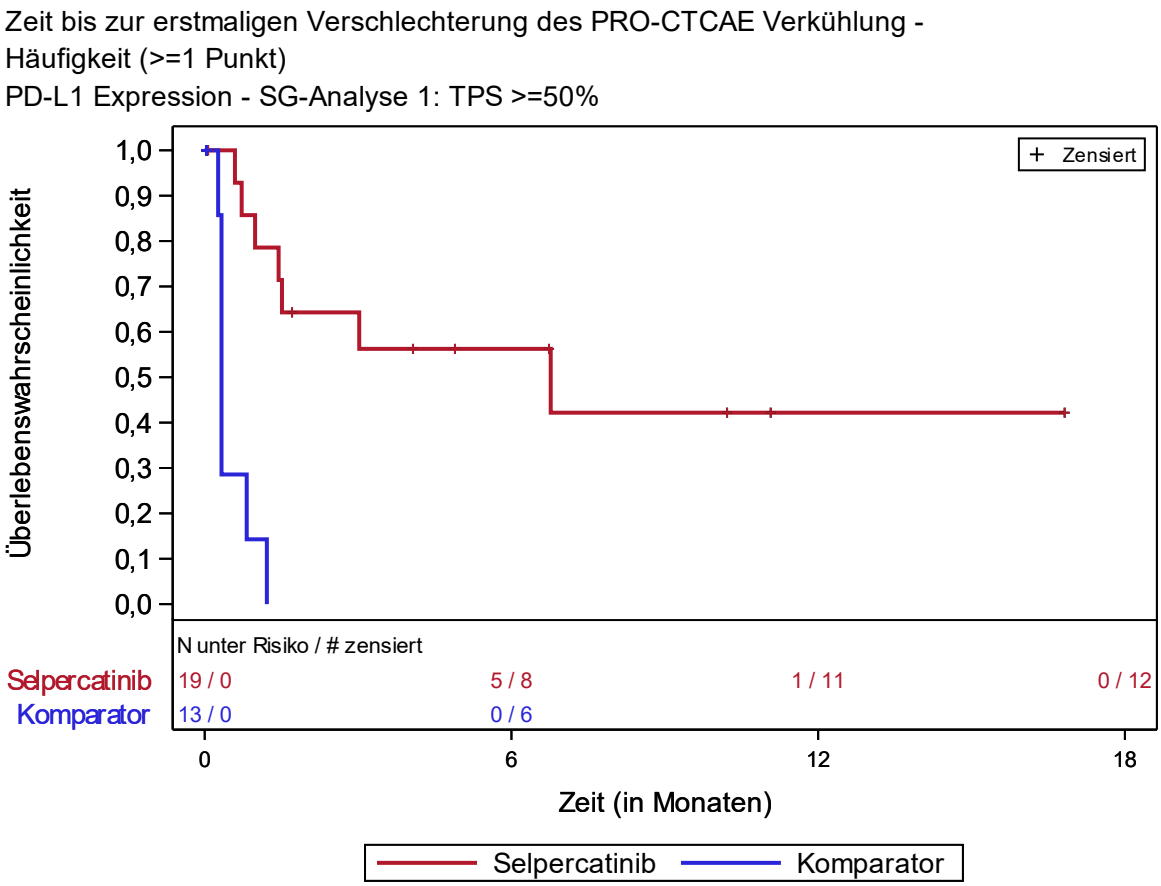


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	23 (47,9)	25 (52,1)	1,2 [0,72; 3,32]	1,37 [0,67; 2,81]	0,410
Komparator	27	11 (40,7)	16 (59,3)	4,3 [0,79; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

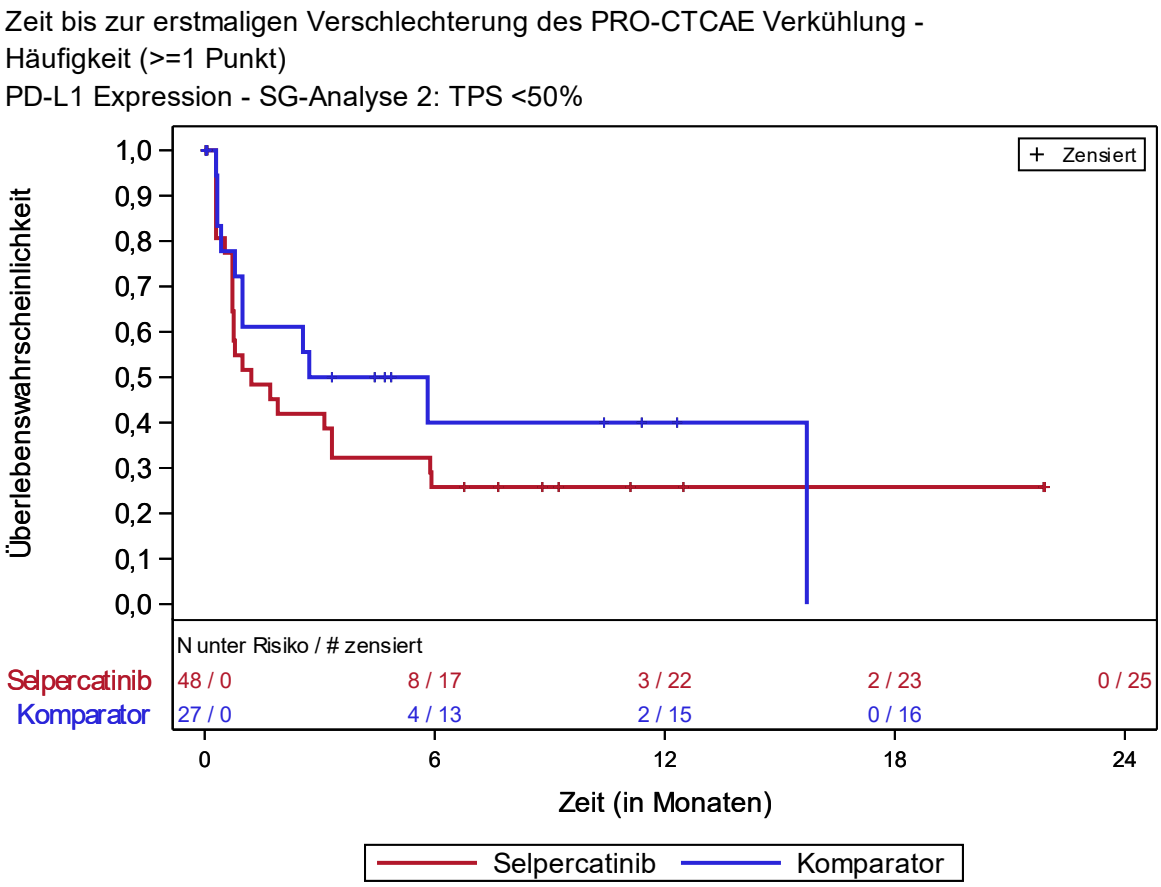


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	7 (36,8)	12 (63,2)	6,8 [0,99; NE]	0,08 [0,02; 0,33]	<0,001
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	0,3 [0,26; 0,82]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

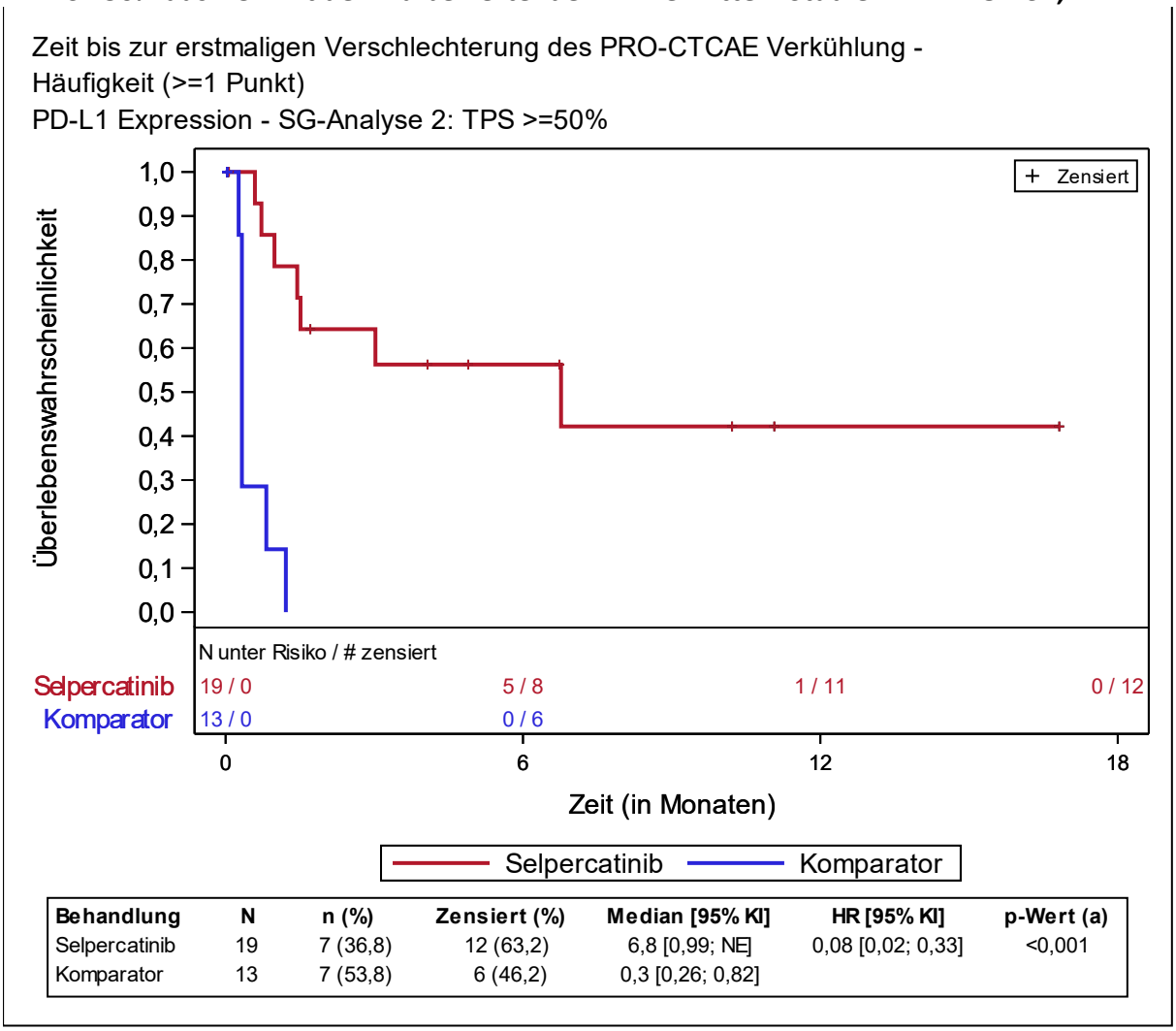


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	23 (47,9)	25 (52,1)	1,2 [0,72; 3,32]	1,37 [0,67; 2,81]	0,410
Komparator	27	11 (40,7)	16 (59,3)	4,3 [0,79; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba 14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

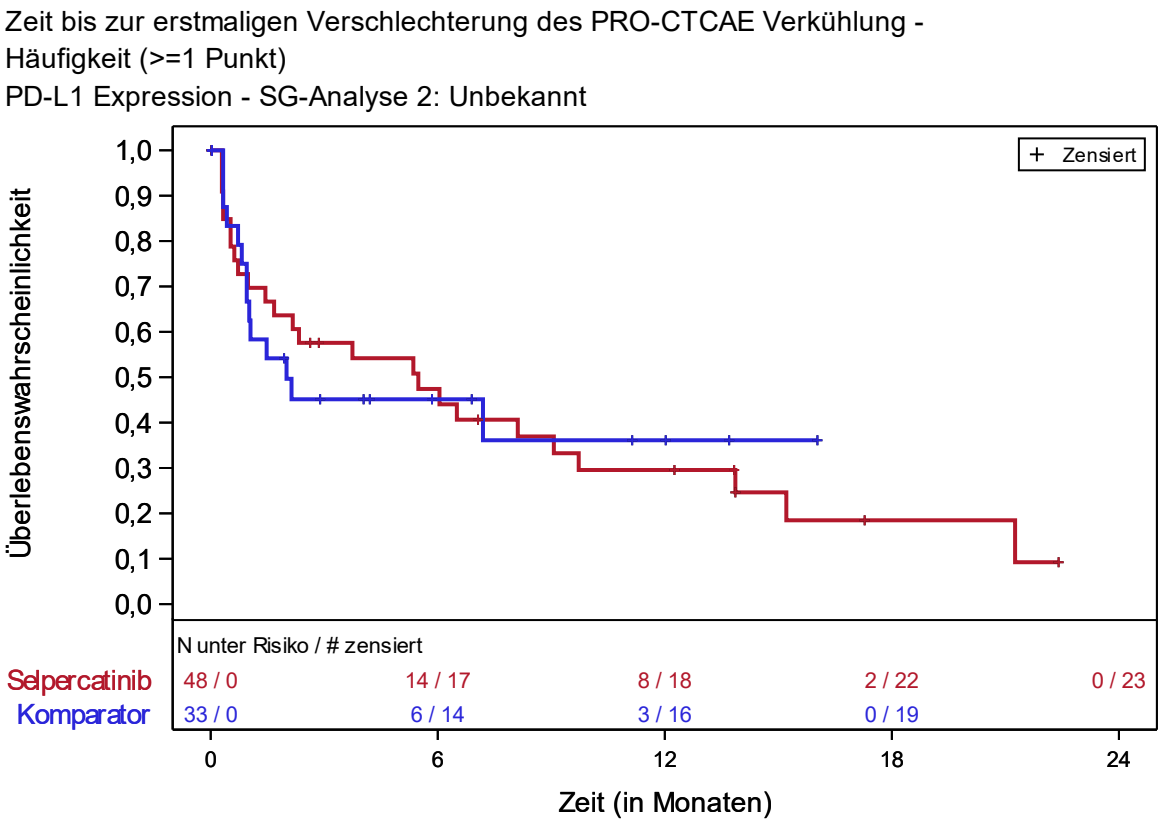


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	7 (36,8)	12 (63,2)	6,8 [0,99; NE]	0,08 [0,02; 0,33]	<0,001
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	0,3 [0,26; 0,82]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	25 (52,1)	23 (47,9)	5,5 [1,45; 9,07]	1,02 [0,52; 1,98]	0,952
Komparator	33	14 (42,4)	19 (57,6)	2,0 [0,95; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chif_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

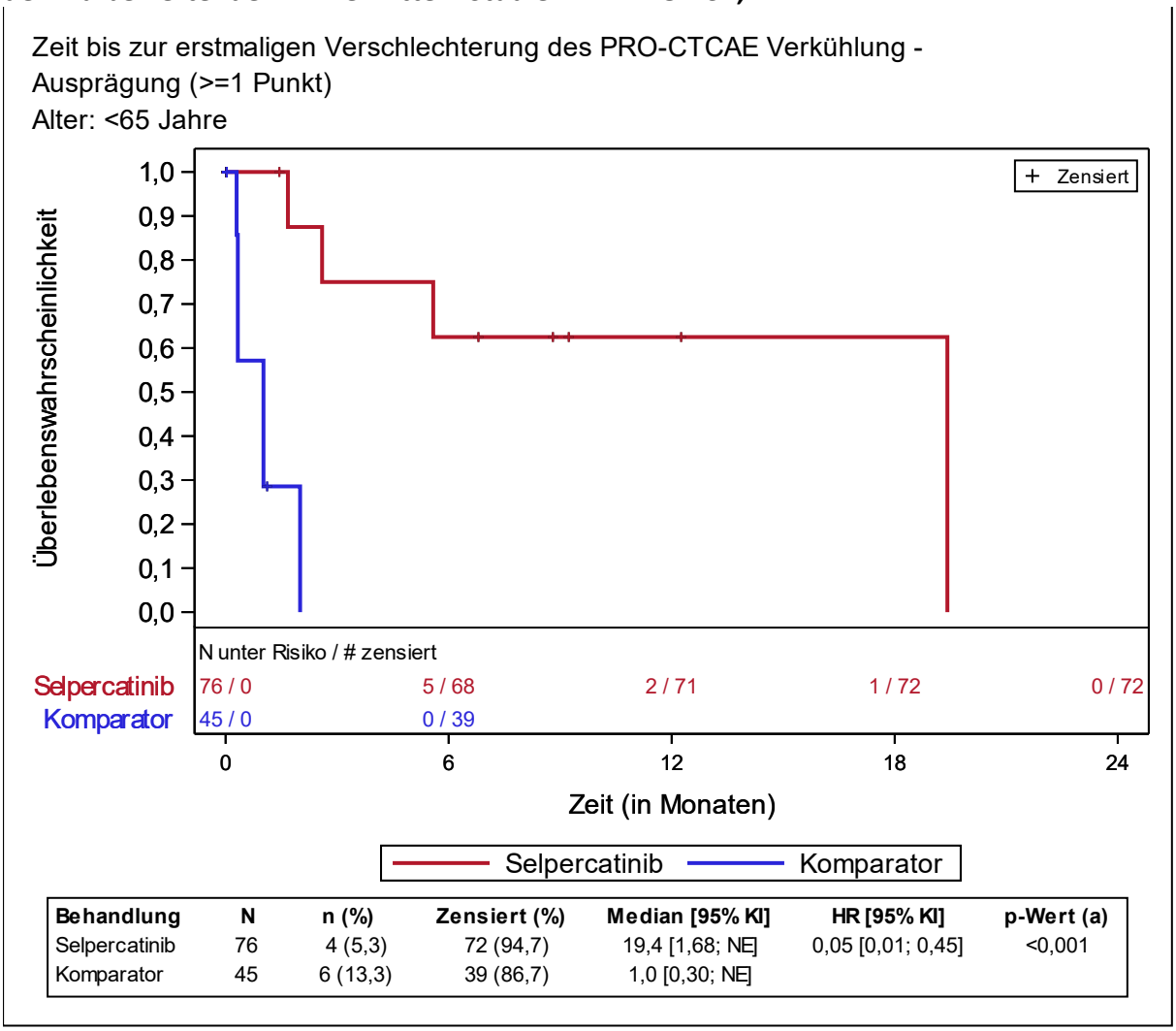
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,029)					
<65 Jahre	4/76 (5,3)	19,4 [1,68; NE]	6/45 (13,3)	1,0 [0,30; NE]	0,05 [0,01; 0,45] <0,001
≥65 Jahre	4/39 (10,3)	0,5 [0,30; NE]	2/28 (7,1)	1,3 [0,82; NE]	1,41 [0,22; 8,84] 0,713
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,026)					
Männlich	2/61 (3,3)	1,4 [0,30; NE]	1/34 (2,9)	2,0 [NE; NE]	1,00 [0,06; 15,99] 1,000
Weiblich	6/54 (11,1)	19,4 [0,53; NE]	7/39 (17,9)	0,8 [0,30; 1,02]	0,13 [0,03; 0,54] 0,001

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01chis_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

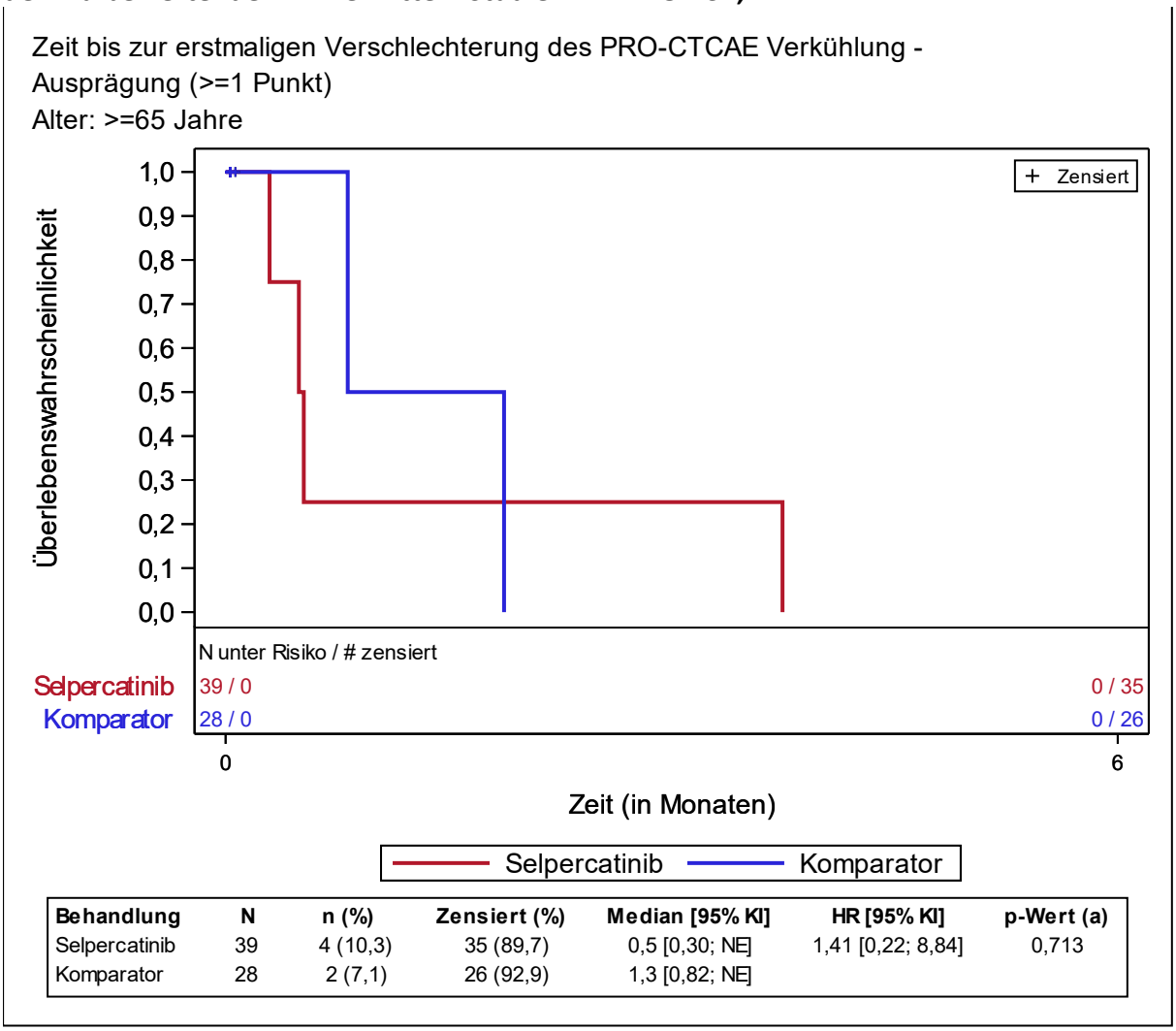


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	4 (5,3)	72 (94,7)	19,4 [1,68; NE]	0,05 [0,01; 0,45]	<0,001
Komparator	45	6 (13,3)	39 (86,7)	1,0 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chis_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

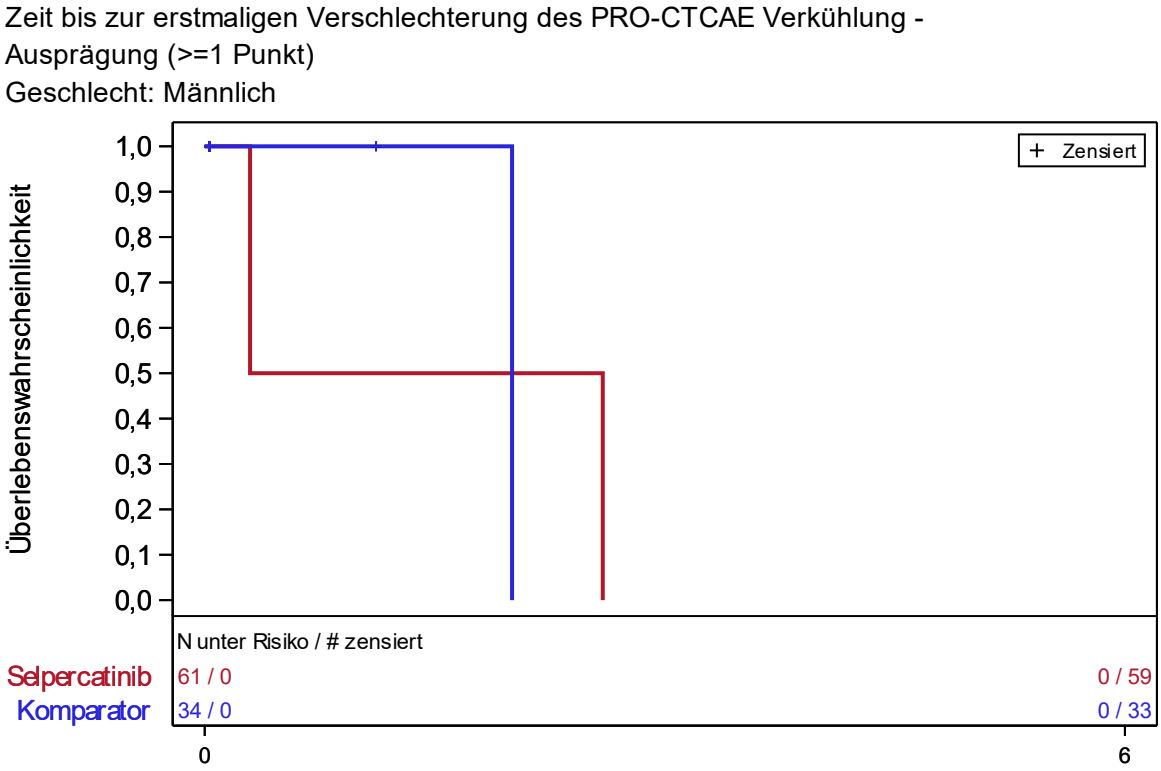


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	4 (10,3)	35 (89,7)	0,5 [0,30; NE]	1,41 [0,22; 8,84]	0,713
Komparator	28	2 (7,1)	26 (92,9)	1,3 [0,82; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chis_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

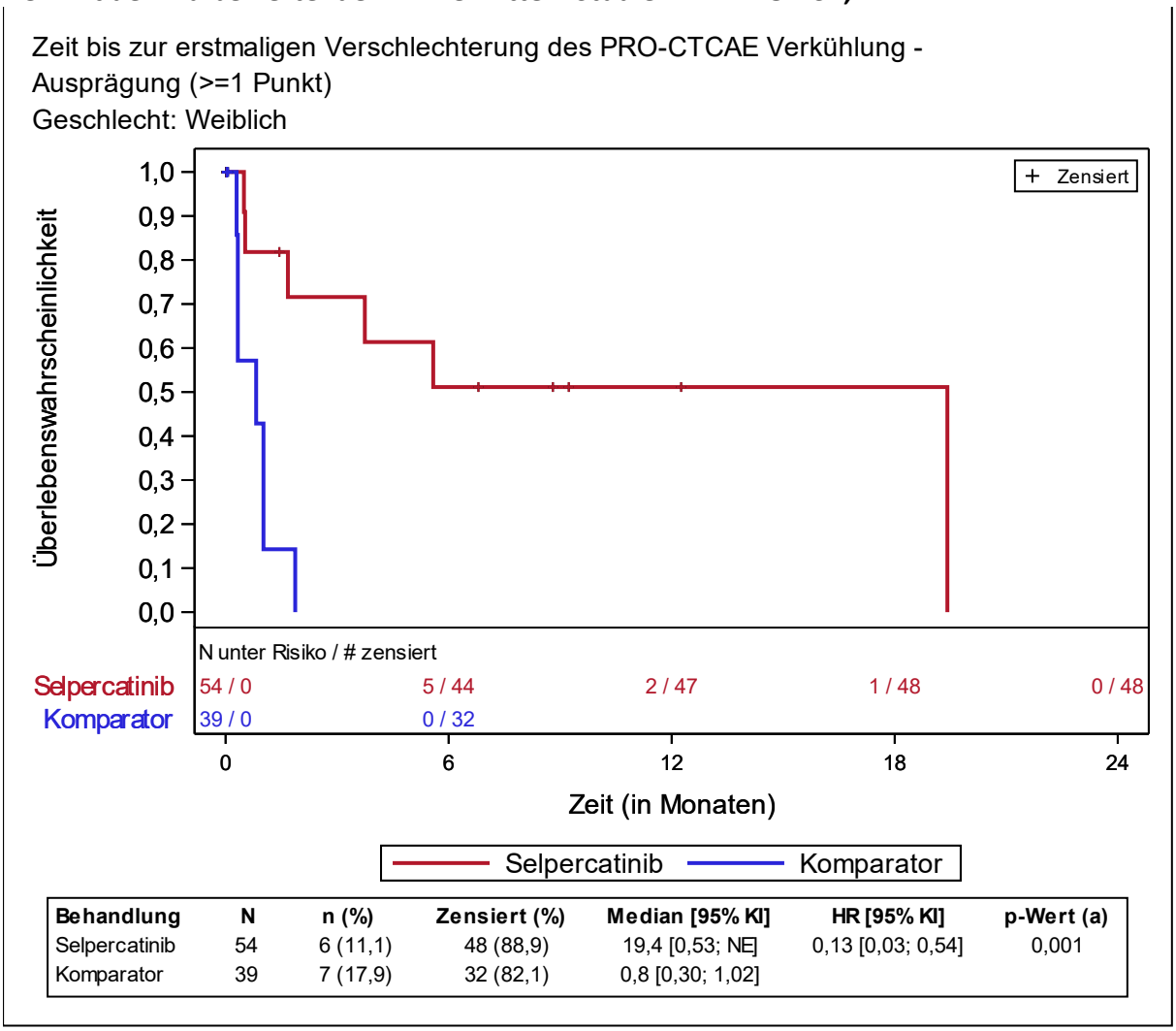


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	61	2 (3,3)	59 (96,7)	1,4 [0,30; NE]	1,00 [0,06; 15,99]	1,000
Komparator	34	1 (2,9)	33 (97,1)	2,0 [NE; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chis_sub_sex1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Schüttelfrost - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	54	6 (11,1)	48 (88,9)	19,4 [0,53; NE]	0,13 [0,03; 0,54]	0,001
Komparator	39	7 (17,9)	32 (82,1)	0,8 [0,30; 1,02]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01chis_sub_sex2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

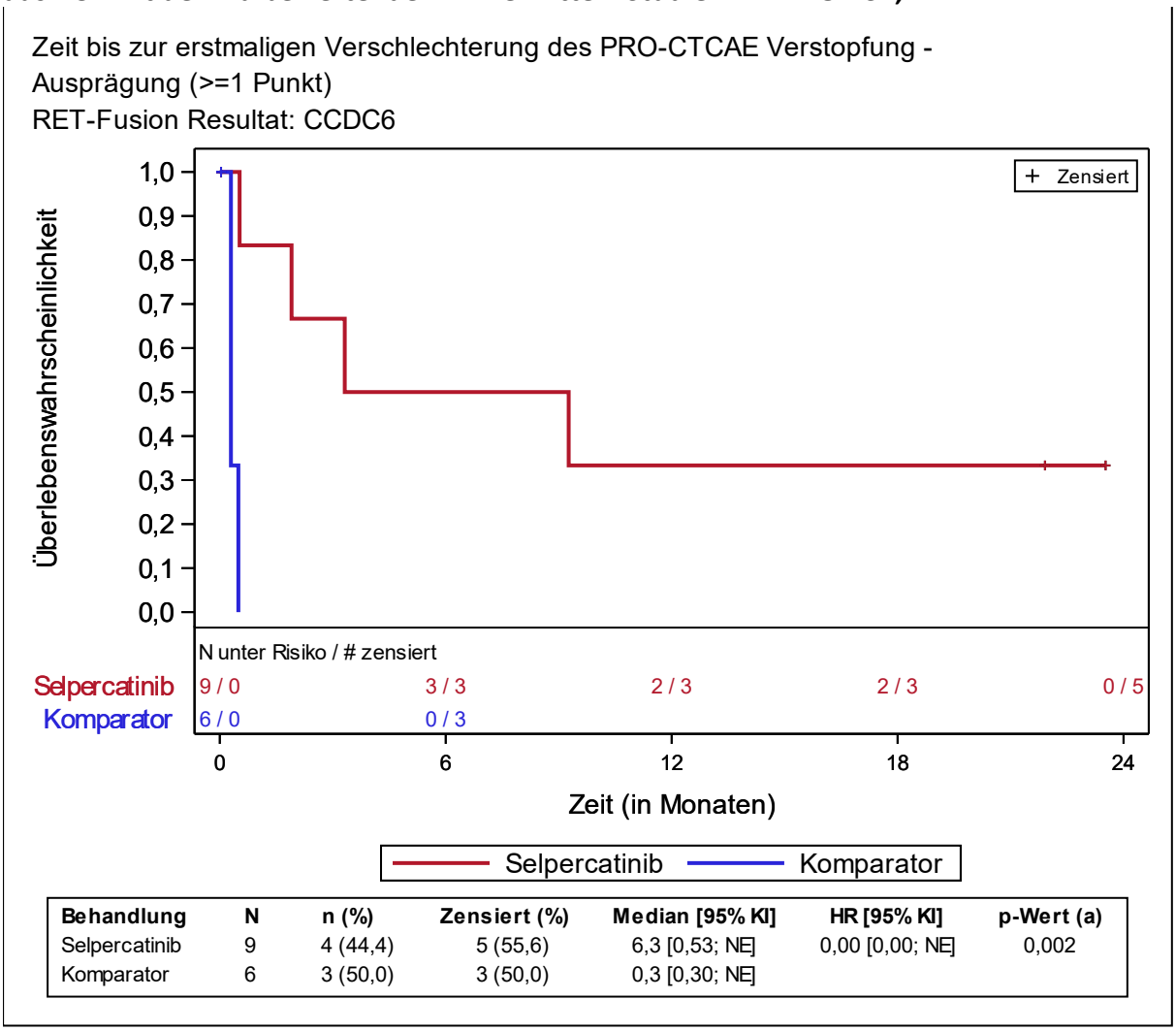
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
RET-Fusion Resultat ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,008)**					
CCDC6	4/9 (44,4)	6,3 [0,53; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,002
KIF5B	30/50 (60,0)	1,0 [0,53; 1,74]	20/36 (55,6)	0,9 [0,33; 2,00]	0,86 [0,48; 1,52] 0,592

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

**** PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01cons_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: CCDC6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

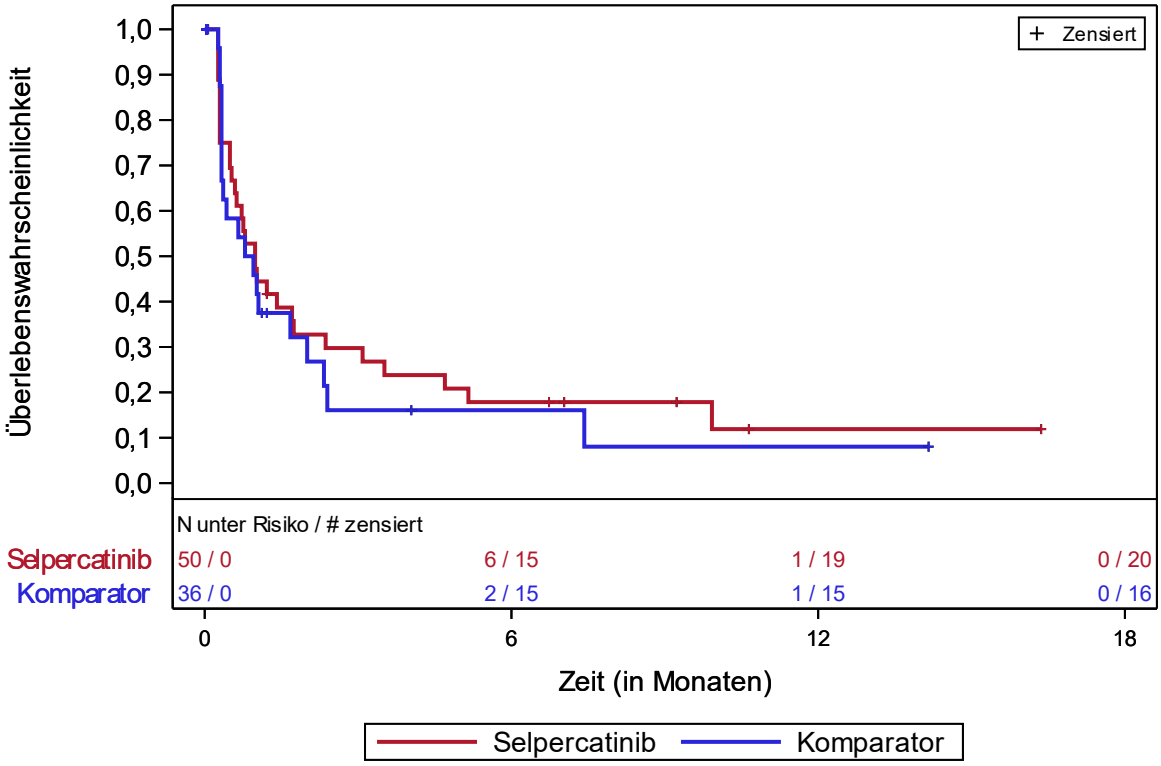


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	4 (44,4)	5 (55,6)	6,3 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,002
Komparator	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0,3 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01cons_sub_retfusg1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Verstopfung - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: KIF5B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	30 (60,0)	20 (40,0)	1,0 [0,53; 1,74]	0,86 [0,48; 1,52]	0,592
Komparator	36	20 (55,6)	16 (44,4)	0,9 [0,33; 2,00]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01cons_sub_retfusg2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

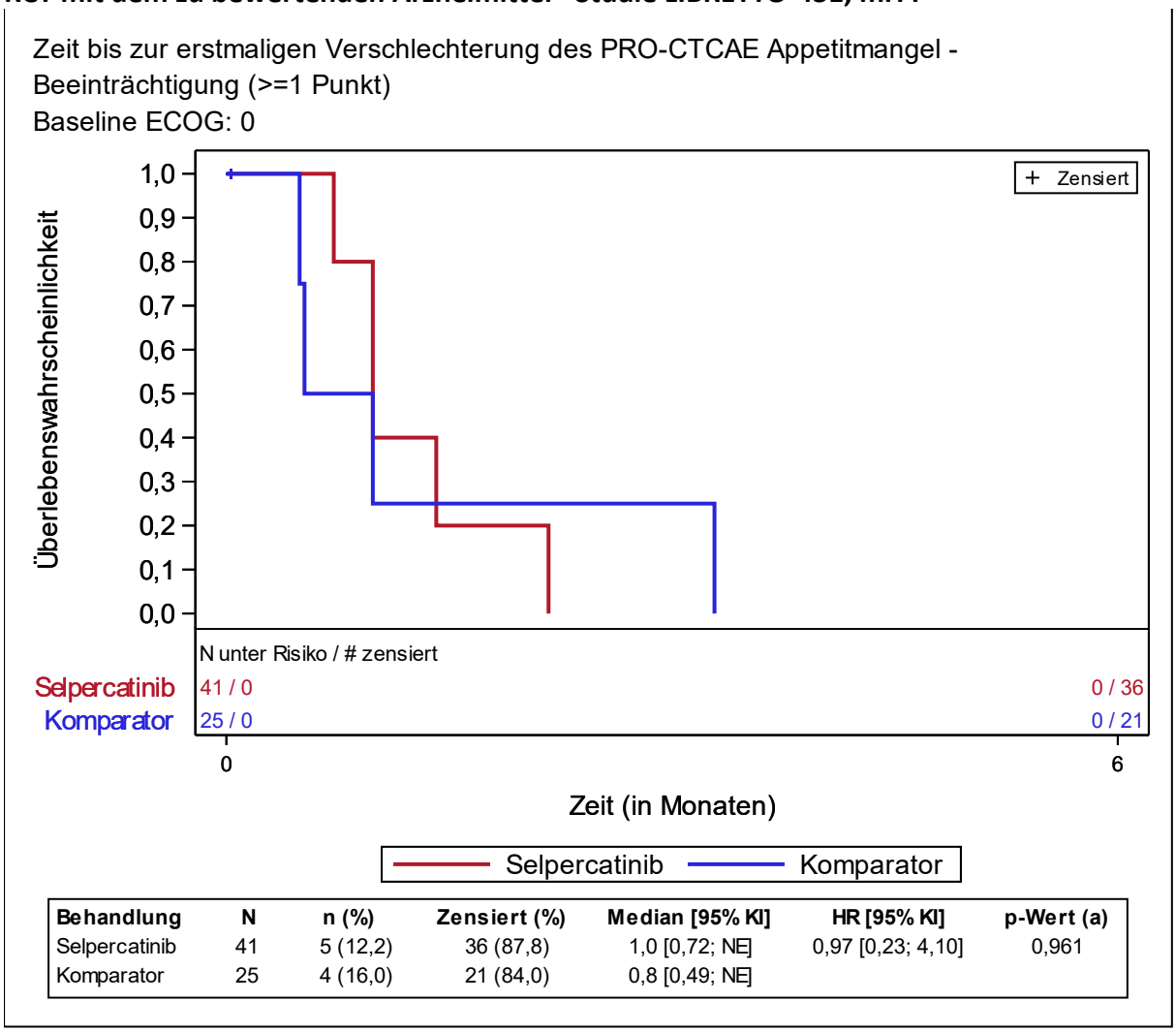
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Baseline ECOG (p-Wert des Interaktionsterms: 0,016)					
0	5/41 (12,2)	1,0 [0,72; NE]	4/25 (16,0)	0,8 [0,49; NE]	0,97 [0,23; 4,10] 0,961
1	11/74 (14,9)	6,7 [1,22; NE]	17/48 (35,4)	0,4 [0,33; 1,02]	0,15 [0,06; 0,36] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,010)					
TPS <50%	4/48 (8,3)	3,3 [0,72; NE]	7/27 (25,9)	1,0 [0,33; 1,64]	0,34 [0,10; 1,20] 0,081
TPS ≥50%	2/19 (10,5)	NE [1,22; NE]	3/13 (23,1)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
TPS <50%	4/48 (8,3)	3,3 [0,72; NE]	7/27 (25,9)	1,0 [0,33; 1,64]	0,34 [0,10; 1,20] 0,081
TPS ≥50%	2/19 (10,5)	NE [1,22; NE]	3/13 (23,1)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Unbekannt	10/48 (20,8)	2,2 [0,53; 6,70]	11/33 (33,3)	0,5 [0,33; 1,05]	0,31 [0,12; 0,84] 0,014

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01deai_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Baseline ECOG: 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

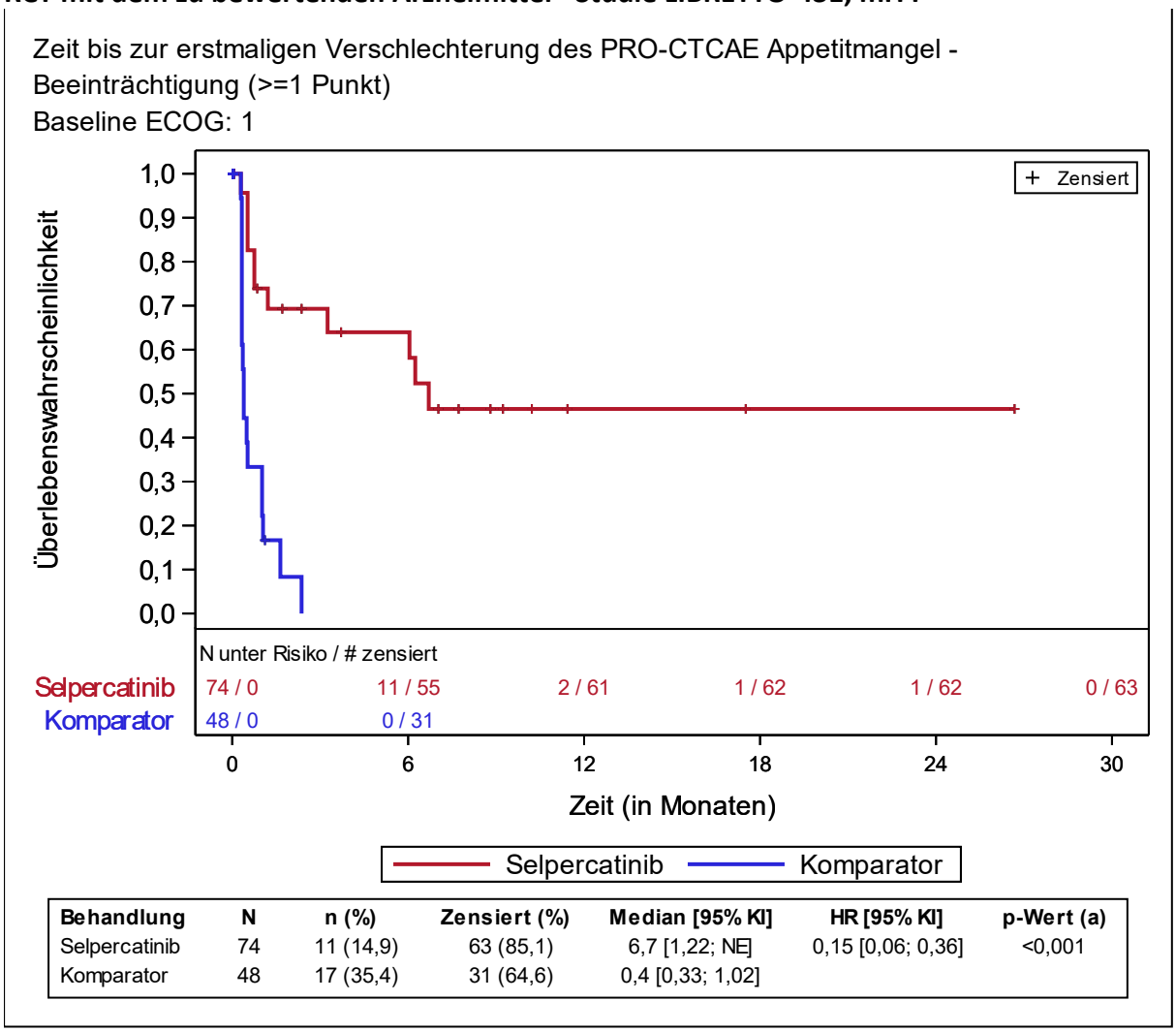


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	41	5 (12,2)	36 (87,8)	1,0 [0,72; NE]	0,97 [0,23; 4,10]	0,961
Komparator	25	4 (16,0)	21 (84,0)	0,8 [0,49; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_ecogblc1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Baseline ECOG: 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

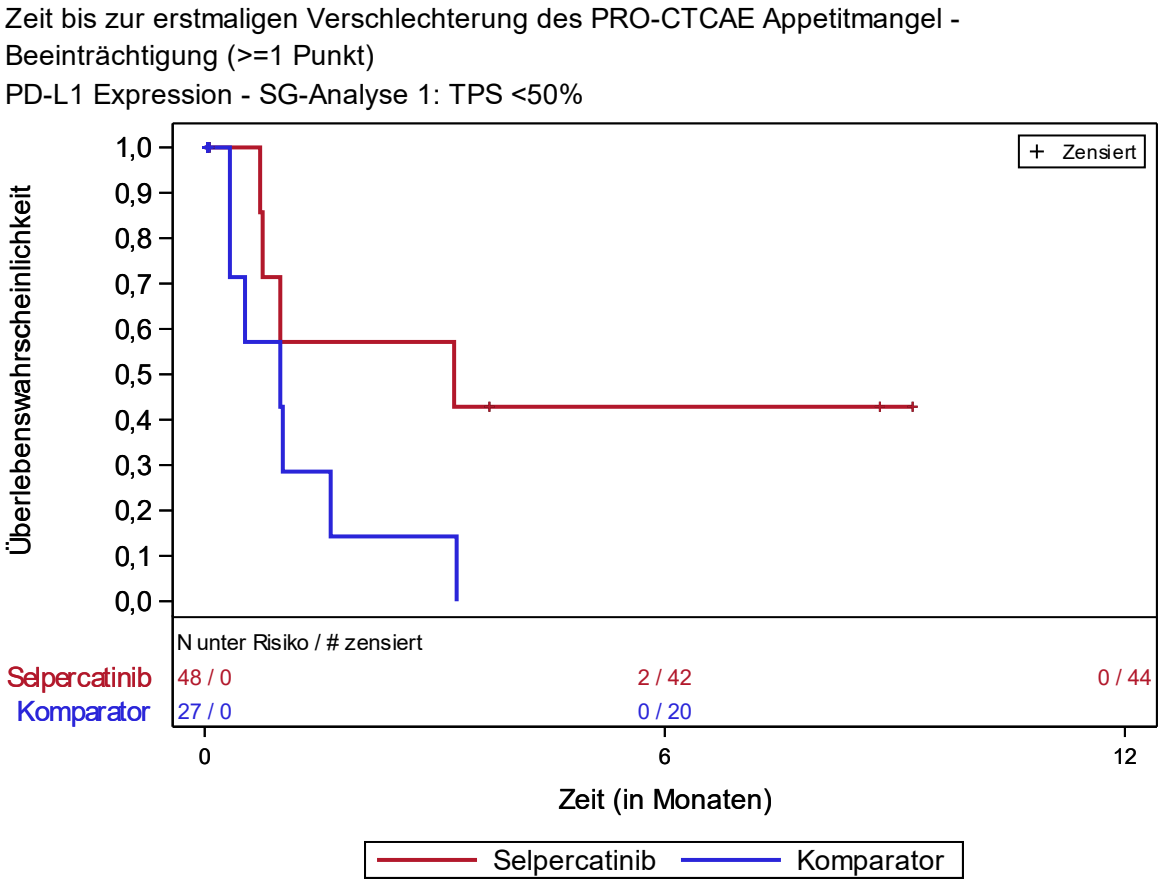


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	74	11 (14,9)	63 (85,1)	6,7 [1,22; NE]	0,15 [0,06; 0,36]	<0,001
Komparator	48	17 (35,4)	31 (64,6)	0,4 [0,33; 1,02]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_ecogblc2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

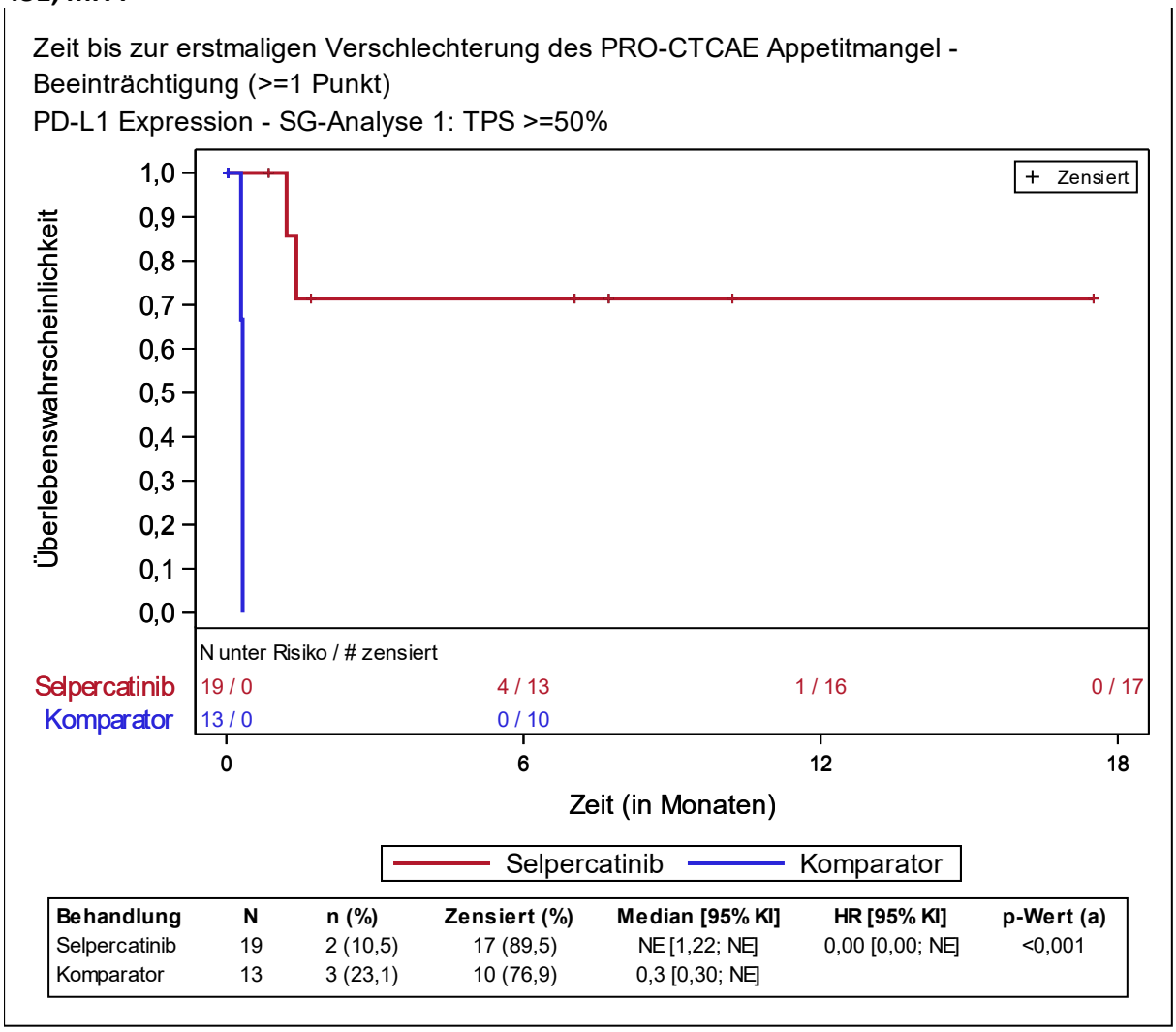


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	4 (8,3)	44 (91,7)	3,3 [0,72; NE]	0,34 [0,10; 1,20]	0,081
Komparator	27	7 (25,9)	20 (74,1)	1,0 [0,33; 1,64]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

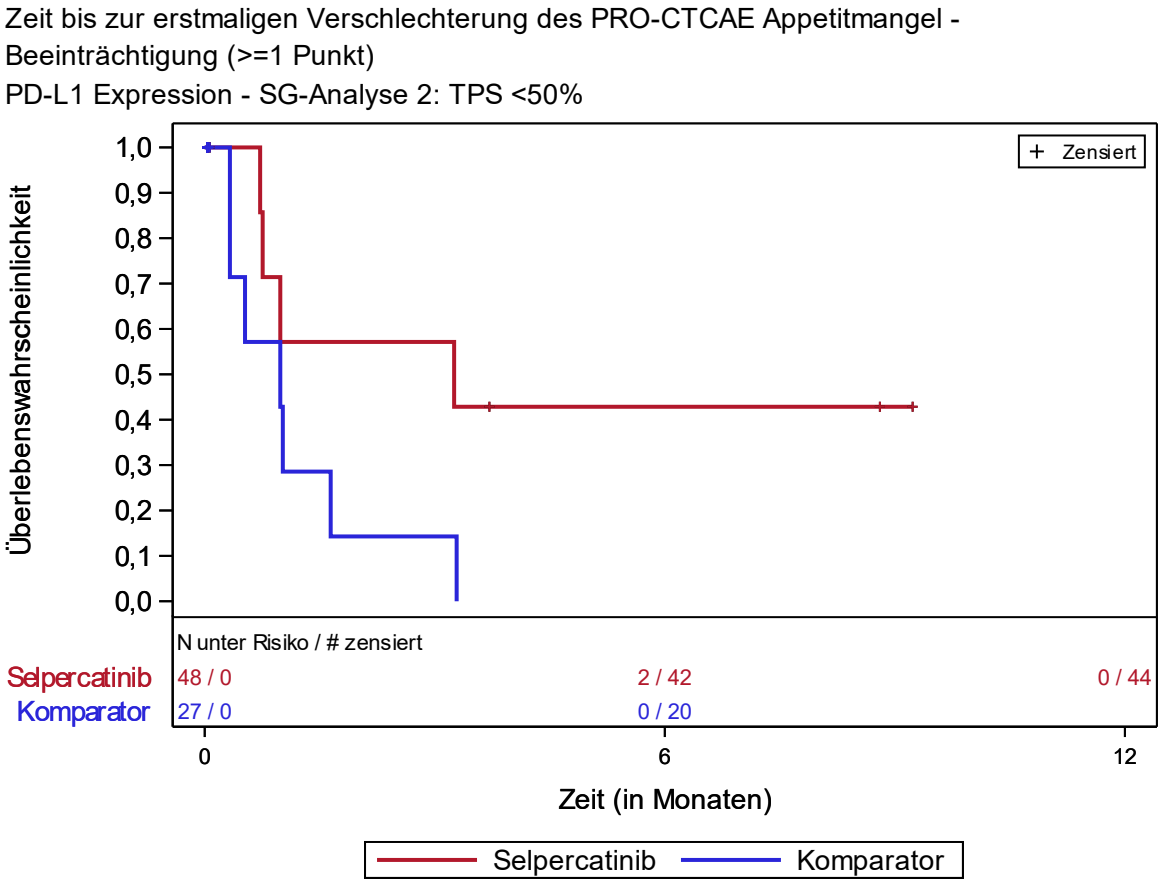


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	2 (10,5)	17 (89,5)	NE [1,22; NE]	0,00 [0,00; NE]	<0,001
Komparator	13	3 (23,1)	10 (76,9)	0,3 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

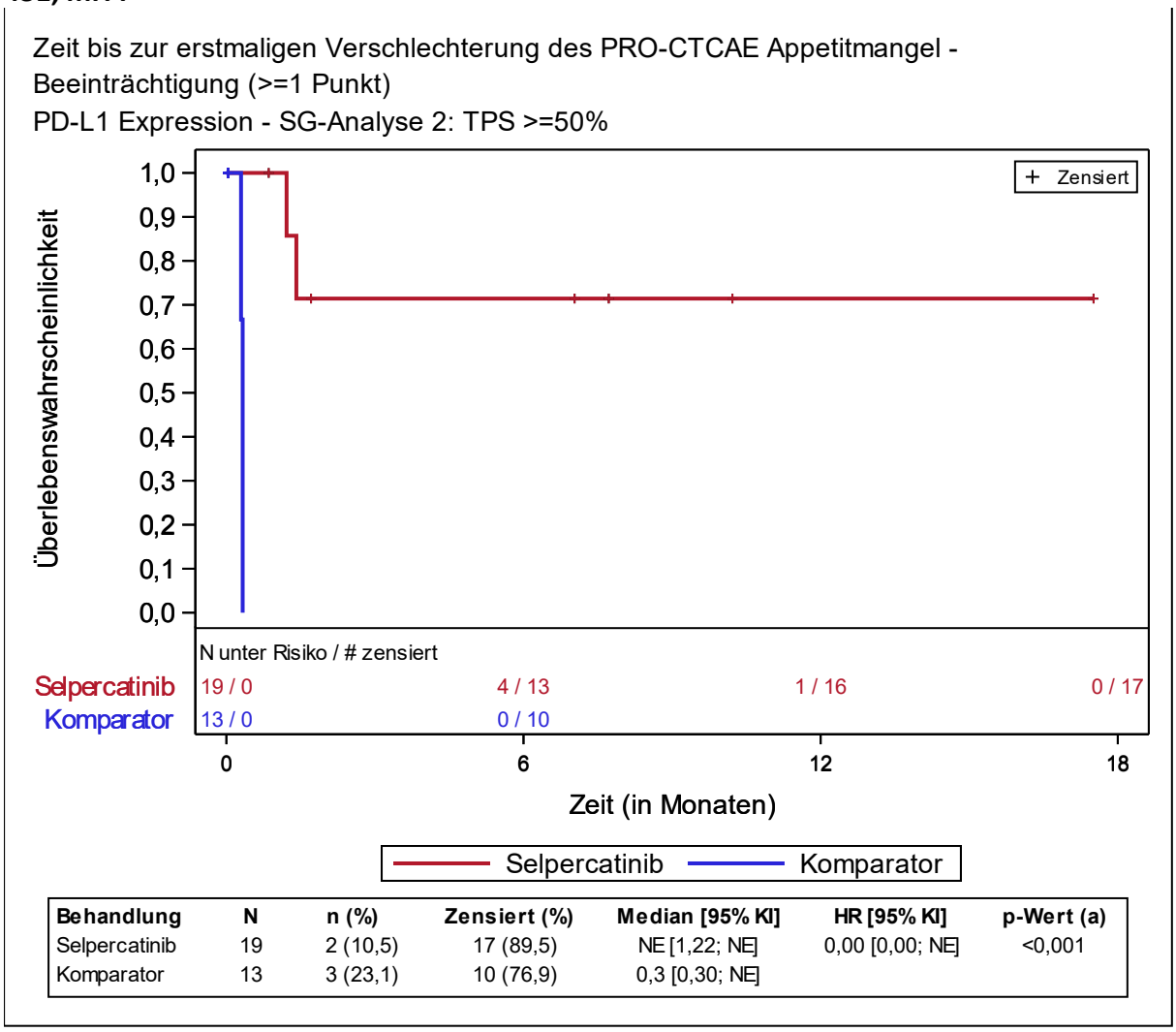


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	4 (8,3)	44 (91,7)	3,3 [0,72; NE]	0,34 [0,10; 1,20]	0,081
Komparator	27	7 (25,9)	20 (74,1)	1,0 [0,33; 1,64]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

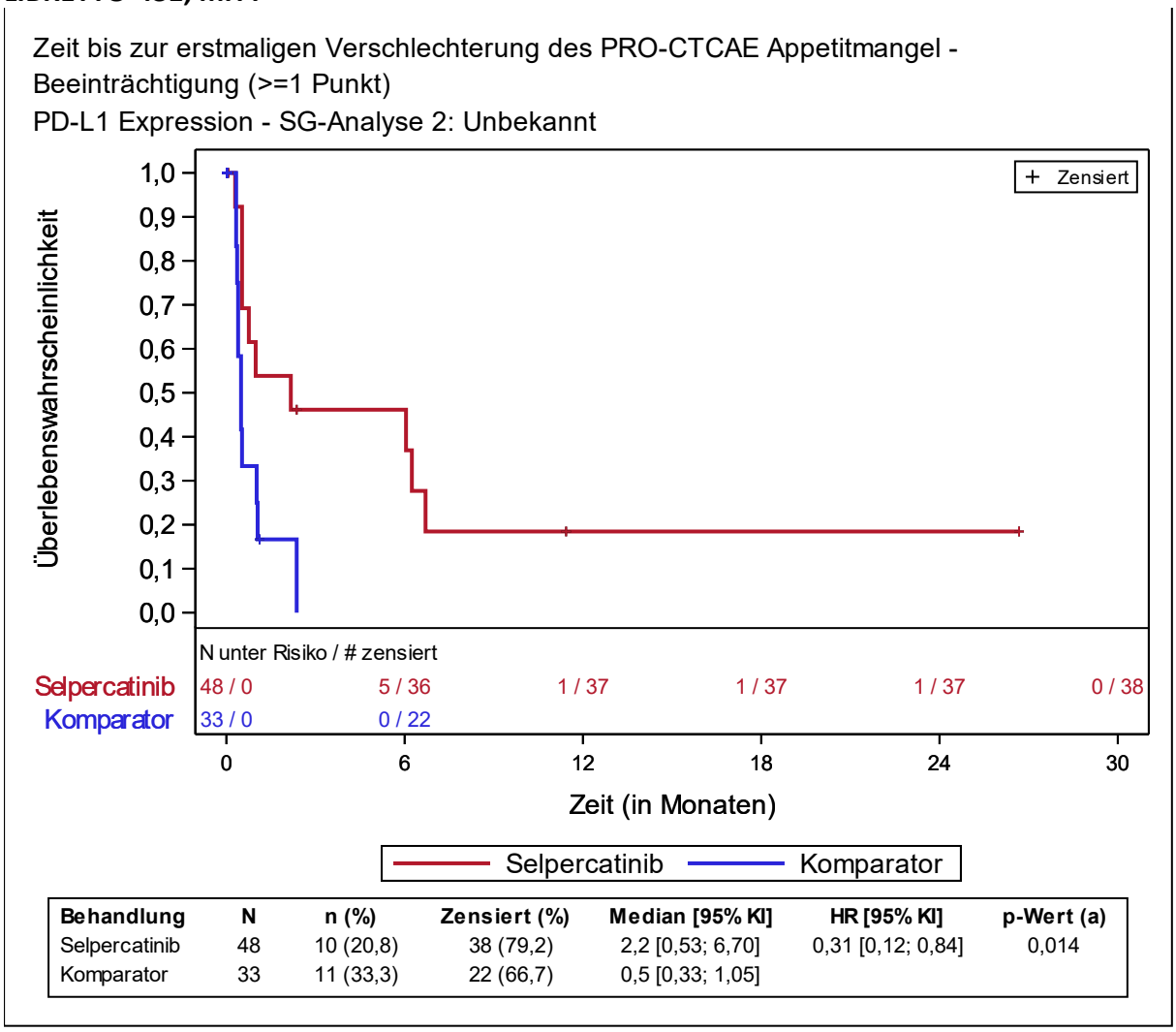


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	2 (10,5)	17 (89,5)	NE [1,22; NE]	0,00 [0,00; NE]	<0,001
Komparator	13	3 (23,1)	10 (76,9)	0,3 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	10 (20,8)	38 (79,2)	2,2 [0,53; 6,70]	0,31 [0,12; 0,84]	0,014
Komparator	33	11 (33,3)	22 (66,7)	0,5 [0,33; 1,05]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deai_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

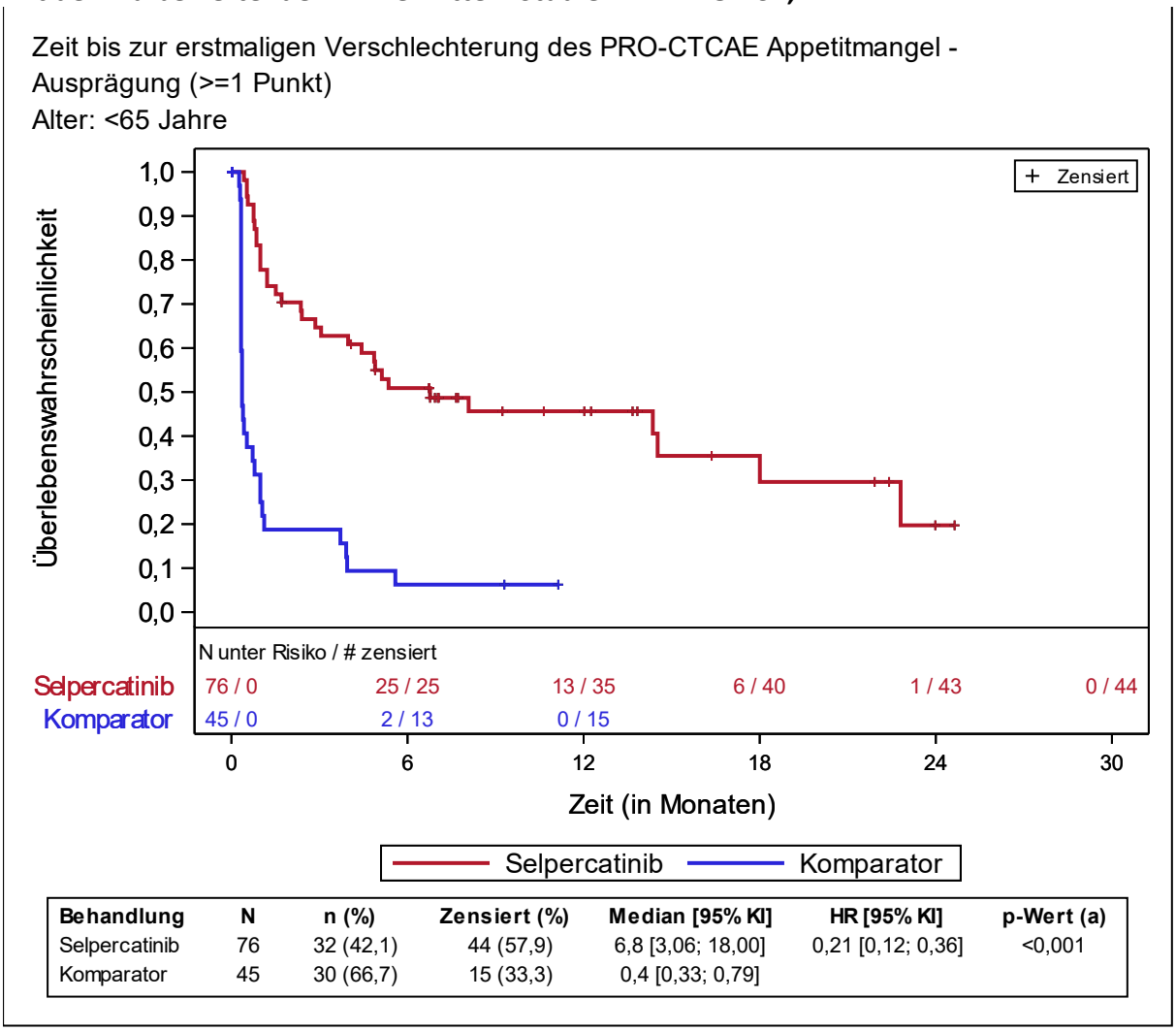
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)					
<65 Jahre	32/76 (42,1)	6,8 [3,06; 18,00]	30/45 (66,7)	0,4 [0,33; 0,79]	0,21 [0,12; 0,36] <0,001
≥65 Jahre	21/39 (53,8)	0,8 [0,53; 0,99]	14/28 (50,0)	0,4 [0,30; 2,37]	0,94 [0,47; 1,85] 0,798
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,007)					
Nie	30/72 (41,7)	4,4 [1,22; 14,52]	34/50 (68,0)	0,4 [0,33; 0,49]	0,25 [0,15; 0,42] <0,001
Ehemals/Aktuell	23/43 (53,5)	2,4 [0,79; 4,90]	10/23 (43,5)	1,8 [0,33; 5,59]	0,82 [0,39; 1,74] 0,616
RET-Fusion Resultat ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,003)**					
CCDC6	4/9 (44,4)	11,4 [0,76; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
KIF5B	24/50 (48,0)	4,6 [0,99; 14,52]	21/36 (58,3)	0,4 [0,33; 0,99]	0,41 [0,22; 0,75] 0,003

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

**** PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01deas_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

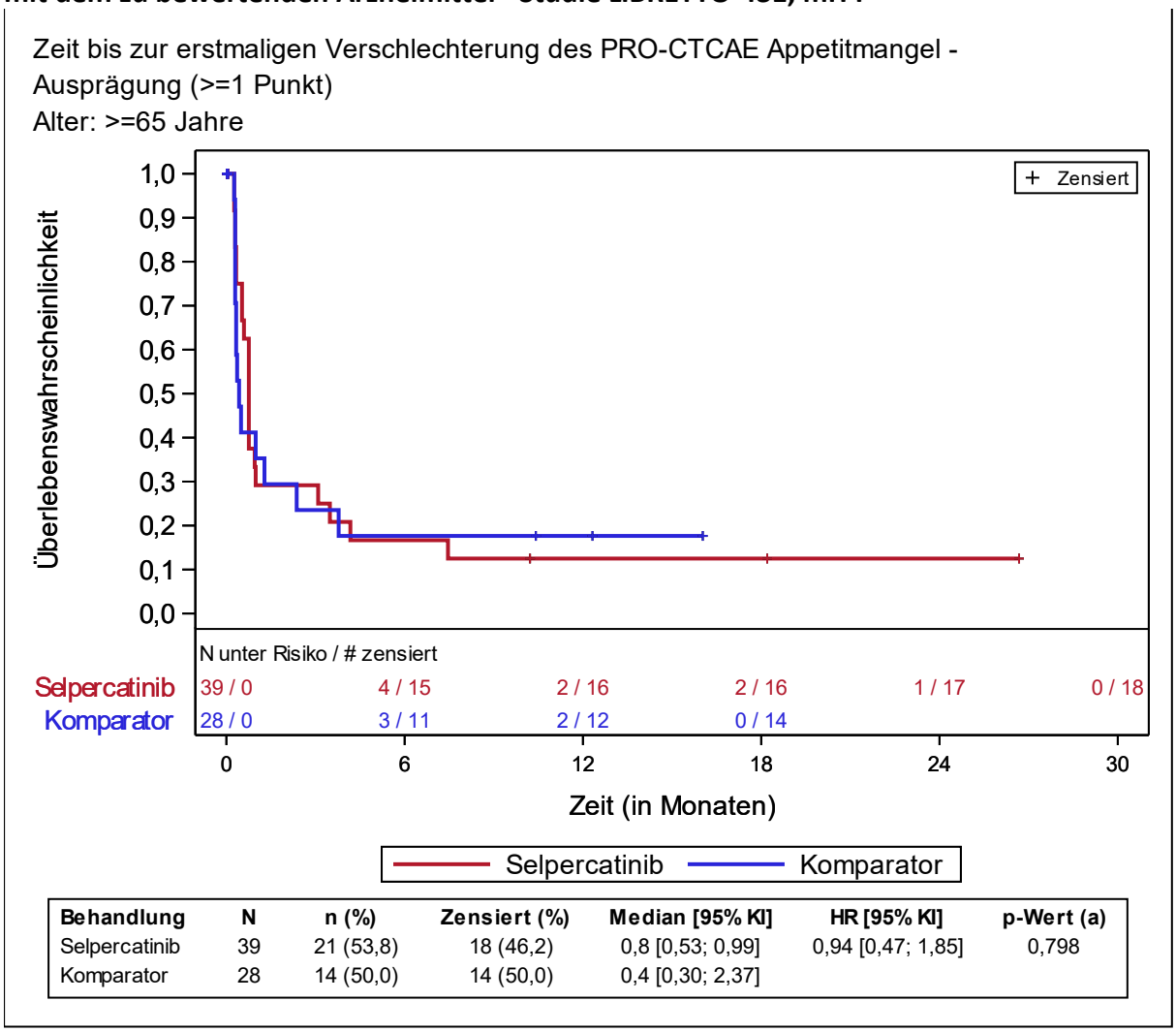


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	32 (42,1)	44 (57,9)	6,8 [3,06; 18,00]	0,21 [0,12; 0,36]	<0,001
Komparator	45	30 (66,7)	15 (33,3)	0,4 [0,33; 0,79]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deas_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

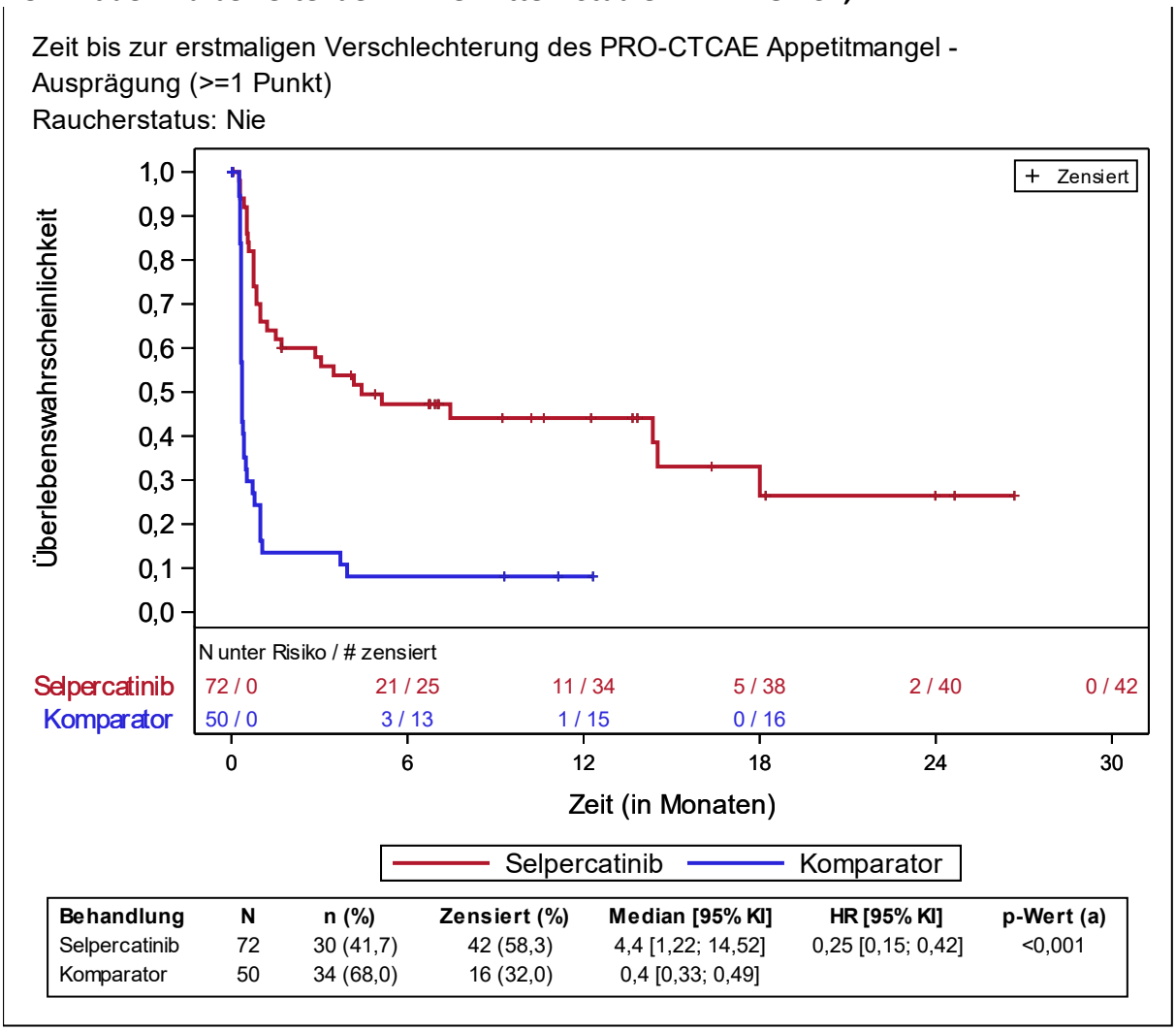


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	21 (53,8)	18 (46,2)	0,8 [0,53; 0,99]	0,94 [0,47; 1,85]	0,798
Komparator	28	14 (50,0)	14 (50,0)	0,4 [0,30; 2,37]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deas_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Nie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

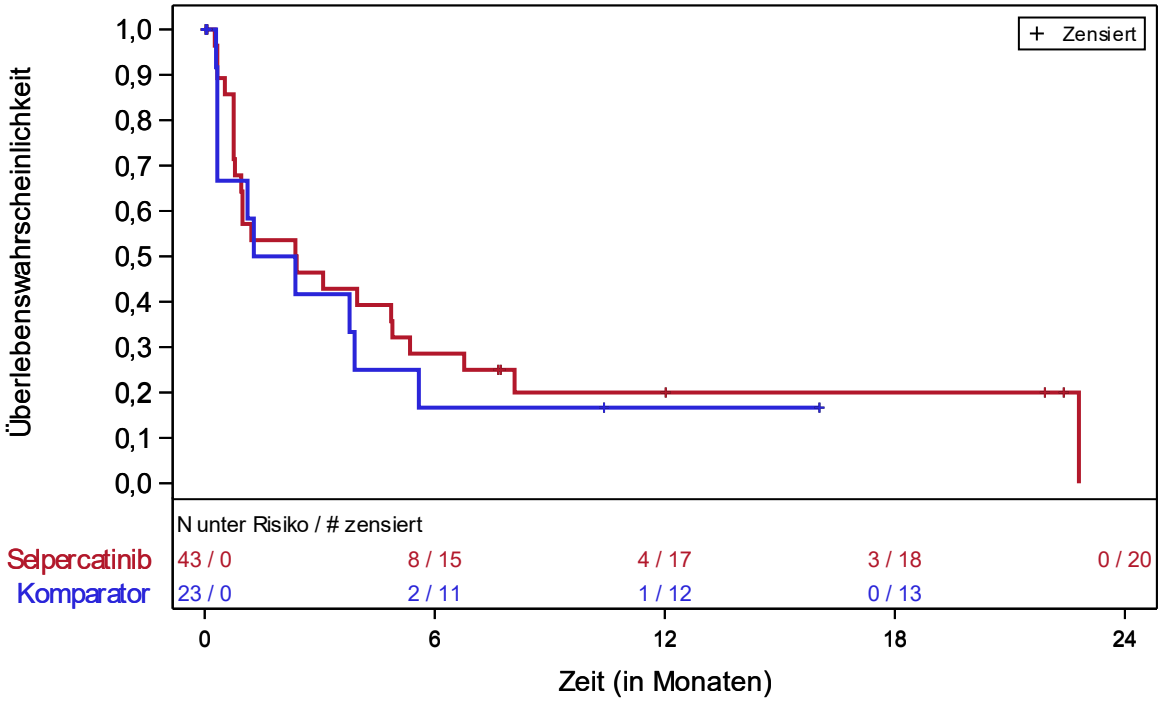


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	72	30 (41,7)	42 (58,3)	4,4 [1,22; 14,52]	0,25 [0,15; 0,42]	<0,001
Komparator	50	34 (68,0)	16 (32,0)	0,4 [0,33; 0,49]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deas_sub_smoke1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Raucherstatus: Ehemals/Aktuell aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

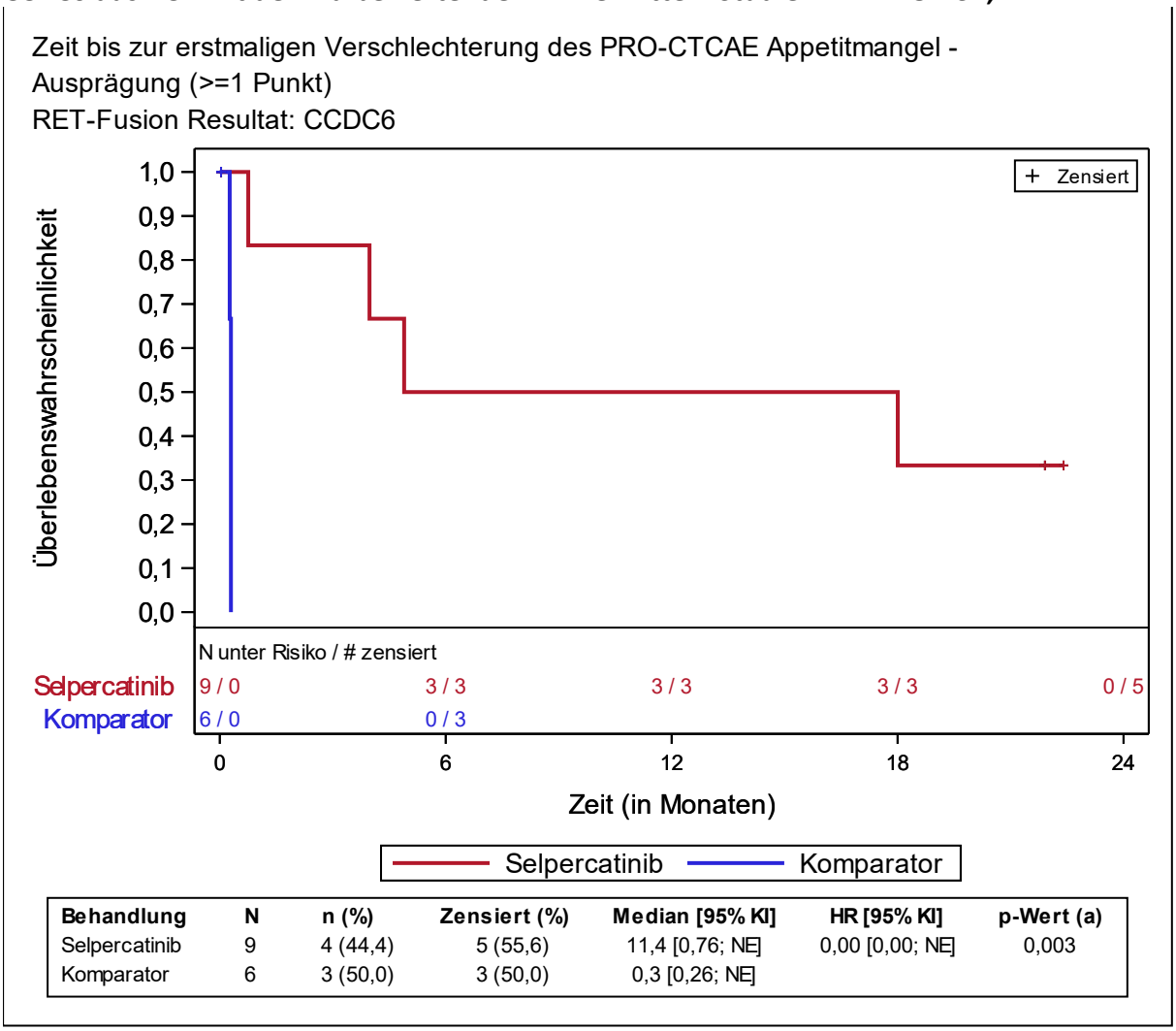


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	43	23 (53,5)	20 (46,5)	2,4 [0,79; 4,90]	0,82 [0,39; 1,74]	0,616
Komparator	23	10 (43,5)	13 (56,5)	1,8 [0,33; 5,59]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deas_sub_smoke2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: CCDC6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

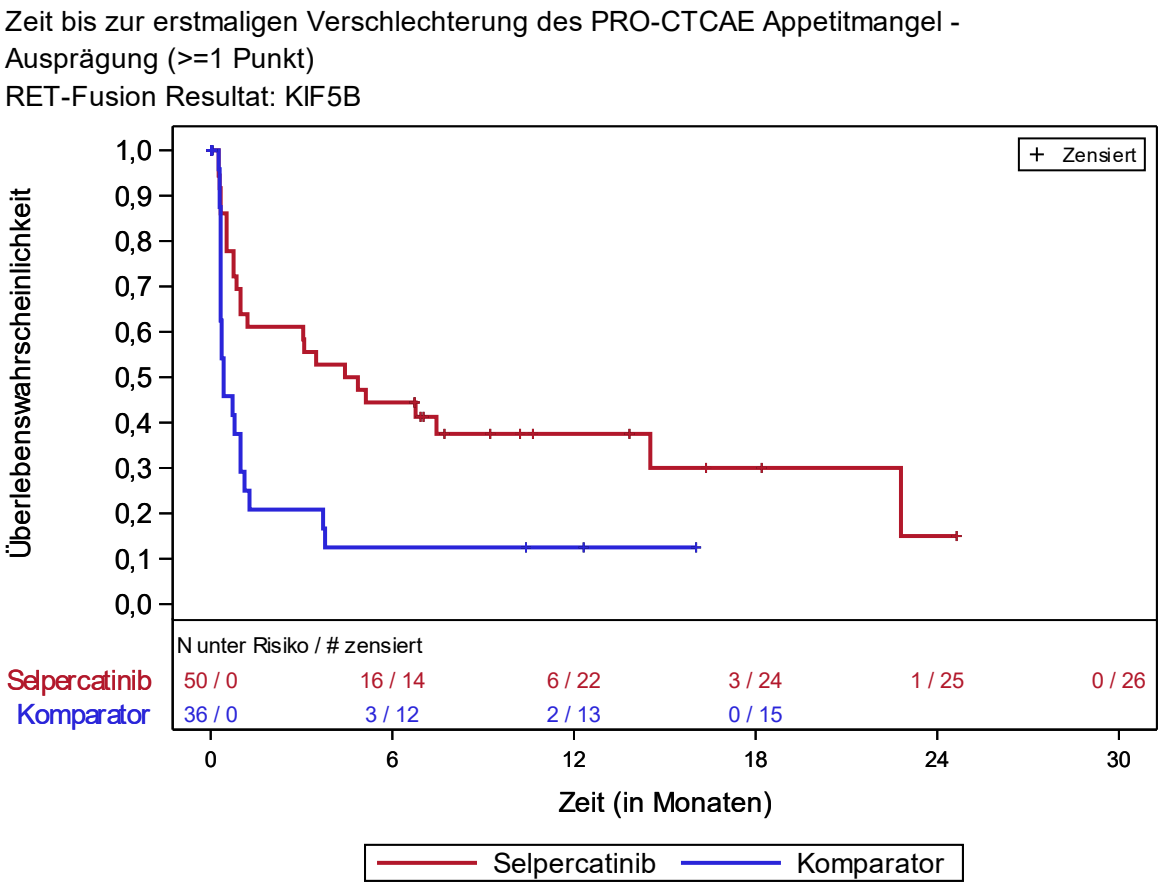


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	4 (44,4)	5 (55,6)	11,4 [0,76; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,003
Komparator	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0,3 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deas_sub_retfusg1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Appetitmangel - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: KIF5B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	24 (48,0)	26 (52,0)	4,6 [0,99; 14,52]	0,41 [0,22; 0,75]	0,003
Komparator	36	21 (58,3)	15 (41,7)	0,4 [0,33; 0,99]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01deas_sub_retfusg2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

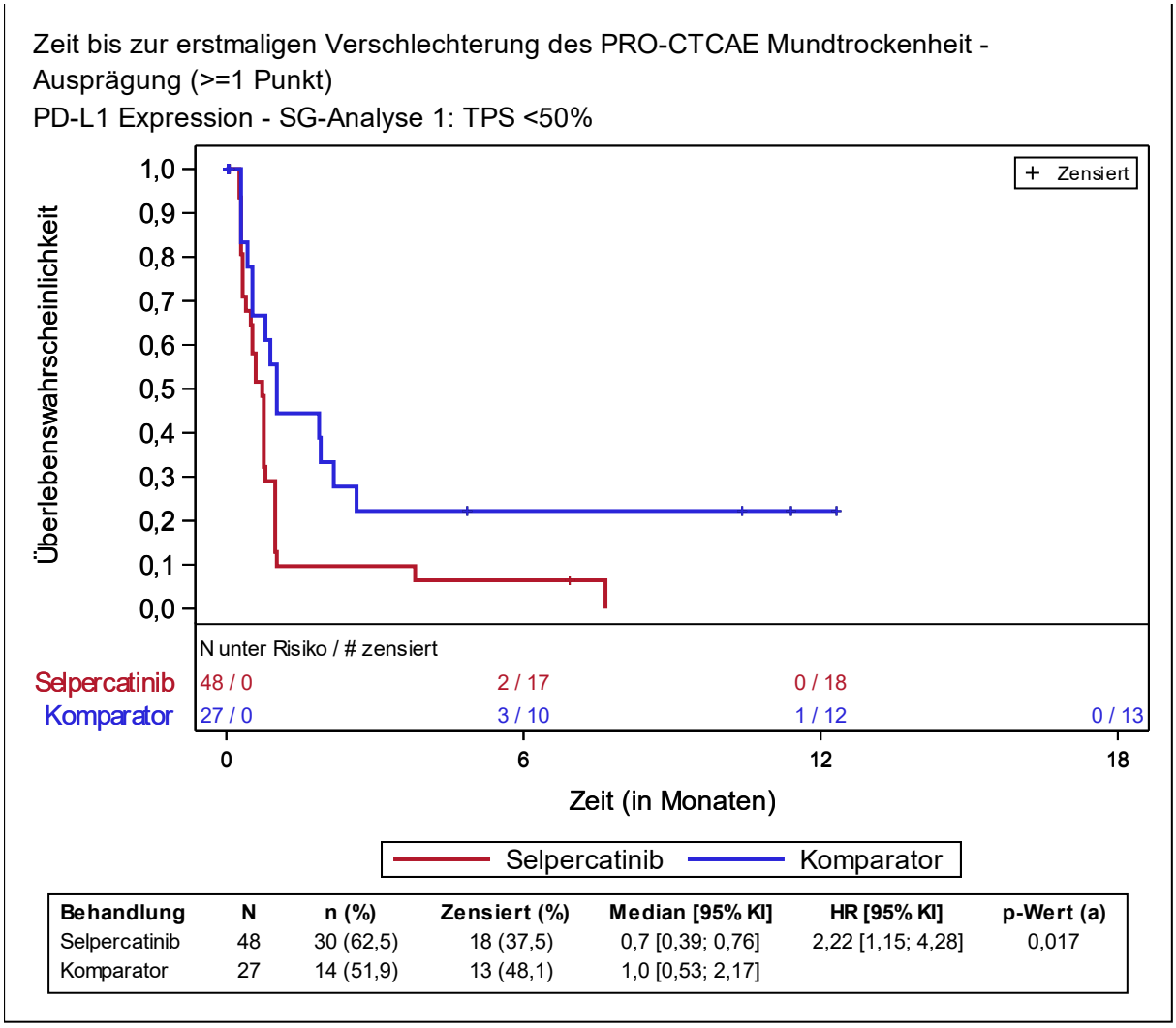
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,008)					
TPS <50%	30/48 (62,5)	0,7 [0,39; 0,76]	14/27 (51,9)	1,0 [0,53; 2,17]	2,22 [1,15; 4,28] 0,017
TPS ≥50%	11/19 (57,9)	0,8 [0,33; NE]	6/13 (46,2)	0,3 [0,26; 0,36]	0,41 [0,14; 1,17] 0,108
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)					
TPS <50%	30/48 (62,5)	0,7 [0,39; 0,76]	14/27 (51,9)	1,0 [0,53; 2,17]	2,22 [1,15; 4,28] 0,017
TPS ≥50%	11/19 (57,9)	0,8 [0,33; NE]	6/13 (46,2)	0,3 [0,26; 0,36]	0,41 [0,14; 1,17] 0,108
Unbekannt	29/48 (60,4)	0,4 [0,30; 0,53]	20/33 (60,6)	1,5 [0,33; 6,67]	1,75 [0,97; 3,15] 0,062

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01drms_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

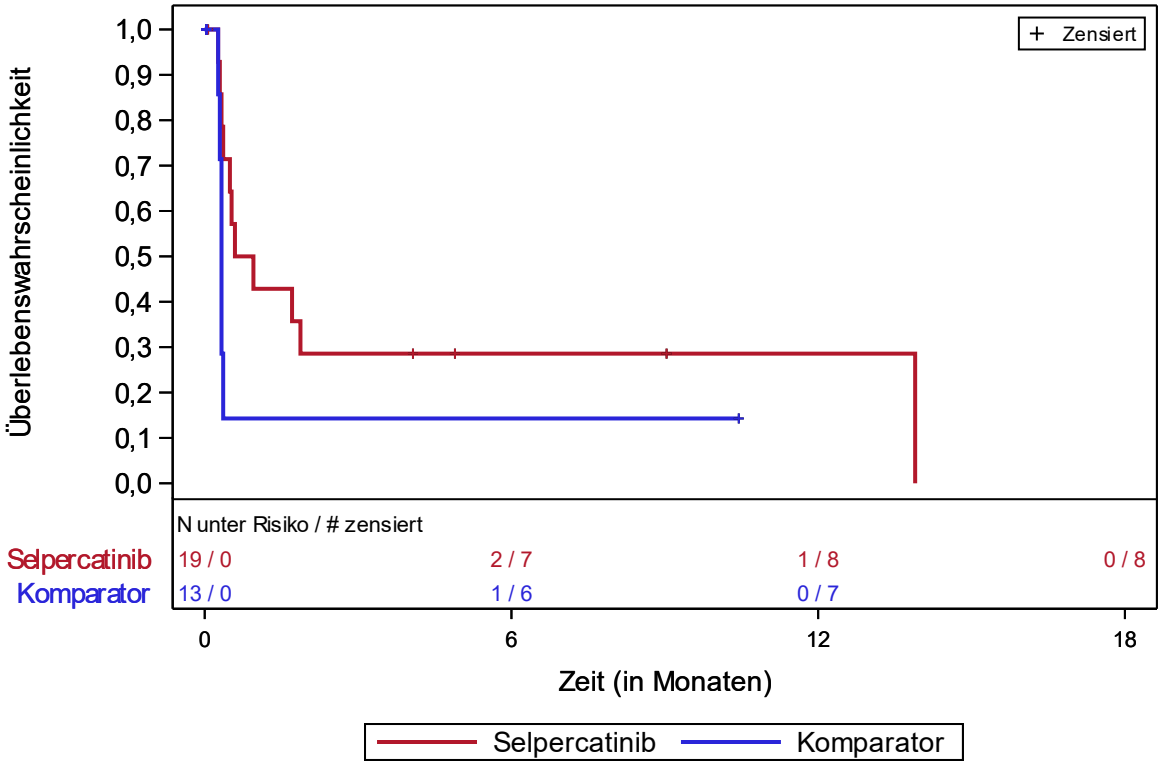


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	30 (62,5)	18 (37,5)	0,7 [0,39; 0,76]	2,22 [1,15; 4,28]	0,017
Komparator	27	14 (51,9)	13 (48,1)	1,0 [0,53; 2,17]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01drms_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

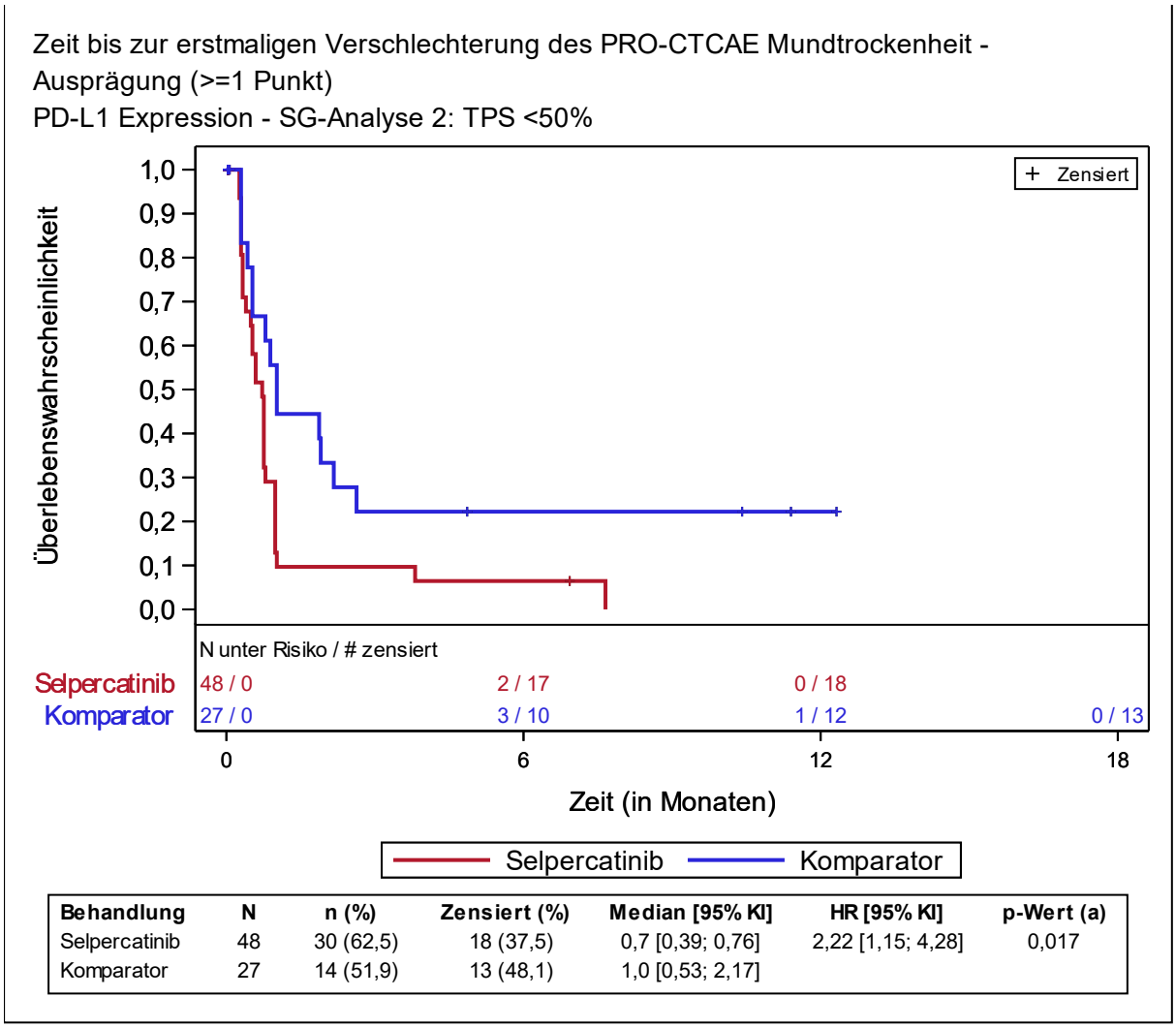


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	11 (57,9)	8 (42,1)	0,8 [0,33; NE]	0,41 [0,14; 1,17]	0,108
Komparator	13	6 (46,2)	7 (53,8)	0,3 [0,26; 0,36]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01drms_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

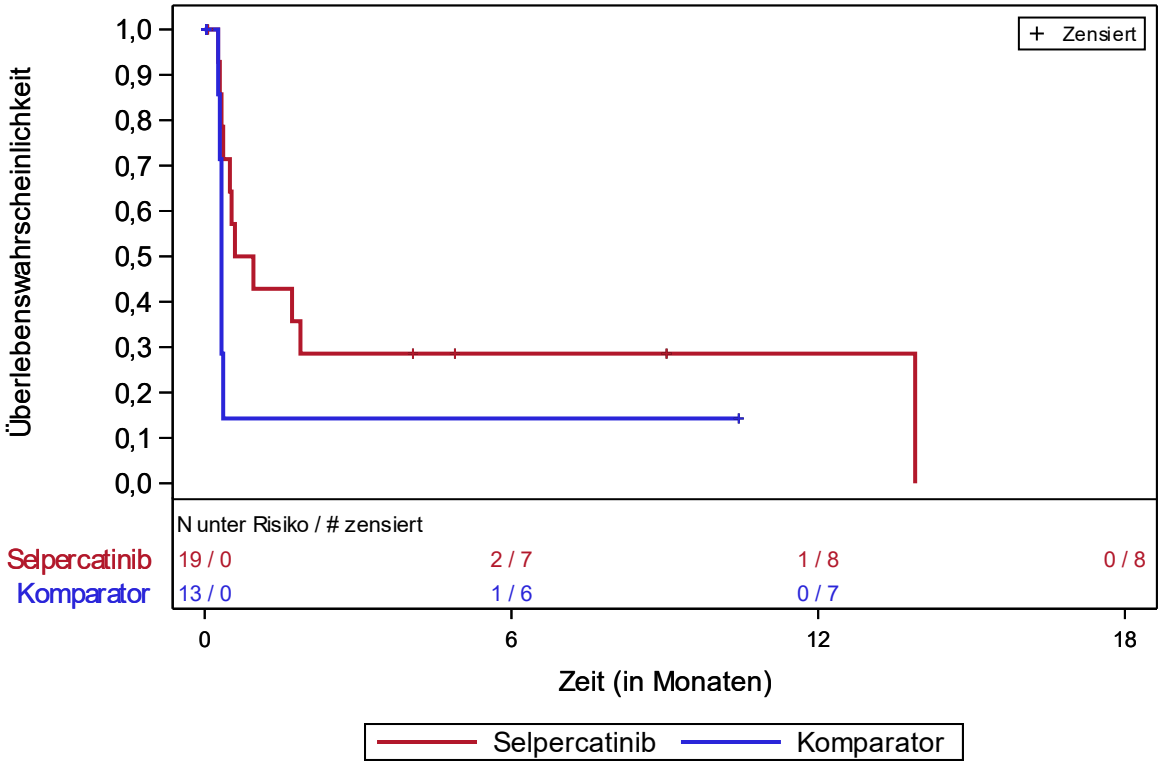


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	30 (62,5)	18 (37,5)	0,7 [0,39; 0,76]	2,22 [1,15; 4,28]	0,017
Komparator	27	14 (51,9)	13 (48,1)	1,0 [0,53; 2,17]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01drms_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

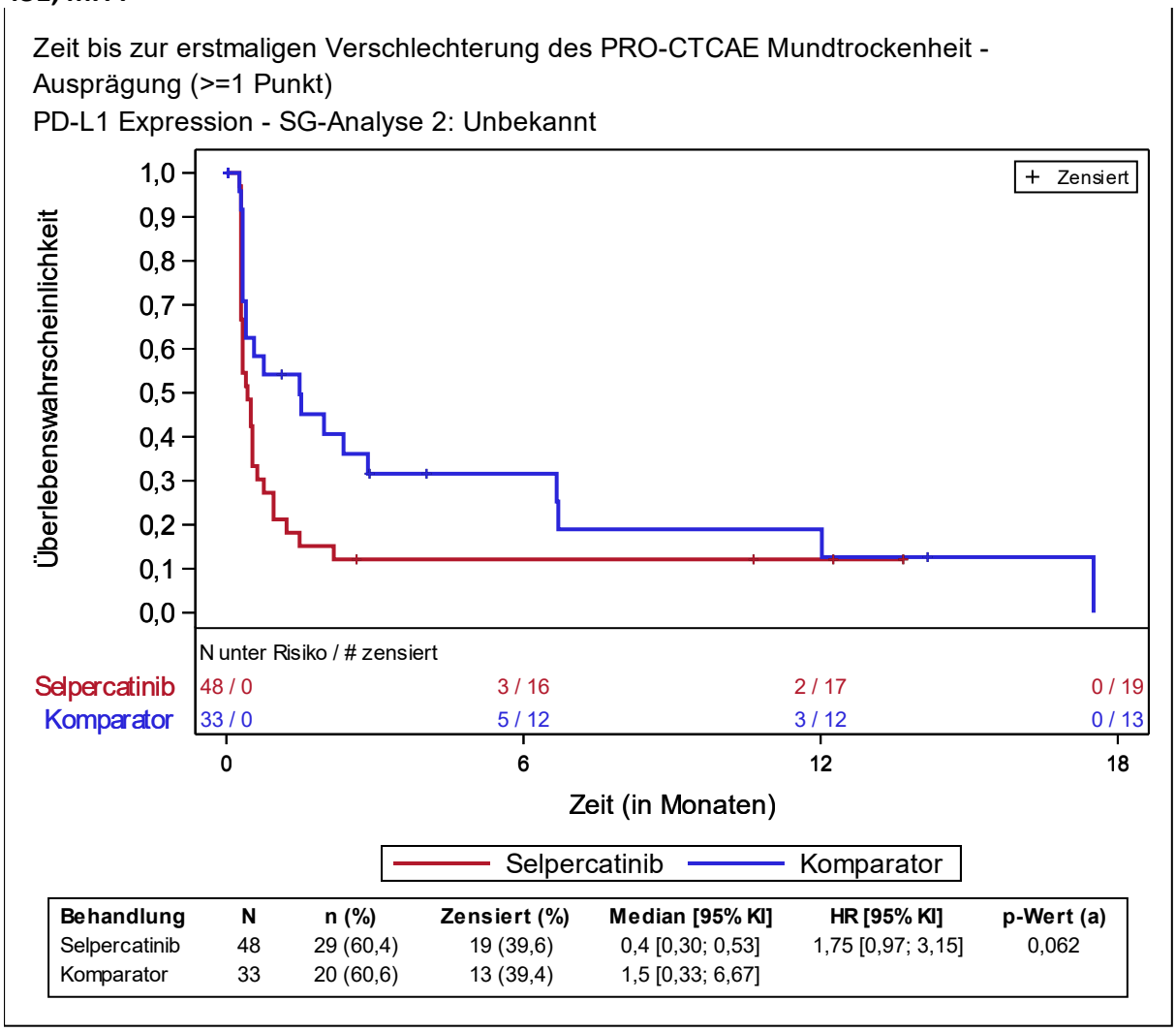


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	11 (57,9)	8 (42,1)	0,8 [0,33; NE]	0,41 [0,14; 1,17]	0,108
Komparator	13	6 (46,2)	7 (53,8)	0,3 [0,26; 0,36]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01drms_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Mundtrockenheit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	29 (60,4)	19 (39,6)	0,4 [0,30; 0,53]	1,75 [0,97; 3,15]	0,062
Komparator	33	20 (60,6)	13 (39,4)	1,5 [0,33; 6,67]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01drms_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

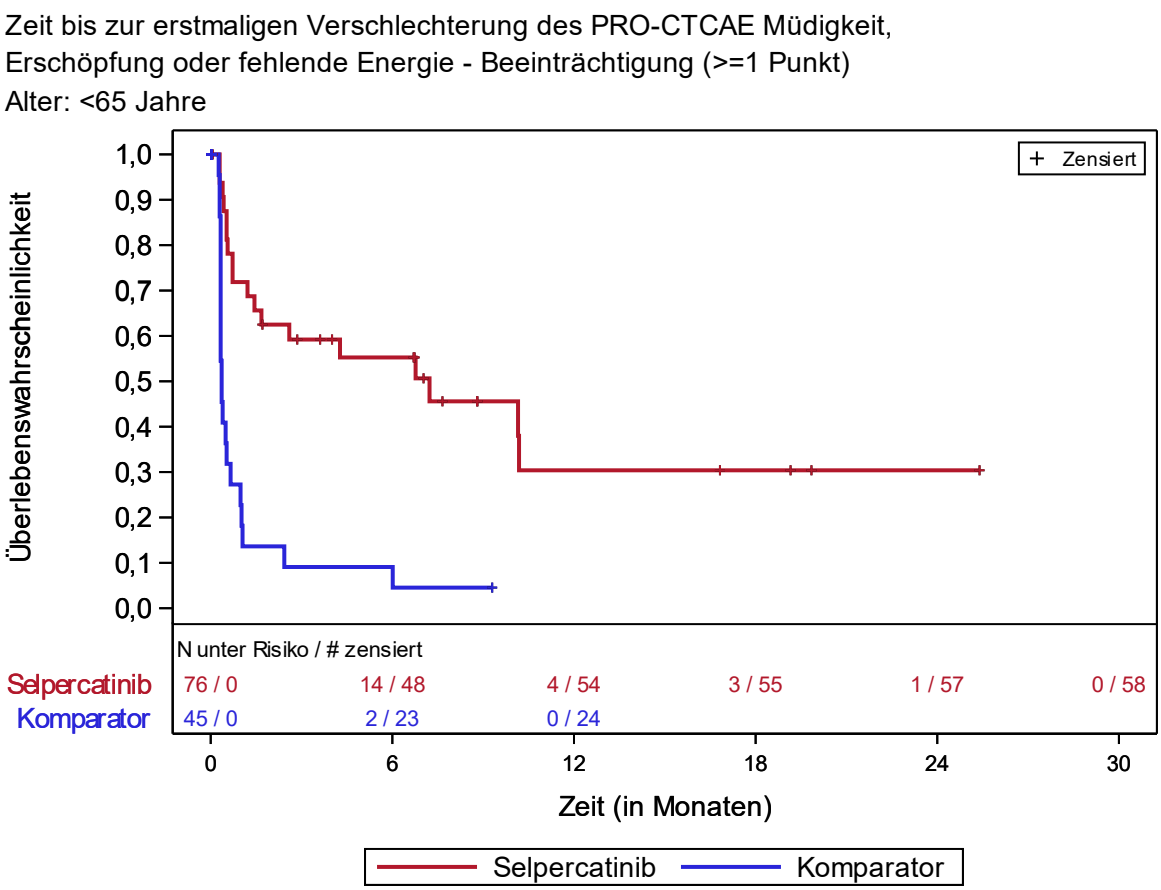
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,005)					
<65 Jahre	18/76 (23,7)	7,2 [1,22; NE]	21/45 (46,7)	0,4 [0,33; 0,66]	0,22 [0,11; 0,43] <0,001
≥65 Jahre	9/39 (23,1)	0,8 [0,30; 8,54]	5/28 (17,9)	1,9 [0,30; NE]	1,40 [0,47; 4,18] 0,574
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,009)					
TPS <50%	7/48 (14,6)	4,3 [0,56; NE]	8/27 (29,6)	0,4 [0,30; 0,99]	0,42 [0,15; 1,19] 0,092
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	6,8 [0,53; NE]	5/13 (38,5)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Unbekannt	15/48 (31,3)	2,1 [0,53; 10,18]	13/33 (39,4)	0,9 [0,36; 2,43]	0,66 [0,31; 1,38] 0,264

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01fati_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

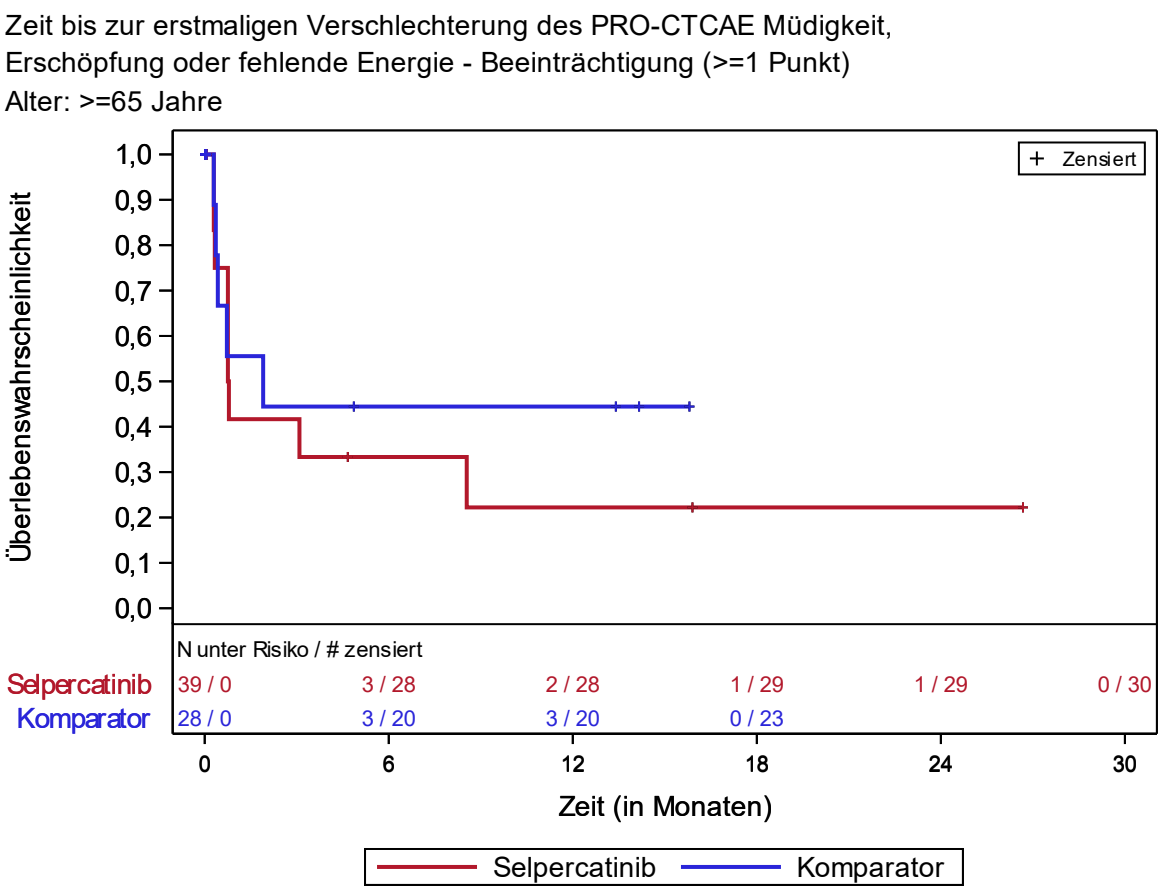


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	18 (23,7)	58 (76,3)	7,2 [1,22; NE]	0,22 [0,11; 0,43]	<0,001
Komparator	45	21 (46,7)	24 (53,3)	0,4 [0,33; 0,66]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fati_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

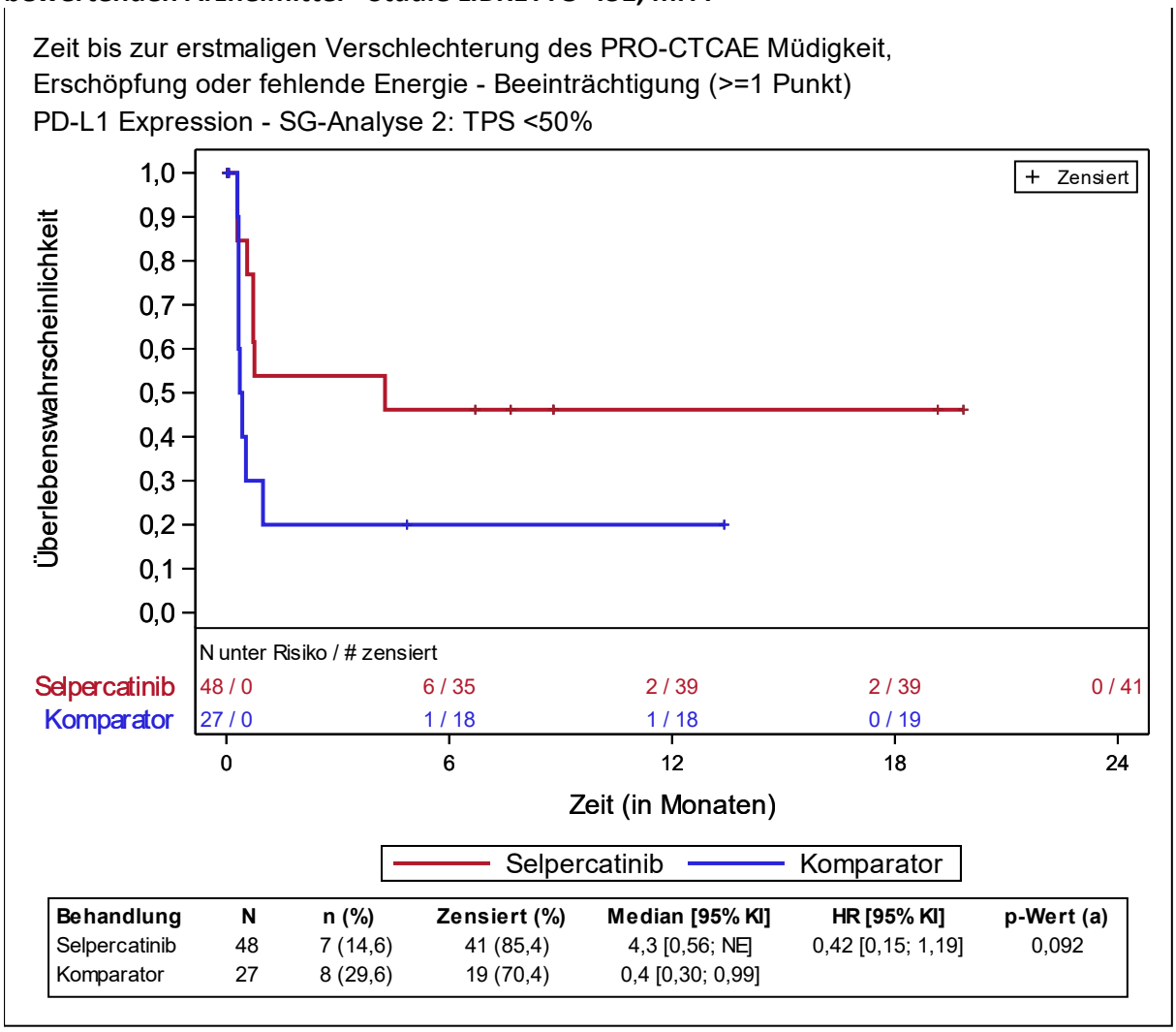


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	9 (23,1)	30 (76,9)	0,8 [0,30; 8,54]	1,40 [0,47; 4,18]	0,574
Komparator	28	5 (17,9)	23 (82,1)	1,9 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fati_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

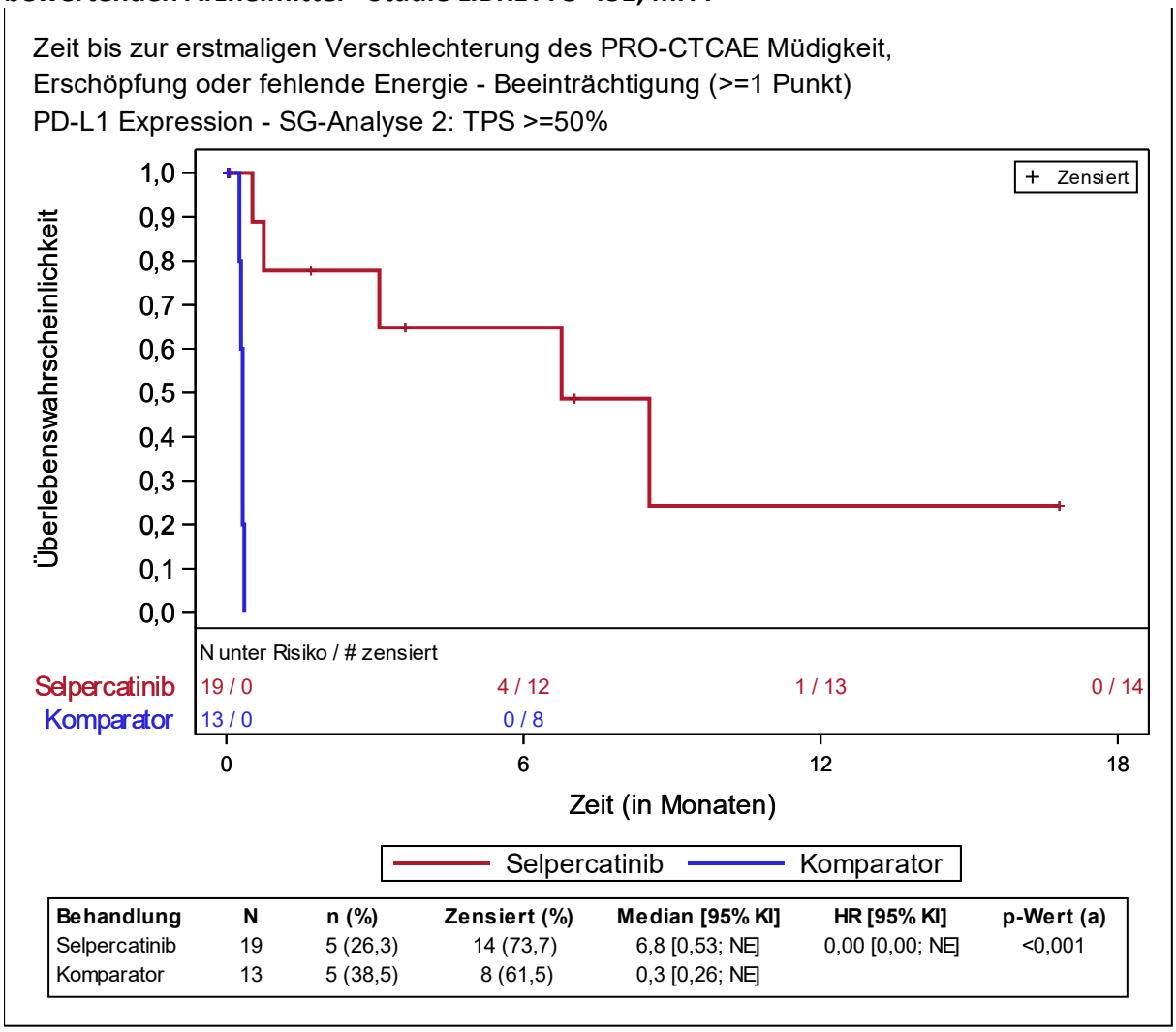


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	7 (14,6)	41 (85,4)	4,3 [0,56; NE]	0,42 [0,15; 1,19]	0,092
Komparator	27	8 (29,6)	19 (70,4)	0,4 [0,30; 0,99]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fati_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

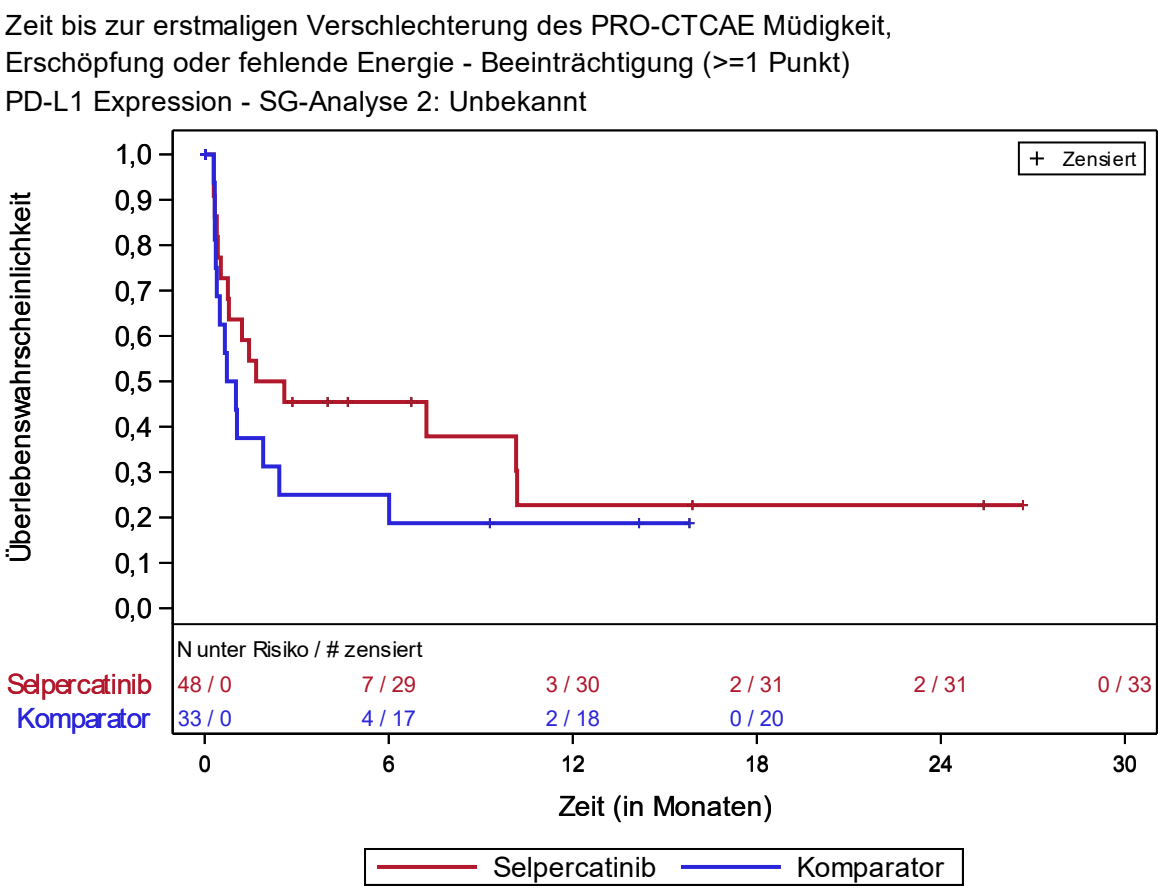


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	5 (26,3)	14 (73,7)	6,8 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE]	<0,001
Komparator	13	5 (38,5)	8 (61,5)	0,3 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fati_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Beeinträchtigung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	15 (31,3)	33 (68,8)	2,1 [0,53; 10,18]	0,66 [0,31; 1,38]	0,264
Komparator	33	13 (39,4)	20 (60,6)	0,9 [0,36; 2,43]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fati_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

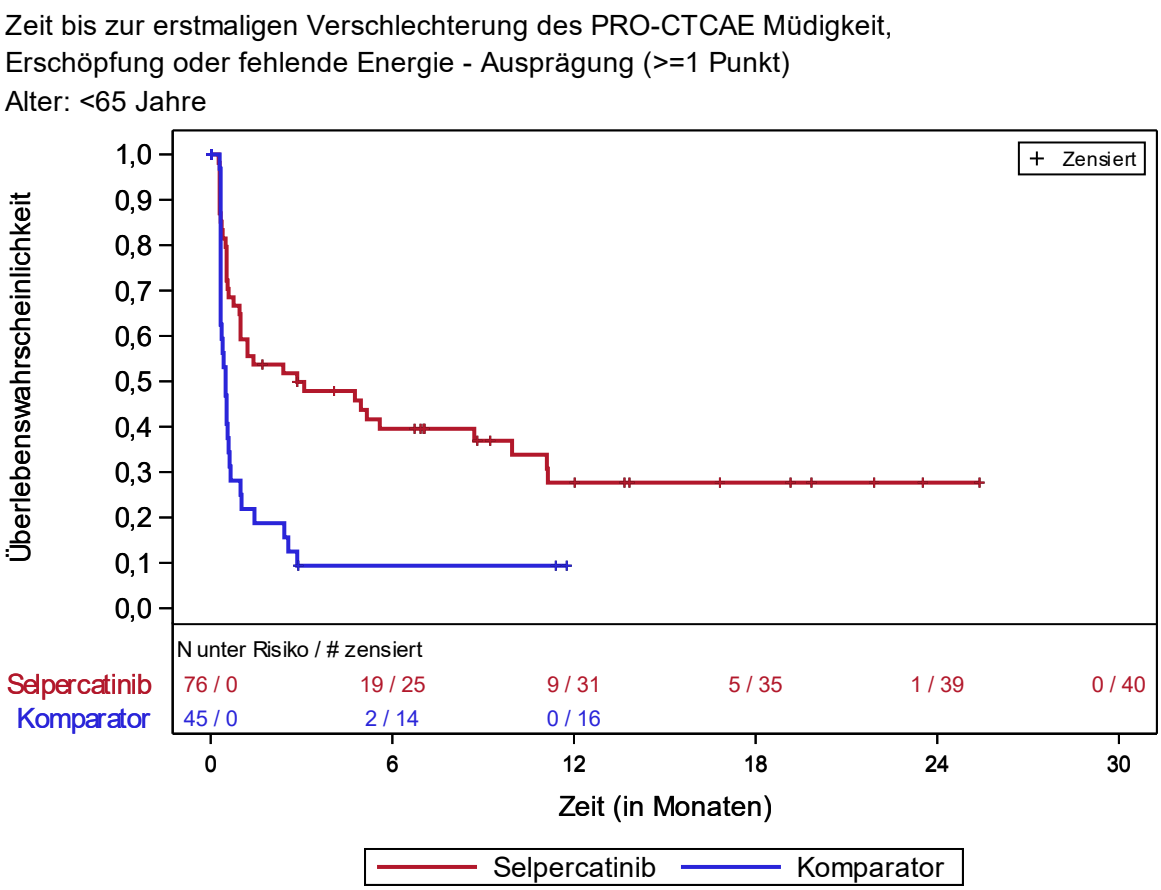
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: <0,001)					
<65 Jahre	36/76 (47,4)	2,9 [0,99; 9,95]	29/45 (64,4)	0,5 [0,33; 0,62]	0,40 [0,24; 0,67] <0,001
≥65 Jahre	22/39 (56,4)	0,8 [0,53; 0,79]	10/28 (35,7)	0,8 [0,30; NE]	1,85 [0,87; 3,95] 0,103
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,007)					
TPS <50%	25/48 (52,1)	0,8 [0,56; 1,45]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 2,56]	0,92 [0,47; 1,81] 0,848
TPS ≥50%	9/19 (47,4)	2,9 [0,49; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,30; 0,49]	0,13 [0,04; 0,50] 0,002
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,024)					
TPS <50%	25/48 (52,1)	0,8 [0,56; 1,45]	13/27 (48,1)	0,5 [0,33; 2,56]	0,92 [0,47; 1,81] 0,848
TPS ≥50%	9/19 (47,4)	2,9 [0,49; NE]	7/13 (53,8)	0,3 [0,30; 0,49]	0,13 [0,04; 0,50] 0,002
Unbekannt	24/48 (50,0)	1,4 [0,72; 5,59]	19/33 (57,6)	0,6 [0,33; 1,91]	0,72 [0,39; 1,32] 0,277

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01fats_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

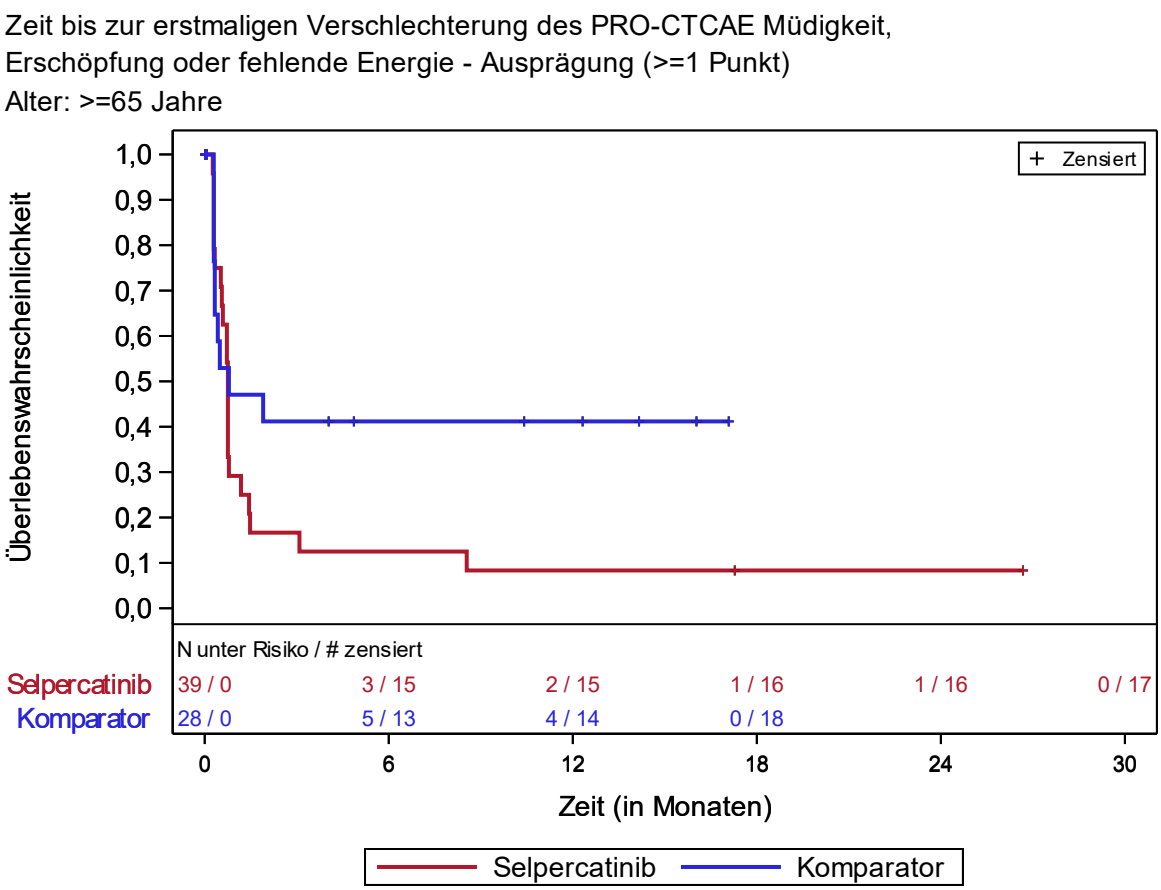


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	36 (47,4)	40 (52,6)	2,9 [0,99; 9,95]	0,40 [0,24; 0,67]	<0,001
Komparator	45	29 (64,4)	16 (35,6)	0,5 [0,33; 0,62]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

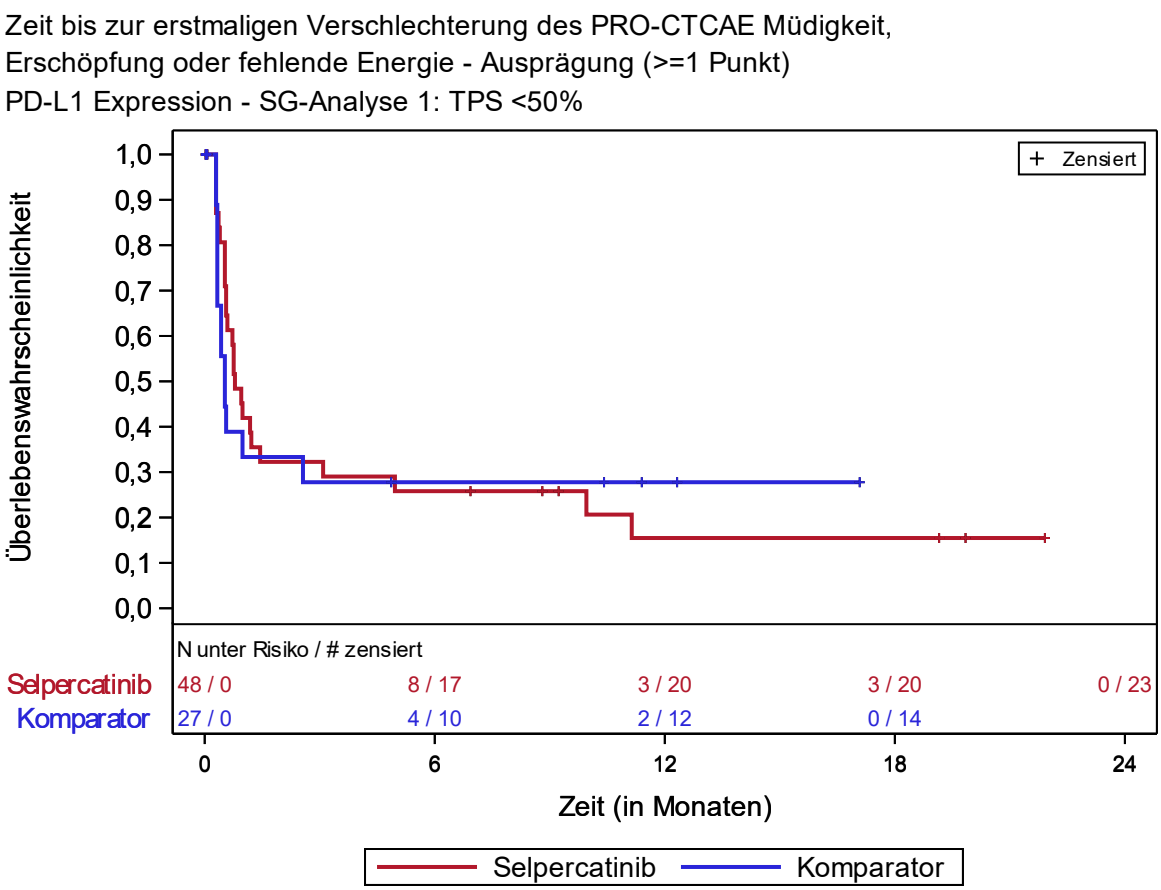


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	22 (56,4)	17 (43,6)	0,8 [0,53; 0,79]	1,85 [0,87; 3,95]	0,103
Komparator	28	10 (35,7)	18 (64,3)	0,8 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

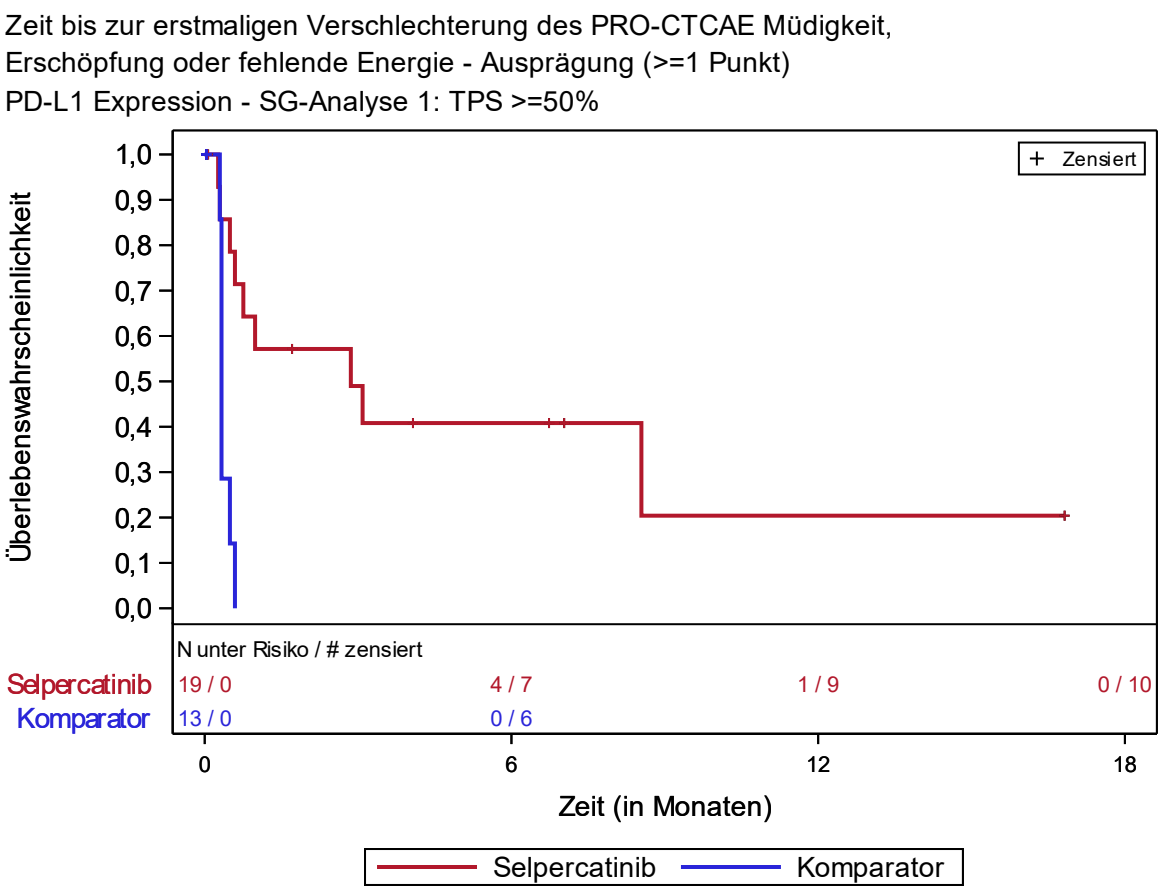


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	25 (52,1)	23 (47,9)	0,8 [0,56; 1,45]	0,92 [0,47; 1,81]	0,848
Komparator	27	13 (48,1)	14 (51,9)	0,5 [0,33; 2,56]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_pdl1sg11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 1: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

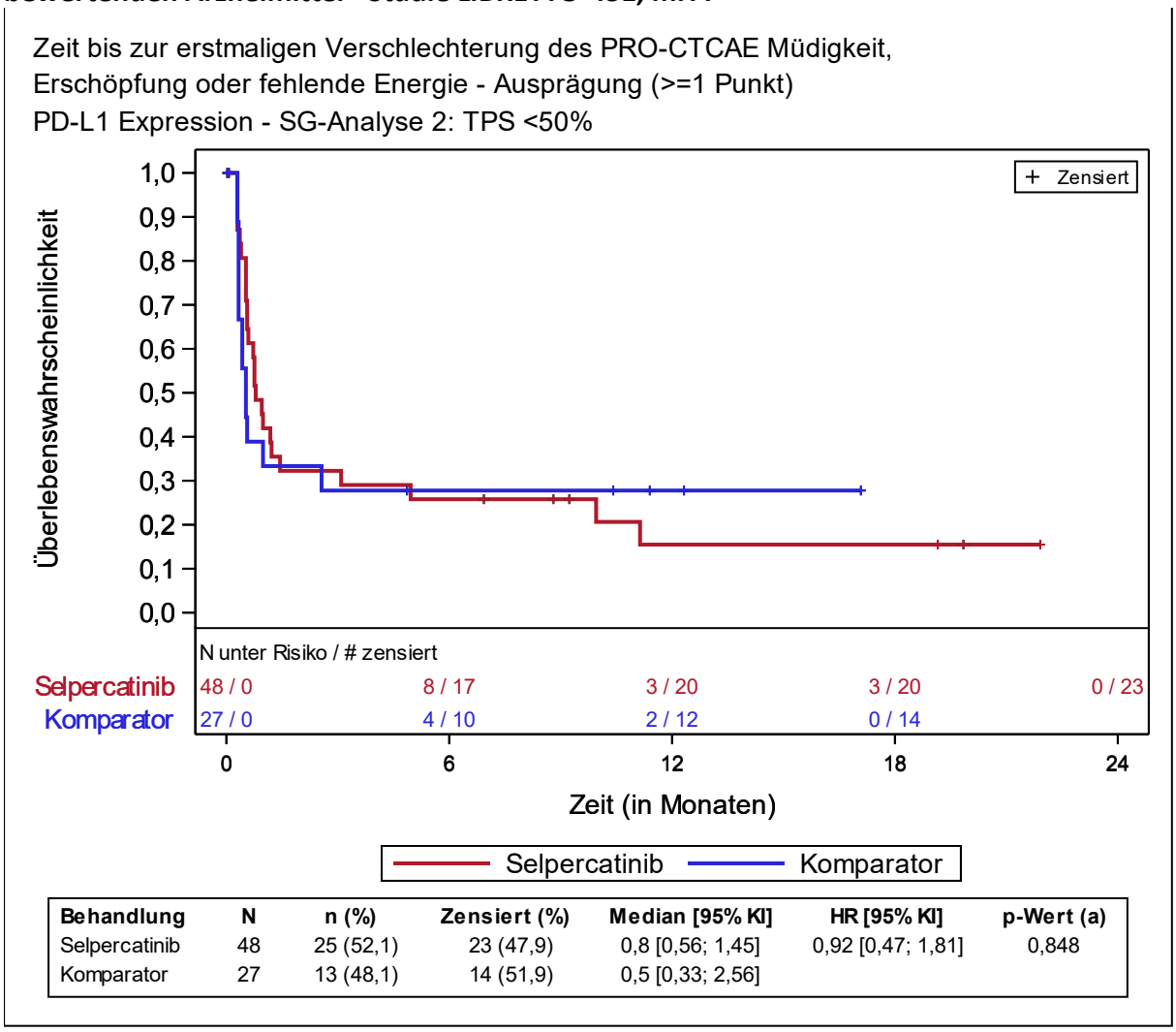


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	9 (47,4)	10 (52,6)	2,9 [0,49; NE]	0,13 [0,04; 0,50]	0,002
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	0,3 [0,30; 0,49]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_pdl1sg12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS <50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

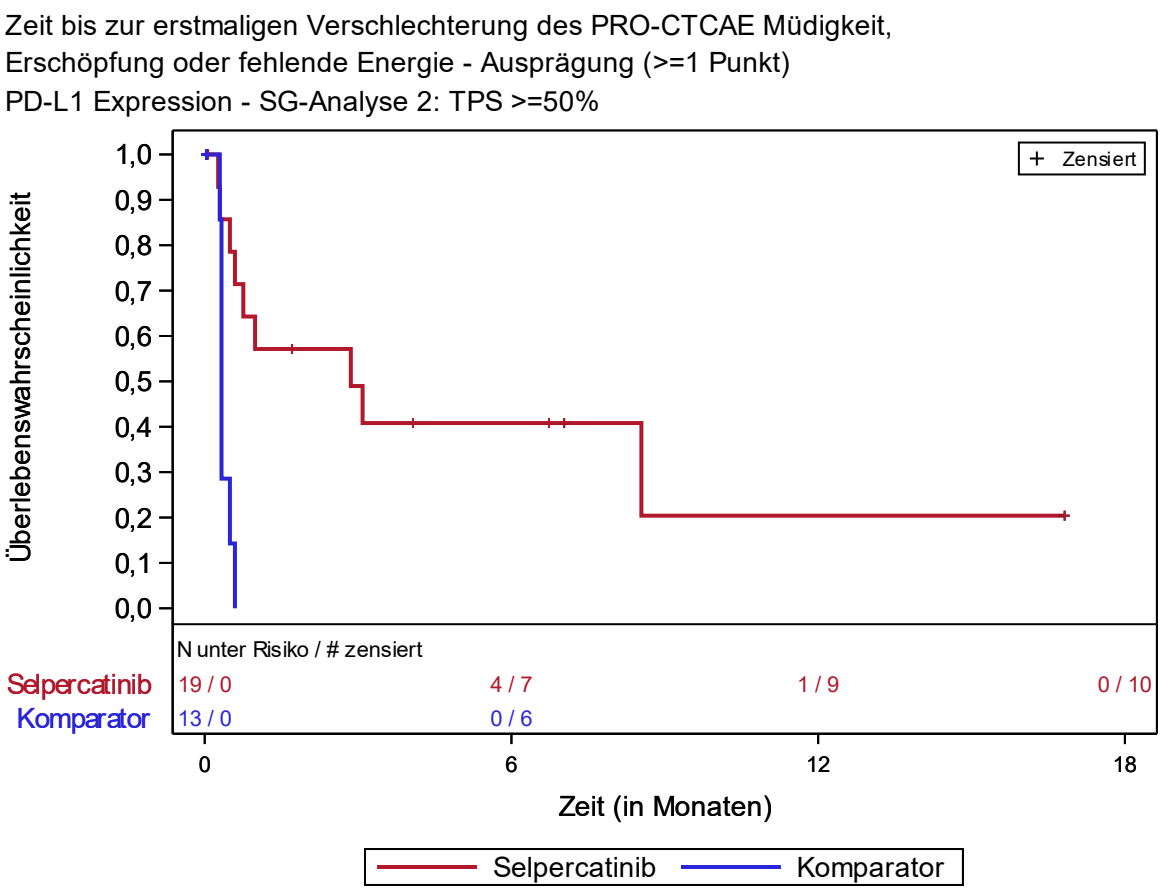


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	25 (52,1)	23 (47,9)	0,8 [0,56; 1,45]	0,92 [0,47; 1,81]	0,848
Komparator	27	13 (48,1)	14 (51,9)	0,5 [0,33; 2,56]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_pdl1sg21_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: TPS ≥50% aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	19	9 (47,4)	10 (52,6)	2,9 [0,49; NE]	0,13 [0,04; 0,50]	0,002
Komparator	13	7 (53,8)	6 (46,2)	0,3 [0,30; 0,49]		

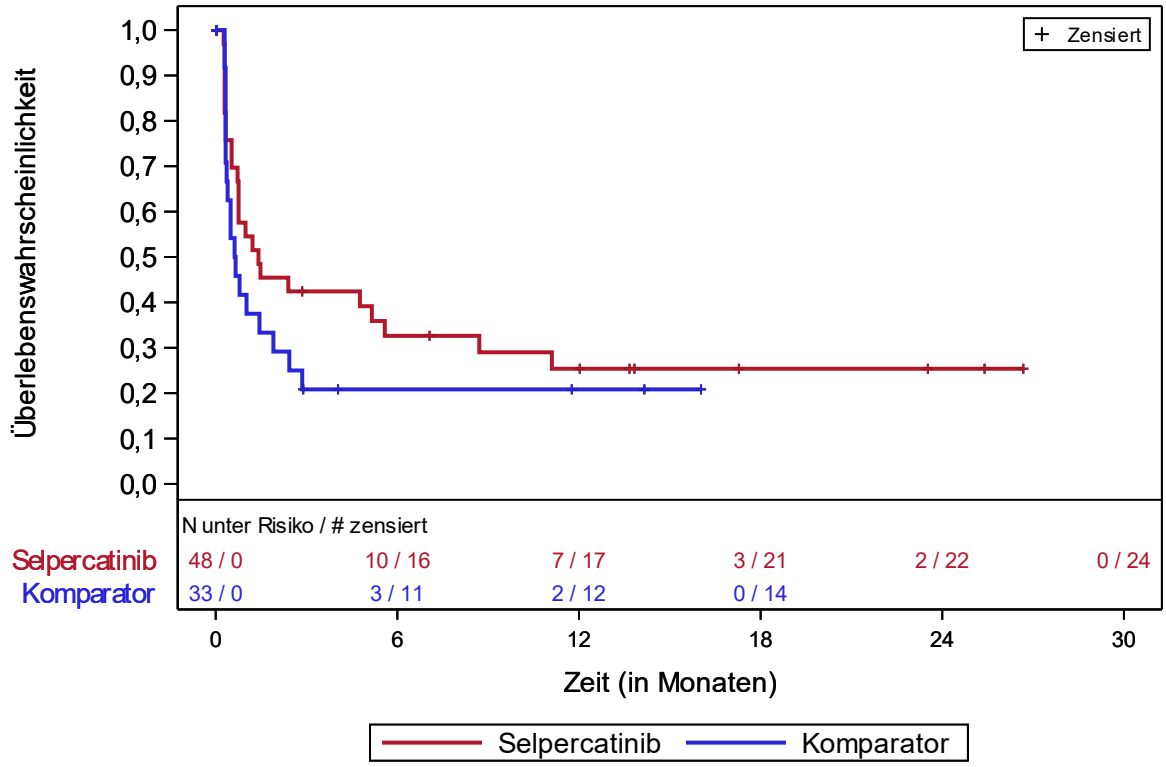
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_pdl1sg22_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (≥1 Punkt),

Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Müdigkeit, Erschöpfung oder fehlende Energie - Ausprägung (>=1 Punkt)
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2: Unbekannt



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	48	24 (50,0)	24 (50,0)	1,4 [0,72; 5,59]	0,72 [0,39; 1,32]	0,277
Komparator	33	19 (57,6)	14 (42,4)	0,6 [0,33; 1,91]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01fats_sub_pdl1sg23_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

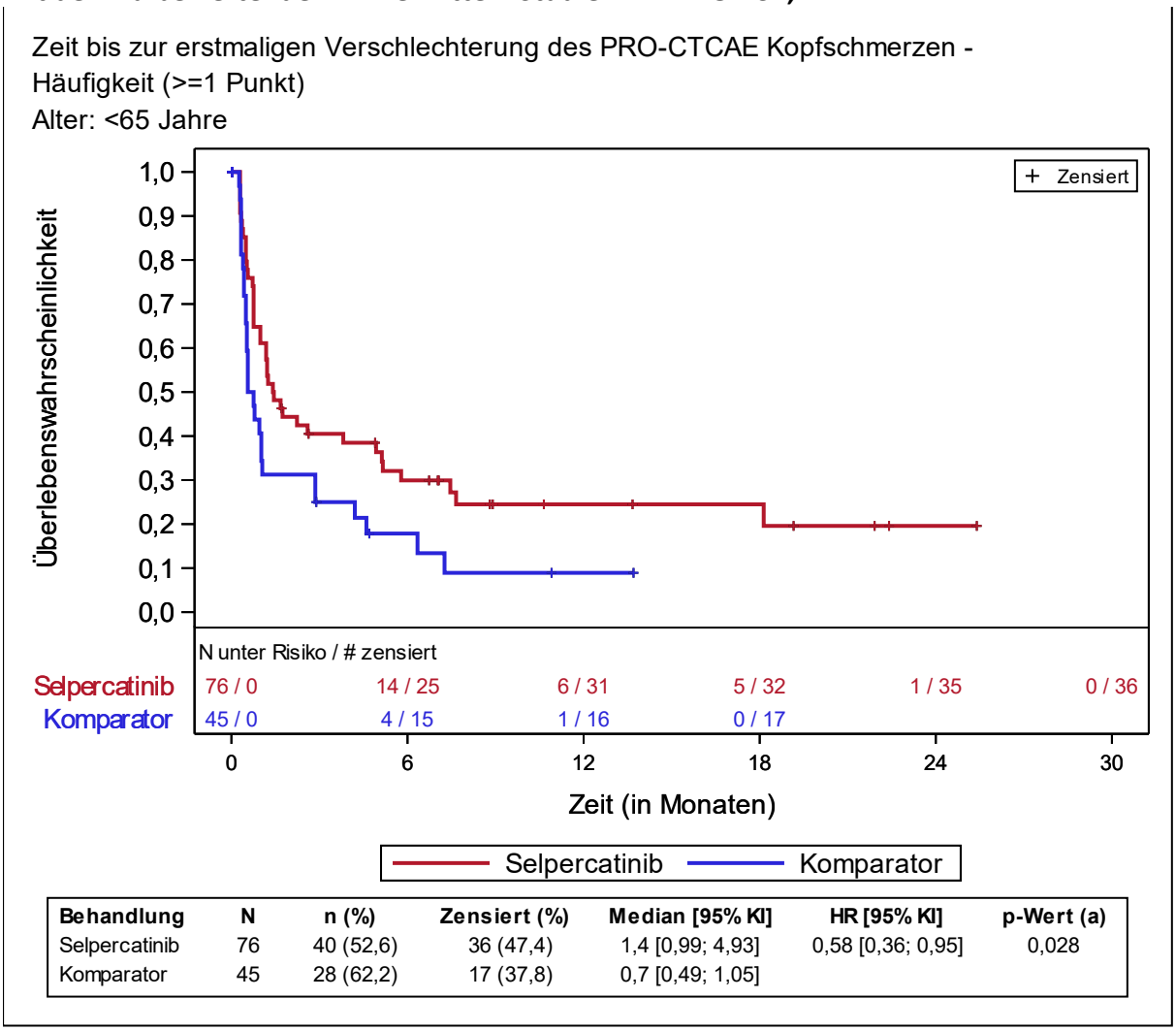
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Häufigkeit (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)					
<65 Jahre	40/76 (52,6)	1,4 [0,99; 4,93]	28/45 (62,2)	0,7 [0,49; 1,05]	0,58 [0,36; 0,95] 0,028
≥65 Jahre	21/39 (53,8)	0,7 [0,30; 1,64]	12/28 (42,9)	1,5 [0,36; 4,80]	1,50 [0,74; 3,06] 0,280

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01heaf_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: <65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

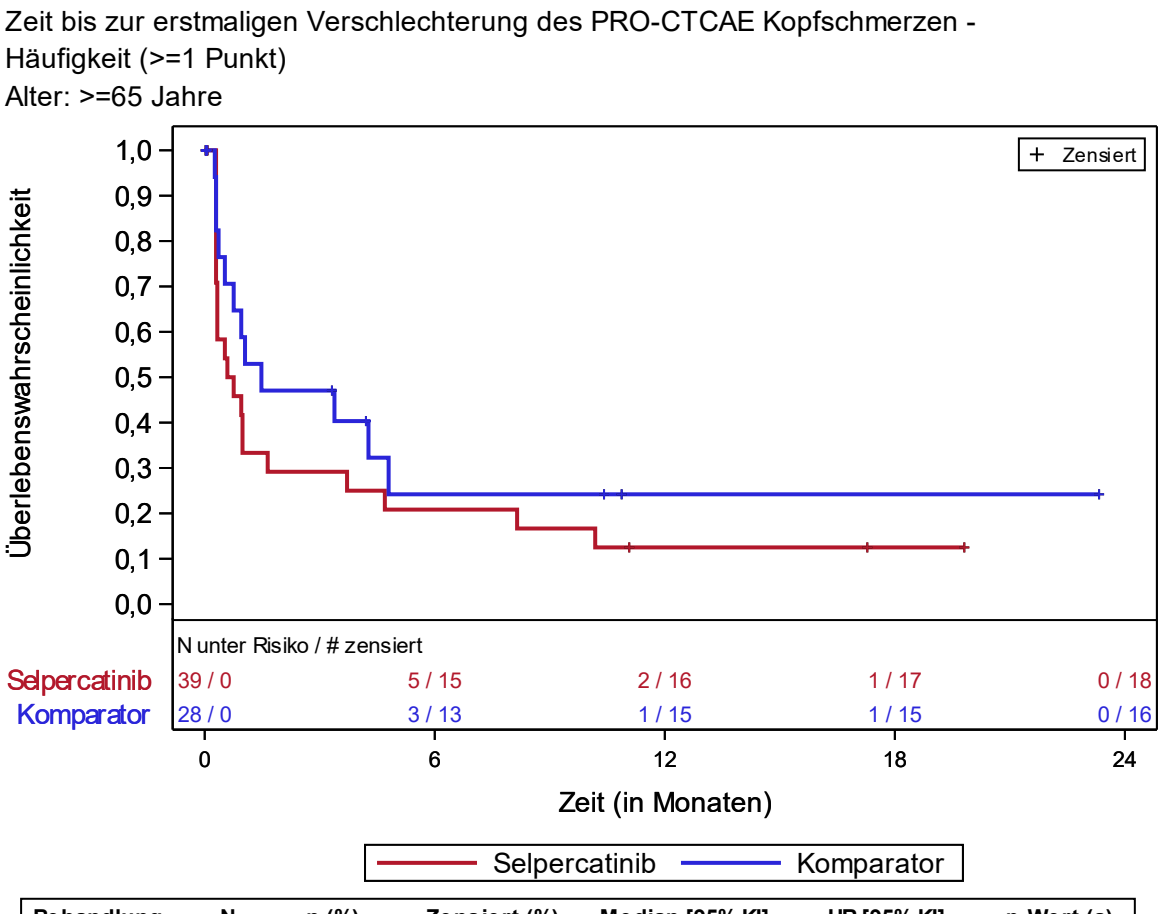


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	76	40 (52,6)	36 (47,4)	1,4 [0,99; 4,93]	0,58 [0,36; 0,95]	0,028
Komparator	45	28 (62,2)	17 (37,8)	0,7 [0,49; 1,05]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01heaf_sub_agegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Alter: ≥65 Jahre aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	39	21 (53,8)	18 (46,2)	0,7 [0,30; 1,64]	1,50 [0,74; 3,06]	0,280
Komparator	28	12 (42,9)	16 (57,1)	1,5 [0,36; 4,80]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01heaf_sub_agegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
PD-L1 Expression - SG-Analyse 3 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,040)**					
Negativ	2/26 (7,7)	0,3 [0,26; NE]	1/12 (8,3)	NE [0,53; NE]	>100 [0,00; NE] 0,199
Positiv	7/49 (14,3)	3,0 [0,26; NE]	6/34 (17,6)	0,5 [0,30; 1,02]	0,49 [0,16; 1,50] 0,203
Unbekannt	5/40 (12,5)	14,4 [0,30; NE]	6/27 (22,2)	0,4 [0,26; NE]	0,28 [0,08; 1,04] 0,039

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01heas_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

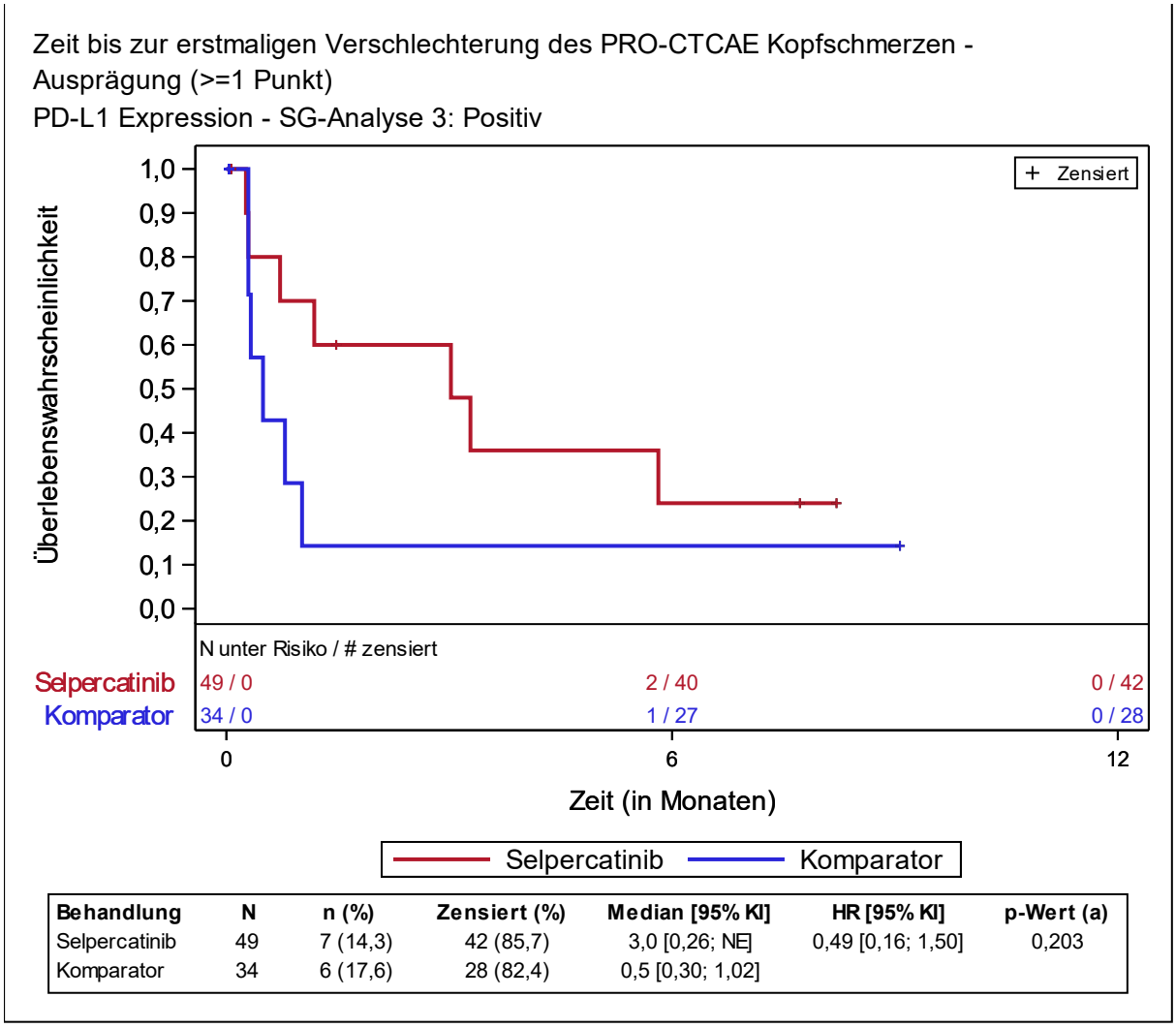
Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 3: Negativ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	26	2 (7,7)	24 (92,3)	0,3 [0,26; NE]	>100 [0,00; NE]	0,199
Komparator	12	1 (8,3)	11 (91,7)	NE [0,53; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01heas_sub_pdl11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 3: Positiv aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

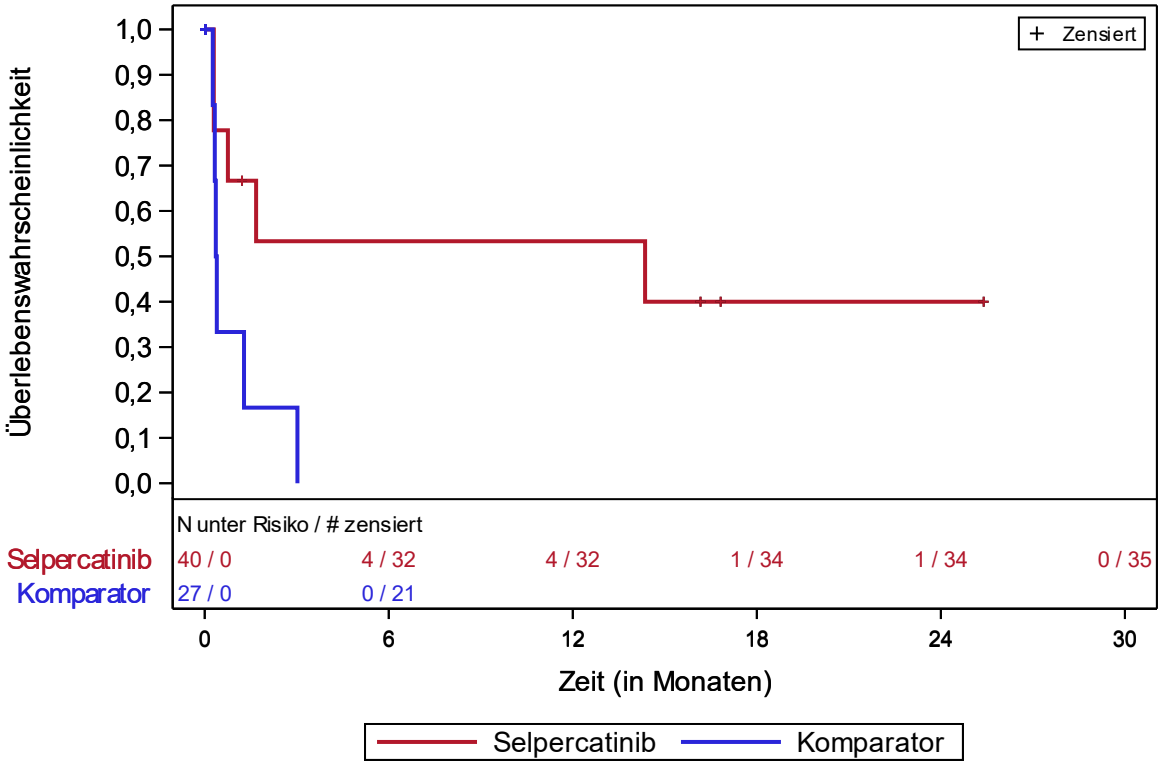


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	49	7 (14,3)	42 (85,7)	3,0 [0,26; NE]	0,49 [0,16; 1,50]	0,203
Komparator	34	6 (17,6)	28 (82,4)	0,5 [0,30; 1,02]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01heas_sub_pdl12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Kopfschmerzen - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für PD-L1 Expression - SG-Analyse 3: Unbekannt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	40	5 (12,5)	35 (87,5)	14,4 [0,30; NE]	0,28 [0,08; 1,04]	0,039
Komparator	27	6 (22,2)	21 (77,8)	0,4 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01heas_sub_pdl13_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

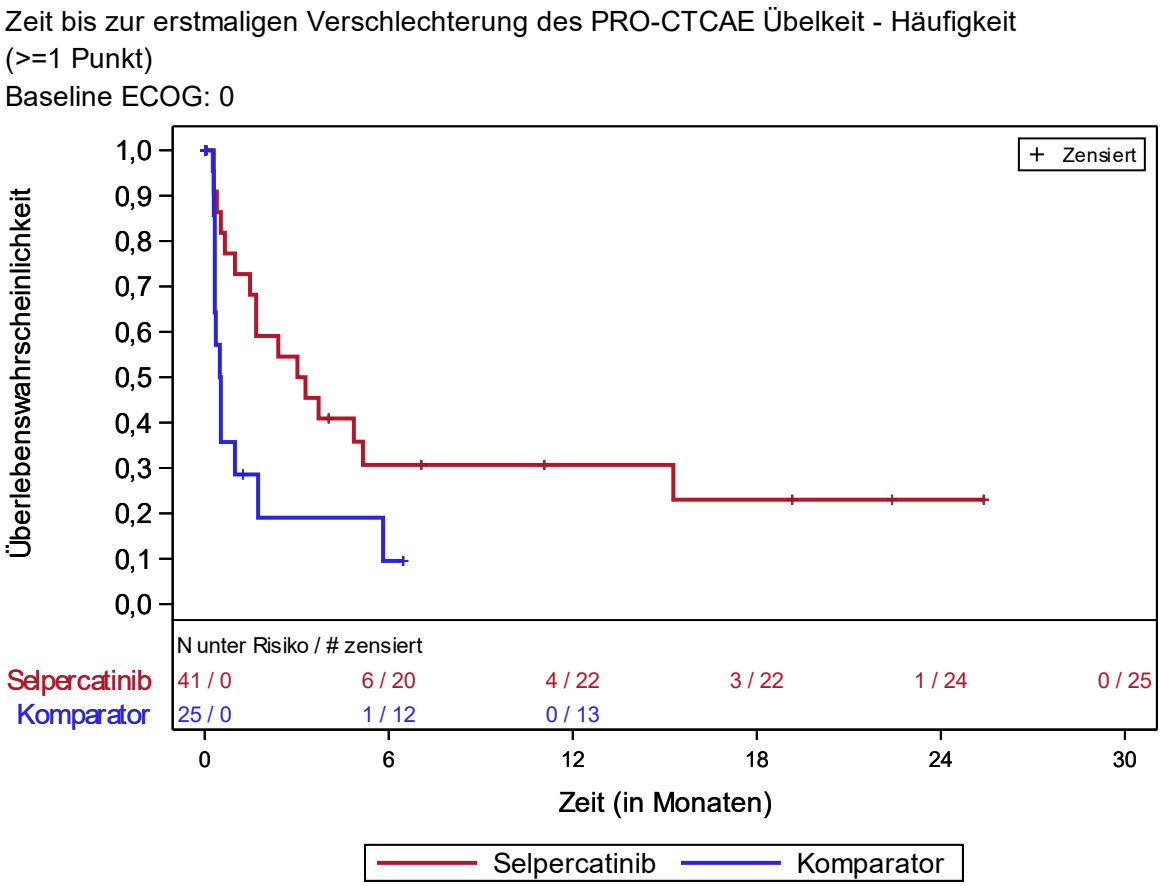
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Baseline ECOG (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
0	16/41 (39,0)	3,2 [0,99; 15,28]	12/25 (48,0)	0,5 [0,33; 1,74]	0,41 [0,19; 0,90] 0,024
1	29/74 (39,2)	12,3 [5,62; NE]	34/48 (70,8)	0,4 [0,33; 0,43]	0,13 [0,07; 0,23] <0,001
RET-Fusion Resultat ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,002)**					
CCDC6	4/9 (44,4)	10,8 [0,53; NE]	3/6 (50,0)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
KIF5B	21/50 (42,0)	5,1 [1,71; NE]	22/36 (61,1)	0,4 [0,33; 0,99]	0,24 [0,13; 0,46] <0,001

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

**** PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01nauf_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Baseline ECOG: 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

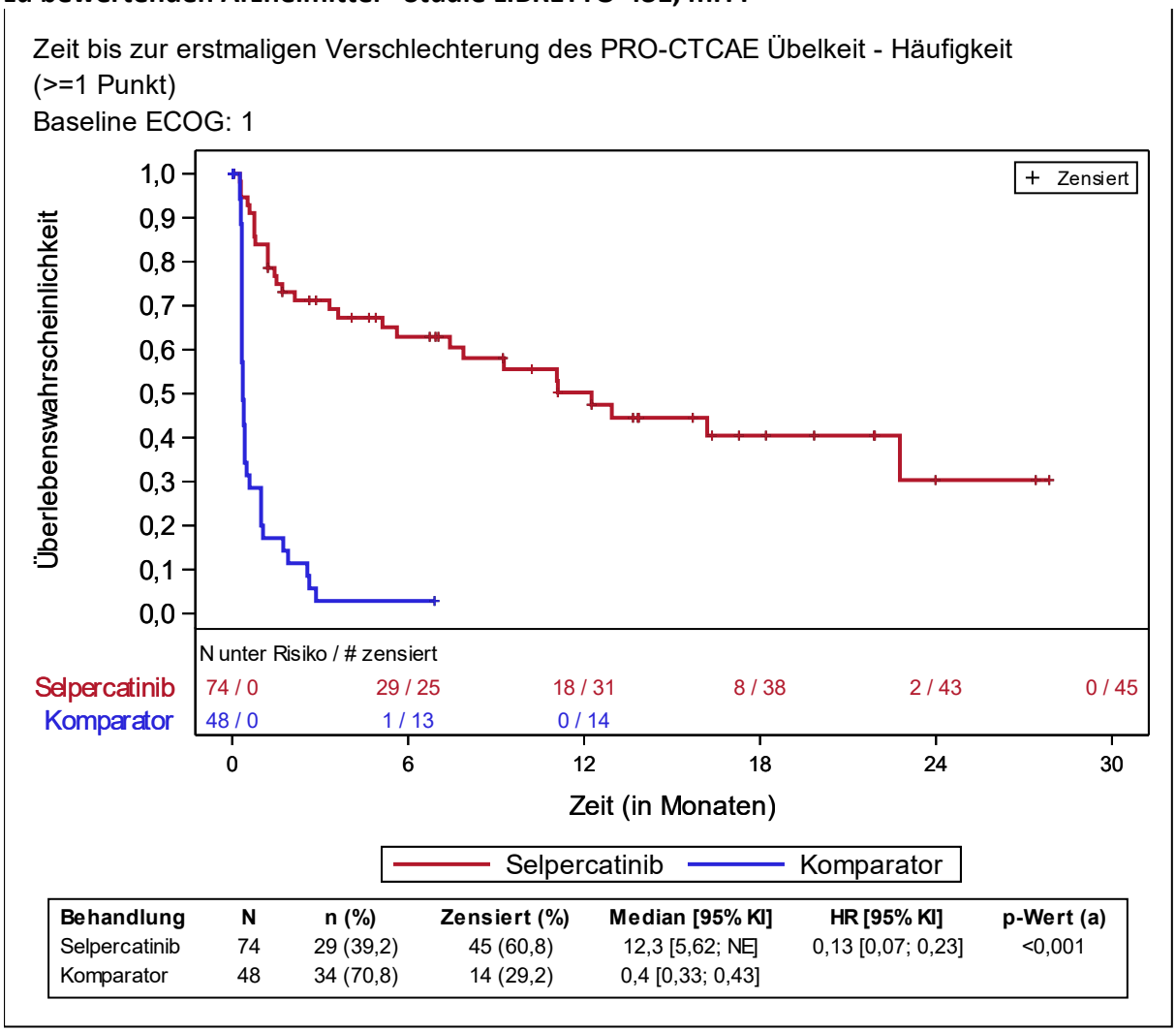


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	41	16 (39,0)	25 (61,0)	3,2 [0,99; 15,28]	0,41 [0,19; 0,90]	0,024
Komparator	25	12 (48,0)	13 (52,0)	0,5 [0,33; 1,74]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01nauf_sub_ecogblc1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Baseline ECOG: 1 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

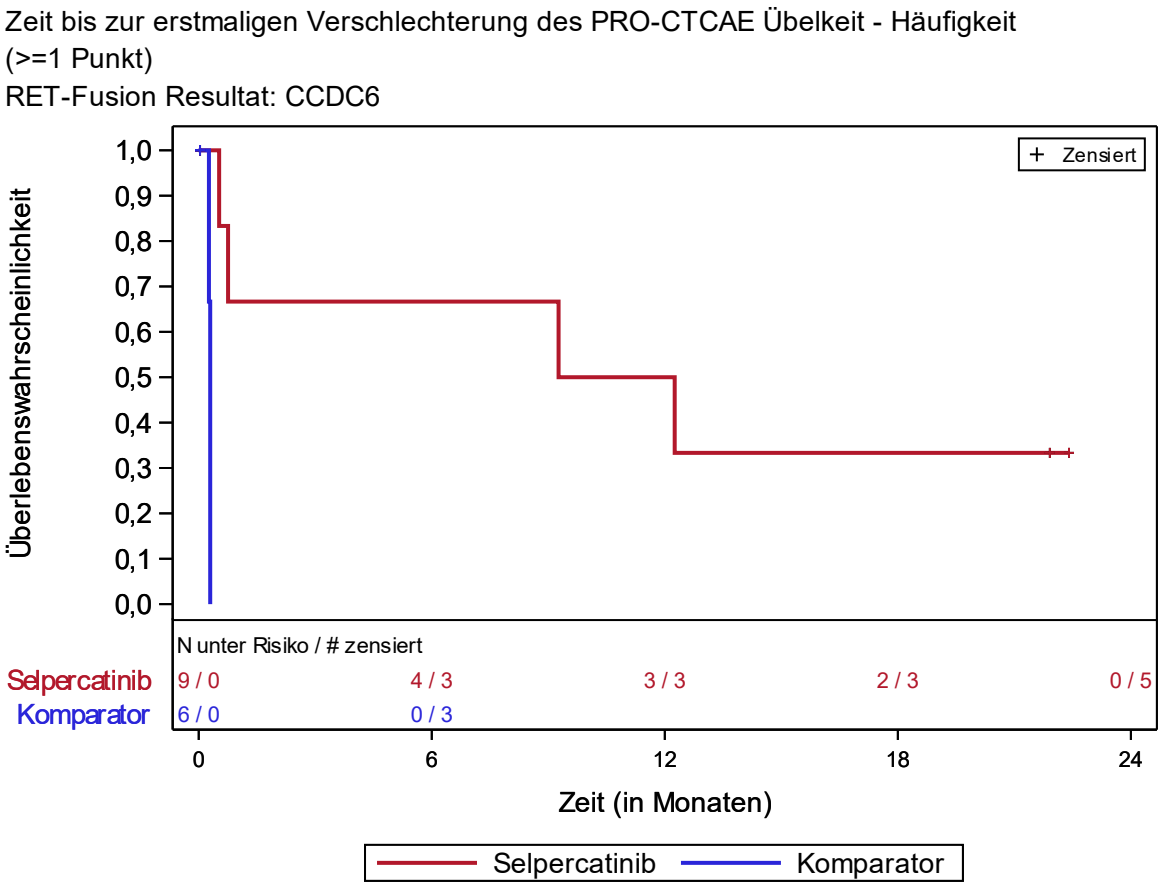


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	74	29 (39,2)	45 (60,8)	12,3 [5,62; NE]	0,13 [0,07; 0,23]	<0,001
Komparator	48	34 (70,8)	14 (29,2)	0,4 [0,33; 0,43]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01nauf_sub_ecogblc2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: CCDC6 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

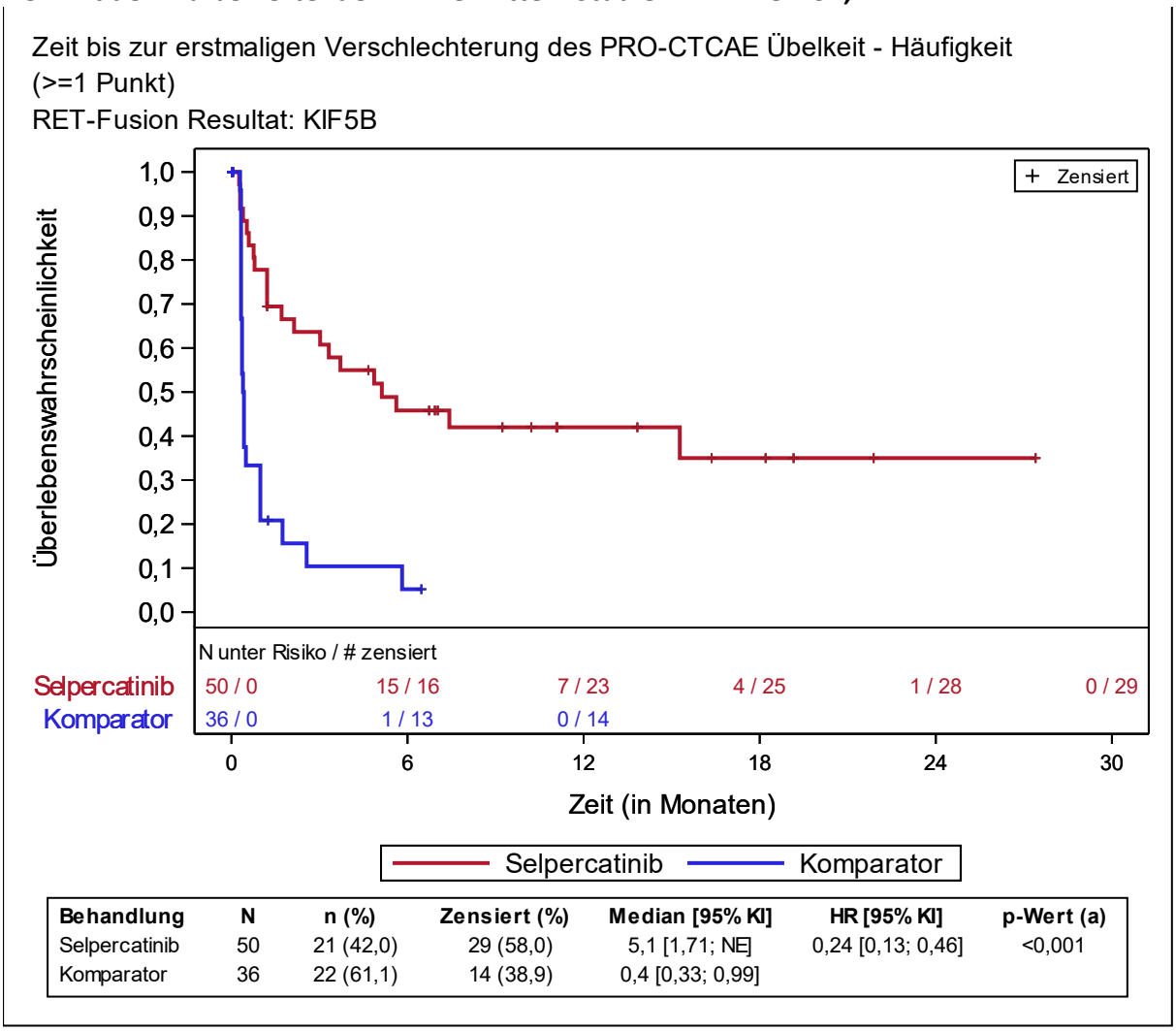


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	9	4 (44,4)	5 (55,6)	10,8 [0,53; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,003
Komparator	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0,3 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01nauf_sub_retfusg1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für RET-Fusion Resultat: KIF5B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	21 (42,0)	29 (58,0)	5,1 [1,71; NE]	0,24 [0,13; 0,46]	<0,001
Komparator	36	22 (61,1)	14 (38,9)	0,4 [0,33; 0,99]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
PCR Tests ergeben nur ein positives Resultat ohne den spezifischen RET-Fusions Partner zu benennen. Sie bleiben unberücksichtigt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01nauf_sub_retfusg2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

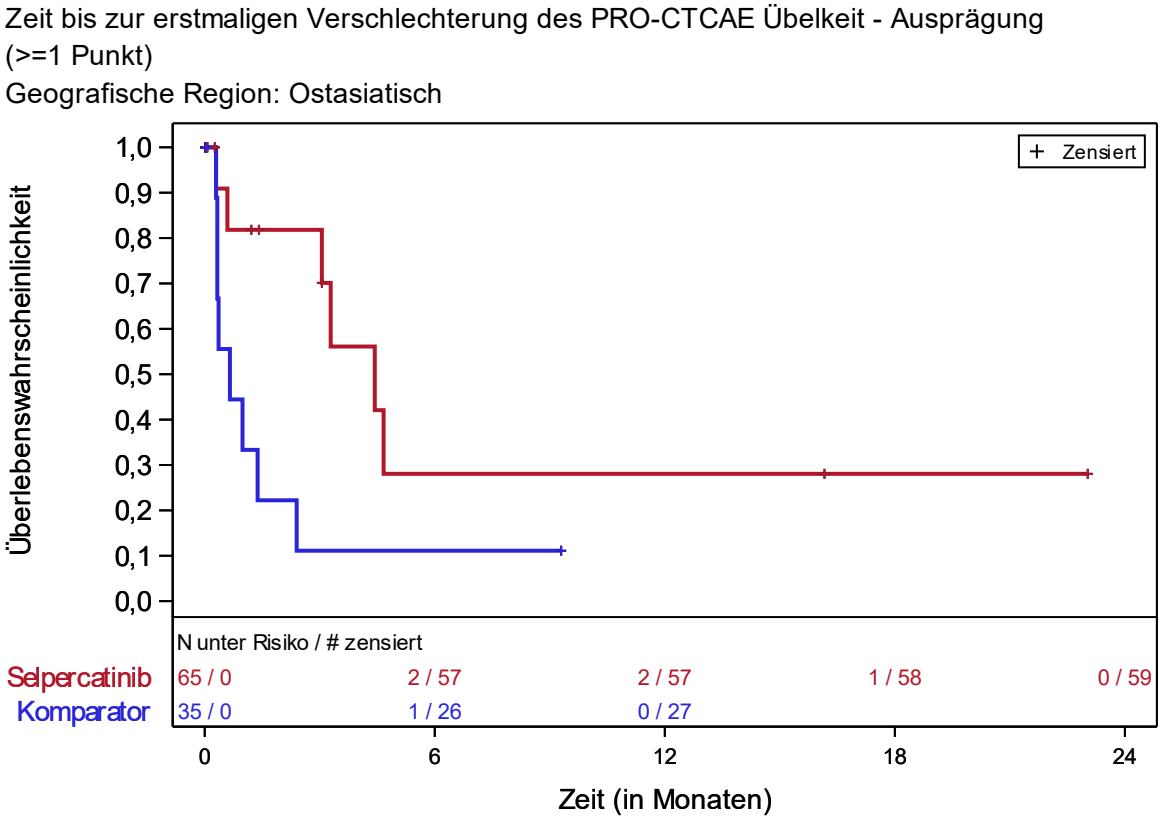
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Ostasiatisch	6/65 (9,2)	4,4 [0,59; NE]	8/35 (22,9)	0,7 [0,30; 2,40]	0,32 [0,11; 0,95] 0,031
Nicht-Ostasiatisch	1/50 (2,0)	NE [3,35; NE]	3/38 (7,9)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010
Krankheitsstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,030)					
III*	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/6 (16,7)	0,3 [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00] NE
IVA	2/44 (4,5)	NE [3,29; NE]	4/33 (12,1)	0,3 [0,30; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,003
IVB	5/65 (7,7)	4,4 [0,30; NE]	6/34 (17,6)	1,0 [0,33; 2,40]	0,35 [0,10; 1,19] 0,080
Ethnische Zugehörigkeit (p-Wert des Interaktionsterms: 0,034)					
Asiatisch	6/66 (9,1)	4,4 [0,59; NE]	8/35 (22,9)	0,7 [0,30; 2,40]	0,32 [0,11; 0,95] 0,031
Nicht asiatisch	1/49 (2,0)	NE [3,35; NE]	3/34 (8,8)	0,3 [0,26; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,010

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

* SAS Warning: The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01naus_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Ostasiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

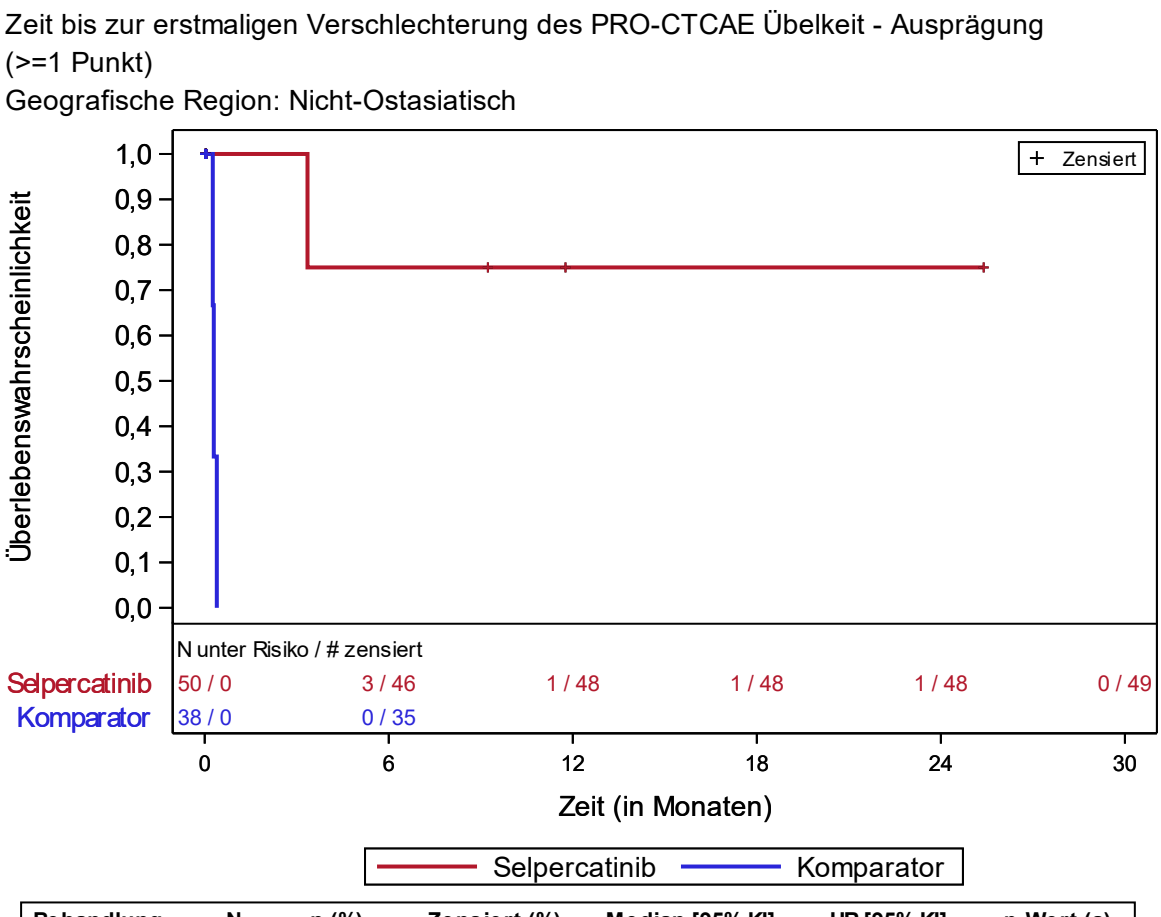


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	65	6 (9,2)	59 (90,8)	4,4 [0,59; NE]	0,32 [0,11; 0,95]	0,031
Komparator	35	8 (22,9)	27 (77,1)	0,7 [0,30; 2,40]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_region11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Nicht-Ostasiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

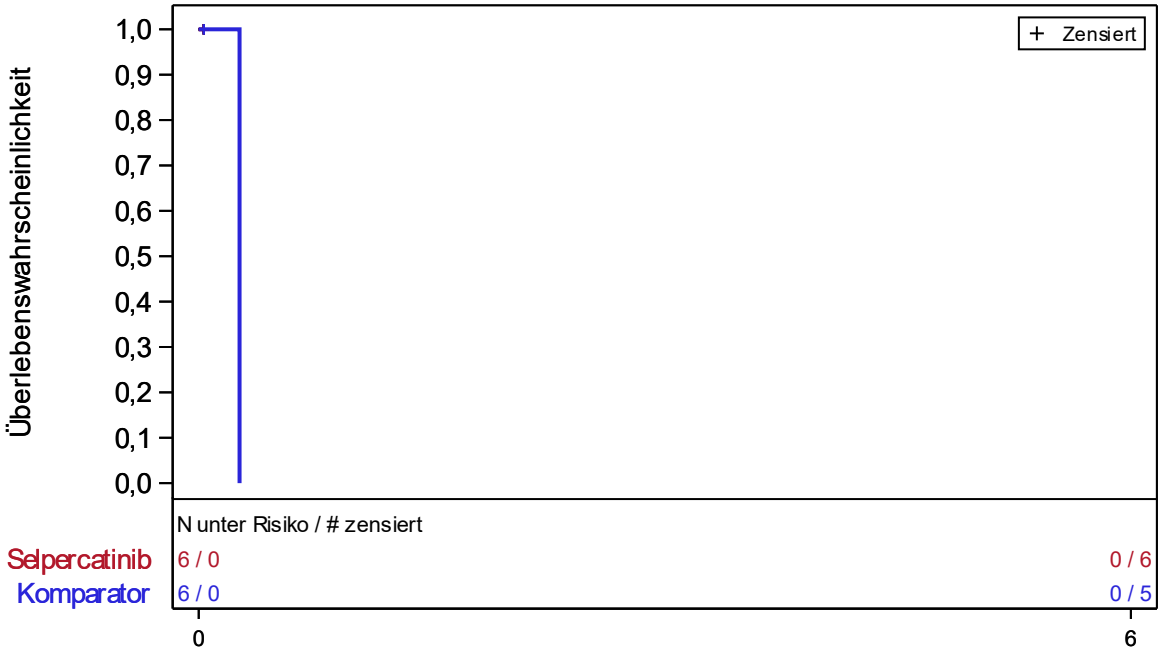


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	1 (2,0)	49 (98,0)	NE [3,35; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,010
Komparator	38	3 (7,9)	35 (92,1)	0,3 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_region12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Krankheitsstatus: III aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

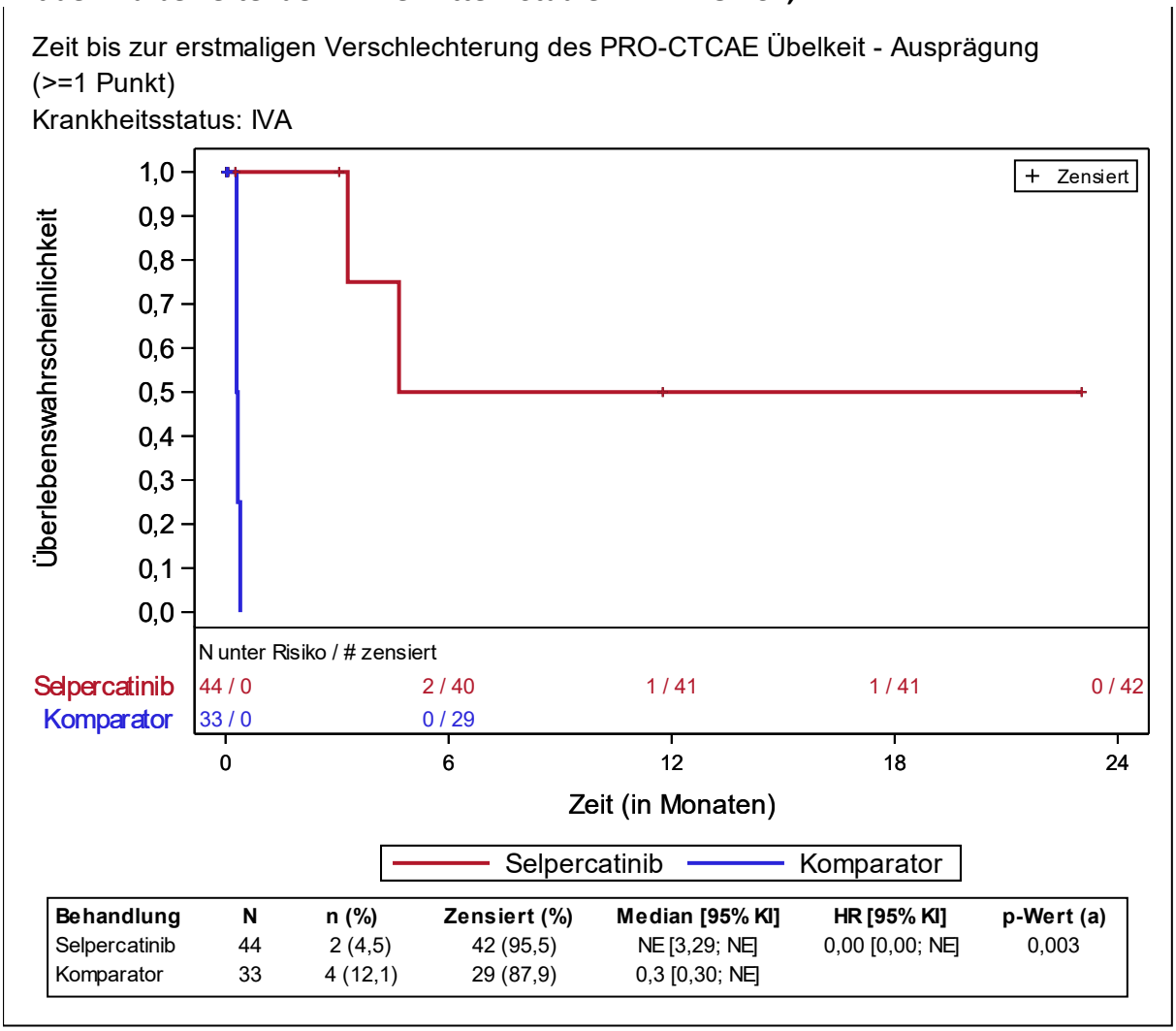


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	6	0 (0,0)	6 (100,0)	NE [NE; NE]	1,00 [1,00; 1,00]	NE
Komparator	6	1 (16,7)	5 (83,3)	0,3 [NE; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_distg1_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Krankheitsstatus: IVA aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

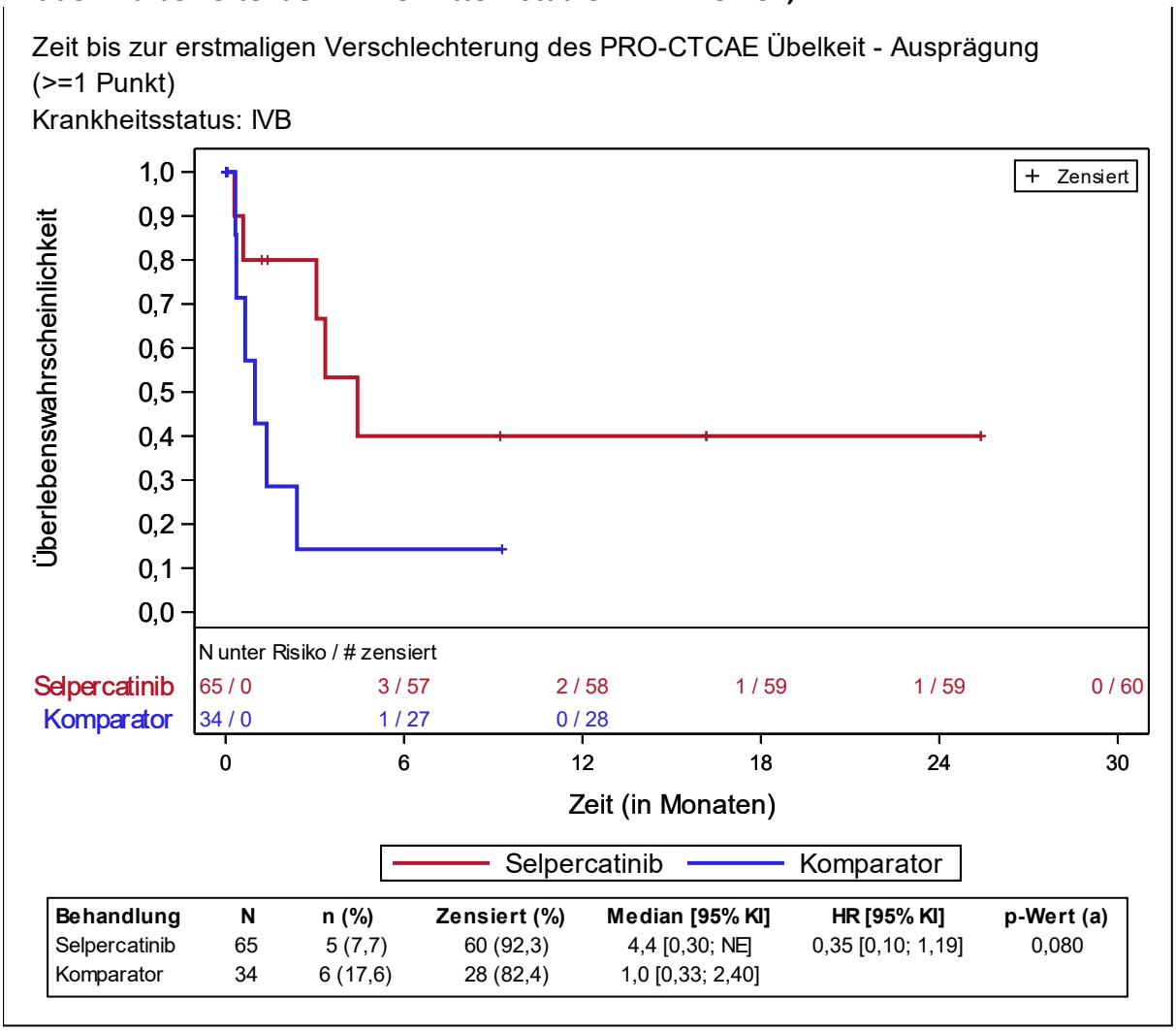


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	44	2 (4,5)	42 (95,5)	NE [3,29; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,003
Komparator	33	4 (12,1)	29 (87,9)	0,3 [0,30; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_distg2_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Krankheitsstatus: IVB aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

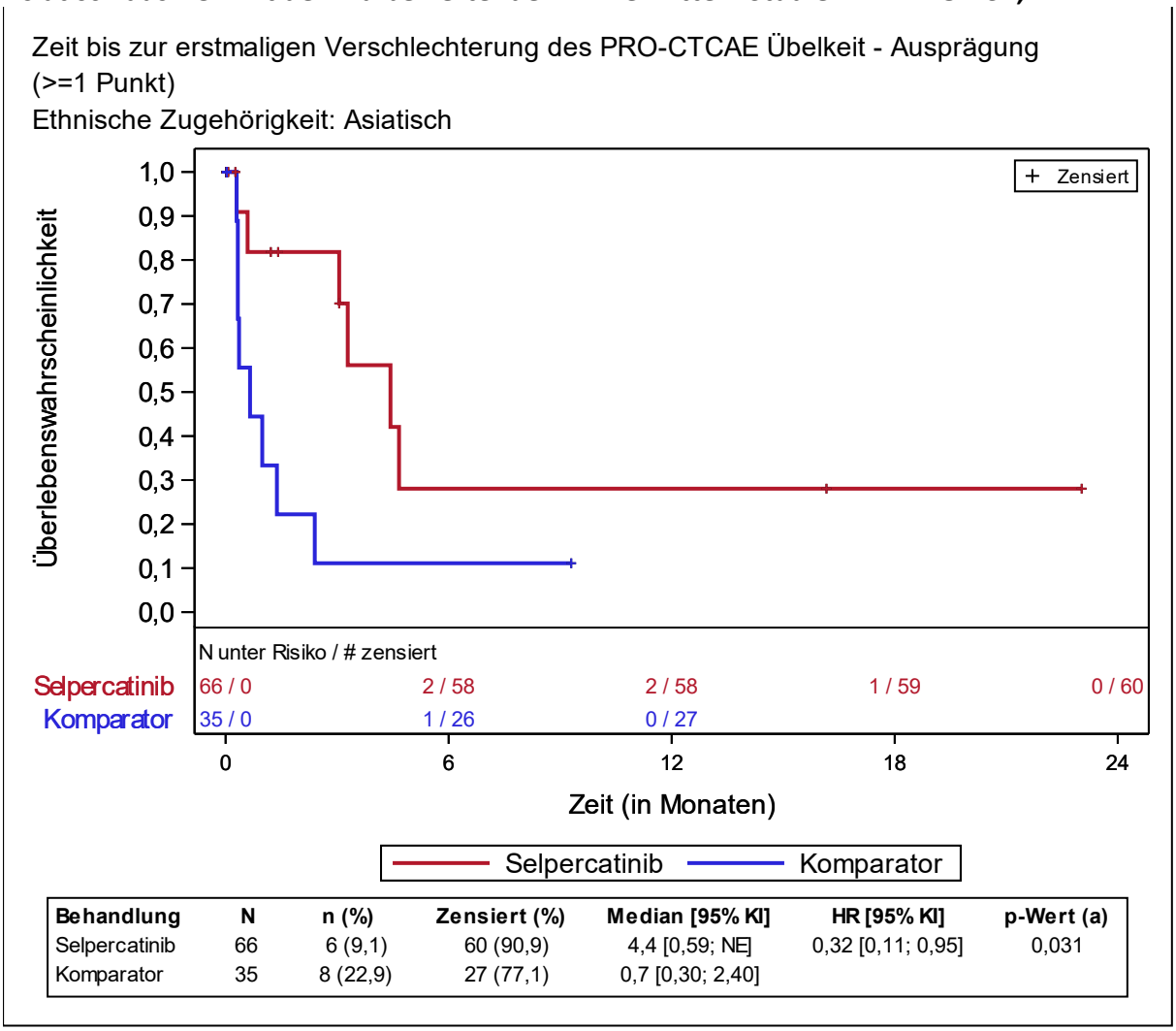


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	65	5 (7,7)	60 (92,3)	4,4 [0,30; NE]	0,35 [0,10; 1,19]	0,080
Komparator	34	6 (17,6)	28 (82,4)	1,0 [0,33; 2,40]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_distg3_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

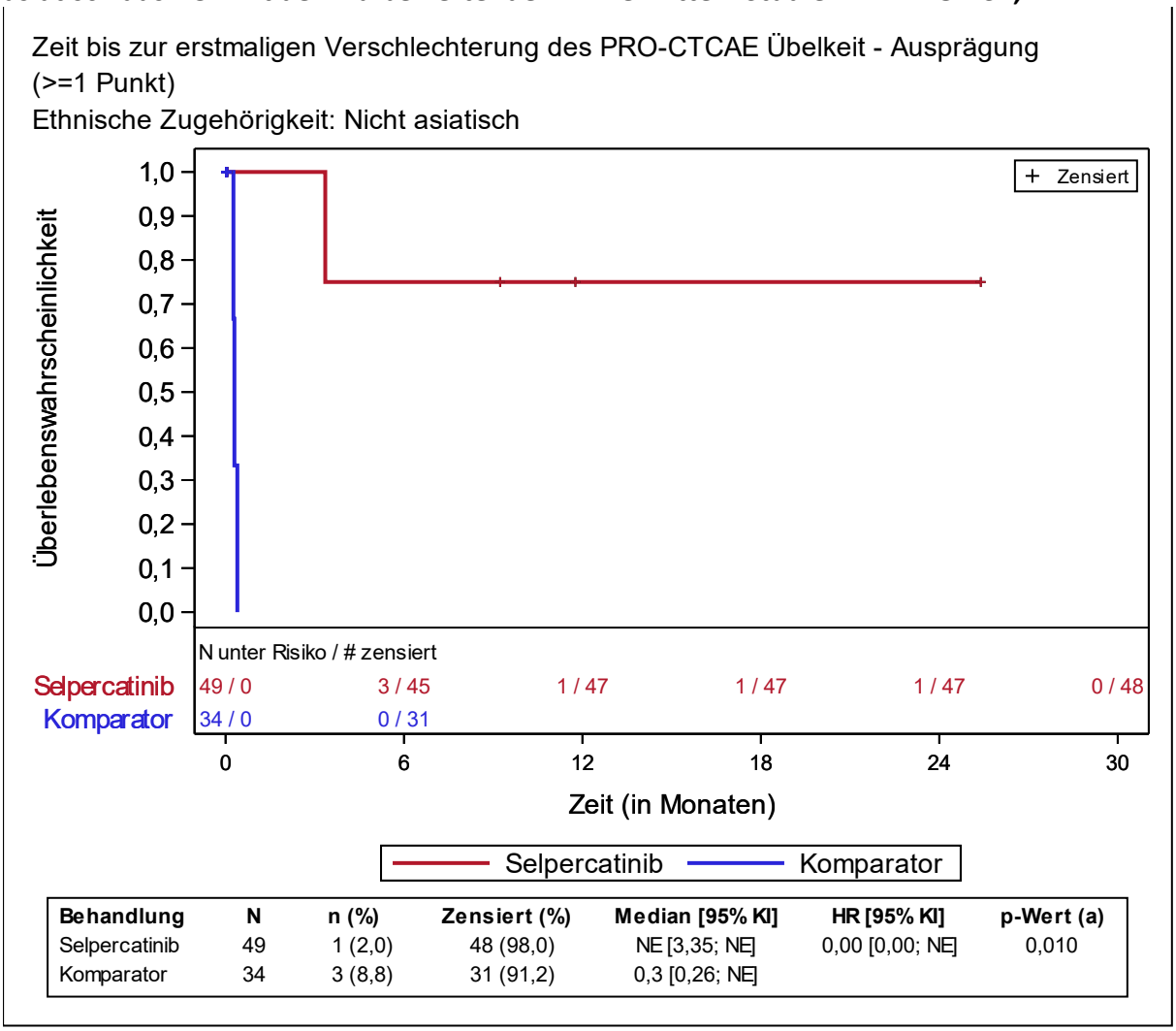


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	66	6 (9,1)	60 (90,9)	4,4 [0,59; NE]	0,32 [0,11; 0,95]	0,031
Komparator	35	8 (22,9)	27 (77,1)	0,7 [0,30; 2,40]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_racegr11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Übelkeit - Ausprägung (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Ethnische Zugehörigkeit: Nicht asiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	49	1 (2,0)	48 (98,0)	NE [3,35; NE]	0,00 [0,00; NE]	0,010
Komparator	34	3 (8,8)	31 (91,2)	0,3 [0,26; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01naus_sub_racegr12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Häufigkeit (≥1 Punkt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

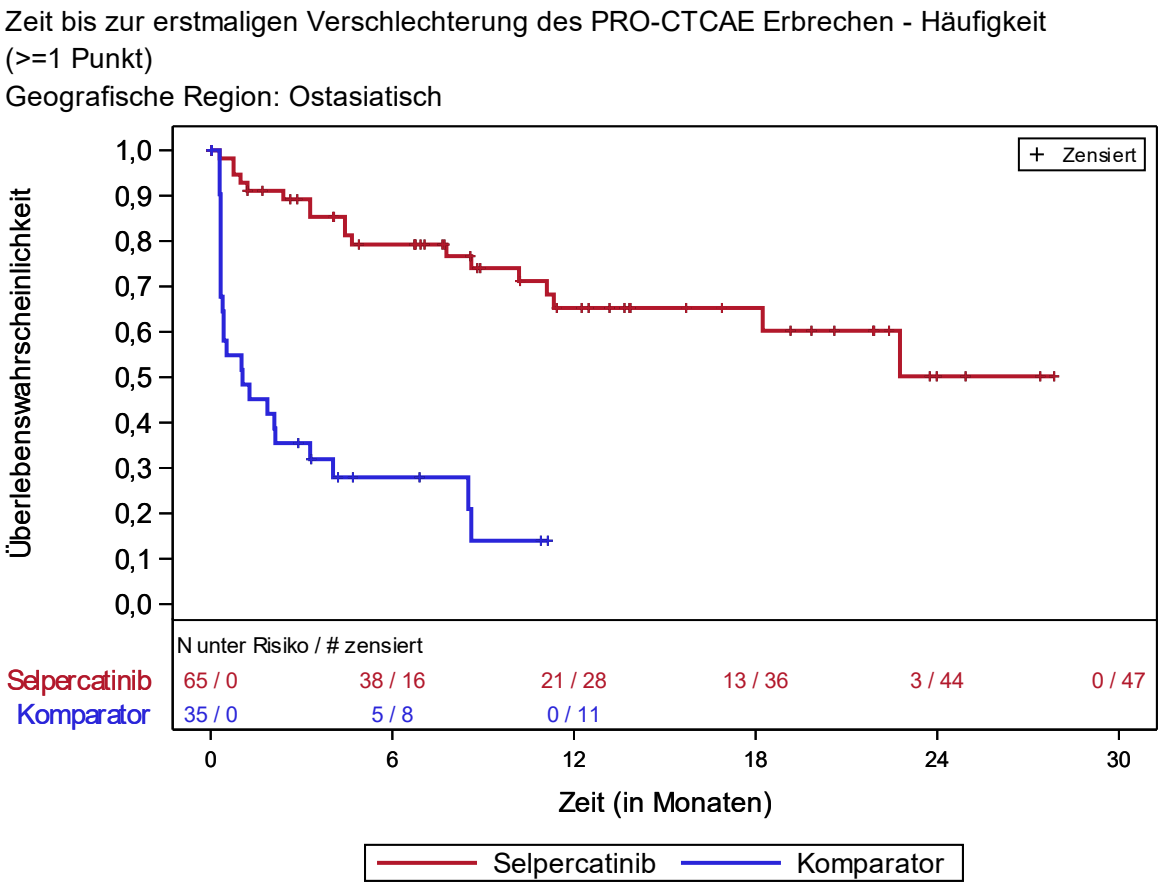
	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,036)					
Ostasiatisch	18/65 (27,7)	NE [11,33; NE]	24/35 (68,6)	1,1 [0,33; 3,29]	0,16 [0,08; 0,31] <0,001
Nicht-Ostasiatisch	9/50 (18,0)	NE [5,78; NE]	10/38 (26,3)	5,2 [1,91; NE]	0,54 [0,22; 1,34] 0,175

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.

Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_uw01vomf_sub_mitt_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Ostasiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

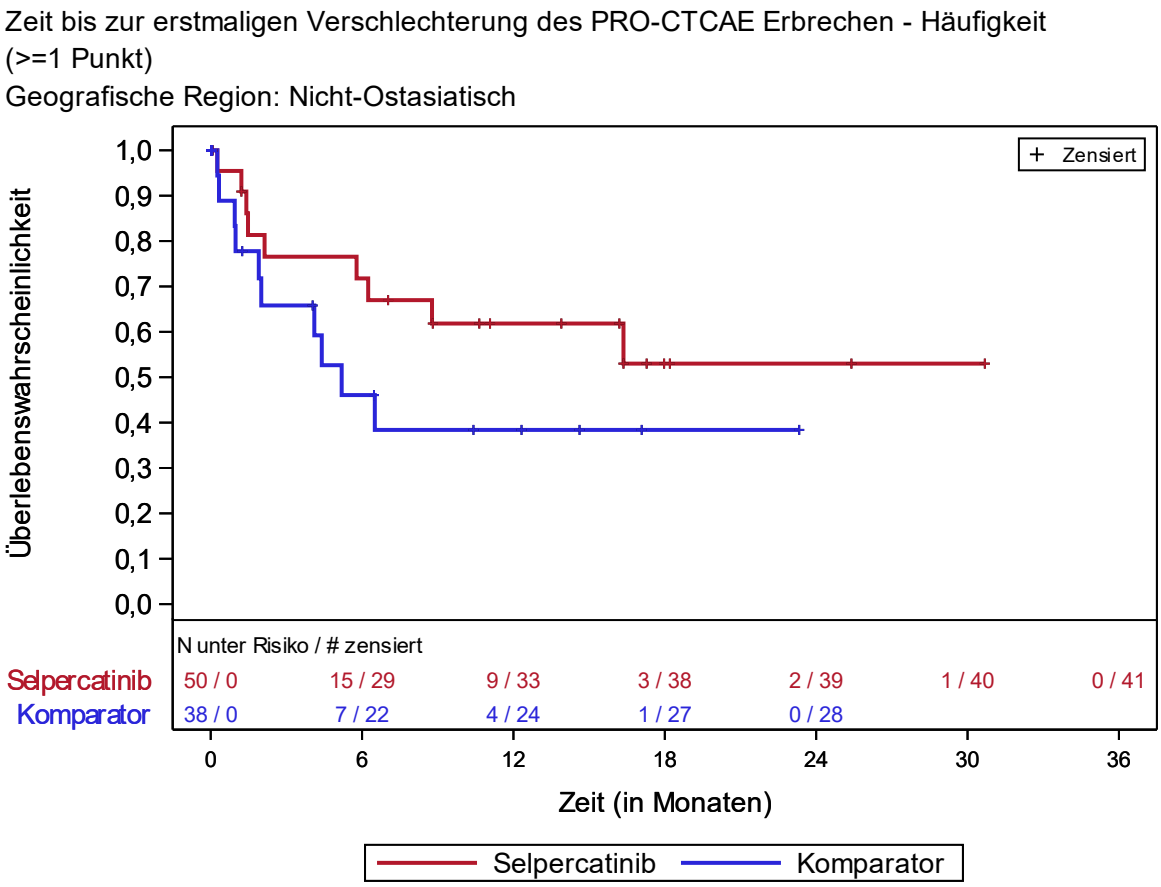


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	65	18 (27,7)	47 (72,3)	NE [11,33; NE]	0,16 [0,08; 0,31]	<0,001
Komparator	35	24 (68,6)	11 (31,4)	1,1 [0,33; 3,29]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01vomf_sub_region11_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des PRO-CTCAE Erbrechen - Häufigkeit (≥1 Punkt), Subgruppenanalyse für Geografische Region: Nicht-Ostasiatisch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	50	9 (18,0)	41 (82,0)	NE [5,78; NE]	0,54 [0,22; 1,34]	0,175
Komparator	38	10 (26,3)	28 (73,7)	5,2 [1,91; NE]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PRO: Patient Reported Outcome; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.
Die Cox-Modell-Likelihood-Funktion wurde mit der Efron-Methode statt der exakten Methode gerechnet, da letztere in wenigen Fällen zu Fehlern führte.
Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location:
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_uw01vomf_sub_region12_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba, adttepae_gba
14OCT2025 / 07:23

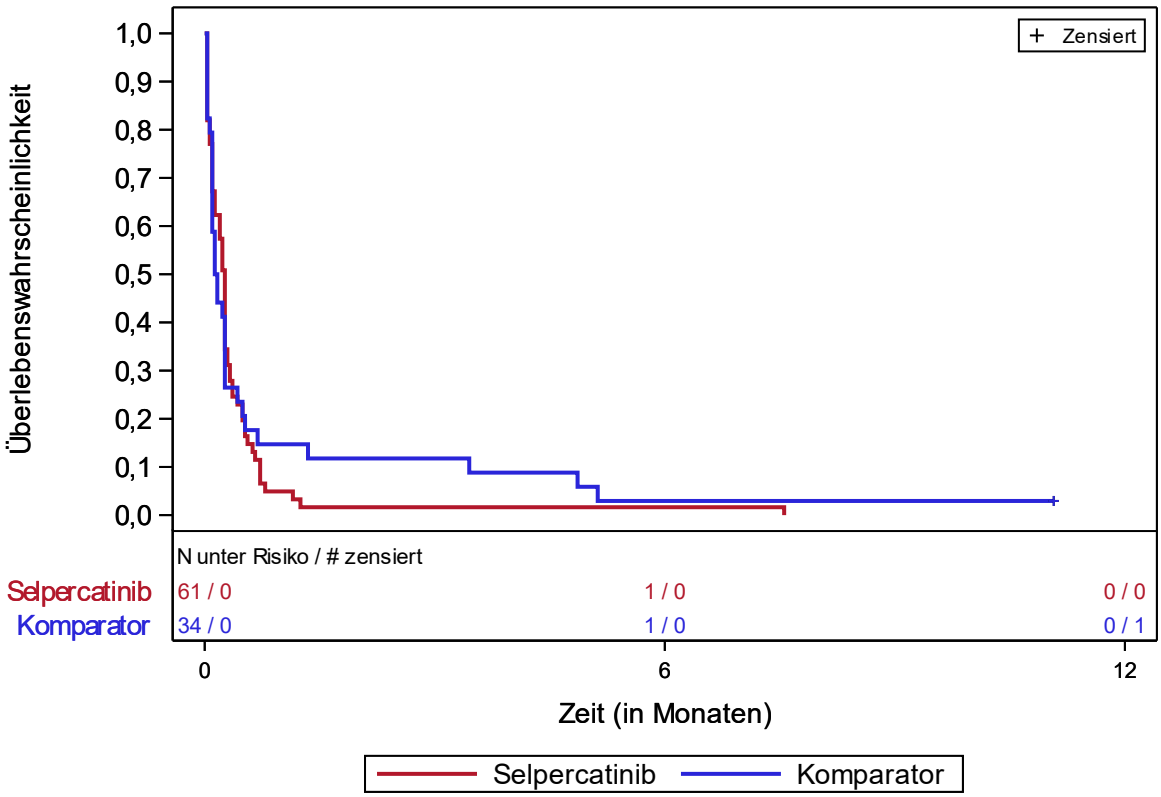
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,022)					
Männlich	61/61 (100,0)	0,3 [0,13; 0,26]	33/34 (97,1)	0,1 [0,10; 0,26]	1,10 [0,71; 1,70] 0,621
Weiblich	54/54 (100,0)	0,3 [0,20; 0,39]	38/38 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,65 [0,42; 1,00] 0,050

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_teae_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adtteae_gba
14OCT2025 / 05:16

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

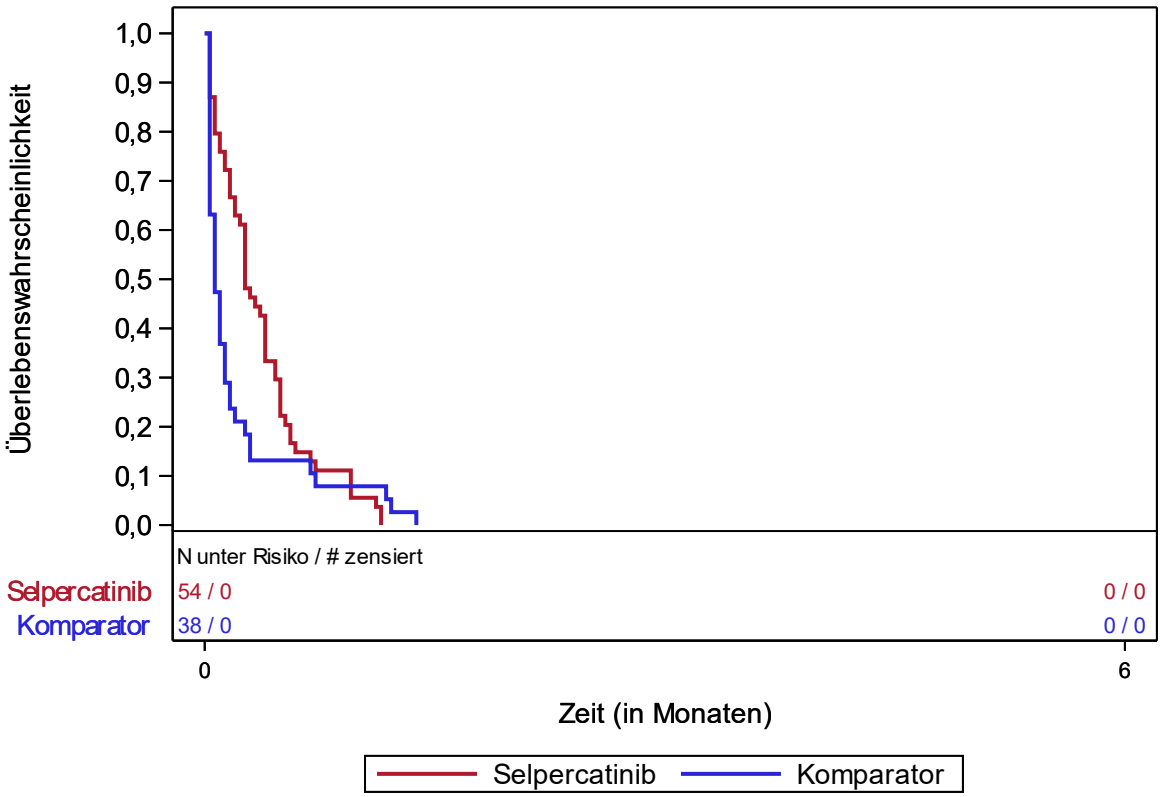


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	61	61 (100,0)	0 (0,0)	0,3 [0,13; 0,26]	1,10 [0,71; 1,70]	0,621
Komparator	34	33 (97,1)	1 (2,9)	0,1 [0,10; 0,26]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_teae_sub_sex1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adtteae_gba
14OCT2025 / 07:23

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	54	54 (100,0)	0 (0,0)	0,3 [0,20; 0,39]	0,65 [0,42; 1,00]	0,050
Komparator	38	38 (100,0)	0 (0,0)	0,1 [0,03; 0,13]		

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/f_teae_sub_sex2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adtteae_gba
14OCT2025 / 07:23

Anhang B: Subgruppenanalysen nach PD-L1-Expressionsstatus (≥50% vs. <50%) für das OS zum Datenschnitt vom 01.05.2024

Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431

	Subgruppe	
Endpunkt	**PD-L1 Expression - SG-Analyse 1**	**PD-L1 Expression - SG-Analyse 2**
Mortalität - Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg)		
Gesamtüberleben	0,658	0,737

Datenschnitt: 01. Mai 2024.
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppenfaktor als Kovariablen.
Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.

Subgruppen für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,658)					
TPS <50%	14/48 (29,2)	NE [NE; NE]	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	1,45 [0,52; 4,03] 0,472
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	40,2 [19,48; NE]	3/14 (21,4)	NE [28,48; NE]	2,13 [0,55; 8,24] 0,264
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,737)					
TPS <50%	14/48 (29,2)	NE [NE; NE]	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	1,45 [0,52; 4,03] 0,472
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	40,2 [19,48; NE]	3/14 (21,4)	NE [28,48; NE]	2,13 [0,55; 8,24] 0,264
Unbekannt	15/48 (31,3)	NE [32,53; NE]	8/32 (25,0)	43,6 [NE; NE]	1,22 [0,51; 2,88] 0,654

Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.

Für die Subgruppe PD-L1 Expressionsstatus (TPS < 50%, TPS ≥ 50%) zeigte sich unabhängig vom Einschluss der Patienten mit unbekanntem Expressionsstatus als weitere Subgruppenausprägung keine statistisch signifikante Interaktion (p = 0,658 bzw. p = 0,737). Daher wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Anhang C: Subgruppenanalysen für die unerwünschten Ereignisse zum Datenschnitt vom 08.05.2024

Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431

Endpunkt	Subgruppe								
	Alter	Baseline ECOG	Geschlecht	Geografische Region	Raucherstatus	Hirnmetastasen zu Baseline (CRF)	PD-L1 Expression - SG-Analyse 1	PD-L1 Expression - SG-Analyse 2	PD-L1 Expression - SG-Analyse 3
Unerwünschte Ereignisse - Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg)									
Unerwünschtes Ereignis (jeglicher Schweregrad)	0,683	0,788	**0,020**	0,663	0,292	0,893	0,767	0,819	0,474
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	0,063	0,535	0,531	0,315	0,209	0,792	0,336	0,413	0,736
Unerwünschtes Ereignis CTCAE Grad ≥3	0,080	0,215	0,658	0,535	0,952	0,820	0,247	0,371	0,519
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	NB	0,900	NB	NB	0,476	NB	NB	NB	NB

Datenschnitt: 08. Mai 2024. Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg)
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; NB: nicht berechnet; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Die Tabelle zeigt p-Werte der Interaktionsterme von Subgruppenfaktor und Behandlungsgruppe aus dem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung und Subgruppenfaktor als Kovariablen. Ein Interaktionstest wird nur gerechnet, wenn jede Subgruppenkategorie mindestens 10 Patienten umfasst und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind.

Für die Studie LIBRETTO-431 wurden zum Datenschnitt vom 08.05.2024 umfassende Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Vergleich zu den Subgruppenanalysen der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vom 01.05.2023 ergaben sich keine weiteren signifikanten Interaktionen. Im Folgenden werden sämtliche Subgruppenanalysen inklusive der Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppen mit signifikanten Interaktionstermen dargestellt.

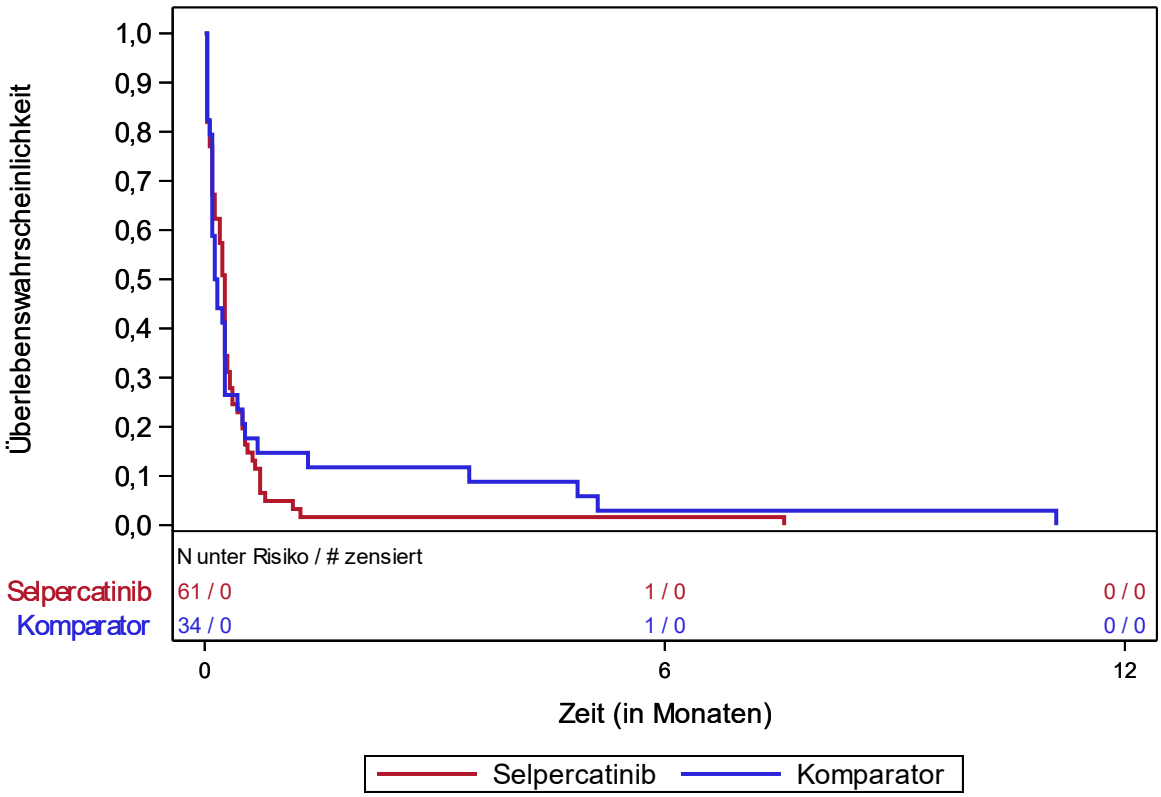
Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**n/N (%)**	**Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]**	**HR [95% KI] p-Wert[b]**
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,020)					
Männlich	61/61 (100,0)	0,3 [0,13; 0,26]	34/34 (100,0)	0,1 [0,10; 0,26]	1,10 [0,71; 1,70] 0,621
Weiblich	54/54 (100,0)	0,3 [0,23; 0,39]	38/38 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,64 [0,41; 0,98] 0,041

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Für die Subgruppe Geschlecht zeigte sich für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,020). Der Effekt in allen statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation auf, weshalb von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen wird.

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Männlich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

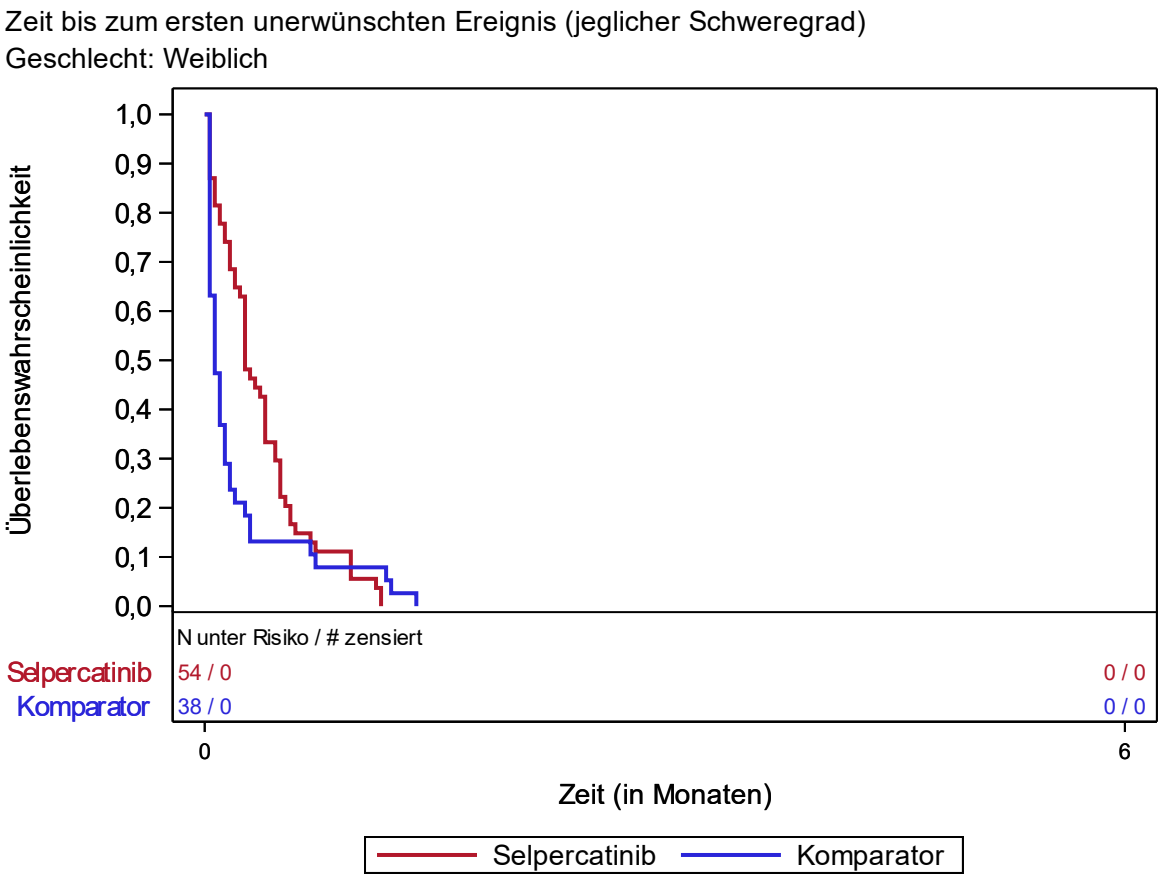


Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	61	61 (100,0)	0 (0,0)	0,3 [0,13; 0,26]	1,10 [0,71; 1,70]	0,621
Komparator	34	34 (100,0)	0 (0,0)	0,1 [0,10; 0,26]		

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_teae_sub_sex1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad), Subgruppenanalyse für Geschlecht: Weiblich aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF



Behandlung	N	n (%)	Zensiert (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-Wert (a)
Selpercatinib	54	54 (100,0)	0 (0,0)	0,3 [0,23; 0,39]	0,64 [0,41; 0,98]	0,041
Komparator	38	38 (100,0)	0 (0,0)	0,1 [0,03; 0,13]		

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Komparator = Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_teae_sub_sex2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgruppen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (jeglicher Schweregrad) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,683)					
<65 Jahre	76/76 (100,0)	0,3 [0,16; 0,30]	45/45 (100,0)	0,1 [0,07; 0,16]	0,89 [0,61; 1,30] 0,584
≥65 Jahre	39/39 (100,0)	0,3 [0,23; 0,36]	27/27 (100,0)	0,1 [0,07; 0,16]	0,74 [0,44; 1,24] 0,238
Baseline ECOG (p-Wert des Interaktionsterms: 0,788)					
0	41/41 (100,0)	0,3 [0,16; 0,39]	25/25 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,79 [0,47; 1,33] 0,446
1	74/74 (100,0)	0,3 [0,20; 0,26]	47/47 (100,0)	0,1 [0,10; 0,20]	0,88 [0,60; 1,29] 0,498
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,663)					
Ostasiatisch	65/65 (100,0)	0,2 [0,13; 0,26]	35/35 (100,0)	0,1 [0,07; 0,20]	0,88 [0,58; 1,35] 0,545
Nicht-Ostasiatisch	50/50 (100,0)	0,4 [0,26; 0,49]	37/37 (100,0)	0,1 [0,10; 0,16]	0,80 [0,51; 1,25] 0,350
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,292)					
Nie	72/72 (100,0)	0,3 [0,23; 0,33]	49/49 (100,0)	0,1 [0,07; 0,13]	0,74 [0,51; 1,08] 0,144
Ehemals/Aktuell	43/43 (100,0)	0,3 [0,10; 0,26]	23/23 (100,0)	0,1 [0,07; 0,23]	1,05 [0,61; 1,81] 0,900
Hirnmetastasen zu Baseline (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,893)					
Ja	23/23 (100,0)	0,4 [0,23; 0,56]	14/14 (100,0)	0,1 [0,03; 0,30]	0,79 [0,38; 1,61] 0,434
Nein	44/44 (100,0)	0,3 [0,16; 0,36]	23/23 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,97 [0,56; 1,68] 0,918

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Unbekannt	48/48 (100,0)	0,3 [0,10; 0,26]	35/35 (100,0)	0,1 [0,10; 0,16]	0,77 [0,49; 1,20] 0,241
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,767)					
TPS <50%	48/48 (100,0)	0,3 [0,20; 0,33]	27/27 (100,0)	0,1 [0,03; 0,26]	0,76 [0,47; 1,23] 0,294
TPS ≥50%	19/19 (100,0)	0,2 [0,03; 0,39]	14/14 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,77 [0,37; 1,60] 0,515
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,819)					
TPS <50%	48/48 (100,0)	0,3 [0,20; 0,33]	27/27 (100,0)	0,1 [0,03; 0,26]	0,76 [0,47; 1,23] 0,294
TPS ≥50%	19/19 (100,0)	0,2 [0,03; 0,39]	14/14 (100,0)	0,1 [0,03; 0,13]	0,77 [0,37; 1,60] 0,515
Unbekannt	48/48 (100,0)	0,3 [0,13; 0,36]	31/31 (100,0)	0,1 [0,07; 0,26]	0,95 [0,59; 1,53] 0,854
PD-L1 Expression - SG-Analyse 3 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,474)**					
Negativ	26/26 (100,0)	0,3 [0,20; 0,49]	12/12 (100,0)	0,1 [0,03; 0,26]	0,60 [0,29; 1,20] 0,160
Positiv	49/49 (100,0)	0,3 [0,16; 0,26]	35/35 (100,0)	0,1 [0,07; 0,13]	0,92 [0,58; 1,45] 0,723
Unbekannt	40/40 (100,0)	0,2 [0,13; 0,26]	25/25 (100,0)	0,1 [0,07; 0,26]	0,93 [0,55; 1,58] 0,796

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.
*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_teae_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgruppen für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,063)					
<65 Jahre	26/76 (34,2)	NE [22,14; NE]	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	1,68 [0,76; 3,71] 0,197
≥65 Jahre	15/39 (38,5)	NE [10,68; NE]	13/27 (48,1)	17,2 [2,86; NE]	0,65 [0,31; 1,37] 0,253
Baseline ECOG (p-Wert des Interaktionsterms: 0,535)					
0	12/41 (29,3)	NE [39,23; NE]	7/25 (28,0)	NE [NE; NE]	0,81 [0,31; 2,08] 0,655
1	29/74 (39,2)	NE [14,42; NE]	14/47 (29,8)	NE [17,25; NE]	1,14 [0,60; 2,16] 0,691
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,531)					
Männlich	21/61 (34,4)	NE [22,14; NE]	11/34 (32,4)	NE [17,25; NE]	0,86 [0,41; 1,80] 0,693
Weiblich	20/54 (37,0)	39,2 [17,31; NE]	10/38 (26,3)	NE [NE; NE]	1,22 [0,57; 2,61] 0,611
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,315)					
Ostasiatisch	24/65 (36,9)	NE [17,31; NE]	13/35 (37,1)	NE [5,13; NE]	0,78 [0,40; 1,54] 0,481
Nicht-Ostasiatisch	17/50 (34,0)	NE [39,23; NE]	8/37 (21,6)	NE [NE; NE]	1,34 [0,57; 3,15] 0,493
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,209)					
Nie	25/72 (34,7)	39,2 [21,45; NE]	11/49 (22,4)	NE [NE; NE]	1,34 [0,66; 2,72] 0,425

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Ehemals/Aktuell	16/43 (37,2)	NE [13,83; NE]	10/23 (43,5)	NE [2,86; NE]	0,72 [0,33; 1,59] 0,414
Hirnmetastasen zu Baseline (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,792)					
Ja	8/23 (34,8)	NE [7,69; NE]	4/14 (28,6)	NE [2,43; NE]	0,94 [0,28; 3,19] 0,927
Nein	16/44 (36,4)	NE [16,82; NE]	9/23 (39,1)	NE [3,42; NE]	0,85 [0,38; 1,93] 0,707
Unbekannt	17/48 (35,4)	NE [22,14; NE]	8/35 (22,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,53; 2,86] 0,630
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,336)					
TPS <50%	20/48 (41,7)	NE [14,85; NE]	6/27 (22,2)	NE [17,25; NE]	1,64 [0,66; 4,09] 0,286
TPS ≥50%	6/19 (31,6)	NE [11,24; NE]	5/14 (35,7)	NE [1,41; NE]	0,77 [0,24; 2,54] 0,671
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,413)					
TPS <50%	20/48 (41,7)	NE [14,85; NE]	6/27 (22,2)	NE [17,25; NE]	1,64 [0,66; 4,09] 0,286
TPS ≥50%	6/19 (31,6)	NE [11,24; NE]	5/14 (35,7)	NE [1,41; NE]	0,77 [0,24; 2,54] 0,671
Unbekannt	15/48 (31,3)	NE [39,23; NE]	10/31 (32,3)	NE [11,89; NE]	0,83 [0,37; 1,86] 0,655
PD-L1 Expression - SG-Analyse 3 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,736)**					
Negativ	8/26 (30,8)	NE [16,82; NE]	4/12 (33,3)	NE [1,28; NE]	0,80 [0,24; 2,68] 0,721
Positiv	21/49 (42,9)	NE [13,37; NE]	10/35 (28,6)	NE [NE; NE]	1,30 [0,61; 2,77] 0,493

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Unbekannt	12/40 (30,0)	NE [39,23; NE]	7/25 (28,0)	NE [11,89; NE]	0,97 [0,38; 2,46] 0,946

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.
*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_sae_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgruppen für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis CTCAE Grad ≥3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Alter (p-Wert des Interaktionsterms: 0,080)					
<65 Jahre	55/76 (72,4)	2,9 [1,71; 11,56]	23/45 (51,1)	13,9 [3,12; NE]	1,59 [0,98; 2,60] 0,061
≥65 Jahre	29/39 (74,4)	7,0 [1,15; 13,86]	21/27 (77,8)	4,8 [0,49; 7,16]	0,74 [0,42; 1,32] 0,310
Baseline ECOG (p-Wert des Interaktionsterms: 0,215)					
0	25/41 (61,0)	15,2 [2,10; NE]	15/25 (60,0)	7,2 [2,17; NE]	0,89 [0,47; 1,70] 0,724
1	59/74 (79,7)	2,8 [1,41; 7,03]	29/47 (61,7)	7,0 [2,76; 31,01]	1,42 [0,91; 2,21] 0,127
Geschlecht (p-Wert des Interaktionsterms: 0,658)					
Männlich	46/61 (75,4)	6,9 [2,07; 15,21]	20/34 (58,8)	7,2 [2,43; NE]	1,27 [0,75; 2,16] 0,371
Weiblich	38/54 (70,4)	3,4 [1,45; 8,35]	24/38 (63,2)	5,5 [2,27; 16,79]	1,13 [0,67; 1,89] 0,657
Geografische Region (p-Wert des Interaktionsterms: 0,535)					
Ostasiatisch	52/65 (80,0)	2,1 [1,31; 5,85]	23/35 (65,7)	5,1 [2,04; 16,79]	1,31 [0,80; 2,15] 0,277
Nicht-Ostasiatisch	32/50 (64,0)	14,0 [4,04; 24,90]	21/37 (56,8)	7,2 [4,76; NE]	1,04 [0,59; 1,81] 0,897
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,952)					
Nie	54/72 (75,0)	3,2 [1,45; 6,93]	31/49 (63,3)	7,0 [2,76; 16,79]	1,23 [0,79; 1,92] 0,362

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Ehemals/Aktuell	30/43 (69,8)	10,9 [2,07; 22,14]	13/23 (56,5)	13,9 [0,99; NE]	1,18 [0,62; 2,28] 0,610
Hirnmetastasen zu Baseline (CRF) (p-Wert des Interaktionsterms: 0,820)					
Ja	15/23 (65,2)	8,3 [1,15; 24,90]	8/14 (57,1)	5,1 [2,17; NE]	1,01 [0,42; 2,45] 0,983
Nein	34/44 (77,3)	2,8 [1,18; 14,03]	15/23 (65,2)	7,0 [2,30; NE]	1,41 [0,77; 2,60] 0,264
Unbekannt	35/48 (72,9)	6,3 [1,45; 15,21]	21/35 (60,0)	12,4 [2,04; NE]	1,11 [0,65; 1,92] 0,697
PD-L1 Expression - SG-Analyse 1 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,247)					
TPS <50%	35/48 (72,9)	6,4 [2,10; 21,42]	12/27 (44,4)	NE [2,92; NE]	1,72 [0,89; 3,32] 0,102
TPS ≥50%	14/19 (73,7)	6,8 [1,45; 14,03]	10/14 (71,4)	2,8 [0,49; NE]	0,93 [0,41; 2,10] 0,866
PD-L1 Expression - SG-Analyse 2 ** (p-Wert des Interaktionsterms: 0,371)					
TPS <50%	35/48 (72,9)	6,4 [2,10; 21,42]	12/27 (44,4)	NE [2,92; NE]	1,72 [0,89; 3,32] 0,102
TPS ≥50%	14/19 (73,7)	6,8 [1,45; 14,03]	10/14 (71,4)	2,8 [0,49; NE]	0,93 [0,41; 2,10] 0,866
Unbekannt	35/48 (72,9)	2,1 [1,15; 13,86]	22/31 (71,0)	5,8 [2,04; 13,93]	1,02 [0,60; 1,76] 0,949
PD-L1 Expression - SG-Analyse 3 * (p-Wert des Interaktionsterms: 0,519)**					
Negativ	17/26 (65,4)	15,2 [2,43; 26,02]	6/12 (50,0)	16,0 [0,16; NE]	1,07 [0,42; 2,74] 0,885
Positiv	39/49 (79,6)	5,7 [1,71; 7,69]	20/35 (57,1)	7,2 [3,12; NE]	1,55 [0,90; 2,65] 0,112

Subgruppe	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Unbekannt	28/40 (70,0)	2,1 [1,15; 10,91]	18/25 (72,0)	4,8 [1,35; 16,79]	0,99 [0,54; 1,81] 0,961

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Region: Ostasiatisch beinhaltet China, Hong Kong, Japan, Singapur, Südkorea und Taiwan; nicht-Ostasiatisch beinhaltet Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei und Ukraine
* Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50% wurden nicht berücksichtigt.
** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status und Patienten mit TPS >1% ohne weitere Spezifizierung in TPS ≥50% bzw <50%.
*** Die Subgruppe Unbekannt umfasst Patienten mit fehlendem PD-L1-Expressions-Status.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aegr3_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgruppen für die Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgruppe	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	n/N (%)	Mediane Ereigniszeit[a] [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert[b]
Baseline ECOG (p-Wert des Interaktionsterms: 0,900)					
0	2/41 (4,9)	NE [NE; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	1,21 [0,11; 13,33] 0,877
1	9/74 (12,2)	NE [NE; NE]	4/47 (8,5)	NE [33,25; NE]	1,01 [0,31; 3,35] 0,985
Raucherstatus (p-Wert des Interaktionsterms: 0,476)					
Nie	6/72 (8,3)	NE [NE; NE]	4/49 (8,2)	NE [33,25; NE]	0,76 [0,21; 2,73] 0,669
Ehemals/Aktuell	5/43 (11,6)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	2,31 [0,27; 20,00] 0,436

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
a: In Monaten.
b: Aus dem unstratifizierten Log-rank-Test.
Das HR wurde mit einem unstratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als Kovariable geschätzt.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aedisc_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Interaction term results of the subgroup analysis for adverse events according to SOC/PT - study LIBRETTO-431, mSAF

SOC/Preferred term	Subgroup								
	Age	Baseline ECOG	Sex	Geographic region	Smoking Status	Brain Metastases at Baseline (CRF)	PD-L1 Expression - SG-Analysis 1	PD-L1 Expression - SG-Analysis 2	PD-L1 Expression - SG-Analysis 3
Time to first occurrence of adverse event									
Investigations									
Aspartate aminotransferase increased	0,153	0,942	**0,024**	0,810	**0,020**	0,236	0,573	0,539	0,311
Alanine aminotransferase increased	0,368	0,604	0,055	0,650	0,137	0,323	0,844	0,631	0,180
Blood bilirubin increased*	1,000	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Electrocardiogram QT prolonged	0,993	0,992	0,993	0,990	0,991	1,000	NE	NE	1,000
Bilirubin conjugated increased	0,991	0,992	0,990	0,993	0,992	NE	1,000	1,000	NE
Gastrointestinal disorders									
Diarrhoea	0,873	0,805	0,063	0,104	0,627	**0,050**	0,387	0,203	0,142
Dry mouth	0,499	0,254	0,692	0,269	0,071	0,972	0,375	0,685	0,791
Constipation	0,837	0,188	0,842	0,187	0,319	0,542	0,312	0,470	0,758
Vomiting	0,068	0,531	0,264	0,393	0,575	0,651	0,086	0,121	0,103
Nausea	0,939	0,717	0,242	0,554	0,562	0,661	0,770	0,569	0,125
General disorders and administration site conditions	0,512	0,933	0,467	0,593	0,168	0,749	0,554	0,552	0,309
Asthenia	0,812	0,421	0,691	**0,019**	0,524	0,227	**0,035**	**0,034**	0,279
Pyrexia	0,583	0,359	0,162	0,331	0,555	0,963	1,000	0,816	0,399
Metabolism and nutrition disorders									
Decreased appetite	0,433	0,565	0,731	0,329	**0,035**	0,507	0,103	0,167	0,424
Hypocalcaemia*	NE	1,000	1,000	1,000	NE	NE	NE	NE	NE
Hyperglycaemia	NE	0,992	NE	0,993	NE	NE	NE	NE	NE
Vascular disorders	0,267	0,239	0,895	**0,050**	0,413	0,079	**0,043**	**0,015**	0,154

SOC/Preferred term	Subgroup								
	Age	**Baseline ECOG**	**Sex**	**Geographic region**	**Smoking Status**	**Brain Metastases at Baseline (CRF)**	**PD-L1 Expression - SG-Analysis 1**	**PD-L1 Expression - SG-Analysis 2**	**PD-L1 Expression - SG-Analysis 3**
Hypertension	0,983	0,664	0,659	0,804	0,634	0,800	0,936	0,545	0,491
Skin and subcutaneous tissue disorders									
Pruritus	0,879	0,941	0,993	0,529	0,689	0,283	0,991	0,178	0,106
Blood and lymphatic system disorders	0,084	0,271	0,460	0,536	0,766	0,914	0,708	0,924	0,871
Anaemia	**0,041**	0,055	**0,037**	0,883	0,150	0,458	0,819	0,505	0,401
Neutropenia	0,495	0,191	0,213	0,176	0,993	0,274	NE	NE	0,736
Eye disorders									
Lacrimation increased	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Reproductive system and breast disorders	0,992	NE	0,991	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Time to first occurrence of serious adverse event									
Investigations	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Time to first occurrence of adverse event with CTCAE grade ≥3									
Investigations	0,144	0,723	0,920	0,273	0,674	0,421	0,733	0,417	0,112
Alanine aminotransferase increased*	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Aspartate aminotransferase increased*	1,000	NE	NE	1,000	1,000	NE	NE	NE	NE
Electrocardiogram QT prolonged*	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Neutrophil count decreased	NE	NE	NE	0,992	0,992	NE	NE	NE	NE
Vascular disorders	0,988	0,469	0,987	0,988	0,990	0,936	0,734	0,937	1,000
Hypertension	0,989	0,487	0,987	0,988	0,990	0,935	0,607	0,866	1,000
Blood and lymphatic system disorders	0,992	0,991	0,990	0,638	0,622	0,990	NE	0,939	NE
Anaemia	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Neutropenia*	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

SOC/Preferred term	Subgroup								
	Age	Baseline ECOG	Sex	Geographic region	Smoking Status	Brain Metastases at Baseline (CRF)	PD-L1 Expression - SG-Analysis 1	PD-L1 Expression - SG-Analysis 2	PD-L1 Expression - SG-Analysis 3
Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg). Abbreviations: CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class. Only endpoints with p-value <0.05 in main model are taken into account. The interaction test is only performed if each subgroup category comprises at least 10 patients and at least 10 events have occurred in one of the subgroup categories. The table shows p-values of the interaction term of subgroup factor and treatment group from the unstratified Cox proportional hazards model.									

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_interact_aespt_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_interact_aespt_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

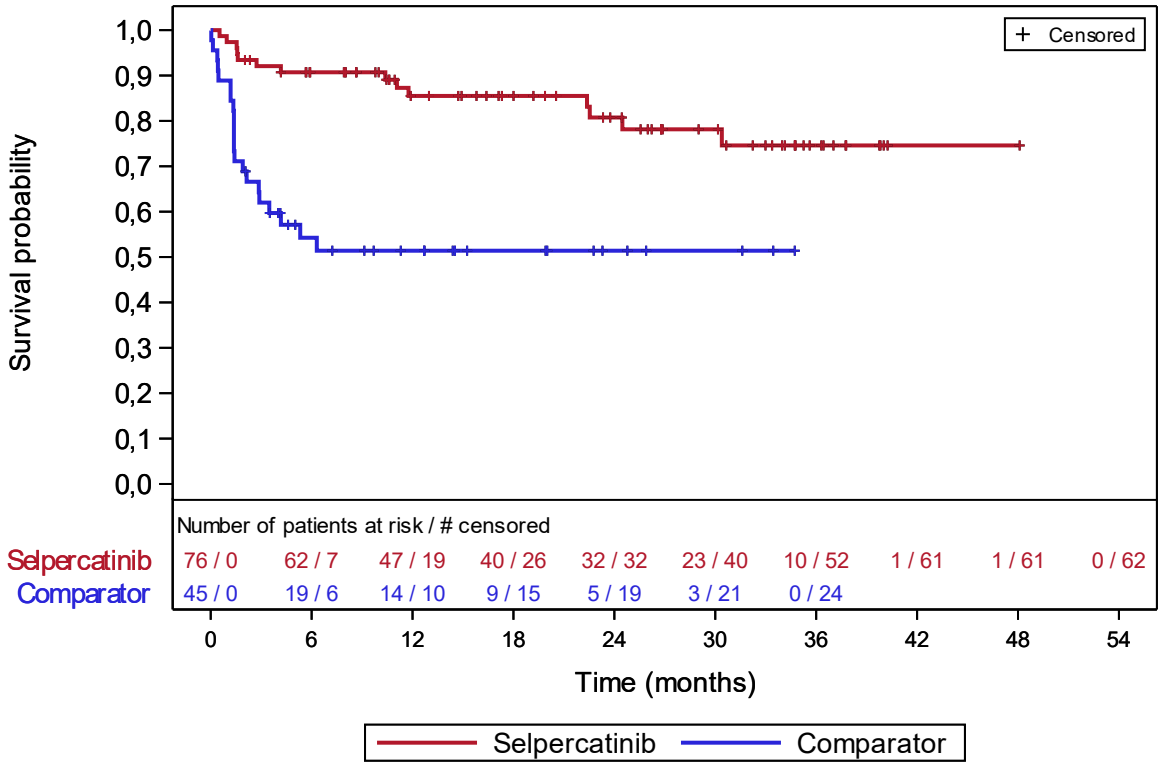
Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Anaemia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,041)					
<65 years	14/76 (18,4)	NE [NE; NE]	21/45 (46,7)	NE [2,86; NE]	0,26 [0,13; 0,51] <0,001
≥65 years	4/39 (10,3)	NE [NE; NE]	19/27 (70,4)	2,2 [0,79; 10,48]	0,07 [0,02; 0,22] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,037)					
Male	13/61 (21,3)	NE [NE; NE]	16/34 (47,1)	11,1 [2,30; NE]	0,29 [0,13; 0,61] <0,001
Female	5/54 (9,3)	NE [NE; NE]	24/38 (63,2)	2,5 [1,35; NE]	0,08 [0,03; 0,22] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx004_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Anaemia, subgroup analysis for Age: <65 years - study LIBRETTO-431, mSAF



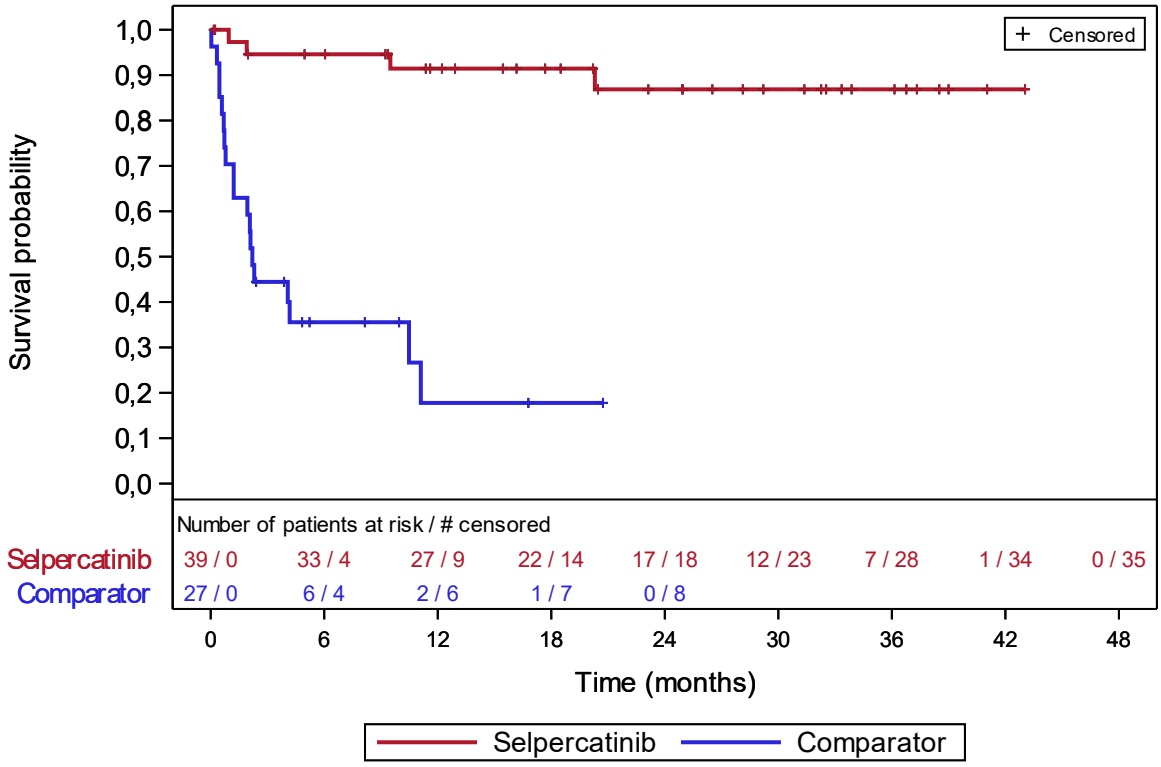
Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	76	14 (18,4)	62 (81,6)	NE [NE; NE]	0,26 [0,13; 0,51]	<0,001
Comparator	45	21 (46,7)	24 (53,3)	NE [2,86; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx004sg_agegr11_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Anaemia, subgroup analysis for Age: ≥65 years - study LIBRETTO-431, mSAF

Time to adverse event according to PT:
Anaemia
Age: >=65 years

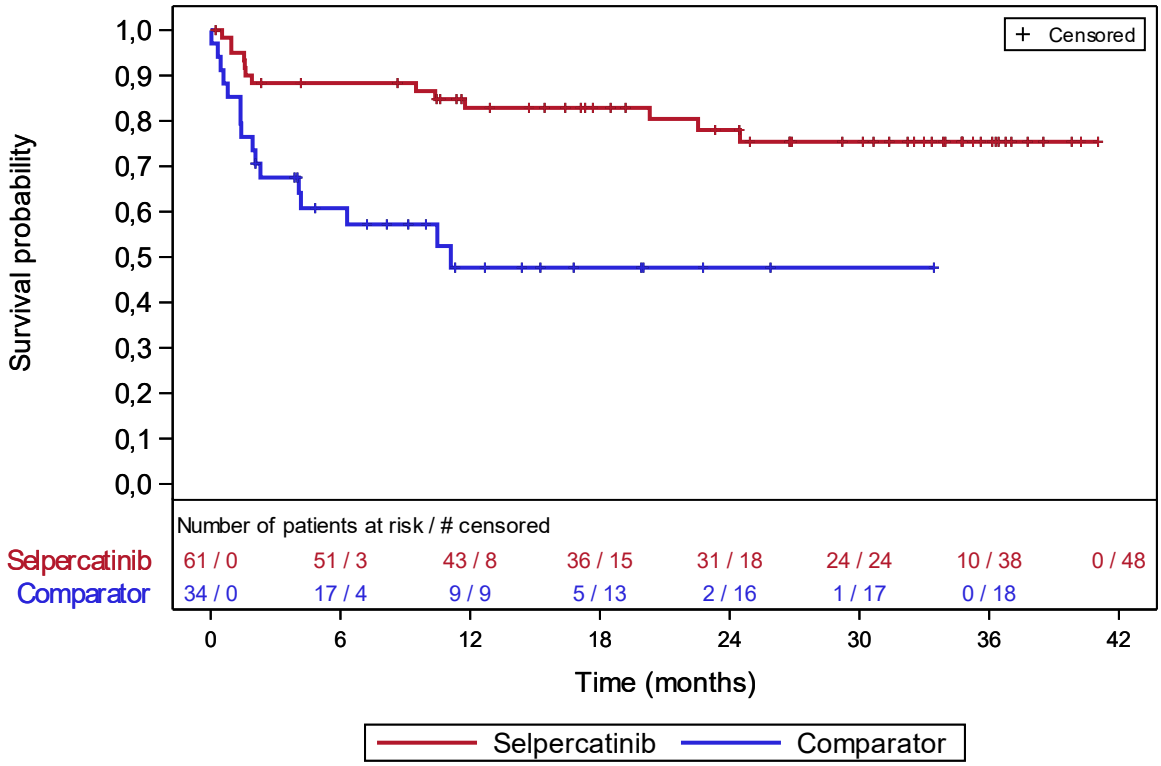


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	39	4 (10,3)	35 (89,7)	NE [NE; NE]	0,07 [0,02; 0,22]	<0,001
Comparator	27	19 (70,4)	8 (29,6)	2,2 [0,79; 10,48]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx004sg_agegr12_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Anaemia, subgroup analysis for Sex: Male - study LIBRETTO-431, mSAF

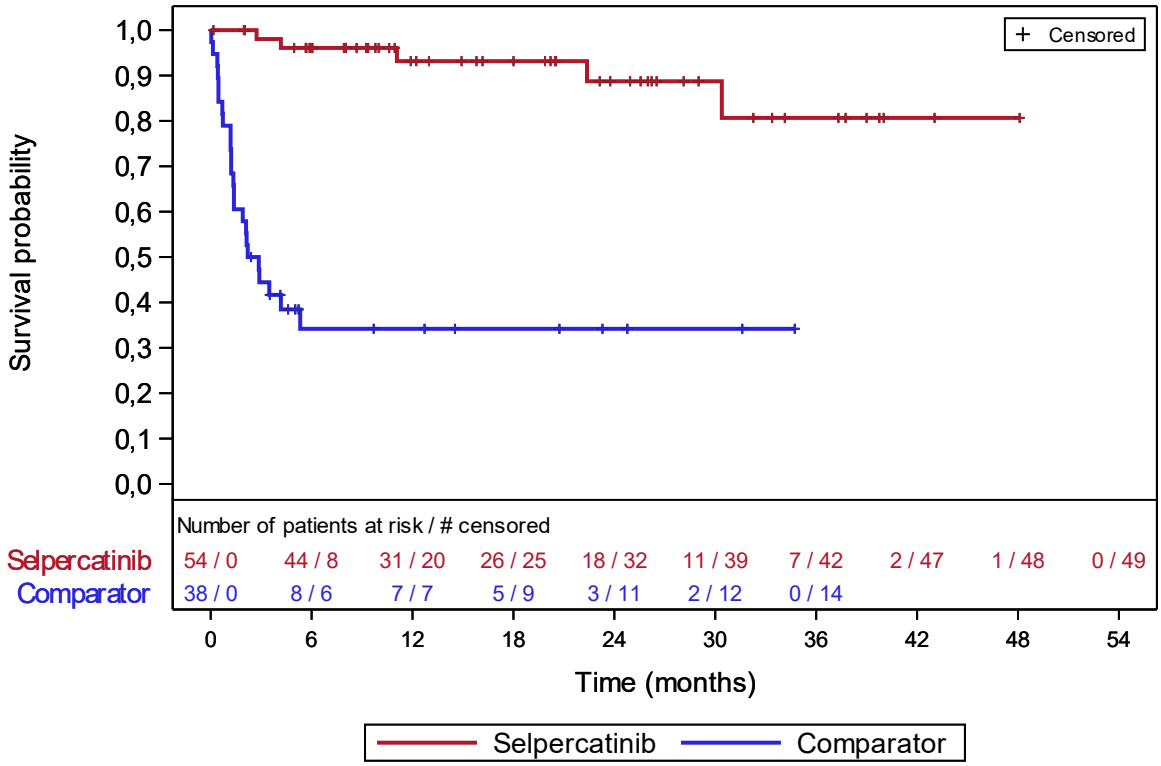


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	61	13 (21,3)	48 (78,7)	NE [NE; NE]	0,29 [0,13; 0,61]	<0,001
Comparator	34	16 (47,1)	18 (52,9)	11,1 [2,30; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx004sg_sex1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Anaemia, subgroup analysis for Sex: Female - study LIBRETTO-431, mSAF



Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	54	5 (9,3)	49 (90,7)	NE [NE; NE]	0,08 [0,03; 0,22]	<0,001
Comparator	38	24 (63,2)	14 (36,8)	2,5 [1,35; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx004sg_sex2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

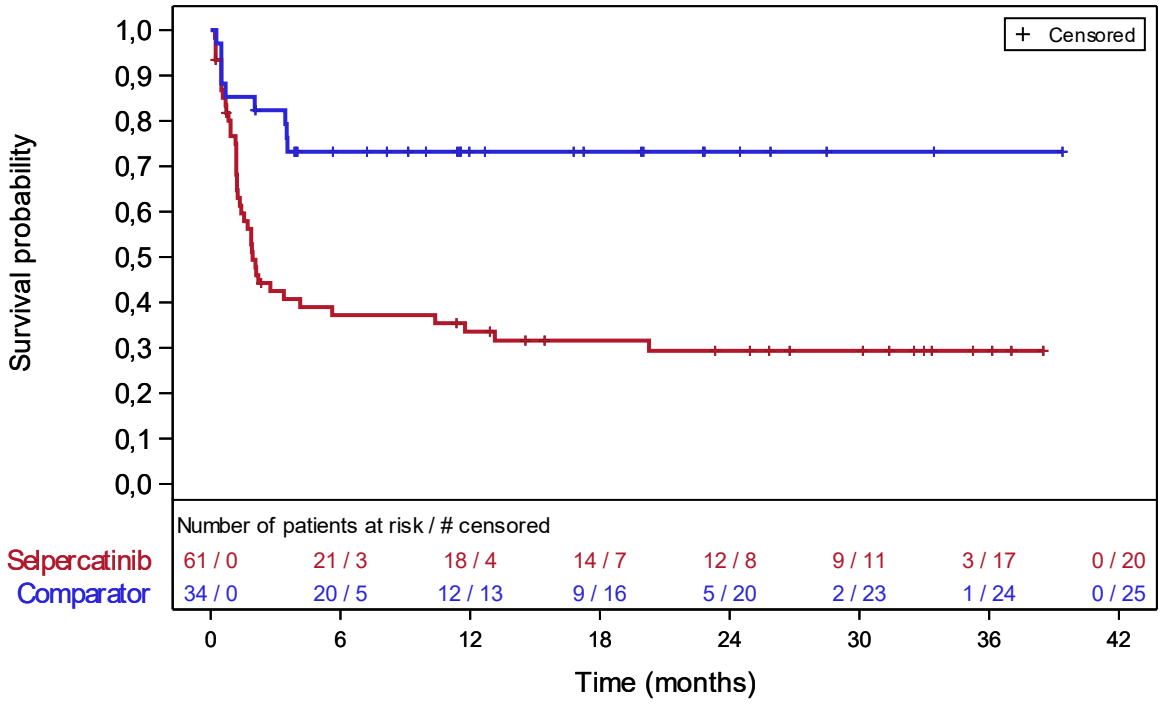
Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Aspartate aminotransferase increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Sex (p-value of the interaction term: 0,024)					
Male	41/61 (67,2)	1,9 [1,25; 5,62]	9/34 (26,5)	NE [NE; NE]	3,40 [1,65; 7,02] <0,001
Female	31/54 (57,4)	2,1 [1,41; NE]	21/38 (55,3)	5,3 [2,50; NE]	1,19 [0,68; 2,08] 0,537
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,020)					
Never	46/72 (63,9)	1,9 [1,28; 13,14]	27/49 (55,1)	5,0 [3,45; NE]	1,35 [0,84; 2,18] 0,217
Former/Current	26/43 (60,5)	2,2 [1,41; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	6,23 [1,88; 20,65] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx006_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Aspartate aminotransferase increased, subgroup analysis for Sex: Male - study LIBRETTO-431, mSAF

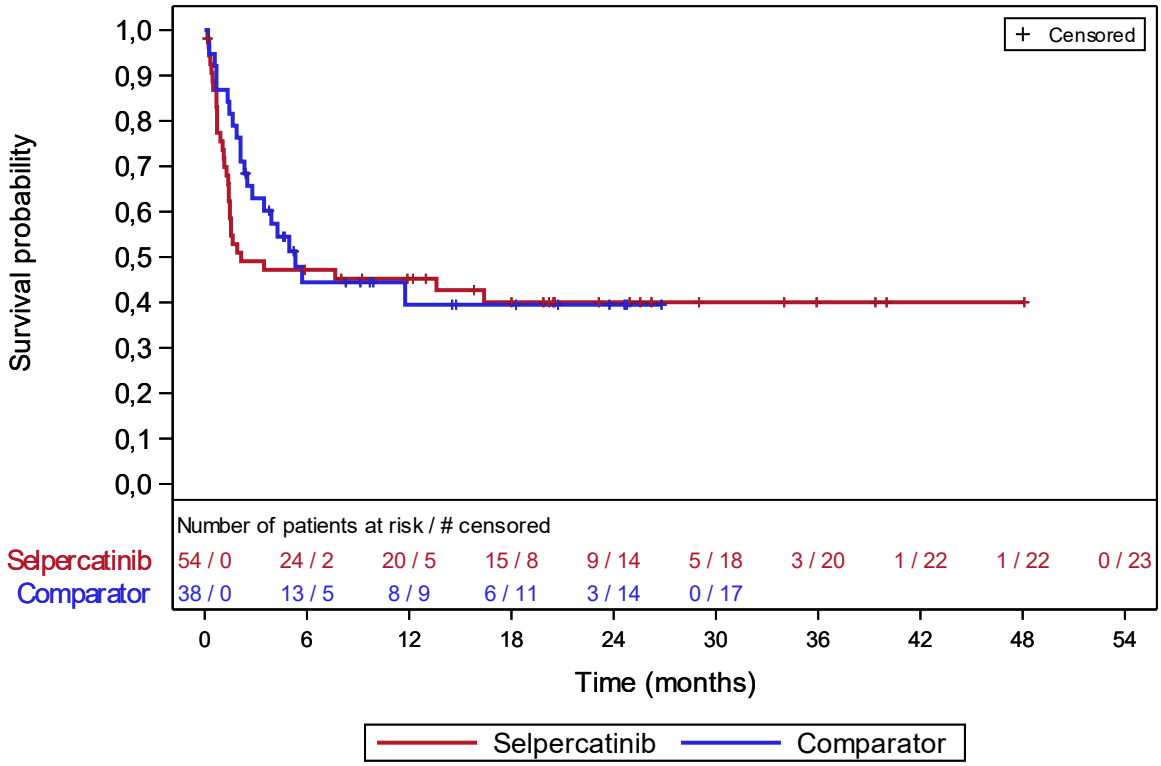


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	61	41 (67,2)	20 (32,8)	1,9 [1,25; 5,62]	3,40 [1,65; 7,02]	<0,001
Comparator	34	9 (26,5)	25 (73,5)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx006sg_sex1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Aspartate aminotransferase increased, subgroup analysis for Sex: Female - study LIBRETTO-431, mSAF

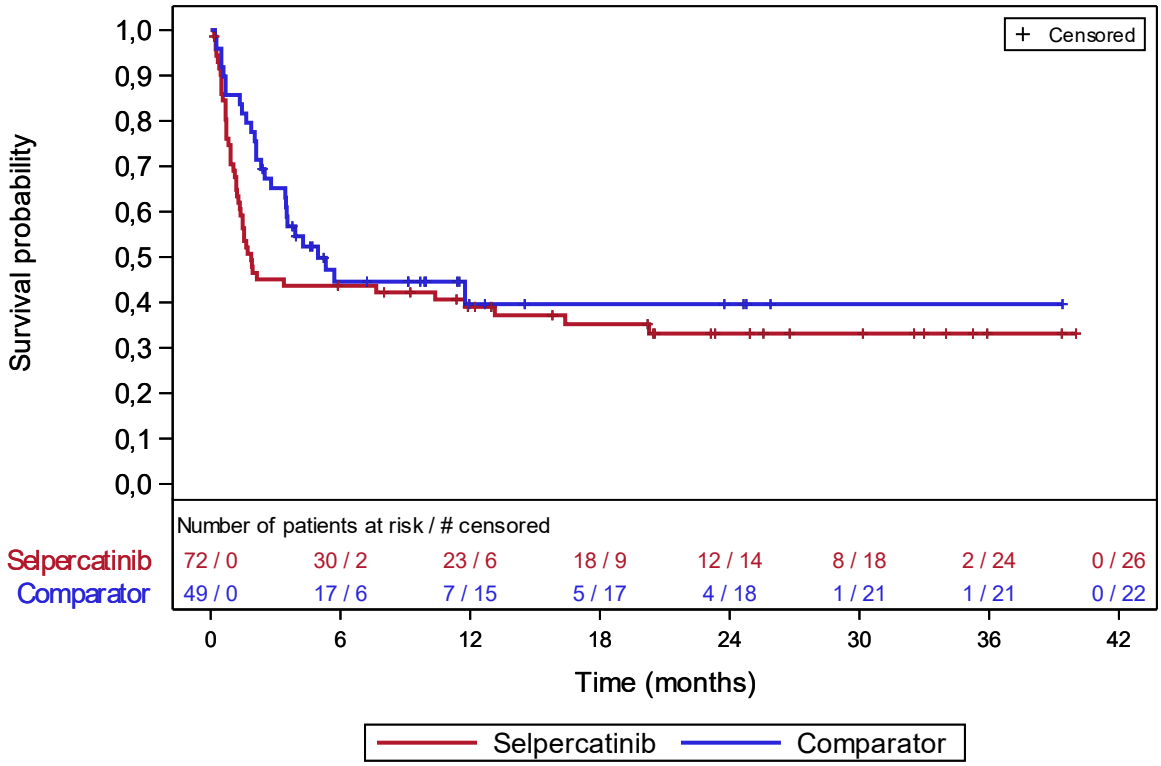


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	54	31 (57,4)	23 (42,6)	2,1 [1,41; NE]	1,19 [0,68; 2,08]	0,537
Comparator	38	21 (55,3)	17 (44,7)	5,3 [2,50; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx006sg_sex2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Aspartate aminotransferase increased, subgroup analysis for Smoking Status: Never - study LIBRETTO-431, mSAF

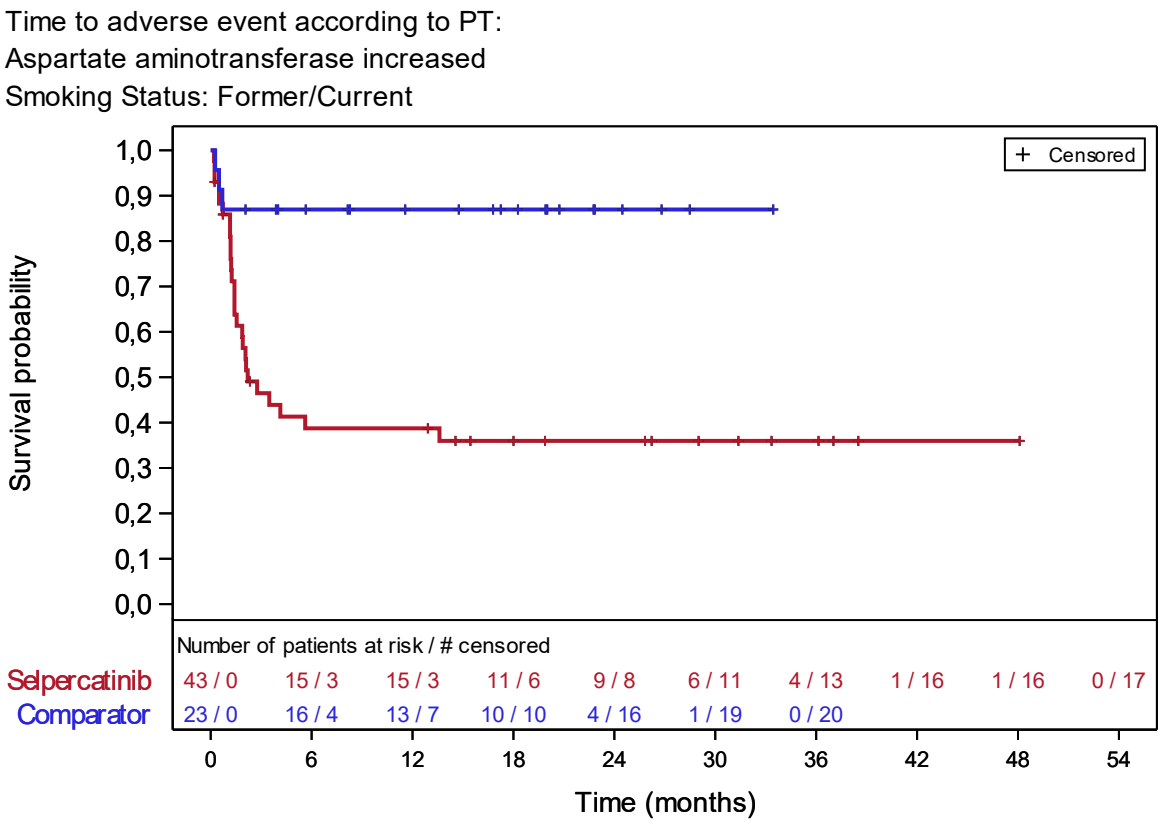


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	72	46 (63,9)	26 (36,1)	1,9 [1,28; 13,14]	1,35 [0,84; 2,18]	0,217
Comparator	49	27 (55,1)	22 (44,9)	5,0 [3,45; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx006sg_smoke1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Aspartate aminotransferase increased, subgroup analysis for Smoking Status: Former/Current - study LIBRETTO-431, mSAF



Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	43	26 (60,5)	17 (39,5)	2,2 [1,41; NE]	6,23 [1,88; 20,65]	<0,001
Comparator	23	3 (13,0)	20 (87,0)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx006sg_smoke2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Asthenia - study LIBRETTO-431, mSAF

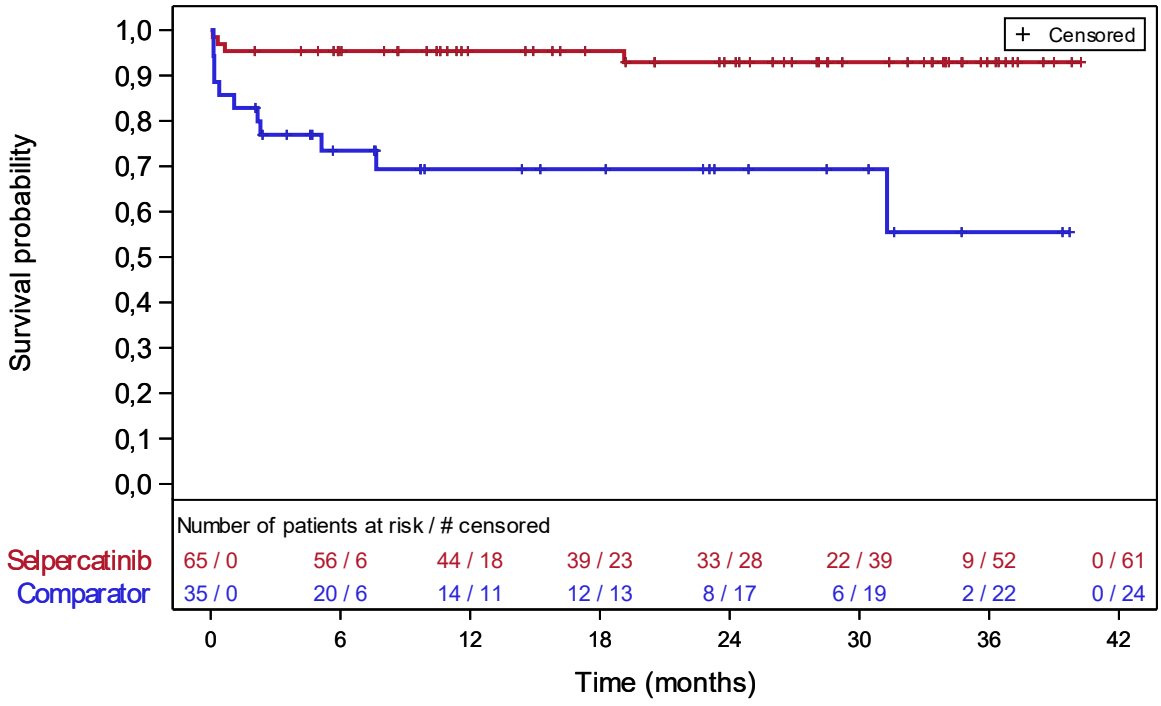
	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,019)					
East Asian	4/65 (6,2)	NE [NE; NE]	11/35 (31,4)	NE [31,28; NE]	0,16 [0,05; 0,49] <0,001
Non-EastAsian	14/50 (28,0)	NE [25,89; NE]	11/37 (29,7)	NE [13,83; NE]	0,79 [0,35; 1,75] 0,554
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,035)					
TPS <50%	7/48 (14,6)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [10,12; NE]	0,29 [0,11; 0,81] 0,012
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	NE [0,66; NE]	3/14 (21,4)	NE [6,93; NE]	1,83 [0,47; 7,10] 0,374
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,034)					
TPS <50%	7/48 (14,6)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [10,12; NE]	0,29 [0,11; 0,81] 0,012
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	NE [0,66; NE]	3/14 (21,4)	NE [6,93; NE]	1,83 [0,47; 7,10] 0,374
Unknown	4/48 (8,3)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3)	NE [7,66; NE]	0,21 [0,06; 0,67] 0,004

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx007_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for Geographic region: East Asian - study LIBRETTO-431, mSAF

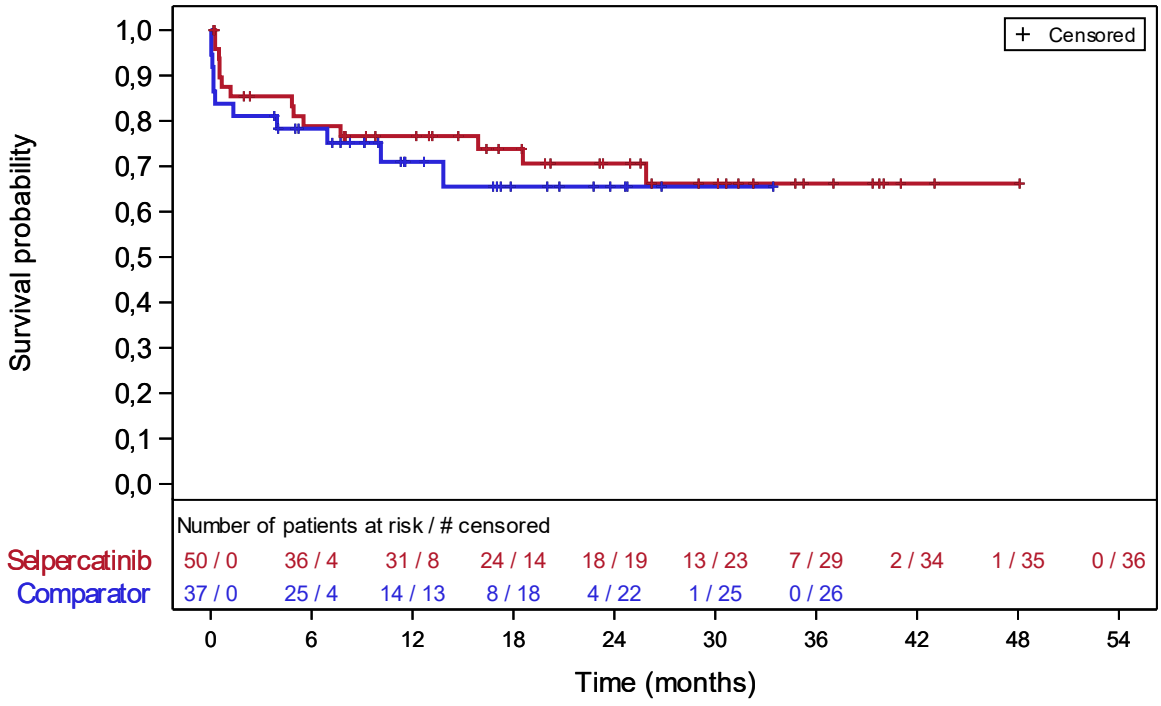


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	65	4 (6,2)	61 (93,8)	NE [NE; NE]	0,16 [0,05; 0,49]	<0,001
Comparator	35	11 (31,4)	24 (68,6)	NE [31,28; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_region11_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for Geographic region: Non-EastAsian - study LIBRETTO-431, mSAF

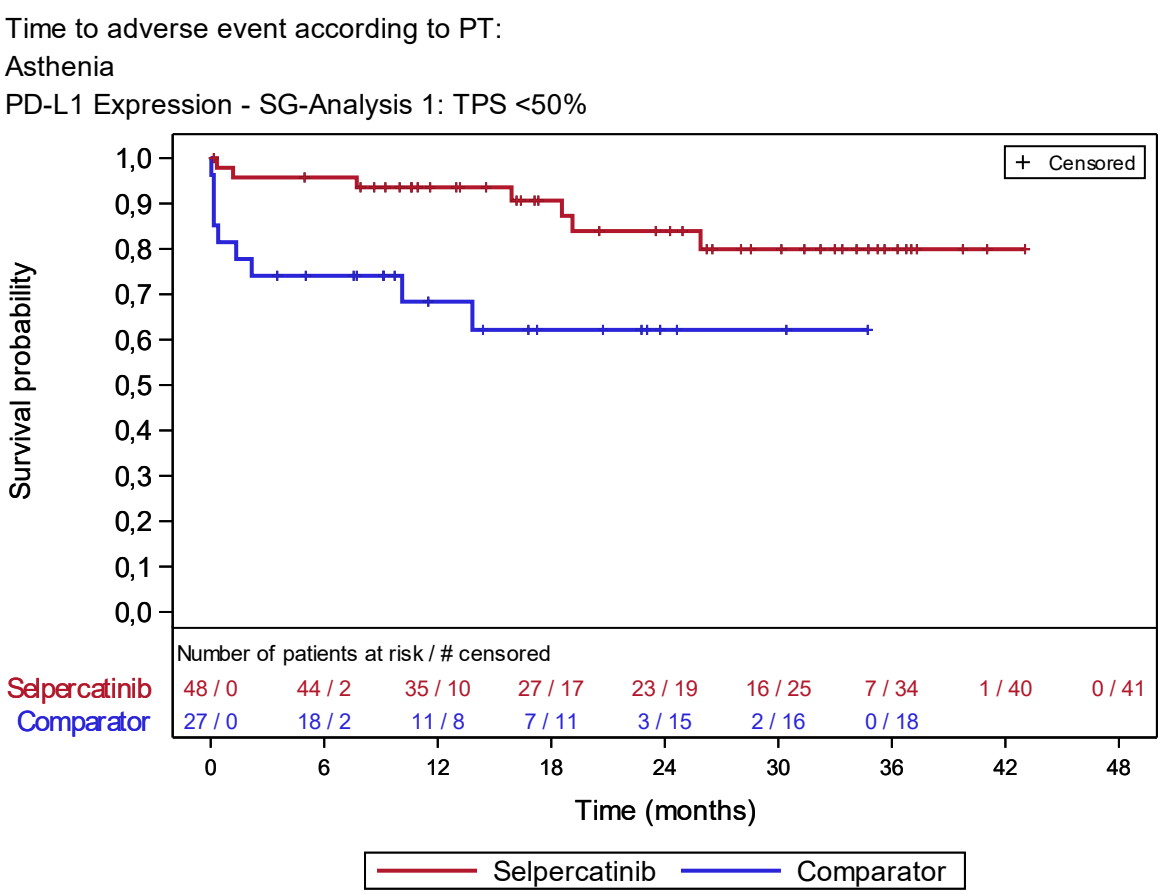


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	50	14 (28,0)	36 (72,0)	NE [25,89; NE]	0,79 [0,35; 1,75]	0,554
Comparator	37	11 (29,7)	26 (70,3)	NE [13,83; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_region12_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 1: TPS <50% - study LIBRETTO-431, mSAF

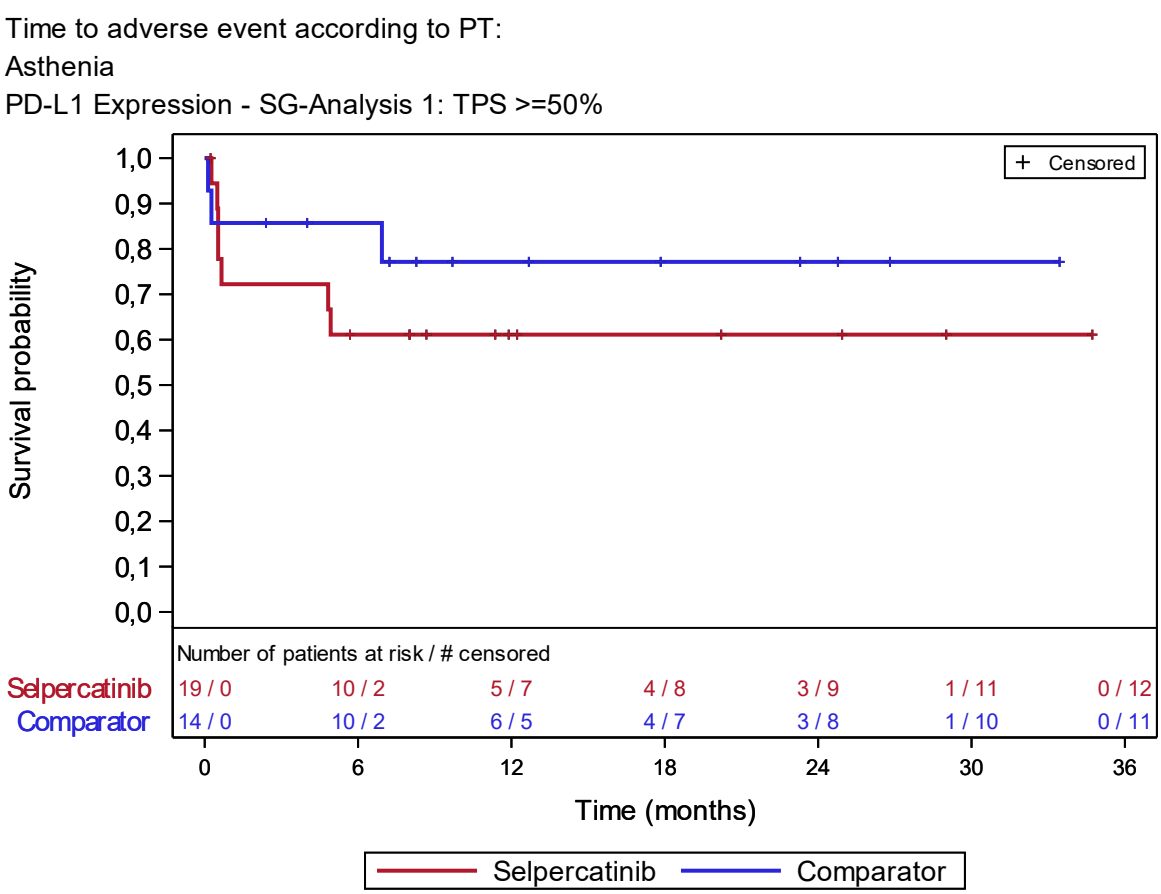


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	7 (14,6)	41 (85,4)	NE [NE; NE]	0,29 [0,11; 0,81]	0,012
Comparator	27	9 (33,3)	18 (66,7)	NE [10,12; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_pdl1sg11_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 1: TPS ≥50% - study LIBRETTO-431, mSAF

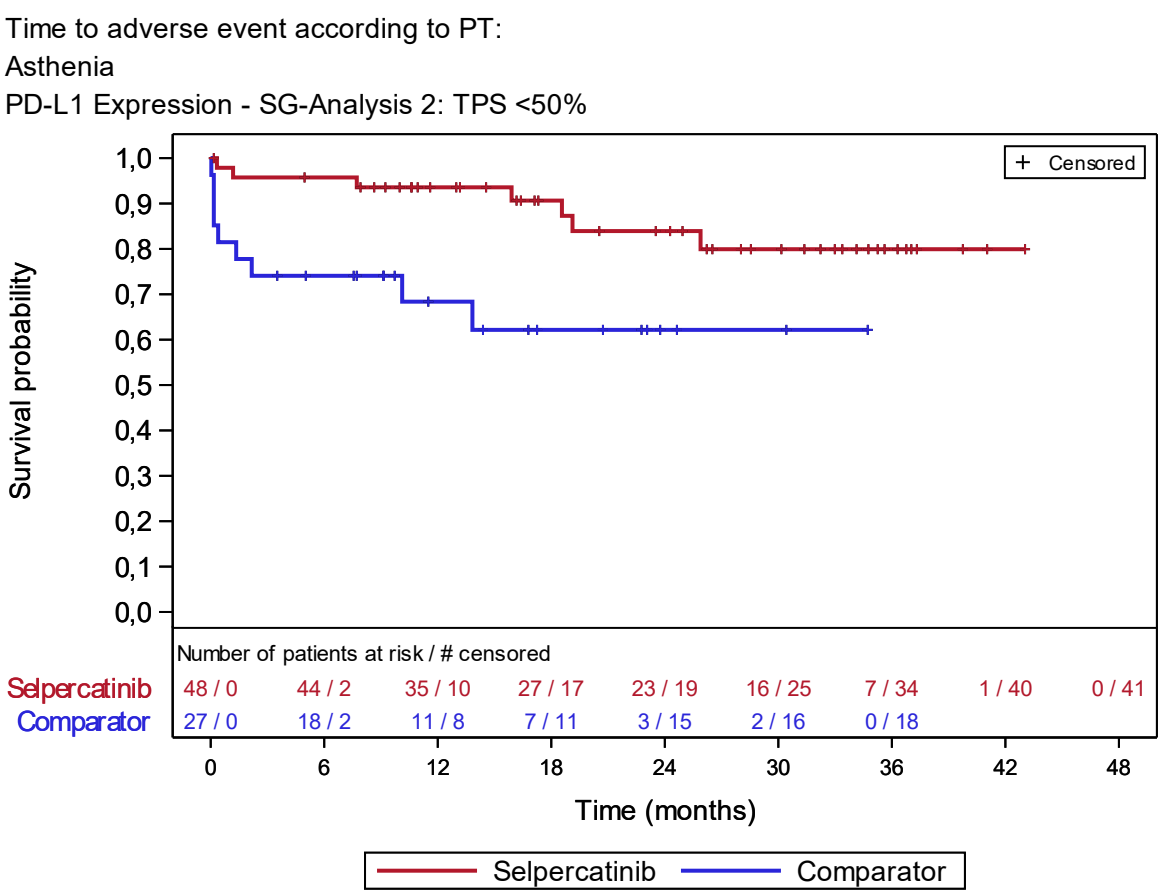


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	19	7 (36,8)	12 (63,2)	NE [0,66; NE]	1,83 [0,47; 7,10]	0,374
Comparator	14	3 (21,4)	11 (78,6)	NE [6,93; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_pdl1sg12_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 2: TPS <50% - study LIBRETTO-431, mSAF

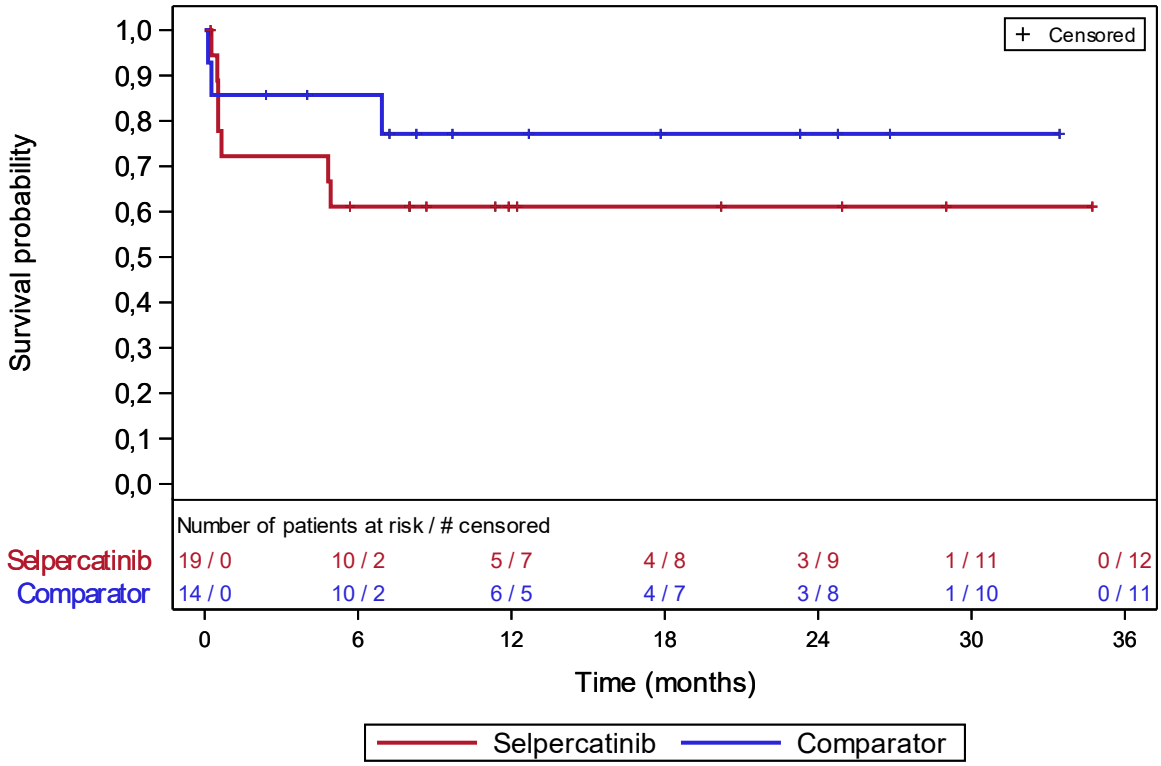


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	7 (14,6)	41 (85,4)	NE [NE; NE]	0,29 [0,11; 0,81]	0,012
Comparator	27	9 (33,3)	18 (66,7)	NE [10,12; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_pdl1sg21_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 2: TPS ≥50% - study LIBRETTO-431, mSAF

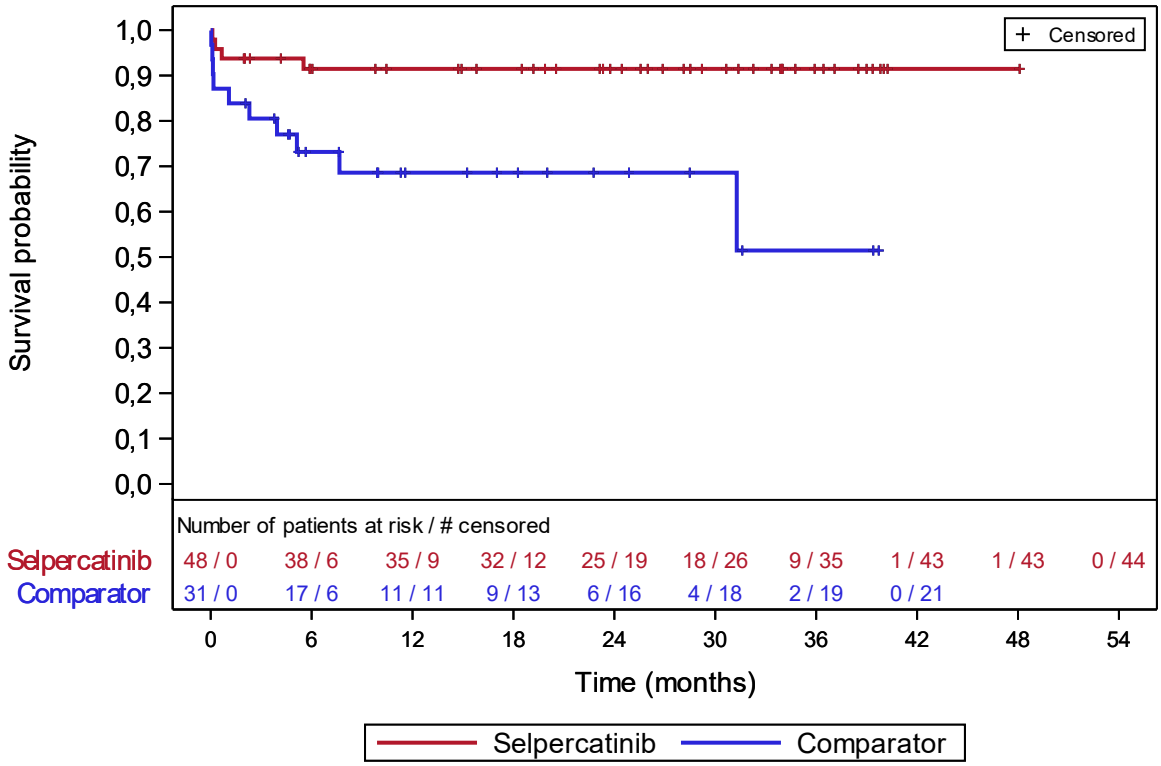


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	19	7 (36,8)	12 (63,2)	NE [0,66; NE]	1,83 [0,47; 7,10]	0,374
Comparator	14	3 (21,4)	11 (78,6)	NE [6,93; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_pdl1sg22_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Asthenia, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 2: Unknown - study LIBRETTO-431, mSAF



Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	4 (8,3)	44 (91,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,06; 0,67]	0,004
Comparator	31	10 (32,3)	21 (67,7)	NE [7,66; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx007sg_pdl1sg23_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

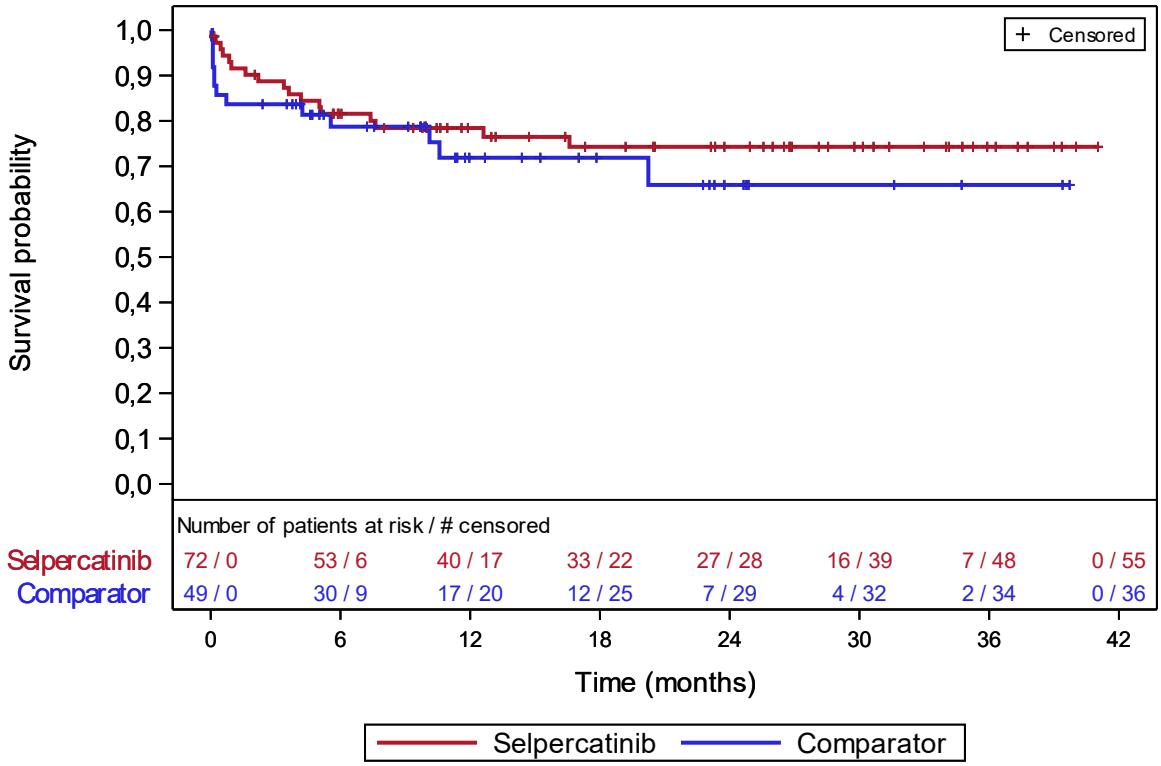
Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Decreased appetite - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,035)					
Never	17/72 (23,6)	NE [NE; NE]	13/49 (26,5)	NE [20,24; NE]	0,76 [0,37; 1,57] 0,468
Former/Current	3/43 (7,0)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8)	NE [7,06; NE]	0,15 [0,04; 0,57] 0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx016_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Decreased appetite, subgroup analysis for Smoking Status: Never - study LIBRETTO-431, mSAF

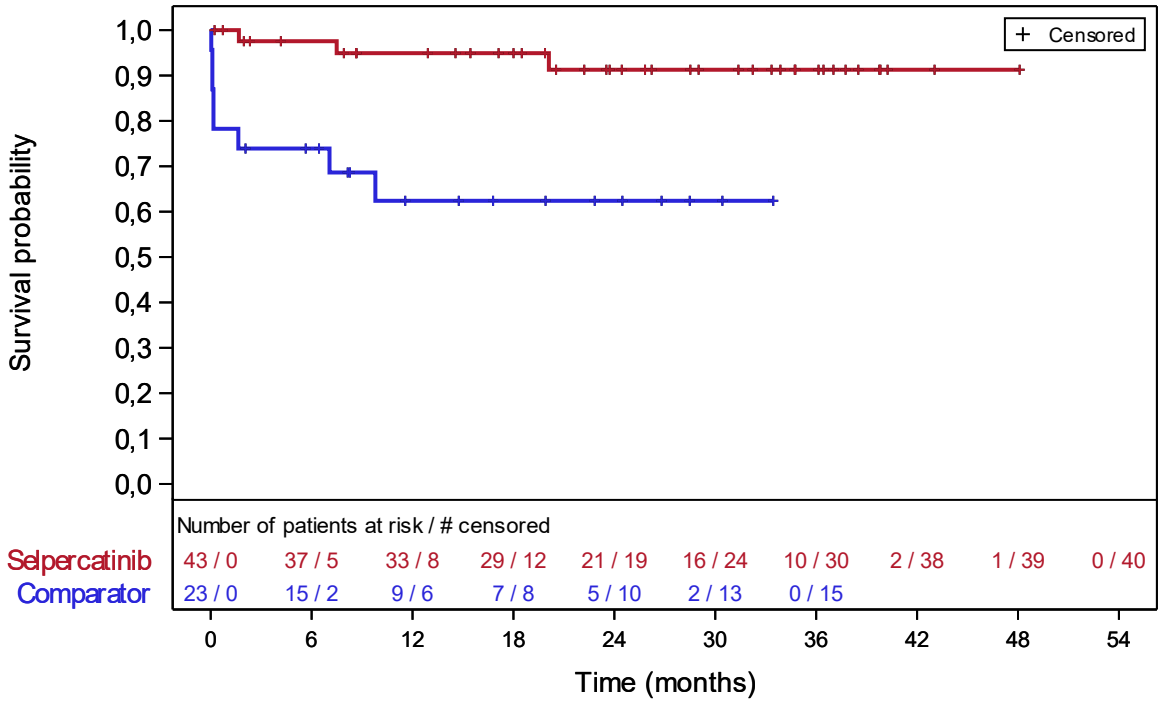


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	72	17 (23,6)	55 (76,4)	NE [NE; NE]	0,76 [0,37; 1,57]	0,468
Comparator	49	13 (26,5)	36 (73,5)	NE [20,24; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx016sg_smoke1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Decreased appetite, subgroup analysis for Smoking Status: Former/Current - study LIBRETTO-431, mSAF



Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	43	3 (7,0)	40 (93,0)	NE [NE; NE]	0,15 [0,04; 0,57]	0,001
Comparator	23	8 (34,8)	15 (65,2)	NE [7,06; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx016sg_smoke2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

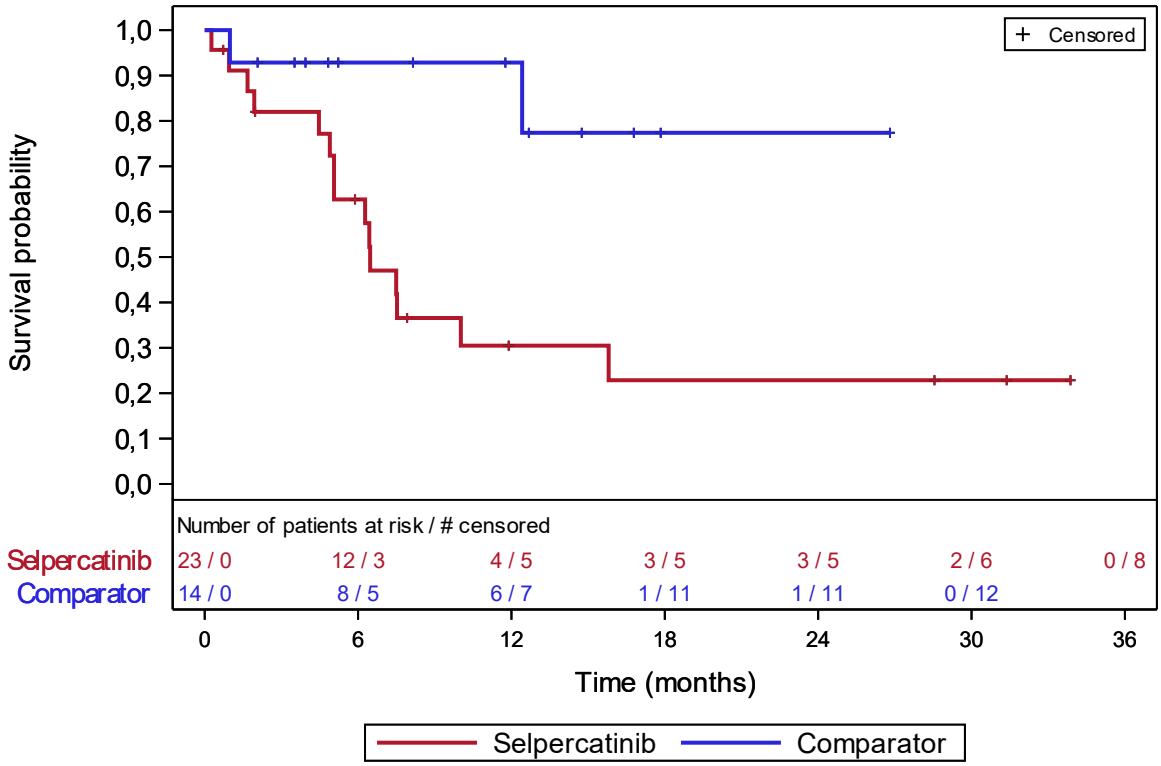
Interacting Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,050)					
Yes	15/23 (65,2)	6,5 [4,90; 15,80]	2/14 (14,3)	NE [12,42; NE]	5,76 [1,31; 25,37] 0,009
No	23/44 (52,3)	18,1 [3,61; NE]	12/23 (52,2)	16,7 [2,07; NE]	0,96 [0,47; 1,92] 0,899
Unknown	24/48 (50,0)	12,0 [6,51; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	3,00 [1,22; 7,33] 0,012

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx017_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Diarrhoea, subgroup analysis for Brain Metastases at Baseline (CRF): Yes - study LIBRETTO-431, mSAF

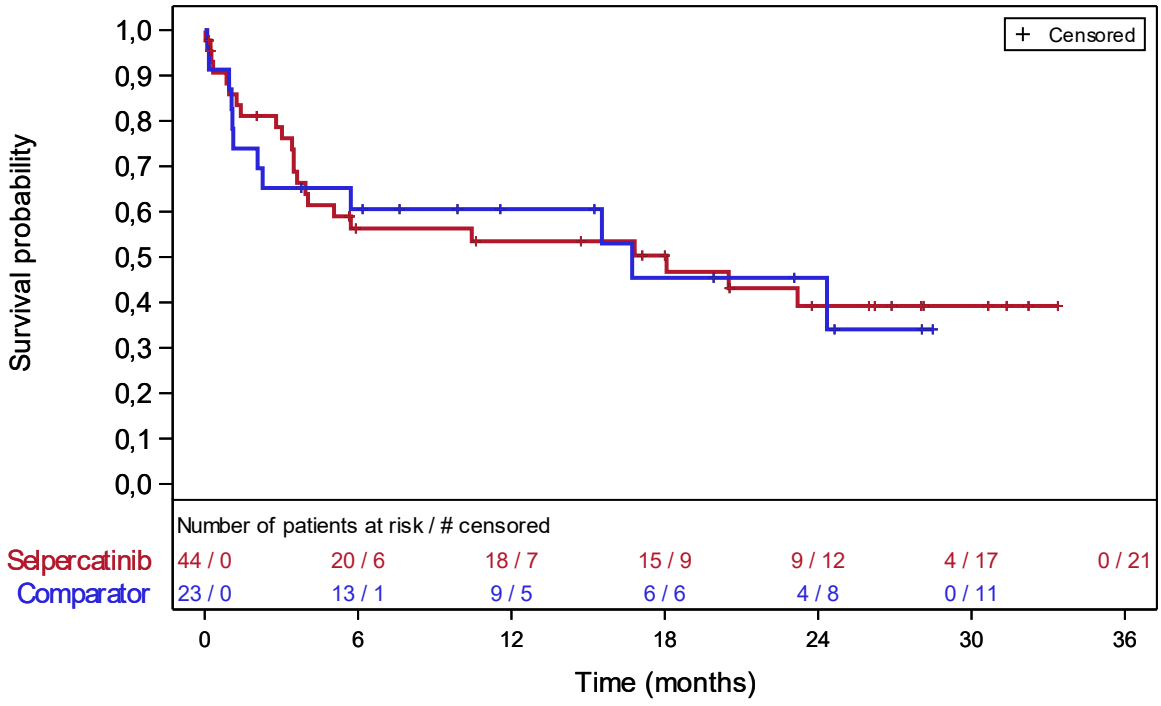


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	23	15 (65,2)	8 (34,8)	6,5 [4,90; 15,80]	5,76 [1,31; 25,37]	0,009
Comparator	14	2 (14,3)	12 (85,7)	NE [12,42; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx017sg_brainmet1_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Diarrhoea, subgroup analysis for Brain Metastases at Baseline (CRF): No - study LIBRETTO-431, mSAF

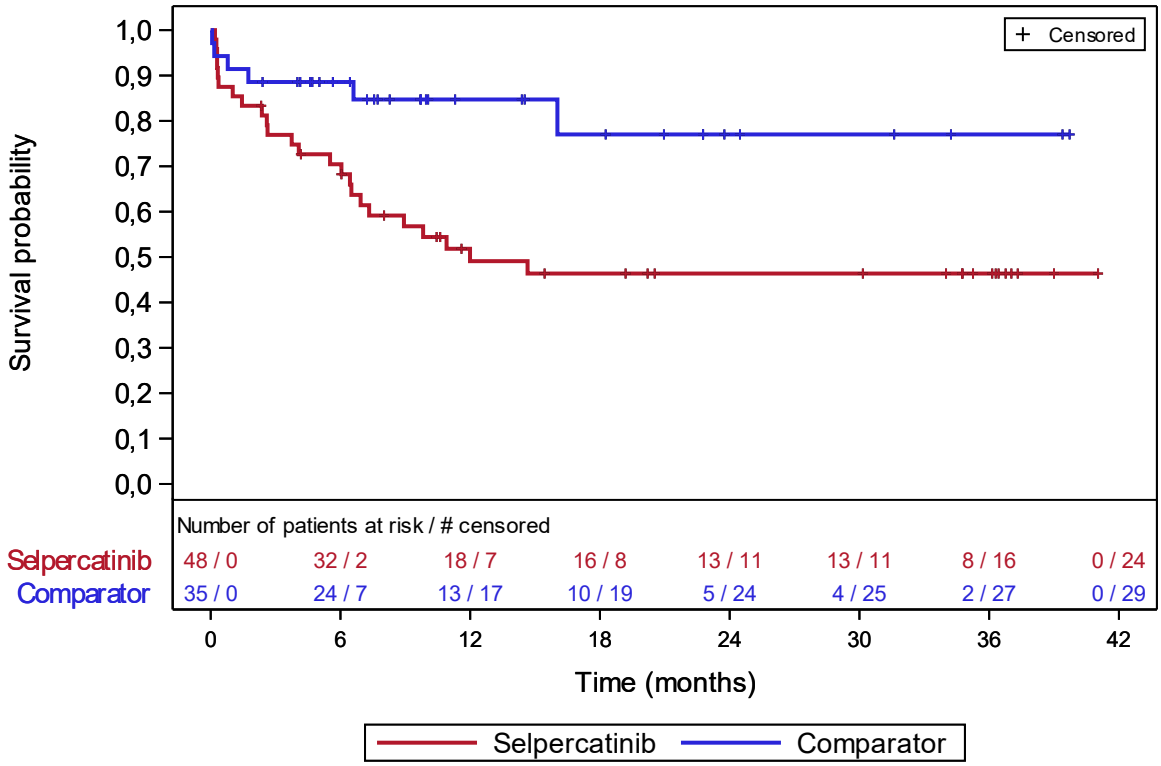


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	44	23 (52,3)	21 (47,7)	18,1 [3,61; NE]	0,96 [0,47; 1,92]	0,899
Comparator	23	12 (52,2)	11 (47,8)	16,7 [2,07; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx017sg_brainmet2_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to PT: Diarrhoea, subgroup analysis for Brain Metastases at Baseline (CRF): Unknown - study LIBRETTO-431, mSAF



Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	24 (50,0)	24 (50,0)	12,0 [6,51; NE]	3,00 [1,22; 7,33]	0,012
Comparator	35	6 (17,1)	29 (82,9)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aeppx017sg_brainmet3_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Interacting Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders - study LIBRETTO-431, mSAF

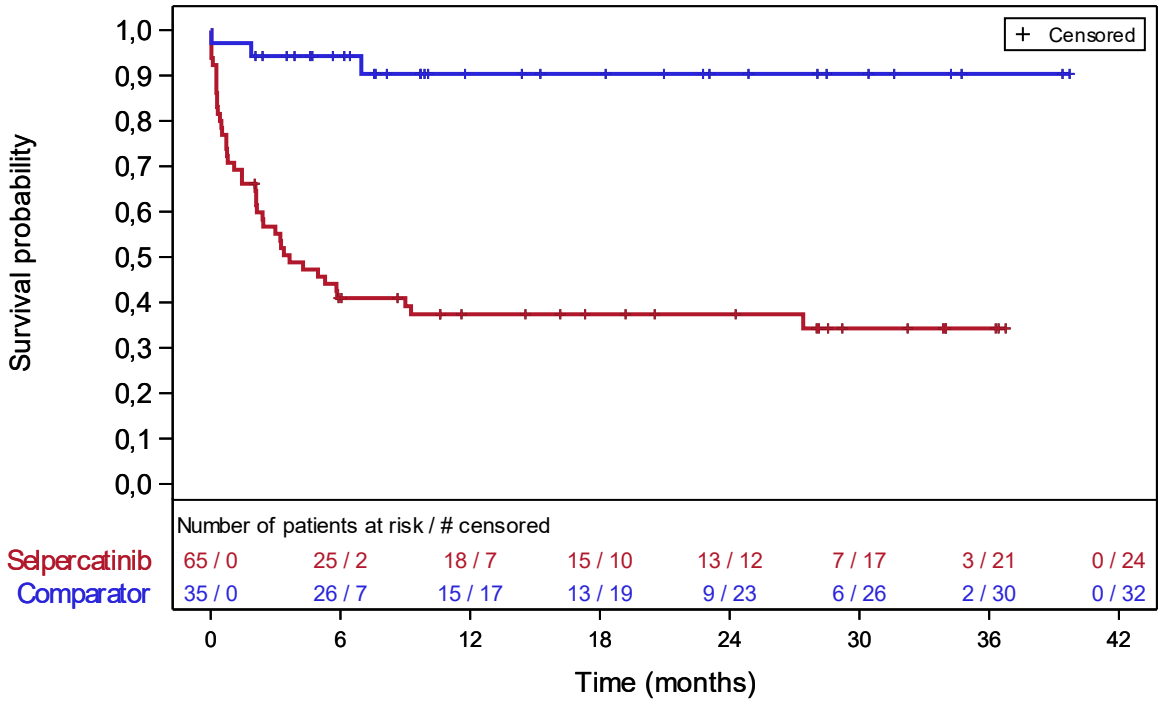
	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,050)					
East Asian	41/65 (63,1)	3,6 [2,10; 9,26]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	10,16 [3,14; 32,85] <0,001
Non-EastAsian	20/50 (40,0)	NE [6,93; NE]	7/37 (18,9)	NE [NE; NE]	2,33 [0,98; 5,53] 0,049
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,043)					
TPS <50%	24/48 (50,0)	23,3 [2,86; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	7,88 [1,86; 33,43] <0,001
TPS ≥50%	12/19 (63,2)	3,0 [1,45; NE]	7/14 (50,0)	7,0 [0,53; NE]	1,39 [0,55; 3,54] 0,486
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,015)					
TPS <50%	24/48 (50,0)	23,3 [2,86; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	7,88 [1,86; 33,43] <0,001
TPS ≥50%	12/19 (63,2)	3,0 [1,45; NE]	7/14 (50,0)	7,0 [0,53; NE]	1,39 [0,55; 3,54] 0,486
Unknown	25/48 (52,1)	9,0 [2,40; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	22,43 [3,03; 165,76] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aespx019_sub_msaf_d.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for Geographic region: East Asian - study LIBRETTO-431, mSAF

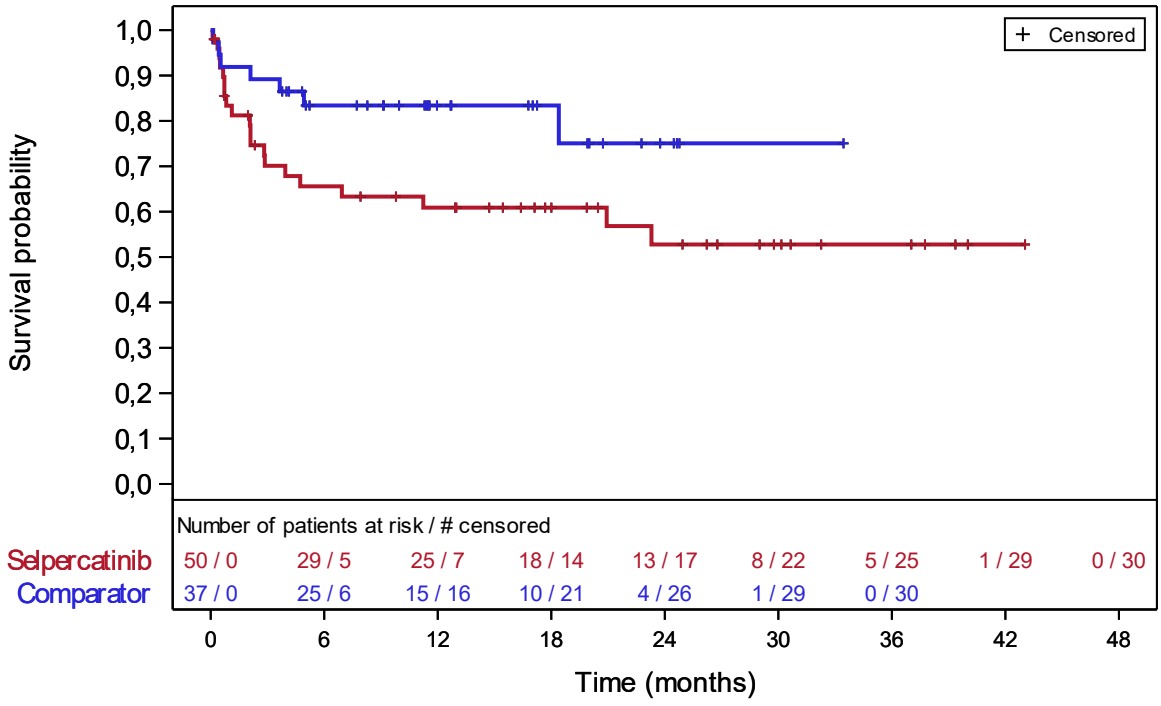


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	65	41 (63,1)	24 (36,9)	3,6 [2,10; 9,26]	10,16 [3,14; 32,85]	<0,001
Comparator	35	3 (8,6)	32 (91,4)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_region11_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for Geographic region: Non-EastAsian - study LIBRETTO-431, mSAF

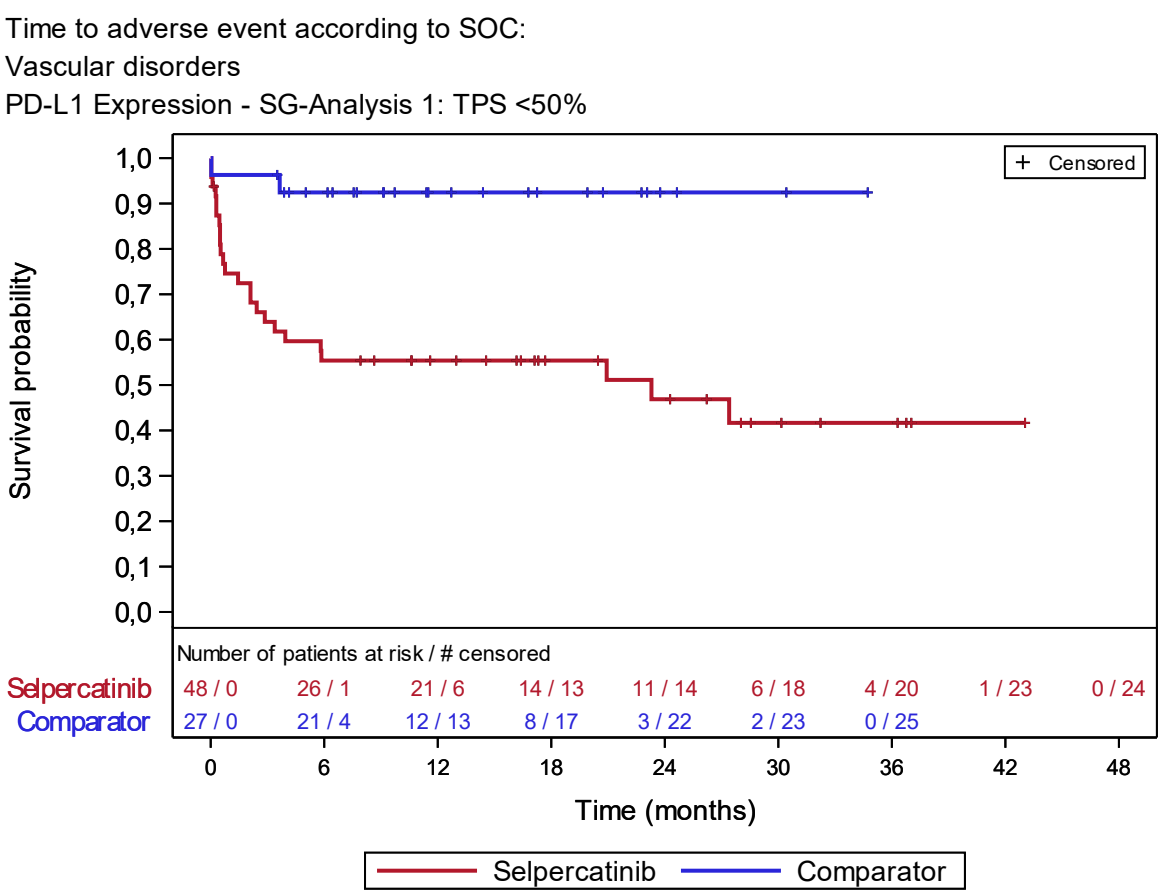


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	50	20 (40,0)	30 (60,0)	NE [6,93; NE]	2,33 [0,98; 5,53]	0,049
Comparator	37	7 (18,9)	30 (81,1)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_region12_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 1: TPS <50% - study LIBRETTO-431, mSAF

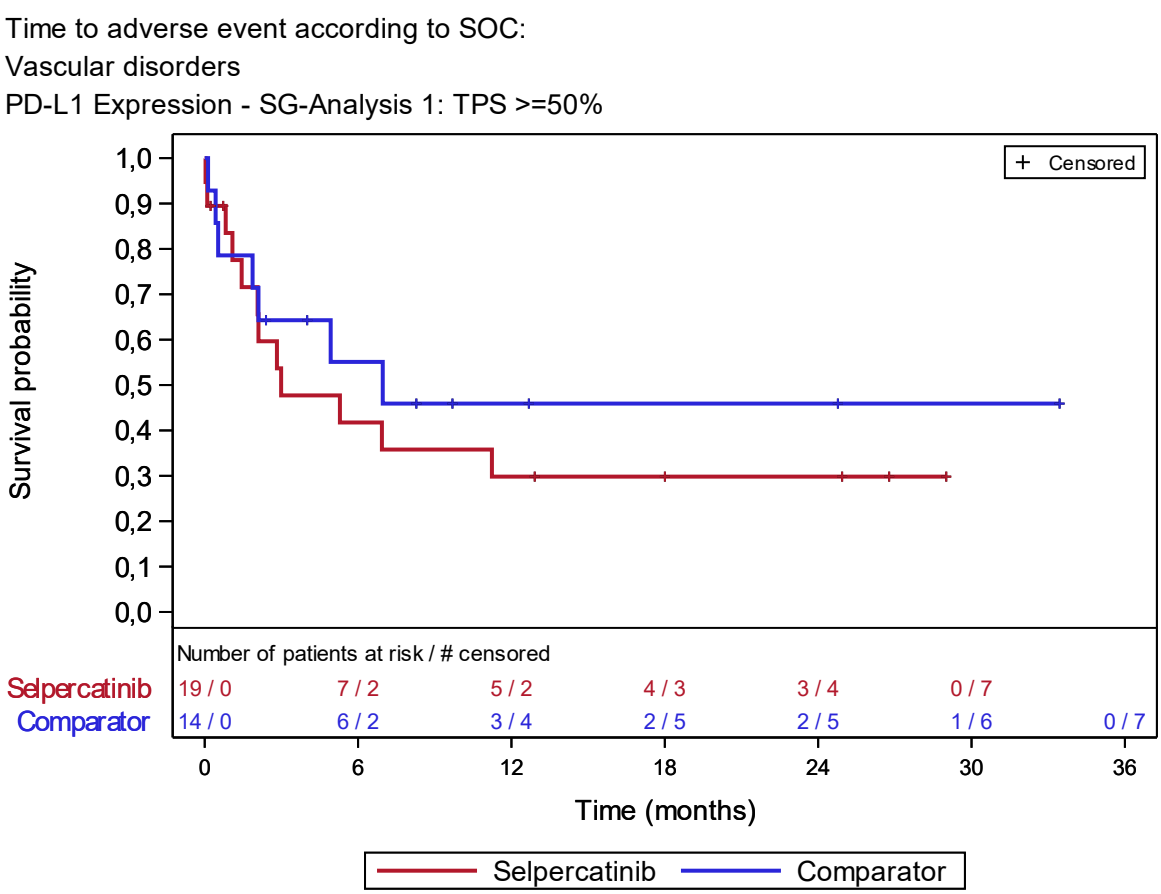


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	24 (50,0)	24 (50,0)	23,3 [2,86; NE]	7,88 [1,86; 33,43]	<0,001
Comparator	27	2 (7,4)	25 (92,6)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_pdl1sg11_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 1: TPS ≥50% - study LIBRETTO-431, mSAF

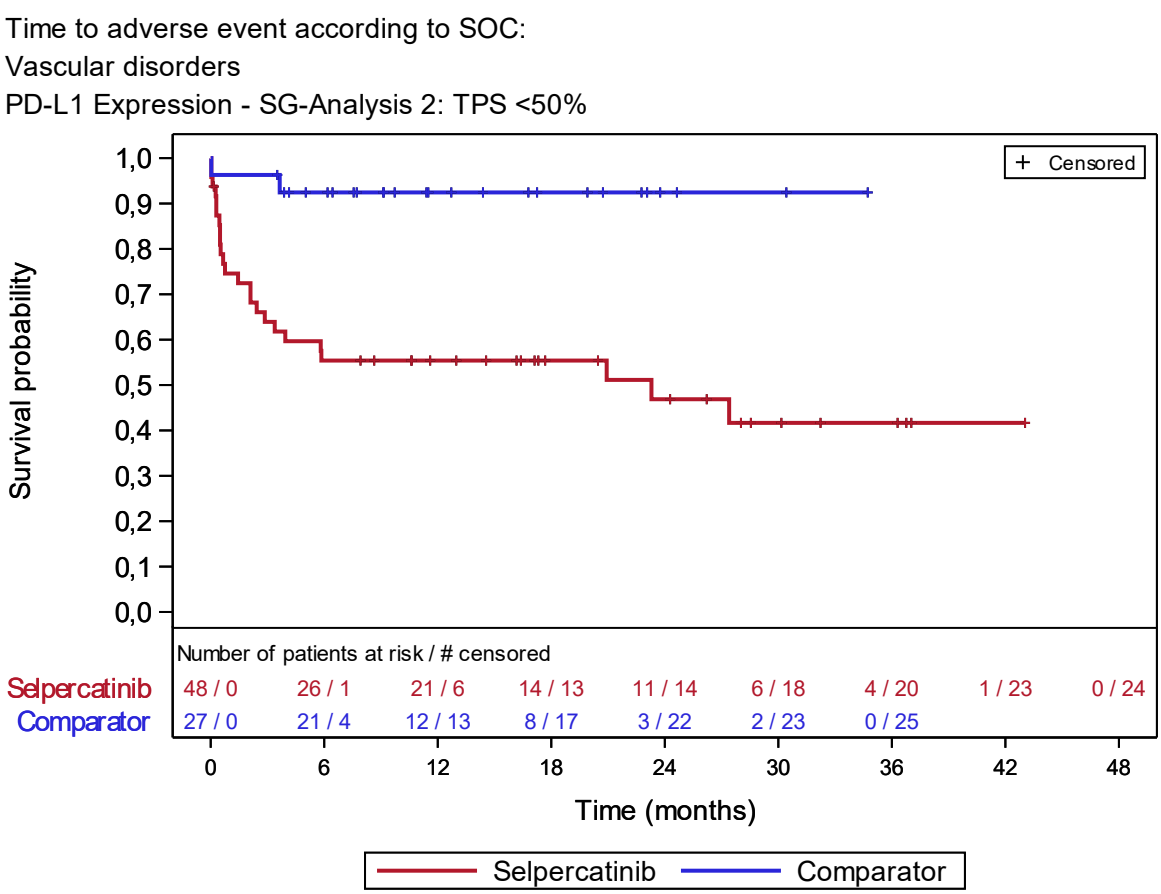


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	19	12 (63,2)	7 (36,8)	3,0 [1,45; NE]	1,39 [0,55; 3,54]	0,486
Comparator	14	7 (50,0)	7 (50,0)	7,0 [0,53; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_pdl1sg12_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 2: TPS <50% - study LIBRETTO-431, mSAF

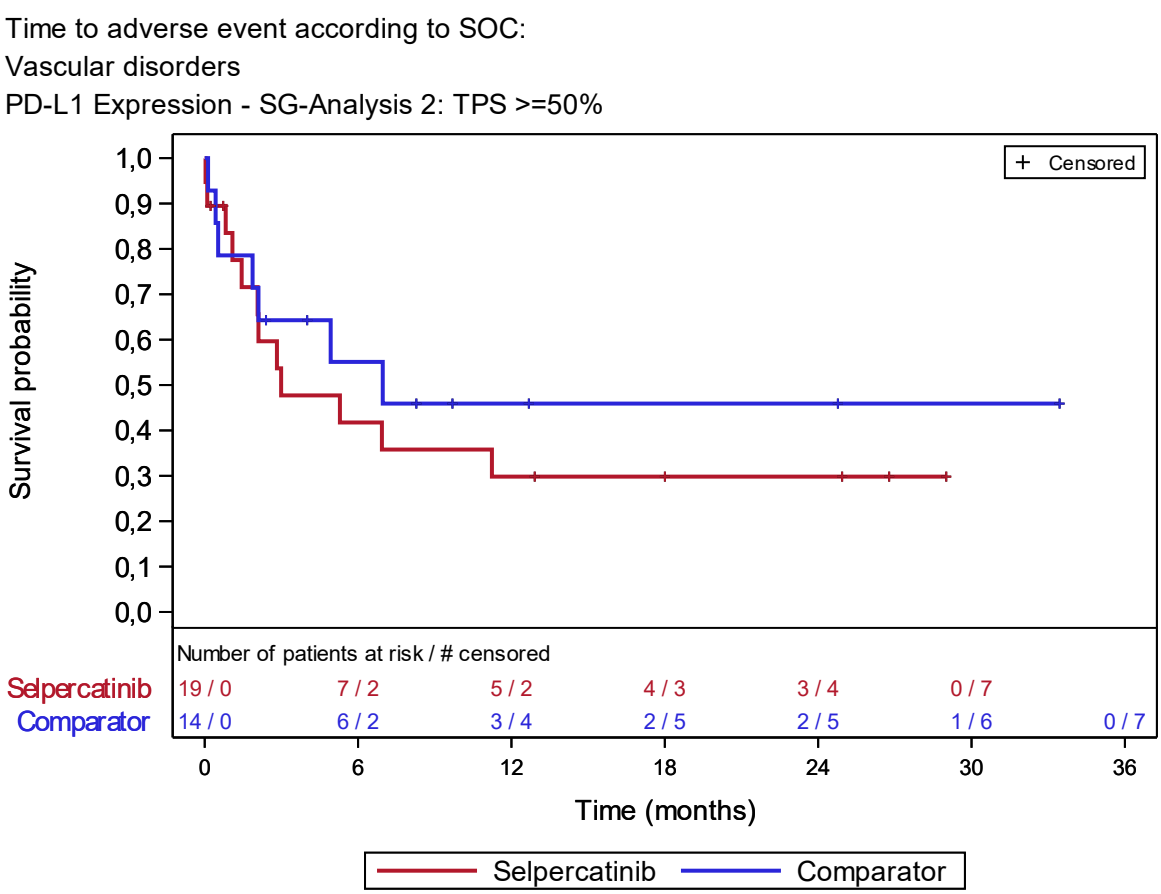


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	24 (50,0)	24 (50,0)	23,3 [2,86; NE]	7,88 [1,86; 33,43]	<0,001
Comparator	27	2 (7,4)	25 (92,6)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_pdl1sg21_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 2: TPS ≥50% - study LIBRETTO-431, mSAF

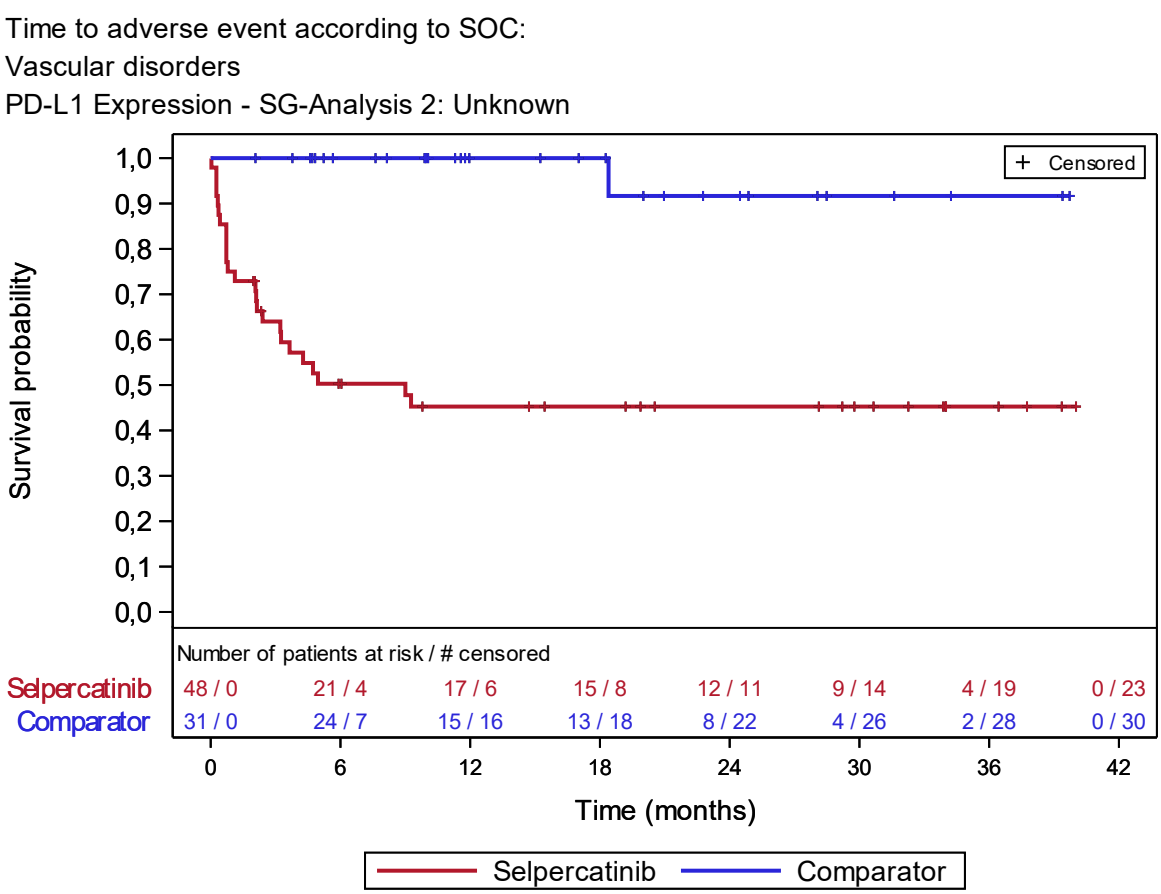


Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	19	12 (63,2)	7 (36,8)	3,0 [1,45; NE]	1,39 [0,55; 3,54]	0,486
Comparator	14	7 (50,0)	7 (50,0)	7,0 [0,53; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_pdl1sg22_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Kaplan-Meier Plot - Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders, subgroup analysis for PD-L1 Expression - SG-Analysis 2: Unknown - study LIBRETTO-431, mSAF



Treatment	N	n (%)	Censored (%)	Median [95% KI]	HR [95% KI]	p-value (a)
Selpercatinib	48	25 (52,1)	23 (47,9)	9,0 [2,40; NE]	22,43 [3,03; 165,76]	<0,001
Comparator	31	1 (3,2)	30 (96,8)	NE [NE; NE]		

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
Comparator = Carboplatin or Cisplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab.
a: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/f_km_aespt_sub_dc240508.sas
Output Location:
/lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/f_aespx019sg_pdl1sg23_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,368)					
<65 years	49/76 (64,5)	2,8 [1,48; 10,97]	21/45 (46,7)	11,8 [3,48; NE]	1,51 [0,90; 2,52] 0,112
≥65 years	20/39 (51,3)	2,2 [1,12; NE]	8/27 (29,6)	NE [7,16; NE]	2,16 [0,95; 4,91] 0,061
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,604)					
0	24/41 (58,5)	4,1 [1,71; NE]	11/25 (44,0)	17,5 [4,37; NE]	1,52 [0,74; 3,10] 0,252
1	45/74 (60,8)	1,9 [1,35; 8,51]	18/47 (38,3)	NE [4,17; NE]	1,92 [1,11; 3,32] 0,018
Sex (p-value of the interaction term: 0,055)					
Male	40/61 (65,6)	2,8 [1,41; 10,38]	10/34 (29,4)	NE [7,16; NE]	2,88 [1,43; 5,77] 0,002
Female	29/54 (53,7)	3,5 [1,38; NE]	19/38 (50,0)	11,8 [3,48; NE]	1,16 [0,65; 2,07] 0,622
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,650)					
East Asian	47/65 (72,3)	1,5 [1,18; 2,79]	17/35 (48,6)	11,8 [3,45; NE]	1,79 [1,03; 3,13] 0,037
Non-EastAsian	22/50 (44,0)	NE [3,48; NE]	12/37 (32,4)	NE [7,16; NE]	1,50 [0,74; 3,04] 0,255
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,137)					
Never	44/72 (61,1)	1,9 [1,31; 13,14]	24/49 (49,0)	11,8 [3,84; NE]	1,43 [0,87; 2,36] 0,157
Former/Current	25/43 (58,1)	4,1 [1,41; NE]	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	3,28 [1,25; 8,61] 0,010
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,323)					
Yes	14/23 (60,9)	3,5 [1,15; NE]	5/14 (35,7)	NE [0,69; NE]	1,90 [0,68; 5,28] 0,213
No	29/44 (65,9)	1,3 [0,79; 4,14]	10/23 (43,5)	17,5 [4,37; NE]	2,56 [1,24; 5,28] 0,009

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	26/48 (54,2)	13,1 [2,20; NE]	14/35 (40,0)	NE [3,48; NE]	1,23 [0,64; 2,35] 0,538
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,844)					
TPS <50%	33/48 (68,8)	1,7 [0,72; 5,62]	12/27 (44,4)	NE [3,48; NE]	1,98 [1,02; 3,84] 0,040
TPS ≥50%	6/19 (31,6)	NE [1,48; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2,46 [0,50; 12,23] 0,257
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,631)					
TPS <50%	33/48 (68,8)	1,7 [0,72; 5,62]	12/27 (44,4)	NE [3,48; NE]	1,98 [1,02; 3,84] 0,040
TPS ≥50%	6/19 (31,6)	NE [1,48; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2,46 [0,50; 12,23] 0,257
Unknown	30/48 (62,5)	2,8 [1,35; 25,49]	15/31 (48,4)	17,5 [3,45; NE]	1,41 [0,76; 2,63] 0,277
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,180)**					
Negative	17/26 (65,4)	1,9 [0,56; NE]	3/12 (25,0)	NE [0,33; NE]	3,41 [1,00; 11,70] 0,037
Positive	28/49 (57,1)	5,6 [1,41; NE]	12/35 (34,3)	NE [4,37; NE]	1,93 [0,98; 3,81] 0,053
Unknown	24/40 (60,0)	2,8 [1,38; NE]	14/25 (56,0)	7,2 [2,10; NE]	1,12 [0,58; 2,18] 0,738

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx003_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Anaemia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,055)					
0	2/41 (4,9)	NE [NE; NE]	14/25 (56,0)	5,3 [1,22; NE]	0,06 [0,01; 0,26] <0,001
1	16/74 (21,6)	NE [NE; NE]	26/47 (55,3)	4,2 [1,94; NE]	0,22 [0,12; 0,43] <0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,883)					
East Asian	12/65 (18,5)	NE [NE; NE]	21/35 (60,0)	2,2 [1,38; NE]	0,17 [0,08; 0,35] <0,001
Non-EastAsian	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	19/37 (51,4)	10,5 [2,89; NE]	0,16 [0,06; 0,40] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,150)					
Never	8/72 (11,1)	NE [NE; NE]	27/49 (55,1)	3,5 [1,41; NE]	0,12 [0,05; 0,27] <0,001
Former/Current	10/43 (23,3)	NE [NE; NE]	13/23 (56,5)	6,3 [2,20; NE]	0,26 [0,11; 0,61] <0,001
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,458)					
Yes	5/23 (21,7)	NE [30,39; NE]	6/14 (42,9)	NE [1,38; NE]	0,29 [0,08; 1,04] 0,043
No	5/44 (11,4)	NE [NE; NE]	14/23 (60,9)	4,2 [1,22; NE]	0,12 [0,04; 0,35] <0,001
Unknown	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	20/35 (57,1)	4,1 [1,94; NE]	0,17 [0,07; 0,39] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,819)					
TPS <50%	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	14/27 (51,9)	11,1 [2,30; NE]	0,21 [0,09; 0,50] <0,001
TPS ≥50%	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	6/14 (42,9)	NE [0,46; NE]	0,18 [0,04; 0,91] 0,020
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,505)					
TPS <50%	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	14/27 (51,9)	11,1 [2,30; NE]	0,21 [0,09; 0,50] <0,001

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
TPS ≥50%	2/19 (10,5)	NE [NE; NE]	6/14 (42,9)	NE [0,46; NE]	0,18 [0,04; 0,91] 0,020
Unknown	7/48 (14,6)	NE [NE; NE]	20/31 (64,5)	2,1 [1,35; 10,48]	0,12 [0,05; 0,29] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,401)**					
Negative	4/26 (15,4)	NE [NE; NE]	5/12 (41,7)	NE [0,33; NE]	0,23 [0,06; 0,89] 0,021
Positive	8/49 (16,3)	NE [NE; NE]	17/35 (48,6)	5,3 [2,86; NE]	0,23 [0,10; 0,55] <0,001
Unknown	6/40 (15,0)	NE [NE; NE]	18/25 (72,0)	1,9 [1,18; 6,31]	0,10 [0,04; 0,27] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx004_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Aspartate aminotransferase increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,153)					
<65 years	50/76 (65,8)	2,1 [1,48; 10,38]	23/45 (51,1)	5,7 [3,48; NE]	1,52 [0,92; 2,49] 0,097
≥65 years	22/39 (56,4)	1,9 [1,15; NE]	7/27 (25,9)	NE [NE; NE]	2,93 [1,25; 6,87] 0,010
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,942)					
0	24/41 (58,5)	10,4 [1,71; NE]	9/25 (36,0)	NE [5,32; NE]	1,80 [0,83; 3,88] 0,128
1	48/74 (64,9)	1,6 [1,28; 2,76]	21/47 (44,7)	NE [3,52; NE]	1,97 [1,17; 3,29] 0,009
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,810)					
East Asian	51/65 (78,5)	1,4 [1,12; 1,87]	20/35 (57,1)	3,9 [2,50; NE]	1,94 [1,15; 3,26] 0,012
Non-EastAsian	21/50 (42,0)	NE [7,66; NE]	10/37 (27,0)	NE [NE; NE]	1,69 [0,80; 3,60] 0,163
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,236)					
Yes	14/23 (60,9)	2,1 [1,15; NE]	5/14 (35,7)	NE [1,87; NE]	2,17 [0,78; 6,05] 0,126
No	30/44 (68,2)	1,5 [0,92; 2,07]	9/23 (39,1)	NE [3,52; NE]	2,87 [1,36; 6,09] 0,004
Unknown	28/48 (58,3)	10,4 [1,71; NE]	16/35 (45,7)	NE [2,79; NE]	1,27 [0,68; 2,34] 0,447
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,573)					
TPS <50%	35/48 (72,9)	1,6 [0,72; 5,62]	13/27 (48,1)	11,8 [2,10; NE]	1,96 [1,04; 3,72] 0,035
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	NE [1,54; NE]	2/14 (14,3)	NE [5,32; NE]	3,19 [0,66; 15,39] 0,126
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,539)					
TPS <50%	35/48 (72,9)	1,6 [0,72; 5,62]	13/27 (48,1)	11,8 [2,10; NE]	1,96 [1,04; 3,72] 0,035

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
TPS ≥50%	7/19 (36,8)	NE [1,54; NE]	2/14 (14,3)	NE [5,32; NE]	3,19 [0,66; 15,39] 0,126
Unknown	30/48 (62,5)	2,0 [1,35; NE]	15/31 (48,4)	5,7 [2,33; NE]	1,56 [0,84; 2,91] 0,155
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,311)**					
Negative	17/26 (65,4)	1,8 [0,72; NE]	4/12 (33,3)	NE [0,69; NE]	2,60 [0,87; 7,76] 0,076
Positive	30/49 (61,2)	5,6 [1,41; 16,39]	12/35 (34,3)	NE [4,96; NE]	2,18 [1,12; 4,27] 0,020
Unknown	25/40 (62,5)	2,0 [1,35; NE]	14/25 (56,0)	3,9 [2,10; NE]	1,37 [0,71; 2,64] 0,349

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx006_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Asthenia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,812)					
<65 years	10/76 (13,2)	NE [NE; NE]	11/45 (24,4)	NE [NE; NE]	0,47 [0,20; 1,12] 0,079
≥65 years	8/39 (20,5)	NE [NE; NE]	11/27 (40,7)	31,3 [3,94; NE]	0,34 [0,13; 0,86] 0,018
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,421)					
0	9/41 (22,0)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	NE [6,93; NE]	0,56 [0,21; 1,46] 0,225
1	9/74 (12,2)	NE [NE; NE]	14/47 (29,8)	NE [13,83; NE]	0,32 [0,14; 0,74] 0,005
Sex (p-value of the interaction term: 0,691)					
Male	13/61 (21,3)	NE [NE; NE]	13/34 (38,2)	31,3 [7,66; NE]	0,41 [0,19; 0,91] 0,023
Female	5/54 (9,3)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [NE; NE]	0,34 [0,11; 1,02] 0,044
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,524)					
Never	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	14/49 (28,6)	NE [31,28; NE]	0,34 [0,15; 0,79] 0,009
Former/Current	9/43 (20,9)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8)	NE [6,93; NE]	0,54 [0,21; 1,40] 0,200
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,227)					
Yes	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	7/14 (50,0)	10,1 [0,26; NE]	0,20 [0,05; 0,79] 0,011
No	9/44 (20,5)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	0,84 [0,28; 2,50] 0,745
Unknown	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [13,83; NE]	0,32 [0,11; 0,89] 0,023
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,279)**					
Negative	5/26 (19,2)	NE [25,89; NE]	4/12 (33,3)	NE [0,16; NE]	0,38 [0,10; 1,47] 0,152

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Positive	11/49 (22,4)	NE [NE; NE]	11/35 (31,4)	NE [10,12; NE]	0,63 [0,27; 1,45] 0,273
Unknown	2/40 (5,0)	NE [NE; NE]	7/25 (28,0)	NE [31,28; NE]	0,15 [0,03; 0,72] 0,006

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx007_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Bilirubin conjugated increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,991)					
<65 years	13/76 (17,1)	NE [NE; NE]	1/45 (2,2)	NE [NE; NE]	7,16 [0,93; 54,93] 0,027
≥65 years*	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,031
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,992)					
0*	3/41 (7,3)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,165
1	16/74 (21,6)	NE [NE; NE]	1/47 (2,1)	NE [NE; NE]	9,99 [1,32; 75,42] 0,006
Sex (p-value of the interaction term: 0,990)					
Male*	12/61 (19,7)	NE [NE; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,015
Female	7/54 (13,0)	NE [NE; NE]	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	5,23 [0,64; 42,54] 0,083
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,993)					
East Asian	18/65 (27,7)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	10,04 [1,34; 75,19] 0,005
Non-EastAsian*	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,375
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,992)					
Never	12/72 (16,7)	NE [NE; NE]	1/49 (2,0)	NE [NE; NE]	7,97 [1,03; 61,45] 0,018
Former/Current*	7/43 (16,3)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,049
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 1,000)					
TPS <50%	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	4,74 [0,60; 37,76] 0,104
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 1,000)					

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
TPS <50%	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	4,74 [0,60; 37,76] 0,104
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Unknown*	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,011

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx009_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Blood bilirubin increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 1,000)					
<65 years*	31/76 (40,8)	NE [11,60; NE]	0/45 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
≥65 years*	17/39 (43,6)	NE [2,10; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 1,000)					
0*	12/41 (29,3)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,003
1*	36/74 (48,6)	16,6 [5,52; NE]	0/47 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 1,000)					
Male*	26/61 (42,6)	NE [9,86; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Female*	22/54 (40,7)	NE [3,22; NE]	0/38 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,999)					
East Asian*	40/65 (61,5)	5,6 [1,45; 16,59]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Non-EastAsian*	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,009
Smoking Status (p-value of the interaction term: 1,000)					
Never*	32/72 (44,4)	NE [2,14; NE]	0/49 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Former/Current*	16/43 (37,2)	NE [11,60; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes*	7/23 (30,4)	NE [2,10; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,027
No*	22/44 (50,0)	5,0 [1,18; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown*	19/48 (39,6)	NE [11,96; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 1,000)					
TPS <50%*	21/48 (43,8)	NE [2,10; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
TPS ≥50%*	7/19 (36,8)	NE [1,48; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,010
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 1,000)					
TPS <50%*	21/48 (43,8)	NE [2,10; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
TPS ≥50%*	7/19 (36,8)	NE [1,48; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,010
Unknown*	20/48 (41,7)	NE [5,59; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 1,000)**					
Negative*	9/26 (34,6)	NE [2,10; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,028
Positive*	22/49 (44,9)	NE [3,22; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Unknown*	17/40 (42,5)	NE [5,52; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx011_sub_msaf_a.rtf

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Constipation - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,837)					
<65 years	16/76 (21,1)	NE [NE; NE]	18/45 (40,0)	NE [2,43; NE]	0,43 [0,22; 0,84] 0,011
≥65 years	9/39 (23,1)	NE [NE; NE]	11/27 (40,7)	NE [0,79; NE]	0,45 [0,19; 1,09] 0,069
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,188)					
0	13/41 (31,7)	NE [12,48; NE]	10/25 (40,0)	NE [0,79; NE]	0,67 [0,30; 1,54] 0,350
1	12/74 (16,2)	NE [NE; NE]	19/47 (40,4)	NE [2,43; NE]	0,31 [0,15; 0,64] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,842)					
Male	14/61 (23,0)	NE [NE; NE]	14/34 (41,2)	NE [1,58; NE]	0,45 [0,21; 0,95] 0,033
Female	11/54 (20,4)	NE [NE; NE]	15/38 (39,5)	NE [1,41; NE]	0,41 [0,19; 0,90] 0,023
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,187)					
East Asian	10/65 (15,4)	NE [NE; NE]	14/35 (40,0)	NE [2,43; NE]	0,30 [0,13; 0,68] 0,002
Non-EastAsian	15/50 (30,0)	NE [NE; NE]	15/37 (40,5)	NE [1,41; NE]	0,62 [0,30; 1,27] 0,192
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,319)					
Never	12/72 (16,7)	NE [NE; NE]	19/49 (38,8)	NE [2,43; NE]	0,35 [0,17; 0,72] 0,003
Former/Current	13/43 (30,2)	NE [12,48; NE]	10/23 (43,5)	NE [1,58; NE]	0,56 [0,25; 1,29] 0,168
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,542)					
Yes	6/23 (26,1)	NE [12,48; NE]	7/14 (50,0)	NE [0,07; NE]	0,35 [0,12; 1,05] 0,052
No	11/44 (25,0)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8)	NE [1,58; NE]	0,63 [0,25; 1,58] 0,323

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	14/35 (40,0)	NE [2,43; NE]	0,34 [0,14; 0,82] 0,012
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,312)					
TPS <50%	11/48 (22,9)	NE [NE; NE]	12/27 (44,4)	NE [0,49; NE]	0,40 [0,17; 0,92] 0,027
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	NE [6,24; NE]	4/14 (28,6)	NE [1,58; NE]	0,91 [0,24; 3,38] 0,875
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,470)					
TPS <50%	11/48 (22,9)	NE [NE; NE]	12/27 (44,4)	NE [0,49; NE]	0,40 [0,17; 0,92] 0,027
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	NE [6,24; NE]	4/14 (28,6)	NE [1,58; NE]	0,91 [0,24; 3,38] 0,875
Unknown	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	13/31 (41,9)	NE [0,82; NE]	0,34 [0,14; 0,79] 0,009
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,758)**					
Negative	5/26 (19,2)	NE [NE; NE]	6/12 (50,0)	NE [0,13; NE]	0,27 [0,08; 0,96] 0,029
Positive	13/49 (26,5)	NE [NE; NE]	15/35 (42,9)	NE [1,28; NE]	0,51 [0,24; 1,07] 0,070
Unknown	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	NE [7,92; NE]	0,46 [0,17; 1,28] 0,130

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx014_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Decreased appetite - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,433)					
<65 years	8/76 (10,5)	NE [NE; NE]	10/45 (22,2)	NE [NE; NE]	0,40 [0,16; 1,02] 0,048
≥65 years	12/39 (30,8)	NE [20,11; NE]	11/27 (40,7)	NE [4,24; NE]	0,63 [0,28; 1,43] 0,264
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,565)					
0	5/41 (12,2)	NE [NE; NE]	7/25 (28,0)	NE [10,58; NE]	0,39 [0,12; 1,22] 0,096
1	15/74 (20,3)	NE [NE; NE]	14/47 (29,8)	NE [10,12; NE]	0,53 [0,26; 1,11] 0,090
Sex (p-value of the interaction term: 0,731)					
Male	10/61 (16,4)	NE [NE; NE]	10/34 (29,4)	NE [20,24; NE]	0,42 [0,17; 1,03] 0,052
Female	10/54 (18,5)	NE [NE; NE]	11/38 (28,9)	NE [10,58; NE]	0,55 [0,24; 1,31] 0,172
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,329)					
East Asian	14/65 (21,5)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [10,58; NE]	0,61 [0,27; 1,38] 0,238
Non-EastAsian	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	11/37 (29,7)	NE [10,12; NE]	0,34 [0,13; 0,93] 0,029
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,507)					
Yes	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [10,12; NE]	1,10 [0,20; 6,00] 0,916
No	10/44 (22,7)	NE [NE; NE]	9/23 (39,1)	NE [0,26; NE]	0,50 [0,20; 1,22] 0,123
Unknown	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [10,58; NE]	0,33 [0,12; 0,91] 0,025
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,103)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [9,79; NE]	0,43 [0,18; 1,03] 0,052

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [7,62; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	3,05 [0,34; 27,33] 0,293
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,167)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [9,79; NE]	0,43 [0,18; 1,03] 0,052
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [7,62; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	3,05 [0,34; 27,33] 0,293
Unknown	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	10/31 (32,3)	NE [7,06; NE]	0,30 [0,11; 0,84] 0,016
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,424)**					
Negative	5/26 (19,2)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	NE [0,16; NE]	0,62 [0,15; 2,61] 0,511
Positive	10/49 (20,4)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [10,58; NE]	0,70 [0,28; 1,72] 0,434
Unknown	5/40 (12,5)	NE [NE; NE]	9/25 (36,0)	NE [5,55; NE]	0,27 [0,09; 0,82] 0,013

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx016_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Diarrhoea - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,873)					
<65 years	39/76 (51,3)	12,0 [7,33; NE]	11/45 (24,4)	NE [15,54; NE]	2,00 [1,02; 3,92] 0,038
≥65 years	23/39 (59,0)	6,4 [3,48; NE]	9/27 (33,3)	NE [6,60; NE]	2,16 [1,00; 4,68] 0,045
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,805)					
0	24/41 (58,5)	9,8 [3,48; NE]	9/25 (36,0)	24,3 [15,54; NE]	1,87 [0,87; 4,02] 0,106
1	38/74 (51,4)	10,4 [6,44; NE]	11/47 (23,4)	NE [16,72; NE]	2,16 [1,10; 4,22] 0,022
Sex (p-value of the interaction term: 0,063)					
Male	32/61 (52,5)	14,7 [6,44; NE]	12/34 (35,3)	NE [6,60; NE]	1,27 [0,65; 2,48] 0,477
Female	30/54 (55,6)	7,5 [4,90; NE]	8/38 (21,1)	NE [16,03; NE]	3,37 [1,54; 7,36] 0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,104)					
East Asian	32/65 (49,2)	10,4 [6,44; NE]	5/35 (14,3)	NE [24,35; NE]	3,80 [1,48; 9,76] 0,003
Non-EastAsian	30/50 (60,0)	9,8 [4,04; 18,07]	15/37 (40,5)	16,7 [6,60; NE]	1,45 [0,78; 2,70] 0,239
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,627)					
Never	38/72 (52,8)	10,9 [6,44; NE]	12/49 (24,5)	NE [24,35; NE]	2,20 [1,15; 4,22] 0,014
Former/Current	24/43 (55,8)	7,3 [5,72; NE]	8/23 (34,8)	NE [6,60; NE]	1,70 [0,76; 3,80] 0,189
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,387)					
TPS <50%	26/48 (54,2)	7,5 [4,47; NE]	11/27 (40,7)	16,7 [5,72; NE]	1,32 [0,65; 2,68] 0,437
TPS ≥50%	11/19 (57,9)	15,8 [2,37; 18,07]	4/14 (28,6)	NE [6,60; NE]	2,15 [0,68; 6,82] 0,182
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,203)					

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
TPS <50%	26/48 (54,2)	7,5 [4,47; NE]	11/27 (40,7)	16,7 [5,72; NE]	1,32 [0,65; 2,68] 0,437
TPS ≥50%	11/19 (57,9)	15,8 [2,37; 18,07]	4/14 (28,6)	NE [6,60; NE]	2,15 [0,68; 6,82] 0,182
Unknown	25/48 (52,1)	10,4 [6,47; NE]	5/31 (16,1)	NE [24,35; NE]	3,56 [1,36; 9,31] 0,006
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,142)**					
Negative	14/26 (53,8)	9,8 [4,04; NE]	6/12 (50,0)	16,7 [0,16; NE]	0,92 [0,35; 2,41] 0,872
Positive	28/49 (57,1)	7,5 [5,06; 23,20]	10/35 (28,6)	16,0 [12,42; NE]	2,00 [0,96; 4,14] 0,058
Unknown	20/40 (50,0)	10,4 [6,44; NE]	4/25 (16,0)	NE [24,35; NE]	3,78 [1,29; 11,09] 0,009

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx017_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Dry mouth - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,499)					
<65 years	31/76 (40,8)	NE [1,77; NE]	2/45 (4,4)	NE [NE; NE]	11,14 [2,66; 46,57] <0,001
≥65 years	15/39 (38,5)	NE [3,81; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	5,97 [1,36; 26,14] 0,007
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,254)					
0	20/41 (48,8)	NE [0,66; NE]	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	4,87 [1,44; 16,43] 0,005
1	26/74 (35,1)	NE [16,16; NE]	1/47 (2,1)	NE [NE; NE]	18,98 [2,57; 139,90] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,692)					
Male	22/61 (36,1)	NE [14,36; NE]	2/34 (5,9)	NE [NE; NE]	6,93 [1,63; 29,51] 0,002
Female	24/54 (44,4)	NE [0,85; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	10,53 [2,48; 44,61] <0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,269)					
East Asian	25/65 (38,5)	NE [10,48; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	4,98 [1,50; 16,52] 0,003
Non-EastAsian	21/50 (42,0)	NE [1,45; NE]	1/37 (2,7)	NE [NE; NE]	20,28 [2,72; 151,01] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,071)					
Never	31/72 (43,1)	NE [2,56; NE]	1/49 (2,0)	NE [NE; NE]	25,97 [3,54; 190,36] <0,001
Former/Current	15/43 (34,9)	NE [5,78; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	2,92 [0,84; 10,10] 0,075
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,972)					
Yes*	10/23 (43,5)	NE [0,72; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,005
No	18/44 (40,9)	NE [1,48; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	5,53 [1,28; 23,88] 0,010

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	18/48 (37,5)	NE [3,81; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	7,47 [1,73; 32,21] 0,002
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,375)					
TPS <50%	16/48 (33,3)	NE [14,36; NE]	3/27 (11,1)	NE [NE; NE]	3,11 [0,91; 10,68] 0,058
TPS ≥50%	9/19 (47,4)	3,8 [0,39; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	8,61 [1,09; 68,28] 0,014
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,685)					
TPS <50%	16/48 (33,3)	NE [14,36; NE]	3/27 (11,1)	NE [NE; NE]	3,11 [0,91; 10,68] 0,058
TPS ≥50%	9/19 (47,4)	3,8 [0,39; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	8,61 [1,09; 68,28] 0,014
Unknown*	21/48 (43,8)	NE [0,72; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,791)**					
Negative	6/26 (23,1)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	2,82 [0,34; 23,45] 0,316
Positive	23/49 (46,9)	NE [1,18; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	6,72 [2,01; 22,44] <0,001
Unknown*	17/40 (42,5)	NE [0,59; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx018_sub_msaf_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Investigations/Electrocardiogram QT prolonged - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,993)					
<65 years*	11/76 (14,5)	NE [NE; NE]	0/45 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,008
≥65 years	10/39 (25,6)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	7,58 [0,97; 59,26] 0,023
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,992)					
0*	3/41 (7,3)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,164
1	18/74 (24,3)	NE [NE; NE]	1/47 (2,1)	NE [NE; NE]	12,52 [1,67; 93,80] 0,002
Sex (p-value of the interaction term: 0,993)					
Male	12/61 (19,7)	NE [NE; NE]	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	7,31 [0,95; 56,29] 0,025
Female*	9/54 (16,7)	NE [NE; NE]	0/38 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,009
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,990)					
East Asian	15/65 (23,1)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	8,77 [1,16; 66,38] 0,011
Non-EastAsian*	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,029
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,991)					
Never*	16/72 (22,2)	NE [NE; NE]	0/49 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Former/Current	5/43 (11,6)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	2,77 [0,32; 23,76] 0,332
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes*	5/23 (21,7)	NE [14,29; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,080
No*	6/44 (13,6)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,060

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	7,65 [0,98; 59,85] 0,022
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 1,000)**					
Negative	2/26 (7,7)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,09; 10,59] 0,974
Positive*	13/49 (26,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002
Unknown*	6/40 (15,0)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,042

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx020_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Hyperglycaemia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,992)					
0*	0/41 (0,0)	NE [NE; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,206
1	5/74 (6,8)	NE [NE; NE]	8/47 (17,0)	NE [NE; NE]	0,29 [0,09; 0,90] 0,023
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,993)					
East Asian	5/65 (7,7)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	0,35 [0,11; 1,15] 0,071
Non-EastAsian*	0/50 (0,0)	NE [NE; NE]	3/37 (8,1)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,048

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx024_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Vascular disorders/Hypertension - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,983)					
<65 years	38/76 (50,0)	9,0 [2,86; NE]	5/45 (11,1)	NE [NE; NE]	5,85 [2,30; 14,87] <0,001
≥65 years*	17/39 (43,6)	27,4 [2,10; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,664)					
0	17/41 (41,5)	NE [2,86; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	12,77 [1,70; 96,02] 0,001
1	38/74 (51,4)	5,8 [2,99; NE]	4/47 (8,5)	NE [NE; NE]	8,06 [2,87; 22,61] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,659)					
Male	30/61 (49,2)	27,4 [2,86; NE]	3/34 (8,8)	NE [NE; NE]	7,18 [2,19; 23,56] <0,001
Female	25/54 (46,3)	NE [2,83; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	11,71 [2,77; 49,54] <0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,804)					
East Asian	39/65 (60,0)	4,3 [2,14; 27,40]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	9,38 [2,90; 30,40] <0,001
Non-EastAsian	16/50 (32,0)	NE [NE; NE]	2/37 (5,4)	NE [NE; NE]	7,51 [1,72; 32,71] 0,002
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,634)					
Never	36/72 (50,0)	27,4 [2,86; NE]	4/49 (8,2)	NE [NE; NE]	7,92 [2,81; 22,29] <0,001
Former/Current	19/43 (44,2)	NE [2,10; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	13,37 [1,79; 99,98] <0,001
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,800)					
Yes	9/23 (39,1)	NE [2,14; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	6,67 [0,84; 52,70] 0,038
No	19/44 (43,2)	NE [2,10; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	6,60 [1,53; 28,42] 0,004

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	27/48 (56,3)	5,8 [2,83; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	12,80 [3,04; 53,90] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,936)					
TPS <50%	19/48 (39,6)	NE [3,38; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	6,21 [1,44; 26,74] 0,005
TPS ≥50%	11/19 (57,9)	3,0 [1,45; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	6,40 [1,41; 29,03] 0,006
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,545)					
TPS <50%	19/48 (39,6)	NE [3,38; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	6,21 [1,44; 26,74] 0,005
TPS ≥50%	11/19 (57,9)	3,0 [1,45; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	6,40 [1,41; 29,03] 0,006
Unknown	25/48 (52,1)	9,0 [2,40; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	22,43 [3,03; 165,76] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,491)**					
Negative[*]	11/26 (42,3)	NE [2,43; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,016
Positive	22/49 (44,9)	NE [2,83; NE]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	5,04 [1,73; 14,63] <0,001
Unknown	22/40 (55,0)	5,0 [2,14; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	20,38 [2,74; 151,58] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

[*] The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx025_sub_msaf_a.rtf

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Metabolism and nutrition disorders/Hypocalcaemia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 1,000)					
0*	1/41 (2,4)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,456
1*	12/74 (16,2)	NE [NE; NE]	0/47 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,008
Sex (p-value of the interaction term: 1,000)					
Male*	11/61 (18,0)	NE [NE; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,018
Female*	2/54 (3,7)	NE [NE; NE]	0/38 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,250
Geographic region (p-value of the interaction term: 1,000)					
East Asian*	11/65 (16,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,020
Non-EastAsian*	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,207

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx027_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Nausea - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,939)					
<65 years	12/76 (15,8)	NE [NE; NE]	20/45 (44,4)	NE [0,49; NE]	0,25 [0,12; 0,51] <0,001
≥65 years	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [0,26; NE]	0,26 [0,09; 0,78] 0,010
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,717)					
0	8/41 (19,5)	NE [NE; NE]	12/25 (48,0)	NE [0,16; NE]	0,29 [0,12; 0,70] 0,004
1	9/74 (12,2)	NE [NE; NE]	18/47 (38,3)	NE [1,48; NE]	0,23 [0,10; 0,52] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,242)					
Male	5/61 (8,2)	NE [NE; NE]	13/34 (38,2)	NE [1,48; NE]	0,16 [0,06; 0,45] <0,001
Female	12/54 (22,2)	NE [NE; NE]	17/38 (44,7)	NE [0,16; NE]	0,35 [0,17; 0,74] 0,005
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,554)					
East Asian	7/65 (10,8)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	0,33 [0,12; 0,90] 0,023
Non-EastAsian	10/50 (20,0)	NE [NE; NE]	21/37 (56,8)	1,5 [0,13; NE]	0,23 [0,11; 0,48] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,562)					
Never	12/72 (16,7)	NE [NE; NE]	20/49 (40,8)	NE [1,48; NE]	0,29 [0,14; 0,60] <0,001
Former/Current	5/43 (11,6)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5)	NE [0,26; NE]	0,20 [0,07; 0,58] 0,001
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,661)					
Yes	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	6/14 (42,9)	8,2 [0,72; NE]	0,14 [0,03; 0,70] 0,006
No	6/44 (13,6)	NE [NE; NE]	10/23 (43,5)	NE [0,13; NE]	0,22 [0,08; 0,61] 0,002

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	14/35 (40,0)	NE [0,16; NE]	0,34 [0,15; 0,79] 0,009
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,770)					
TPS <50%	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	11/27 (40,7)	NE [0,16; NE]	0,29 [0,12; 0,72] 0,005
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	NE [9,95; NE]	7/14 (50,0)	NE [0,07; NE]	0,37 [0,12; 1,17] 0,081
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,569)					
TPS <50%	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	11/27 (40,7)	NE [0,16; NE]	0,29 [0,12; 0,72] 0,005
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	NE [9,95; NE]	7/14 (50,0)	NE [0,07; NE]	0,37 [0,12; 1,17] 0,081
Unknown	4/48 (8,3)	NE [NE; NE]	12/31 (38,7)	NE [1,48; NE]	0,17 [0,05; 0,52] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,125)**					
Negative	1/26 (3,8)	NE [NE; NE]	5/12 (41,7)	NE [0,10; NE]	0,07 [0,01; 0,61] 0,002
Positive	12/49 (24,5)	NE [NE; NE]	14/35 (40,0)	NE [0,72; NE]	0,42 [0,19; 0,92] 0,026
Unknown	4/40 (10,0)	NE [NE; NE]	11/25 (44,0)	NE [0,13; NE]	0,17 [0,06; 0,55] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx031_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Blood and lymphatic system disorders/Neutropenia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,495)					
<65 years	4/76 (5,3)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	NE [NE; NE]	0,25 [0,08; 0,81] 0,012
≥65 years	1/39 (2,6)	NE [NE; NE]	6/27 (22,2)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,74] 0,005
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,191)					
0	1/41 (2,4)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	NE [7,23; NE]	0,07 [0,01; 0,54] <0,001
1	4/74 (5,4)	NE [NE; NE]	7/47 (14,9)	NE [NE; NE]	0,32 [0,09; 1,10] 0,057
Sex (p-value of the interaction term: 0,213)					
Male	1/61 (1,6)	NE [NE; NE]	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,58] 0,001
Female	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	8/38 (21,1)	NE [NE; NE]	0,32 [0,10; 1,06] 0,050
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,176)					
East Asian	3/65 (4,6)	NE [NE; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	0,48 [0,10; 2,39] 0,358
Non-EastAsian	2/50 (4,0)	NE [NE; NE]	12/37 (32,4)	NE [7,56; NE]	0,11 [0,02; 0,50] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,993)					
Never	5/72 (6,9)	NE [NE; NE]	11/49 (22,4)	NE [NE; NE]	0,27 [0,09; 0,79] 0,010
Former/Current*	0/43 (0,0)	NE [NE; NE]	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,005
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,274)					
Yes*	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [7,23; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,014
No	3/44 (6,8)	NE [NE; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	0,79 [0,13; 4,73] 0,794

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	2/48 (4,2)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,57] 0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,736)**					
Negative	1/26 (3,8)	NE [NE; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]	0,47 [0,03; 7,53] 0,585
Positive	3/49 (6,1)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,06; 0,80] 0,011
Unknown	1/40 (2,5)	NE [NE; NE]	5/25 (20,0)	NE [NE; NE]	0,10 [0,01; 0,88] 0,011

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx032_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Skin and subcutaneous tissue disorders/Pruritus - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,879)					
<65 years	9/76 (11,8)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	NE [NE; NE]	0,48 [0,19; 1,21] 0,112
≥65 years	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	7/27 (25,9)	NE [12,22; NE]	0,42 [0,13; 1,32] 0,126
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,941)					
0	7/41 (17,1)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	NE [9,20; NE]	0,40 [0,14; 1,12] 0,072
1	7/74 (9,5)	NE [NE; NE]	8/47 (17,0)	NE [NE; NE]	0,47 [0,17; 1,31] 0,140
Sex (p-value of the interaction term: 0,993)					
Male	7/61 (11,5)	NE [NE; NE]	7/34 (20,6)	NE [NE; NE]	0,45 [0,16; 1,30] 0,132
Female	7/54 (13,0)	NE [31,05; NE]	9/38 (23,7)	NE [NE; NE]	0,45 [0,17; 1,22] 0,106
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,529)					
East Asian	5/65 (7,7)	NE [NE; NE]	6/35 (17,1)	NE [NE; NE]	0,39 [0,12; 1,29] 0,112
Non-EastAsian	9/50 (18,0)	NE [31,05; NE]	10/37 (27,0)	NE [12,22; NE]	0,51 [0,20; 1,27] 0,141
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,689)					
Never	7/72 (9,7)	NE [NE; NE]	10/49 (20,4)	NE [NE; NE]	0,40 [0,15; 1,07] 0,058
Former/Current	7/43 (16,3)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [12,22; NE]	0,46 [0,15; 1,41] 0,166
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,283)					
Yes	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	4/14 (28,6)	NE [6,90; NE]	0,31 [0,07; 1,44] 0,116
No	2/44 (4,5)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	0,18 [0,04; 0,95] 0,023

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	0,77 [0,28; 2,08] 0,605
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,991)					
TPS <50%	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [3,38; NE]	0,29 [0,10; 0,82] 0,013
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [12,22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,038
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,178)					
TPS <50%	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [3,38; NE]	0,29 [0,10; 0,82] 0,013
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [12,22; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,038
Unknown	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	4/31 (12,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,33; 3,71] 0,866
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,106)**					
Negative	3/26 (11,5)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	NE [3,02; NE]	0,37 [0,07; 1,84] 0,205
Positive	4/49 (8,2)	NE [NE; NE]	10/35 (28,6)	NE [12,22; NE]	0,20 [0,06; 0,65] 0,003
Unknown	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	3/25 (12,0)	NE [NE; NE]	1,42 [0,37; 5,49] 0,610

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx037_sub_msaf_a.rtf

Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: General disorders and administration site conditions/Pyrexia - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,583)					
<65 years	10/76 (13,2)	NE [NE; NE]	9/45 (20,0)	NE [23,89; NE]	0,52 [0,21; 1,30] 0,153
≥65 years	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [5,55; NE]	0,40 [0,14; 1,12] 0,072
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,359)					
0	5/41 (12,2)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	NE [11,37; NE]	0,32 [0,11; 0,99] 0,038
1	11/74 (14,9)	NE [35,38; NE]	10/47 (21,3)	NE [23,89; NE]	0,58 [0,24; 1,39] 0,215
Sex (p-value of the interaction term: 0,162)					
Male	12/61 (19,7)	NE [35,38; NE]	8/34 (23,5)	NE [NE; NE]	0,68 [0,27; 1,68] 0,400
Female	4/54 (7,4)	NE [NE; NE]	10/38 (26,3)	NE [12,29; NE]	0,24 [0,08; 0,78] 0,010
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,331)					
East Asian	10/65 (15,4)	NE [35,38; NE]	7/35 (20,0)	NE [12,29; NE]	0,62 [0,23; 1,67] 0,343
Non-EastAsian	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	11/37 (29,7)	NE [11,37; NE]	0,35 [0,13; 0,95] 0,031
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,555)					
Never	9/72 (12,5)	NE [NE; NE]	13/49 (26,5)	NE [23,89; NE]	0,42 [0,18; 0,99] 0,040
Former/Current	7/43 (16,3)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [11,37; NE]	0,53 [0,16; 1,75] 0,289
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,963)					
Yes	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [3,68; NE]	0,54 [0,11; 2,68] 0,441
No	5/44 (11,4)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [12,29; NE]	0,42 [0,13; 1,37] 0,136

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	8/48 (16,7)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [23,89; NE]	0,45 [0,17; 1,19] 0,100
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 1,000)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [7,39; NE]	0,56 [0,23; 1,38] 0,205
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,816)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	9/27 (33,3)	NE [7,39; NE]	0,56 [0,23; 1,38] 0,205
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE
Unknown	6/48 (12,5)	NE [NE; NE]	9/31 (29,0)	NE [12,29; NE]	0,29 [0,10; 0,85] 0,016
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,399)**					
Negative	7/26 (26,9)	NE [14,39; NE]	3/12 (25,0)	NE [3,68; NE]	1,08 [0,28; 4,18] 0,911
Positive	4/49 (8,2)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [11,37; NE]	0,30 [0,09; 1,02] 0,041
Unknown	5/40 (12,5)	NE [35,38; NE]	7/25 (28,0)	NE [12,29; NE]	0,32 [0,10; 1,05] 0,047

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx038_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to PT: Gastrointestinal disorders/Vomiting - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**n/N (%)**	**Median time to event[a] [95% CI]**	**HR [95% CI] p-value[b]**
Age (p-value of the interaction term: 0,068)					
<65 years	15/76 (19,7)	NE [NE; NE]	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	0,85 [0,36; 2,03] 0,716
≥65 years	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [2,14; NE]	0,25 [0,09; 0,76] 0,009
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,531)					
0	10/41 (24,4)	NE [28,94; NE]	7/25 (28,0)	NE [14,75; NE]	0,63 [0,24; 1,68] 0,347
1	10/74 (13,5)	NE [NE; NE]	11/47 (23,4)	NE [NE; NE]	0,45 [0,19; 1,07] 0,066
Sex (p-value of the interaction term: 0,264)					
Male	5/61 (8,2)	NE [NE; NE]	6/34 (17,6)	NE [NE; NE]	0,31 [0,09; 1,07] 0,051
Female	15/54 (27,8)	NE [22,87; NE]	12/38 (31,6)	NE [8,31; NE]	0,73 [0,34; 1,55] 0,405
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,393)					
East Asian	8/65 (12,3)	NE [NE; NE]	8/35 (22,9)	NE [14,75; NE]	0,43 [0,16; 1,14] 0,081
Non-EastAsian	12/50 (24,0)	NE [23,20; NE]	10/37 (27,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,28; 1,55] 0,332
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,575)					
Never	15/72 (20,8)	NE [NE; NE]	13/49 (26,5)	NE [NE; NE]	0,64 [0,30; 1,34] 0,233
Former/Current	5/43 (11,6)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [14,75; NE]	0,32 [0,09; 1,16] 0,069
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,651)					
Yes	3/23 (13,0)	NE [28,94; NE]	4/14 (28,6)	NE [6,28; NE]	0,26 [0,05; 1,41] 0,092
No	8/44 (18,2)	NE [NE; NE]	7/23 (30,4)	NE [1,51; NE]	0,49 [0,18; 1,36] 0,161

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	7/35 (20,0)	NE [NE; NE]	0,70 [0,26; 1,89] 0,476
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,086)					
TPS <50%	7/48 (14,6)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [1,45; NE]	0,27 [0,10; 0,72] 0,005
TPS ≥50%	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2,19 [0,23; 21,07] 0,486
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,121)					
TPS <50%	7/48 (14,6)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [1,45; NE]	0,27 [0,10; 0,72] 0,005
TPS ≥50%	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2,19 [0,23; 21,07] 0,486
Unknown	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	7/31 (22,6)	NE [NE; NE]	0,65 [0,24; 1,75] 0,393
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,103)**					
Negative	1/26 (3,8)	NE [NE; NE]	4/12 (33,3)	NE [0,79; NE]	0,08 [0,01; 0,72] 0,005
Positive	12/49 (24,5)	NE [23,20; NE]	8/35 (22,9)	NE [14,75; NE]	0,89 [0,36; 2,18] 0,794
Unknown	7/40 (17,5)	NE [NE; NE]	6/25 (24,0)	NE [NE; NE]	0,57 [0,19; 1,73] 0,318

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aeppx042_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba

Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,084)					
<65 years	25/76 (32,9)	NE [24,48; NE]	26/45 (57,8)	3,5 [1,41; NE]	0,43 [0,25; 0,75] 0,002
≥65 years	10/39 (25,6)	NE [NE; NE]	21/27 (77,8)	1,8 [0,69; 4,17]	0,17 [0,07; 0,39] <0,001
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,271)					
0	10/41 (24,4)	NE [NE; NE]	17/25 (68,0)	2,1 [1,22; 10,48]	0,23 [0,11; 0,51] <0,001
1	25/74 (33,8)	NE [22,64; NE]	30/47 (63,8)	3,5 [1,38; 6,31]	0,37 [0,22; 0,64] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,460)					
Male	20/61 (32,8)	NE [24,48; NE]	21/34 (61,8)	4,2 [1,38; NE]	0,37 [0,19; 0,69] 0,001
Female	15/54 (27,8)	NE [22,64; NE]	26/38 (68,4)	2,2 [1,22; 4,17]	0,28 [0,14; 0,53] <0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,536)					
East Asian	22/65 (33,8)	NE [22,64; NE]	22/35 (62,9)	2,1 [1,22; NE]	0,37 [0,20; 0,68] <0,001
Non-EastAsian	13/50 (26,0)	NE [NE; NE]	25/37 (67,6)	4,1 [1,38; 10,48]	0,26 [0,13; 0,52] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,766)					
Never	20/72 (27,8)	NE [NE; NE]	31/49 (63,3)	2,1 [1,35; 5,78]	0,32 [0,18; 0,57] <0,001
Former/Current	15/43 (34,9)	NE [11,96; NE]	16/23 (69,6)	4,1 [1,41; 11,10]	0,32 [0,15; 0,65] 0,001
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,914)					
Yes	7/23 (30,4)	NE [10,35; NE]	7/14 (50,0)	2,2 [0,49; NE]	0,39 [0,13; 1,13] 0,074
No	12/44 (27,3)	NE [24,48; NE]	15/23 (65,2)	1,4 [0,92; NE]	0,32 [0,15; 0,69] 0,002

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	16/48 (33,3)	NE [22,54; NE]	25/35 (71,4)	2,9 [1,41; 4,90]	0,33 [0,17; 0,62] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,708)					
TPS <50%	15/48 (31,3)	NE [24,48; NE]	17/27 (63,0)	4,2 [1,38; NE]	0,31 [0,15; 0,64] <0,001
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	NE [10,38; NE]	9/14 (64,3)	2,1 [0,46; NE]	0,29 [0,09; 0,87] 0,019
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,924)					
TPS <50%	15/48 (31,3)	NE [24,48; NE]	17/27 (63,0)	4,2 [1,38; NE]	0,31 [0,15; 0,64] <0,001
TPS ≥50%	5/19 (26,3)	NE [10,38; NE]	9/14 (64,3)	2,1 [0,46; NE]	0,29 [0,09; 0,87] 0,019
Unknown	15/48 (31,3)	NE [22,64; NE]	21/31 (67,7)	1,9 [1,18; 6,31]	0,34 [0,17; 0,67] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,871)**					
Negative	9/26 (34,6)	NE [11,63; NE]	7/12 (58,3)	6,5 [0,26; NE]	0,40 [0,15; 1,08] 0,063
Positive	14/49 (28,6)	NE [22,54; NE]	22/35 (62,9)	4,1 [1,41; 5,78]	0,31 [0,16; 0,62] <0,001
Unknown	12/40 (30,0)	NE [22,64; NE]	18/25 (72,0)	1,9 [0,72; 6,31]	0,29 [0,14; 0,60] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aespx001_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba

Subgroups: Time to adverse event according to SOC: General disorders and administration site conditions - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,512)					
<65 years	50/76 (65,8)	5,1 [1,77; 9,69]	28/45 (62,2)	2,1 [0,26; 23,89]	0,77 [0,49; 1,23] 0,290
≥65 years	28/39 (71,8)	5,1 [0,99; 9,46]	23/27 (85,2)	1,2 [0,16; 4,83]	0,56 [0,32; 0,98] 0,040
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,933)					
0	33/41 (80,5)	4,9 [1,45; 9,46]	19/25 (76,0)	1,0 [0,16; 2,17]	0,65 [0,37; 1,15] 0,141
1	45/74 (60,8)	5,3 [1,61; 22,44]	32/47 (68,1)	2,9 [0,26; 6,64]	0,68 [0,43; 1,08] 0,102
Sex (p-value of the interaction term: 0,467)					
Male	45/61 (73,8)	5,5 [1,18; 9,82]	27/34 (79,4)	1,3 [0,16; 3,02]	0,55 [0,34; 0,90] 0,016
Female	33/54 (61,1)	5,1 [2,04; 9,46]	24/38 (63,2)	2,2 [0,39; 23,89]	0,78 [0,46; 1,33] 0,373
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,593)					
East Asian	41/65 (63,1)	5,9 [1,77; 22,44]	22/35 (62,9)	5,1 [0,82; 20,24]	0,76 [0,45; 1,28] 0,304
Non-EastAsian	37/50 (74,0)	4,8 [1,18; 7,72]	29/37 (78,4)	0,8 [0,26; 2,89]	0,63 [0,38; 1,03] 0,070
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,168)					
Never	43/72 (59,7)	6,7 [2,04; 14,39]	30/49 (61,2)	2,3 [0,99; 23,89]	0,79 [0,49; 1,26] 0,325
Former/Current	35/43 (81,4)	3,9 [1,18; 6,90]	21/23 (91,3)	0,3 [0,16; 1,77]	0,40 [0,22; 0,71] 0,002
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,749)					
Yes	17/23 (73,9)	2,8 [1,08; 23,03]	10/14 (71,4)	1,9 [0,26; 5,13]	0,64 [0,28; 1,43] 0,294
No	28/44 (63,6)	4,8 [1,25; 10,68]	17/23 (73,9)	1,1 [0,10; 2,89]	0,58 [0,32; 1,06] 0,078

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	33/48 (68,8)	5,9 [1,22; 11,73]	24/35 (68,6)	2,2 [0,26; 20,24]	0,74 [0,43; 1,26] 0,263
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,554)					
TPS <50%	37/48 (77,1)	3,7 [1,25; 9,46]	22/27 (81,5)	0,4 [0,16; 2,10]	0,51 [0,30; 0,87] 0,014
TPS ≥50%	12/19 (63,2)	4,8 [0,53; NE]	9/14 (64,3)	0,5 [0,10; NE]	0,73 [0,31; 1,74] 0,494
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,552)					
TPS <50%	37/48 (77,1)	3,7 [1,25; 9,46]	22/27 (81,5)	0,4 [0,16; 2,10]	0,51 [0,30; 0,87] 0,014
TPS ≥50%	12/19 (63,2)	4,8 [0,53; NE]	9/14 (64,3)	0,5 [0,10; NE]	0,73 [0,31; 1,74] 0,494
Unknown	29/48 (60,4)	6,7 [1,91; 33,77]	20/31 (64,5)	5,1 [1,08; 20,24]	0,77 [0,43; 1,37] 0,375
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,309)**					
Negative	18/26 (69,2)	7,8 [1,45; 25,89]	10/12 (83,3)	0,3 [0,03; 2,89]	0,40 [0,18; 0,89] 0,023
Positive	37/49 (75,5)	3,7 [1,12; 6,74]	25/35 (71,4)	1,2 [0,26; 3,02]	0,75 [0,45; 1,24] 0,269
Unknown	23/40 (57,5)	8,1 [1,77; NE]	16/25 (64,0)	5,9 [0,99; 23,89]	0,75 [0,39; 1,43] 0,382

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aespx006_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba

Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Reproductive system and breast disorders - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,992)					
<65 years	10/76 (13,2)	NE [NE; NE]	1/45 (2,2)	NE [NE; NE]	5,13 [0,66; 40,13] 0,082
≥65 years*	5/39 (12,8)	NE [NE; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,076
Sex (p-value of the interaction term: 0,991)					
Male*	12/61 (19,7)	NE [NE; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,015
Female	3/54 (5,6)	NE [NE; NE]	1/38 (2,6)	NE [NE; NE]	1,89 [0,20; 18,19] 0,576

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aespx016_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event according to SOC: Vascular disorders - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,267)					
<65 years	40/76 (52,6)	9,0 [2,83; NE]	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	3,70 [1,73; 7,91] <0,001
≥65 years	21/39 (53,8)	11,2 [2,10; NE]	2/27 (7,4)	NE [NE; NE]	9,15 [2,14; 39,08] <0,001
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,239)					
0	20/41 (48,8)	23,3 [2,10; NE]	5/25 (20,0)	NE [NE; NE]	2,89 [1,08; 7,71] 0,026
1	41/74 (55,4)	5,3 [2,99; NE]	5/47 (10,6)	NE [NE; NE]	6,75 [2,66; 17,11] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,895)					
Male	32/61 (52,5)	9,3 [2,07; NE]	5/34 (14,7)	NE [18,40; NE]	4,48 [1,74; 11,52] <0,001
Female	29/54 (53,7)	5,8 [2,83; NE]	5/38 (13,2)	NE [NE; NE]	5,21 [2,01; 13,49] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,413)					
Never	40/72 (55,6)	5,8 [2,83; NE]	6/49 (12,2)	NE [NE; NE]	5,97 [2,53; 14,12] <0,001
Former/Current	21/43 (48,8)	20,9 [2,10; NE]	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	3,17 [1,08; 9,25] 0,026
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,079)					
Yes	10/23 (43,5)	NE [2,14; NE]	4/14 (28,6)	NE [1,87; NE]	1,54 [0,48; 4,92] 0,463
No	21/44 (47,7)	20,9 [2,10; NE]	2/23 (8,7)	NE [NE; NE]	7,38 [1,73; 31,58] 0,002
Unknown	30/48 (62,5)	5,0 [2,10; 23,29]	4/35 (11,4)	NE [NE; NE]	7,11 [2,50; 20,21] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,154)**					
Negative*	12/26 (46,2)	27,4 [2,10; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,010

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Positive	27/49 (55,1)	6,9 [2,83; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	2,40 [1,13; 5,11] 0,019
Unknown	22/40 (55,0)	5,0 [2,14; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	20,38 [2,74; 151,58] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_aespx019_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to PT: Investigations/Alanine aminotransferase increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 1,000)					
<65 years*	19/76 (25,0)	NE [NE; NE]	0/45 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
≥65 years*	7/39 (17,9)	NE [NE; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,018
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 1,000)					
0*	11/41 (26,8)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,007
1*	15/74 (20,3)	NE [NE; NE]	0/47 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,001
Sex (p-value of the interaction term: 1,000)					
Male*	16/61 (26,2)	NE [NE; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002
Female*	10/54 (18,5)	NE [NE; NE]	0/38 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,006
Geographic region (p-value of the interaction term: 1,000)					
East Asian*	18/65 (27,7)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Non-EastAsian*	8/50 (16,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,014
Smoking Status (p-value of the interaction term: 1,000)					
Never*	19/72 (26,4)	NE [NE; NE]	0/49 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] <0,001
Former/Current*	7/43 (16,3)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,045
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 1,000)					
Yes*	4/23 (17,4)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,118
No*	11/44 (25,0)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,010

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown*	11/48 (22,9)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,003
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 1,000)					
TPS <50%*	13/48 (27,1)	NE [NE; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,004
TPS ≥50%*	4/19 (21,1)	NE [13,14; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,055
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 1,000)					
TPS <50%*	13/48 (27,1)	NE [NE; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,004
TPS ≥50%*	4/19 (21,1)	NE [13,14; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,055
Unknown*	9/48 (18,8)	NE [NE; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,012
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 1,000)**					
Negative*	7/26 (26,9)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,058
Positive*	11/49 (22,4)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,004
Unknown*	8/40 (20,0)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,019

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to PT: Investigations/Aspartate aminotransferase increased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 1,000)					
<65 years*	11/76 (14,5)	NE [NE; NE]	0/45 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,010
≥65 years*	4/39 (10,3)	NE [NE; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,081
Geographic region (p-value of the interaction term: 1,000)					
East Asian*	12/65 (18,5)	NE [NE; NE]	0/35 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,008
Non-EastAsian*	3/50 (6,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,183
Smoking Status (p-value of the interaction term: 1,000)					
Never*	12/72 (16,7)	NE [NE; NE]	0/49 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,003
Former/Current*	3/43 (7,0)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,214

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_gr3ppx003_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to PT: Vascular disorders/Hypertension - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,989)					
<65 years	17/76 (22,4)	NE [NE; NE]	2/45 (4,4)	NE [NE; NE]	5,48 [1,27; 23,74] 0,010
≥65 years*	9/39 (23,1)	NE [27,40; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,013
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,487)					
0	7/41 (17,1)	NE [NE; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	4,65 [0,57; 37,79] 0,114
1	19/74 (25,7)	NE [NE; NE]	1/47 (2,1)	NE [NE; NE]	12,46 [1,67; 93,19] 0,002
Sex (p-value of the interaction term: 0,987)					
Male*	15/61 (24,6)	NE [NE; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,004
Female	11/54 (20,4)	NE [NE; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	4,26 [0,95; 19,24] 0,040
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,988)					
East Asian	20/65 (30,8)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	5,69 [1,33; 24,37] 0,008
Non-EastAsian*	6/50 (12,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,027
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,990)					
Never	19/72 (26,4)	NE [NE; NE]	2/49 (4,1)	NE [NE; NE]	6,97 [1,62; 29,96] 0,002
Former/Current*	7/43 (16,3)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,052
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,935)					
Yes*	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,064
No	9/44 (20,5)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	4,97 [0,63; 39,39] 0,092

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	12/48 (25,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	9,07 [1,18; 69,76] 0,010
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,607)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	5,48 [0,70; 43,04] 0,069
TPS ≥50%	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2,53 [0,26; 24,33] 0,406
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,866)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	5,48 [0,70; 43,04] 0,069
TPS ≥50%	3/19 (15,8)	NE [NE; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	2,53 [0,26; 24,33] 0,406
Unknown*	13/48 (27,1)	NE [NE; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 1,000)**					
Negative*	5/26 (19,2)	NE [27,40; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,152
Positive	8/49 (16,3)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	2,82 [0,60; 13,33] 0,171
Unknown*	13/40 (32,5)	NE [15,41; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_gr3ppx005_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to PT: Investigations/Neutrophil count decreased - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,992)					
East Asian	2/65 (3,1)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [31,01; NE]	0,09 [0,02; 0,41] <0,001
Non-EastAsian*	0/50 (0,0)	NE [NE; NE]	2/37 (5,4)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,100
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,992)					
Never	2/72 (2,8)	NE [NE; NE]	8/49 (16,3)	NE [31,01; NE]	0,13 [0,03; 0,60] 0,002
Former/Current*	0/43 (0,0)	NE [NE; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,017

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; PT: Preferred Term.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_gr3ppx007_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to SOC: Blood and lymphatic system disorders - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,992)					
<65 years	2/76 (2,6)	NE [NE; NE]	8/45 (17,8)	NE [NE; NE]	0,11 [0,02; 0,53] <0,001
≥65 years*	0/39 (0,0)	NE [NE; NE]	10/27 (37,0)	NE [5,78; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,991)					
0*	0/41 (0,0)	NE [NE; NE]	8/25 (32,0)	NE [7,23; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
1	2/74 (2,7)	NE [NE; NE]	10/47 (21,3)	NE [NE; NE]	0,09 [0,02; 0,40] <0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,990)					
Male	2/61 (3,3)	NE [NE; NE]	9/34 (26,5)	NE [15,97; NE]	0,08 [0,02; 0,39] <0,001
Female*	0/54 (0,0)	NE [NE; NE]	9/38 (23,7)	NE [NE; NE]	0,00 [0,00; NE] <0,001
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,638)					
East Asian	1/65 (1,5)	NE [NE; NE]	5/35 (14,3)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,75] 0,005
Non-EastAsian	1/50 (2,0)	NE [NE; NE]	13/37 (35,1)	NE [7,23; NE]	0,04 [0,00; 0,29] <0,001
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,622)					
Never	1/72 (1,4)	NE [NE; NE]	13/49 (26,5)	NE [NE; NE]	0,04 [0,01; 0,30] <0,001
Former/Current	1/43 (2,3)	NE [NE; NE]	5/23 (21,7)	NE [15,97; NE]	0,09 [0,01; 0,77] 0,006
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,990)					
Yes*	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	3/14 (21,4)	NE [7,23; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,014
No	1/44 (2,3)	NE [NE; NE]	6/23 (26,1)	NE [15,97; NE]	0,06 [0,01; 0,54] <0,001

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	1/48 (2,1)	NE [NE; NE]	9/35 (25,7)	NE [NE; NE]	0,06 [0,01; 0,50] <0,001
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,939)					
TPS <50%	1/48 (2,1)	NE [NE; NE]	5/27 (18,5)	NE [NE; NE]	0,09 [0,01; 0,78] 0,006
TPS ≥50%*	0/19 (0,0)	NE [NE; NE]	4/14 (28,6)	NE [1,41; NE]	0,00 [0,00; NE] 0,018
Unknown	1/48 (2,1)	NE [NE; NE]	9/31 (29,0)	NE [12,35; NE]	0,05 [0,01; 0,40] <0,001

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_gr3spx001_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to SOC: Investigations - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,144)					
<65 years	31/76 (40,8)	NE [14,03; NE]	7/45 (15,6)	NE [31,01; NE]	2,78 [1,22; 6,34] 0,011
≥65 years	12/39 (30,8)	NE [24,90; NE]	7/27 (25,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,44; 2,83] 0,826
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,723)					
0	15/41 (36,6)	NE [15,28; NE]	4/25 (16,0)	NE [NE; NE]	2,27 [0,75; 6,88] 0,136
1	28/74 (37,8)	NE [14,03; NE]	10/47 (21,3)	31,0 [31,01; NE]	1,79 [0,87; 3,70] 0,111
Sex (p-value of the interaction term: 0,920)					
Male	24/61 (39,3)	NE [15,28; NE]	7/34 (20,6)	31,0 [31,01; NE]	1,83 [0,78; 4,26] 0,158
Female	19/54 (35,2)	NE [14,03; NE]	7/38 (18,4)	NE [NE; NE]	2,01 [0,84; 4,79] 0,109
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,273)					
East Asian	30/65 (46,2)	NE [3,48; NE]	11/35 (31,4)	31,0 [31,01; NE]	1,47 [0,74; 2,95] 0,269
Non-EastAsian	13/50 (26,0)	NE [NE; NE]	3/37 (8,1)	NE [NE; NE]	3,05 [0,86; 10,78] 0,069
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,674)					
Never	29/72 (40,3)	NE [8,35; NE]	11/49 (22,4)	NE [31,01; NE]	1,89 [0,94; 3,79] 0,069
Former/Current	14/43 (32,6)	NE [24,90; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	2,40 [0,69; 8,37] 0,157
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,421)					
Yes*	7/23 (30,4)	NE [8,35; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,045
No	21/44 (47,7)	15,9 [2,79; NE]	5/23 (21,7)	NE [NE; NE]	2,60 [0,98; 6,91] 0,046

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	15/48 (31,3)	NE [26,38; NE]	9/35 (25,7)	NE [31,01; NE]	1,06 [0,46; 2,43] 0,900
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,733)					
TPS <50%	18/48 (37,5)	NE [11,56; NE]	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	2,58 [0,87; 7,66] 0,076
TPS ≥50%	8/19 (42,1)	14,0 [2,79; NE]	2/14 (14,3)	NE [5,45; NE]	3,81 [0,81; 17,98] 0,070
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,417)					
TPS <50%	18/48 (37,5)	NE [11,56; NE]	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	2,58 [0,87; 7,66] 0,076
TPS ≥50%	8/19 (42,1)	14,0 [2,79; NE]	2/14 (14,3)	NE [5,45; NE]	3,81 [0,81; 17,98] 0,070
Unknown	17/48 (35,4)	NE [26,38; NE]	8/31 (25,8)	31,0 [31,01; NE]	1,28 [0,55; 2,98] 0,577
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 0,112)**					
Negative	10/26 (38,5)	NE [8,35; NE]	3/12 (25,0)	NE [0,72; NE]	1,38 [0,38; 5,06] 0,628
Positive	19/49 (38,8)	NE [13,14; NE]	3/35 (8,6)	NE [NE; NE]	4,98 [1,47; 16,86] 0,004
Unknown	14/40 (35,0)	NE [9,36; NE]	8/25 (32,0)	31,0 [31,01; NE]	1,02 [0,42; 2,44] 0,974

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_gr3spx006_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Subgroups: Time to adverse event with CTCAE grade ≥3 according to SOC: Vascular disorders - study LIBRETTO-431, mSAF

	Selpercatinib		Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab		
Subgroup	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	n/N (%)	Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Age (p-value of the interaction term: 0,988)					
<65 years	17/76 (22,4)	NE [NE; NE]	2/45 (4,4)	NE [NE; NE]	5,48 [1,27; 23,74] 0,010
≥65 years*	10/39 (25,6)	NE [27,40; NE]	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,009
Baseline ECOG (p-value of the interaction term: 0,469)					
0	7/41 (17,1)	NE [NE; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]	4,65 [0,57; 37,79] 0,114
1	20/74 (27,0)	NE [NE; NE]	1/47 (2,1)	NE [NE; NE]	13,01 [1,74; 97,08] 0,001
Sex (p-value of the interaction term: 0,987)					
Male*	15/61 (24,6)	NE [NE; NE]	0/34 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,004
Female	12/54 (22,2)	NE [NE; NE]	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	4,64 [1,04; 20,72] 0,027
Geographic region (p-value of the interaction term: 0,988)					
East Asian	20/65 (30,8)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	5,69 [1,33; 24,37] 0,008
Non-EastAsian*	7/50 (14,0)	NE [NE; NE]	0/37 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,018
Smoking Status (p-value of the interaction term: 0,990)					
Never	20/72 (27,8)	NE [NE; NE]	2/49 (4,1)	NE [NE; NE]	7,32 [1,71; 31,35] 0,002
Former/Current*	7/43 (16,3)	NE [NE; NE]	0/23 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,052
Brain Metastases at Baseline (CRF) (p-value of the interaction term: 0,936)					
Yes*	6/23 (26,1)	NE [11,24; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,044
No	9/44 (20,5)	NE [NE; NE]	1/23 (4,3)	NE [NE; NE]	4,97 [0,63; 39,39] 0,092

Subgroup	Selpercatinib n/N (%)	Selpercatinib Median time to event[a] [95% CI]	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab n/N (%)	Carboplatin or Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab Median time to event[a] [95% CI]	HR [95% CI] p-value[b]
Unknown	12/48 (25,0)	NE [NE; NE]	1/35 (2,9)	NE [NE; NE]	9,07 [1,18; 69,76] 0,010
PD-L1 Expression - SG-Analysis 1 * (p-value of the interaction term: 0,734)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	5,48 [0,70; 43,04] 0,069
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [11,24; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	3,25 [0,36; 29,16] 0,264
PD-L1 Expression - SG-Analysis 2 ** (p-value of the interaction term: 0,937)					
TPS <50%	10/48 (20,8)	NE [NE; NE]	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	5,48 [0,70; 43,04] 0,069
TPS ≥50%	4/19 (21,1)	NE [11,24; NE]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	3,25 [0,36; 29,16] 0,264
Unknown*	13/48 (27,1)	NE [NE; NE]	0/31 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002
PD-L1 Expression - SG-Analysis 3 * (p-value of the interaction term: 1,000)**					
Negative*	5/26 (19,2)	NE [27,40; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,152
Positive	9/49 (18,4)	NE [NE; NE]	2/35 (5,7)	NE [NE; NE]	3,10 [0,67; 14,37] 0,128
Unknown*	13/40 (32,5)	NE [15,41; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]	NE [0,00; NE] 0,002

Data cutoff: 08MAY2024; Modified Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Weight ≥50 kg).
Abbreviations: CI: Confidence Interval; CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; kg: kilogram; mSAF: Modified Safety-Pembrolizumab Population; n: Number of patients with event; N: Total number of patients in the analysis; NE: Not evaluable/not calculated; SOC: System Organ Class.
a: In months; b: from 2-sided unstratified Log-rank-Test.
HR is based on the unstratified Cox proportional hazards model.

* The likelihood ratio test for strata homogeneity is questionable since some strata have no events.
Region: East Asian includes China, Hong Kong, Japan, Korea, Republic of, Singapore and Taiwan; Non-East Asian includes Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Czech Republic, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Mexico, Netherlands, Poland, Russian Federation, Spain, Turkey and Ukraine
* Patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%, respectively, have not been taken into account.
** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression and patients with TPS >1% without further specification in TPS ≥50% or <50%., respectively
*** The subgroup Unknown includes patients with missing status for PD-L1 Expression.

Program Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_aespt_tte_sub_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_gr3spx009_sub_msaf_a.rtf
Dataset Location: /lillyce/qa/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba, adtteae_gba
14APR2026 / 05:14

Anhang D: Weitere fragestellungsbezogene Angaben

Charakterisierung der Studienpopulationen für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)	Gesamt (N=75)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	20 (41,7)	15 (55,6)	35 (46,7)
Männlich	28 (58,3)	12 (44,4)	40 (53,3)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	59,0 (11,9)	58,7 (12,5)	58,9 (12,0)
Median	62,5	61,0	62,0
Min - Max	31 - 79	31 - 76	31 - 79
Alter (Kategorien), n (%)			
<65	29 (60,4)	16 (59,3)	45 (60,0)
≥65 Jahre	19 (39,6)	11 (40,7)	30 (40,0)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Asiatisch	28 (58,3)	12 (48,0)	40 (54,8)
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (2,1)	0	1 (1,4)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln	0	0	0
Weiß/kaukasisch	19 (39,6)	13 (52,0)	32 (43,8)
Fehlend	0	2	2
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Hispanisch oder Latino	0	0	0
Nicht Hispanisch oder Latino	0	2 (100,0)	2 (100,0)
Nicht berichtet	0	0	0
Fehlend	48	25	73
Gewicht in kg			

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)	Gesamt (N=75)
Mittelwert (SD)	67,7 (12,8)	68,8 (13,9)	68,1 (13,2)
Median	64,5	67,0	66,0
Min - Max	51 - 117	50 - 100	50 - 117
Größe in cm			
Mittelwert (SD)	164,7 (9,4)	163,3 (9,0)	164,2 (9,2)
Median	164,5	160,0	163,0
Min - Max	146 - 184	152 - 180	146 - 184
BMI (kg/m2)			
Mittelwert (SD)	24,90 (3,67)	25,75 (4,59)	25,21 (4,02)
Median	24,52	25,33	24,67
Min - Max	17,3 - 36,2	19,8 - 38,6	17,3 - 38,6
Länder, n (%)			
Argentinien	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Australien	0	1 (3,7)	1 (1,3)
Belgien	0	1 (3,7)	1 (1,3)
Brasilien	2 (4,2)	0	2 (2,7)
China	18 (37,5)	7 (25,9)	25 (33,3)
Deutschland	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Frankreich	0	2 (7,4)	2 (2,7)
Griechenland	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Hong Kong	2 (4,2)	0	2 (2,7)
Israel	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
Italien	8 (16,7)	4 (14,8)	12 (16,0)
Japan	3 (6,3)	1 (3,7)	4 (5,3)
Polen	0	1 (3,7)	1 (1,3)
Spanien	2 (4,2)	4 (14,8)	6 (8,0)
Südkorea	4 (8,3)	3 (11,1)	7 (9,3)
Taiwan	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
Tschechien	0	1 (3,7)	1 (1,3)
Türkei	4 (8,3)	0	4 (5,3)
Geografische Region, n (%)			

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)	Gesamt (N=75)
Ostasiatisch	28 (58,3)	12 (44,4)	40 (53,3)
Nicht-Ostasiatisch	20 (41,7)	15 (55,6)	35 (46,7)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung (Monate)			
Anzahl der Patienten	48	27	75
Mittelwert (SD)	12,3 (28,3)	9,5 (18,9)	11,3 (25,2)
Median (Q1 - Q3)	1,8 (1,2 - 2,8)	1,5 (1,1 - 3,5)	1,6 (1,1 - 2,8)
Min - Max	0,7 - 125,0	0,8 - 64,7	0,7 - 125,0
Typ der pathologischen Erstdiagnose, n (%)			
Adenokarzinom	47 (97,9)	27 (100,0)	74 (98,7)
NSCLC, nicht näher bezeichnet	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Erstdiagnose, n (%)			
Zytologisch	7 (14,6)	5 (18,5)	12 (16,0)
Histopathologisch	41 (85,4)	22 (81,5)	63 (84,0)
Krankheitsstadium bei pathologischer Erstdiagnose, n (%)			
IA	3 (6,3)	0	3 (4,0)
IB	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
IIB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
IIIA	1 (2,1)	3 (11,1)	4 (5,3)
IIIB	3 (6,3)	2 (7,4)	5 (6,7)
IVA	14 (29,2)	8 (29,6)	22 (29,3)
IVB	22 (45,8)	11 (40,7)	33 (44,0)
Fehlend	2 (4,2)	0	2 (2,7)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Diagnose zu Baseline, n (%)			
Zytologisch	7 (14,6)	4 (14,8)	11 (14,7)
Histopathologisch	41 (85,4)	23 (85,2)	64 (85,3)
Krankheitsstadium zu Baseline, n (%)			
IIIB	1 (2,1)	3 (11,1)	4 (5,3)
IVA	18 (37,5)	12 (44,4)	30 (40,0)
IVB	29 (60,4)	12 (44,4)	41 (54,7)
PD-L1 Expression, n (%)			

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)	Gesamt (N=75)
Negativ	26 (54,2)	12 (44,4)	38 (50,7)
Negativ (TPS<1%)	26 (54,2)	9 (33,3)	35 (46,7)
Negativ	0	3 (11,1)	3 (4,0)
Positiv	22 (45,8)	15 (55,6)	37 (49,3)
Positiv (TPS 1-49%)	22 (45,8)	15 (55,6)	37 (49,3)
RET Testmethode, n (%)			
NGS	30 (62,5)	19 (70,4)	49 (65,3)
Polymerase-Kettenreaktion	18 (37,5)	8 (29,6)	26 (34,7)
RET Probenart, n (%)			
Blut	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
Metastasiertes Tumorgewebe	16 (33,3)	7 (25,9)	23 (30,7)
Primäres Tumorgewebe	30 (62,5)	18 (66,7)	48 (64,0)
RET Fusionsergebnis, n (%)			
Positiv	20 (41,7)	9 (33,3)	29 (38,7)
KIF5B-RET	22 (45,8)	14 (51,9)	36 (48,0)
CCDC6-RET	3 (6,3)	4 (14,8)	7 (9,3)
KIAA1468-RET	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Andere	2 (4,2)	0	2 (2,7)
Raucherstatus, n (%)			
Aktuell	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)
Ehemals	13 (27,1)	8 (29,6)	21 (28,0)
Nie	33 (68,8)	18 (66,7)	51 (68,0)
Baseline ECOG, n (%)			
0	22 (45,8)	10 (37,0)	32 (42,7)
1	26 (54,2)	17 (63,0)	43 (57,3)
Vorhandensein von Hirnmetastasen (CRF), n (%)			
Nein/Unbekannt	39 (81,3)	24 (88,9)	63 (84,0)
Ja	9 (18,8)	3 (11,1)	12 (16,0)

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)	Gesamt (N=75)
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg). Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection; SD: Standardabweichung.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_demo2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_demo_lt50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adpctc
16APR2026 / 06:45

Charakterisierung der Studienpopulationen für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Merkmal	Selpercatinib (N=19)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13)	Gesamt (N=32)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	11 (57,9)	8 (61,5)	19 (59,4)
Männlich	8 (42,1)	5 (38,5)	13 (40,6)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	60,3 (10,5)	57,6 (11,1)	59,2 (10,7)
Median	59,0	58,0	58,0
Min - Max	38 - 79	35 - 78	35 - 79
Alter (Kategorien), n (%)			
<65	13 (68,4)	10 (76,9)	23 (71,9)
≥65 Jahre	6 (31,6)	3 (23,1)	9 (28,1)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Asiatisch	7 (36,8)	3 (25,0)	10 (32,3)
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (5,3)	0	1 (3,2)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	0	0
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln	0	0	0
Weiß/kaukasisch	11 (57,9)	9 (75,0)	20 (64,5)
Fehlend	0	1	1
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Hispanisch oder Latino	0	0	0
Nicht Hispanisch oder Latino	0	2 (100,0)	2 (100,0)
Nicht berichtet	0	0	0
Fehlend	19	11	30
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	73,3 (14,2)	71,9 (13,6)	72,7 (13,7)
Median	70,0	75,0	72,0
Min - Max	51 - 93	51 - 95	51 - 95
Größe in cm			
Mittelwert (SD)	167,6 (9,6)	169,6 (7,1)	168,4 (8,6)

Merkmal	Selpercatinib (N=19)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13)	Gesamt (N=32)
Median	168,0	169,0	169,0
Min - Max	155 - 184	158 - 182	155 - 184
BMI (kg/m2)			
Mittelwert (SD)	26,28 (5,35)	24,86 (3,60)	25,69 (4,68)
Median	25,86	25,36	25,36
Min - Max	18,9 - 37,2	18,7 - 30,7	18,7 - 37,2
Länder, n (%)			
Argentinien	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Belgien	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Brasilien	1 (5,3)	0	1 (3,1)
China	4 (21,1)	1 (7,7)	5 (15,6)
Deutschland	0	3 (23,1)	3 (9,4)
Frankreich	0	1 (7,7)	1 (3,1)
Griechenland	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Israel	0	1 (7,7)	1 (3,1)
Italien	3 (15,8)	3 (23,1)	6 (18,8)
Japan	2 (10,5)	1 (7,7)	3 (9,4)
Kanada	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Niederlande	1 (5,3)	1 (7,7)	2 (6,3)
Spanien	3 (15,8)	1 (7,7)	4 (12,5)
Südkorea	1 (5,3)	1 (7,7)	2 (6,3)
Geografische Region, n (%)			
Ostasiatisch	7 (36,8)	3 (23,1)	10 (31,3)
Nicht-Ostasiatisch	12 (63,2)	10 (76,9)	22 (68,8)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung (Monate)			
Anzahl der Patienten	18	13	31
Mittelwert (SD)	1,7 (0,9)	2,3 (4,0)	2,0 (2,6)
Median (Q1 - Q3)	1,4 (1,0 - 2,0)	1,1 (0,7 - 1,6)	1,3 (1,0 - 2,0)
Min - Max	0,9 - 4,2	0,3 - 15,3	0,3 - 15,3
Typ der pathologischen Erstdiagnose, n (%)			

Merkmal	Selpercatinib (N=19)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13)	Gesamt (N=32)
Adenokarzinom	19 (100,0)	12 (92,3)	31 (96,9)
NSCLC, nicht näher bezeichnet	0	1 (7,7)	1 (3,1)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Erstdiagnose, n (%)			
Zytologisch	2 (10,5)	0	2 (6,3)
Histopathologisch	16 (84,2)	13 (100,0)	29 (90,6)
Fehlend	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Krankheitsstadium bei pathologischer Erstdiagnose, n (%)			
IA	1 (5,3)	0	1 (3,1)
IIIB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
IVA	6 (31,6)	5 (38,5)	11 (34,4)
IVB	11 (57,9)	8 (61,5)	19 (59,4)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Diagnose zu Baseline, n (%)			
Zytologisch	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Histopathologisch	18 (94,7)	13 (100,0)	31 (96,9)
Krankheitsstadium zu Baseline, n (%)			
IIIB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
IVA	7 (36,8)	5 (38,5)	12 (37,5)
IVB	11 (57,9)	8 (61,5)	19 (59,4)
PD-L1 Expression, n (%)			
Positiv	19 (100,0)	13 (100,0)	32 (100,0)
Positiv (TPS ≥50%)	19 (100,0)	13 (100,0)	32 (100,0)
RET Testmethode, n (%)			
NGS	13 (68,4)	12 (92,3)	25 (78,1)
Polymerase-Kettenreaktion	6 (31,6)	1 (7,7)	7 (21,9)
RET Probenart, n (%)			
Blut	2 (10,5)	3 (23,1)	5 (15,6)
Metastasiertes Tumorgewebe	9 (47,4)	3 (23,1)	12 (37,5)
Primäres Tumorgewebe	8 (42,1)	7 (53,8)	15 (46,9)
RET Fusionsergebnis, n (%)			
Positiv	6 (31,6)	1 (7,7)	7 (21,9)
KIF5B-RET	11 (57,9)	11 (84,6)	22 (68,8)

Merkmal	Selpercatinib (N=19)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13)	Gesamt (N=32)
CCDC6-RET	2 (10,5)	1 (7,7)	3 (9,4)
Raucherstatus, n (%)			
Ehemals	8 (42,1)	6 (46,2)	14 (43,8)
Nie	11 (57,9)	7 (53,8)	18 (56,3)
Baseline ECOG, n (%)			
0	6 (31,6)	9 (69,2)	15 (46,9)
1	13 (68,4)	4 (30,8)	17 (53,1)
Vorhandensein von Hirnmetastasen (CRF), n (%)			
Nein/Unbekannt	14 (73,7)	9 (69,2)	23 (71,9)
Ja	5 (26,3)	4 (30,8)	9 (28,1)

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection; SD: Standardabweichung.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_demo2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_demo_ge50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adpctc
16APR2026 / 06:45

Charakterisierung der Studienpopulationen für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33)	Gesamt (N=81)
Demografische Baseline-Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	23 (47,9)	16 (48,5)	39 (48,1)
Männlich	25 (52,1)	17 (51,5)	42 (51,9)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	58,8 (10,1)	61,2 (11,0)	59,7 (10,5)
Median	57,0	63,0	61,0
Min - Max	36 - 82	36 - 81	36 - 82
Alter (Kategorien), n (%)			
<65	34 (70,8)	19 (57,6)	53 (65,4)
≥65 Jahre	14 (29,2)	14 (42,4)	28 (34,6)
Ethnische Zugehörigkeit 1, n (%)			
Asiatisch	31 (64,6)	20 (62,5)	51 (63,8)
Schwarz oder afro-amerikanisch	0	0	0
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	2 (4,2)	1 (3,1)	3 (3,8)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifischer Inseln	0	0	0
Weiß/kaukasisch	15 (31,3)	11 (34,4)	26 (32,5)
Fehlend	0	1	1
Ethnische Zugehörigkeit 2, n (%)			
Hispanisch oder Latino	0	0	0
Nicht Hispanisch oder Latino	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Nicht berichtet	0	0	0
Fehlend	47	32	79
Gewicht in kg			
Mittelwert (SD)	68,6 (16,0)	69,7 (14,7)	69,1 (15,4)
Median	66,3	64,5	66,0
Min - Max	50 - 136	50 - 115	50 - 136
Größe in cm			
Mittelwert (SD)	165,6 (8,8)	165,9 (9,0)	165,7 (8,8)

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33)	Gesamt (N=81)
Median	165,0	165,0	165,0
Min - Max	148 - 184	152 - 185	148 - 185
BMI (kg/m2)			
Mittelwert (SD)	24,91 (4,64)	25,19 (3,83)	25,02 (4,31)
Median	23,93	24,69	24,26
Min - Max	18,7 - 43,7	19,8 - 35,2	18,7 - 43,7
Länder, n (%)			
Australien	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (2,5)
Belgien	1 (2,1)	0	1 (1,2)
Brasilien	3 (6,3)	0	3 (3,7)
China	28 (58,3)	16 (48,5)	44 (54,3)
Deutschland	3 (6,3)	1 (3,0)	4 (4,9)
Hong Kong	0	1 (3,0)	1 (1,2)
Italien	2 (4,2)	2 (6,1)	4 (4,9)
Mexiko	3 (6,3)	1 (3,0)	4 (4,9)
Russland	1 (2,1)	2 (6,1)	3 (3,7)
Spanien	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (2,5)
Südkorea	2 (4,2)	1 (3,0)	3 (3,7)
Taiwan	0	2 (6,1)	2 (2,5)
Türkei	3 (6,3)	0	3 (3,7)
Ukraine	0	5 (15,2)	5 (6,2)
Geografische Region, n (%)			
Ostasiatisch	30 (62,5)	20 (60,6)	50 (61,7)
Nicht-Ostasiatisch	18 (37,5)	13 (39,4)	31 (38,3)
Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika			
Zeit von Diagnosestellung bis Beginn der Studienbehandlung (Monate)			
Anzahl der Patienten	48	33	81
Mittelwert (SD)	6,4 (17,8)	8,0 (19,4)	7,0 (18,3)
Median (Q1 - Q3)	1,4 (0,9 - 2,1)	1,5 (1,2 - 2,5)	1,4 (0,9 - 2,2)
Min - Max	0,2 - 90,2	0,2 - 101,8	0,2 - 101,8
Typ der pathologischen Erstdiagnose, n (%)			

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33)	Gesamt (N=81)
Adenokarzinom	48 (100,0)	32 (97,0)	80 (98,8)
NSCLC, nicht näher bezeichnet	0	1 (3,0)	1 (1,2)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Erstdiagnose, n (%)			
Zytologisch	2 (4,2)	7 (21,2)	9 (11,1)
Histopathologisch	46 (95,8)	26 (78,8)	72 (88,9)
Krankheitsstadium bei pathologischer Erstdiagnose, n (%)			
IA	2 (4,2)	0	2 (2,5)
IIB	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (2,5)
IIIA	1 (2,1)	4 (12,1)	5 (6,2)
IIIB	3 (6,3)	2 (6,1)	5 (6,2)
IVA	21 (43,8)	14 (42,4)	35 (43,2)
IVB	20 (41,7)	12 (36,4)	32 (39,5)
Pathologische Bestimmungsgrundlage der Diagnose zu Baseline, n (%)			
Zytologisch	0	6 (18,2)	6 (7,4)
Histopathologisch	48 (100,0)	27 (81,8)	75 (92,6)
Krankheitsstadium zu Baseline, n (%)			
IIIB	4 (8,3)	2 (6,1)	6 (7,4)
IIIC	0	1 (3,0)	1 (1,2)
IVA	19 (39,6)	16 (48,5)	35 (43,2)
IVB	25 (52,1)	14 (42,4)	39 (48,1)
PD-L1 Expression, n (%)			
Positiv	8 (16,7)	6 (18,2)	14 (17,3)
Positiv (TPS>1%)[a]	8 (16,7)	6 (18,2)	14 (17,3)
Fehlend	40 (83,3)	27 (81,8)	67 (82,7)
RET Testmethode, n (%)			
NGS	22 (45,8)	14 (42,4)	36 (44,4)
Polymerase-Kettenreaktion	26 (54,2)	19 (57,6)	45 (55,6)
RET Probenart, n (%)			
Blut	5 (10,4)	5 (15,2)	10 (12,3)
Metastasiertes Tumorgewebe	17 (35,4)	12 (36,4)	29 (35,8)
Primäres Tumorgewebe	26 (54,2)	16 (48,5)	42 (51,9)

Merkmal	Selpercatinib (N=48)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33)	Gesamt (N=81)
RET Fusionsergebnis, n (%)			
Positiv	26 (54,2)	19 (57,6)	45 (55,6)
KIF5B-RET	17 (35,4)	11 (33,3)	28 (34,6)
CCDC6-RET	4 (8,3)	1 (3,0)	5 (6,2)
NCOA4-RET	0	1 (3,0)	1 (1,2)
KIF13A-RET	0	1 (3,0)	1 (1,2)
KIAA1549L-RET	1 (2,1)	0	1 (1,2)
Raucherstatus, n (%)			
Aktuell	2 (4,2)	1 (3,0)	3 (3,7)
Ehemals	18 (37,5)	7 (21,2)	25 (30,9)
Nie	28 (58,3)	25 (75,8)	53 (65,4)
Baseline ECOG, n (%)			
0	13 (27,1)	6 (18,2)	19 (23,5)
1	35 (72,9)	27 (81,8)	62 (76,5)
Vorhandensein von Hirnmetastasen (CRF), n (%)			
Nein/Unbekannt	39 (81,3)	26 (78,8)	65 (80,2)
Ja	9 (18,8)	7 (21,2)	16 (19,8)

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; cm: Zentimeter; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten, von denen Daten erwartet werden; NGS: Next Generation Sequencing; NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RET: Rearranged during transfection; SD: Standardabweichung.
a: Ohne weitere Spezifizierung in TPS <50% oder TPS ≥50%.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_demo2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_demo_unkn_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adpctc
16APR2026 / 06:45

Patientencharakteristika

Das mediane Alter lag im Selpercatinib-Arm bei 62,5 Jahren für Patienten mit einer niedrigen PD-L1 Expression (TPS < 50%) und für Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression (TPS ≥ 50%) bei 59,0 Jahren, dem gleichen Wert wie in der Gesamtpopulation. Für den Vergleichsarm lag das mediane Alter für Patienten mit TPS < 50% bei 61,0 Jahren, dem gleichen Wert wie auf Gesamtebene. Für Patienten mit TPS ≥ 50% lag das mediane Alter im Vergleichsarm bei 58,0 Jahren. Der Großteil der Patienten (60,4% bzw. 59,3% für TPS < 50%, 68,4% bzw. 76,9% für TPS ≥ 50% und 66,1% bzw. 61,6% auf Gesamtebene) waren unter 65 Jahren alt.

Im Selpercatinib-Arm waren 58,3% der Patienten mit TPS < 50% männlich und ebenfalls 58,3% asiatischer Abstammung. Für TPS ≥ 50% waren 42,1% der Patienten männlich und 36,8% asiatischer Abstammung. Im Vergleichsarm waren 44,4% der Patienten mit TPS < 50% männlich und 48,0% asiatischer Abstammung. Patienten mit TPS ≥ 50% waren 38,5% männlich und 25% asiatischer Abstammung. Insgesamt war die Verteilung der Patienten über die Länder im Selpercatinib-Arm und im Vergleichsarm für beide Ausprägungen des PD-L1 Expressionsstatus untereinander und zur Gesamtpopulation vergleichbar.

Im Selpercatinib-Arm wiesen 54,2% der Patienten mit TPS < 50% und 68,4% der Patienten mit TPS ≥ 50% einen ECOG PS von 1 auf. Im Vergleichsarm wiesen 63,0% der Patienten mit TPS < 50% und 30,8% der Patienten mit TPS ≥ 50% einen ECOG PS von 1 auf. Diese Ergebnisse sind mit der Verteilung auf Ebene der Gesamtpopulation vergleichbar. (64,3% vs. 65,8% Patienten mit ECOG PS von 1).

In beiden Studienarmen war der Großteil der Patienten kein Raucher (TPS <50%: 68,8% vs. 66,7%, TPS ≥ 50%: 57,9% vs. 53,8%) gefolgt von ehemaligen Rauchern (TPS <50%: 27,1% vs. 29,6%, TPS ≥ 50%: 42,1% vs. 46,2%). Diese Ergebnisse sind mit der Gesamtpopulation vergleichbar (Nieraucher: 62,6% vs. 68,5%; ehemalige Raucher: 33,9% vs. 28,8%).

Nachfolgende Antitumor-Therapien für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
Chirurgischer Eingriff	0	0	0
Strahlentherapie	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
Systemische Therapie			
Gesamt	10 (20,8)	4 (14,8)	14 (18,7)
CARBOPLATIN	7 (14,6)	0	7 (9,3)
PEMETREXED	7 (14,6)	0	7 (9,3)
PRALSETINIB	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
ATEZOLIZUMAB	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)
BEVACIZUMAB	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)
DOCETAXEL	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
PEMBROLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
SELPERCATINIB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CAMRELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PACLITAXEL	1 (2,1)	0	1 (1,3)
RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Erste nachfolgende Therapielinie	10 (20,8)	4 (14,8)	14 (18,7)
CARBOPLATIN	7 (14,6)	0	7 (9,3)
PEMETREXED	6 (12,5)	0	6 (8,0)
BEVACIZUMAB	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
PRALSETINIB	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
DOCETAXEL	0	2 (7,4)	2 (2,7)
PEMBROLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
CAMRELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PACLITAXEL	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Zweite oder spätere nachfolgende Therapielinie	5 (10,4)	1 (3,7)	6 (8,0)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PRALSETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Behandlungsschema	10 (20,8)	4 (14,8)	14 (18,7)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	4 (8,3)	0	4 (5,3)
PRALSETINIB	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
SELPERCATINIB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ATEZOLIZUMAB, BEVACIZUMAB, DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CARBOPLATIN, CAMRELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB, PRALSETINIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
DOCETAXEL, RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PEMBROLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMBROLIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Erstlinien-Behandlungsschema	10 (20,8)	4 (14,8)	14 (18,7)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	4 (8,3)	0	4 (5,3)
PRALSETINIB	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
ATEZOLIZUMAB, BEVACIZUMAB, DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CARBOPLATIN, CAMRELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PEMBROLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
PEMBROLIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Zweit- oder Spätlinien-Behandlungsschema	5 (10,4)	1 (3,7)	6 (8,0)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB, PRALSETINIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL, RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_cm_pdt2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_cm_pdt_lt50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adpr, adcm
16APR2026 / 06:45

Nachfolgende Antitumor-Therapien für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib (N=19) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13) n (%)	Gesamt (N=32) n (%)
Chirurgischer Eingriff	0	0	0
Strahlentherapie	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Systemische Therapie			
Gesamt	7 (36,8)	3 (23,1)	10 (31,3)
SELPERCATINIB	2 (10,5)	2 (15,4)	4 (12,5)
CARBOPLATIN	3 (15,8)	0	3 (9,4)
PEMETREXED	2 (10,5)	0	2 (6,3)
ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
BEVACIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
DOCETAXEL;NINTEDANIB	0	1 (7,7)	1 (3,1)
IPILIMUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
NIVOLUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PACLITAXEL	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PEMBROLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Erste nachfolgende Therapielinie	7 (36,8)	3 (23,1)	10 (31,3)
SELPERCATINIB	2 (10,5)	2 (15,4)	4 (12,5)
CARBOPLATIN	3 (15,8)	0	3 (9,4)
PEMETREXED	2 (10,5)	0	2 (6,3)
ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
BEVACIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
DOCETAXEL;NINTEDANIB	0	1 (7,7)	1 (3,1)
IPILIMUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
NIVOLUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PACLITAXEL	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PEMBROLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)

	Selpercatinib (N=19) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13) n (%)	Gesamt (N=32) n (%)
RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Zweite oder spätere nachfolgende Therapielinie	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Systemische Therapien: Behandlungsschema	7 (36,8)	3 (23,1)	10 (31,3)
SELPERCATINIB	2 (10,5)	2 (15,4)	4 (12,5)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,1)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,1)
DOCETAXEL;NINTEDANIB	0	1 (7,7)	1 (3,1)
IPILIMUMAB, NIVOLUMAB, RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Systemische Therapien: Erstlinien-Behandlungsschema	7 (36,8)	3 (23,1)	10 (31,3)
SELPERCATINIB	2 (10,5)	2 (15,4)	4 (12,5)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,1)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,1)
DOCETAXEL;NINTEDANIB	0	1 (7,7)	1 (3,1)
IPILIMUMAB, NIVOLUMAB, RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,1)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,1)
Systemische Therapien: Zweit- oder Spätlinien-Behandlungsschema	1 (5,3)	0	1 (3,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	0	1 (3,1)

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_cm_pdt2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_cm_pdt_ge50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adpr, adcm
16APR2026 / 06:45

Nachfolgende Antitumor-Therapien für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33) n (%)	Gesamt (N=81) n (%)
Chirurgischer Eingriff	0	0	0
Strahlentherapie	1 (2,1)	3 (9,1)	4 (4,9)
Systemische Therapie			
Gesamt	10 (20,8)	7 (21,2)	17 (21,0)
CARBOPLATIN	6 (12,5)	1 (3,0)	7 (8,6)
PEMETREXED	5 (10,4)	1 (3,0)	6 (7,4)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,1)	6 (7,4)
BEVACIZUMAB	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (2,5)
PACLITAXEL	2 (4,2)	0	2 (2,5)
ATEZOLIZUMAB	0	1 (3,0)	1 (1,2)
CISPLATIN	0	1 (3,0)	1 (1,2)
DENOSUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
DOCETAXEL	0	1 (3,0)	1 (1,2)
GEMCITABINE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,0)	1 (1,2)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
PEMBROLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,2)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,2)
ZOLEDRONIC ACID	0	1 (3,0)	1 (1,2)
Erste nachfolgende Therapielinie	10 (20,8)	7 (21,2)	17 (21,0)
CARBOPLATIN	5 (10,4)	1 (3,0)	6 (7,4)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,1)	6 (7,4)
PEMETREXED	4 (8,3)	0	4 (4,9)
BEVACIZUMAB	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (2,5)
PACLITAXEL	2 (4,2)	0	2 (2,5)
ATEZOLIZUMAB	0	1 (3,0)	1 (1,2)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33) n (%)	Gesamt (N=81) n (%)
DOCETAXEL	0	1 (3,0)	1 (1,2)
GEMCITABINE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,0)	1 (1,2)
PEMBROLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,2)
ZOLEDRONIC ACID	0	1 (3,0)	1 (1,2)
Zweite oder spätere nachfolgende Therapielinie	3 (6,3)	1 (3,0)	4 (4,9)
PEMETREXED	1 (2,1)	1 (3,0)	2 (2,5)
BEVACIZUMAB	0	1 (3,0)	1 (1,2)
CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CISPLATIN	0	1 (3,0)	1 (1,2)
DENOSUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,2)
Systemische Therapien: Behandlungsschema	10 (20,8)	7 (21,2)	17 (21,0)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,1)	6 (7,4)
CARBOPLATIN, PACLITAXEL	2 (4,2)	0	2 (2,5)
PEMETREXED	2 (4,2)	0	2 (2,5)
BEVACIZUMAB	0	1 (3,0)	1 (1,2)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED	0	1 (3,0)	1 (1,2)
CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CISPLATIN, PEMETREXED	0	1 (3,0)	1 (1,2)
DENOSUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
DOCETAXEL	0	1 (3,0)	1 (1,2)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,0)	1 (1,2)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33) n (%)	Gesamt (N=81) n (%)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,2)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,2)
ZOLEDRONIC ACID, ATEZOLIZUMAB, CARBOPLATIN, GEMCITABINE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
Systemische Therapien: Erstlinien-Behandlungsschema	10 (20,8)	7 (21,2)	17 (21,0)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,1)	6 (7,4)
CARBOPLATIN, PACLITAXEL	2 (4,2)	0	2 (2,5)
BEVACIZUMAB	0	1 (3,0)	1 (1,2)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
DOCETAXEL	0	1 (3,0)	1 (1,2)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,0)	1 (1,2)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,2)
ZOLEDRONIC ACID, ATEZOLIZUMAB, CARBOPLATIN, GEMCITABINE	0	1 (3,0)	1 (1,2)
Systemische Therapien: Zweit- oder Spätlinien-Behandlungsschema	3 (6,3)	1 (3,0)	4 (4,9)
BEVACIZUMAB	0	1 (3,0)	1 (1,2)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED	0	1 (3,0)	1 (1,2)
CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,2)
CISPLATIN, PEMETREXED	0	1 (3,0)	1 (1,2)
DENOSUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,2)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,2)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33) n (%)	Gesamt (N=81) n (%)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,2)

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_cm_pdt2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_cm_pdt_unkn_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adpr, adcm
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)**
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	21,19 [17,94; 23,39]	17,68 [12,68; 22,74]
Q1; Q3	15,80; 24,08	12,68; 23,49
Progressionsfreies Überleben (BICR Beurteilung)		
Median [95% KI]	19,45 [16,62; 21,88]	13,27 [10,91; 18,86]
Q1; Q3	14,06; 22,05	10,91; 18,86
EORTC QLQ-C30		
Median (Min; Max)	14,62 (0,82; 30,69)	9,72 (0,79; 28,19)
Q1; Q3	8,44; 20,99	4,30; 11,83
NSCLC-SAQ		
Median (Min; Max)	14,39 (0,03; 30,69)	8,05 (0,53; 28,81)
Q1; Q3	8,80; 21,88	2,89; 12,32
EQ-5D VAS		
Median (Min; Max)	14,62 (0,82; 30,69)	9,72 (0,79; 28,19)
Q1; Q3	8,44; 20,99	4,30; 11,83
FACT-GP5		
Median (Min; Max)	14,39 (0,03; 30,69)	8,05 (0,53; 28,81)
Q1; Q3	8,80; 21,88	2,89; 12,32
PRO-CTCAE		
Median (Min; Max)	15,43 (0,03; 30,62)	9,23 (0,03; 28,55)
Q1; Q3	11,07; 21,78	2,79; 13,37

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib** **(N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin** **+Pemetrexed** **+Pembrolizumab** **(N=27)**
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg). Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PRO: Patient Reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte wurden vom Tag der Randomisierung bis zur letzten auswertbaren Messung bis zur Zensierung (Todesdatum, letzter Behandlungstag, Datum der Progression) bestimmt. Die Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung deskriptiv beschrieben.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fup_lt50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adqs, adtte, adtteir
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=19)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13)**
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	20,44 [14,95; 25,53]	22,57 [11,10; 27,99]
Q1; Q3	15,05; 25,53	16,25; 27,91
Progressionsfreies Überleben (BICR Beurteilung)		
Median [95% KI]	16,72 [9,03; NE]	17,66 [10,97; NE]
Q1; Q3	9,03; 24,90	14,16; 21,03
EORTC QLQ-C30		
Median (Min; Max)	9,66 (0,07; 24,84)	9,13 (0,07; 22,34)
Q1; Q3	4,47; 16,20	3,91; 13,36
NSCLC-SAQ		
Median (Min; Max)	10,22 (0,07; 25,33)	10,64 (0,72; 23,33)
Q1; Q3	4,90; 16,82	6,39; 15,67
EQ-5D VAS		
Median (Min; Max)	9,66 (0,07; 24,84)	9,13 (0,07; 22,34)
Q1; Q3	4,47; 16,20	3,91; 13,36
FACT-GP5		
Median (Min; Max)	10,22 (0,07; 25,33)	10,64 (0,72; 23,33)
Q1; Q3	4,90; 16,82	6,39; 15,67
PRO-CTCAE		
Median (Min; Max)	10,84 (0,03; 25,56)	11,78 (0,69; 23,26)
Q1; Q3	6,70; 16,82	7,57; 15,56

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib** **(N=19)**	**Carboplatin oder Cisplatin** **+Pemetrexed** **+Pembrolizumab** **(N=13)**
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg). Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PRO: Patient Reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte wurden vom Tag der Randomisierung bis zur letzten auswertbaren Messung bis zur Zensierung (Todesdatum, letzter Behandlungstag, Datum der Progression) bestimmt. Die Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung deskriptiv beschrieben.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fup_ge50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adqs, adtte, adtteir
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=33)**
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	21,68 [17,25; 24,18]	22,67 [16,36; 24,54]
Q1; Q3	15,90; 26,32	15,67; 26,97
Progressionsfreies Überleben (BICR Beurteilung)		
Median [95% KI]	19,38 [16,62; 22,34]	22,34 [14,06; 24,74]
Q1; Q3	13,90; 24,74	14,06; 24,74
EORTC QLQ-C30		
Median (Min; Max)	15,77 (0,76; 27,83)	9,92 (0,10; 26,18)
Q1; Q3	10,41; 22,37	3,58; 16,16
NSCLC-SAQ		
Median (Min; Max)	15,92 (0,95; 27,86)	11,01 (1,12; 26,78)
Q1; Q3	11,04; 22,09	4,21; 16,62
EQ-5D VAS		
Median (Min; Max)	15,77 (0,76; 27,83)	9,92 (0,10; 26,18)
Q1; Q3	10,41; 22,37	3,58; 16,16
FACT-GP5		
Median (Min; Max)	15,92 (0,95; 27,86)	11,01 (1,12; 26,78)
Q1; Q3	11,04; 22,09	4,21; 16,62
PRO-CTCAE		
Median (Min; Max)	17,03 (0,92; 35,68)	11,76 (0,95; 26,71)
Q1; Q3	11,17; 23,72	4,17; 21,68

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib** **(N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin** **+Pemetrexed** **+Pembrolizumab** **(N=33)**
Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg). Abkürzungen: BICR: Blinded Independent Central Review; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; FACT-GP5: Functional Assessment of Cancer Therapy - Side Effects; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; NSCLC-SAQ: Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire; PRO: Patient Reported Outcome; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala. Die Beobachtungsdauern für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt. Für alle anderen Endpunkte wurde eine deskriptive Statistik berechnet. Die Beobachtungsdauern für patientenberichtete Endpunkte wurden vom Tag der Randomisierung bis zur letzten auswertbaren Messung bis zur Zensierung (Todesdatum, letzter Behandlungstag, Datum der Progression) bestimmt. Die Beobachtungsdauer für PRO-CTCAE wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum Zeitpunkt der letzten Erhebung deskriptiv beschrieben.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fup_unkn_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adqs, adtte, adtteir
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)**
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	16,76 (0,16; 30,78)	11,27 (3,52; 28,94)
Q1; Q3	11,17; 22,75	7,56; 17,08

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fup_lt50_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adqsctc
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=19)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=13)**
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	11,89 (0,23; 26,78)	11,07 (2,40; 24,48)
Q1; Q3	8,02; 18,00	8,28; 17,05

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fup_ge50_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adqsctc
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=32)**
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	17,82 (1,97; 35,84)	11,86 (2,07; 27,47)
Q1; Q3	11,37; 24,10	6,64; 21,70

Datenschnitt: 01. Mai 2023; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc230501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc230501/t_fup_unkn_msaf.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc230501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/csr1/data/analysis/restricted/adqsctc
16APR2026 / 06:45

Nachfolgende Antitumor-Therapien für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
Chirurgischer Eingriff	0	0	0
Strahlentherapie	4 (8,3)	3 (11,1)	7 (9,3)
Systemische Therapie			
Gesamt	13 (27,1)	8 (29,6)	21 (28,0)
CARBOPLATIN	9 (18,8)	1 (3,7)	10 (13,3)
PEMETREXED	8 (16,7)	0	8 (10,7)
DOCETAXEL	2 (4,2)	3 (11,1)	5 (6,7)
SELPERCATINIB	3 (6,3)	2 (7,4)	5 (6,7)
ATEZOLIZUMAB	3 (6,3)	1 (3,7)	4 (5,3)
PRALSETINIB	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
BEVACIZUMAB	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)
CISPLATIN	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
PACLITAXEL	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
PEMBROLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CABOZANTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CAMRELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
IRINOTECAN	0	1 (3,7)	1 (1,3)
RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
Erste nachfolgende Therapielinie	13 (27,1)	8 (29,6)	21 (28,0)
CARBOPLATIN	9 (18,8)	0	9 (12,0)
PEMETREXED	7 (14,6)	0	7 (9,3)
SELPERCATINIB	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
BEVACIZUMAB	2 (4,2)	1 (3,7)	3 (4,0)
DOCETAXEL	0	3 (11,1)	3 (4,0)
PRALSETINIB	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
CISPLATIN	0	2 (7,4)	2 (2,7)
PACLITAXEL	2 (4,2)	0	2 (2,7)
PEMBROLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
CAMRELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
IRINOTECAN	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Zweite oder spätere nachfolgende Therapielinie	7 (14,6)	2 (7,4)	9 (12,0)
ATEZOLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
DOCETAXEL	2 (4,2)	0	2 (2,7)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CABOZANTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CARBOPLATIN	0	1 (3,7)	1 (1,3)
CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PACLITAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PRALSETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Behandlungsschema	13 (27,1)	8 (29,6)	21 (28,0)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	5 (10,4)	0	5 (6,7)
SELPERCATINIB	3 (6,3)	2 (7,4)	5 (6,7)
PRALSETINIB	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
ATEZOLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
DOCETAXEL	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ATEZOLIZUMAB, BEVACIZUMAB, DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, CAMRELIZUMAB, PEMETREXED, CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CABOZANTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CARBOPLATIN, PACLITAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
CISPLATIN, DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
CISPLATIN, IRINOTECAN	0	1 (3,7)	1 (1,3)
DABRAFENIB, PRALSETINIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL, RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PACLITAXEL, CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
PEMBROLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMBROLIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Erstlinien-Behandlungsschema	13 (27,1)	8 (29,6)	21 (28,0)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	5 (10,4)	0	5 (6,7)
SELPERCATINIB	2 (4,2)	2 (7,4)	4 (5,3)
PRALSETINIB	1 (2,1)	2 (7,4)	3 (4,0)
ATEZOLIZUMAB, BEVACIZUMAB, DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, CAMRELIZUMAB, PEMETREXED, CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CISPLATIN, DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
CISPLATIN, IRINOTECAN	0	1 (3,7)	1 (1,3)
DOCETAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
PACLITAXEL, CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMBROLIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMBROLIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TISLELIZUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Zweit- oder Spätlinien-Behandlungsschema	7 (14,6)	2 (7,4)	9 (12,0)
ATEZOLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,7)
CATEQUENTINIB	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (2,7)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (2,1)	0	1 (1,3)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27) n (%)	Gesamt (N=75) n (%)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CISPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CABOZANTINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CARBOPLATIN, PACLITAXEL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
DABRAFENIB, PRALSETINIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DABRAFENIB, TRAMETINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL	1 (2,1)	0	1 (1,3)
DOCETAXEL, RAMUCIRUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
GIMERACIL;OTERACIL;TEGAFUR	0	1 (3,7)	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
TEGAFUR;URACIL	0	1 (3,7)	1 (1,3)
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE (TCM) DECOCTION	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)

Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_cm_pdt2_dc240501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240501/t_cm_pdt_lt50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/intrm2/data/analysis/restricted/adpr, adcm
16APR2026 / 06:45

Nachfolgende Antitumor-Therapien für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib (N=19) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=14) n (%)	Gesamt (N=33) n (%)
Chirurgischer Eingriff	0	1 (7,1)	1 (3,0)
Strahlentherapie	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
Systemische Therapie			
Gesamt	9 (47,4)	6 (42,9)	15 (45,5)
CARBOPLATIN	5 (26,3)	0	5 (15,2)
SELPERCATINIB	3 (15,8)	2 (14,3)	5 (15,2)
PEMETREXED	3 (15,8)	1 (7,1)	4 (12,1)
PEMBROLIZUMAB	1 (5,3)	2 (14,3)	3 (9,1)
BEVACIZUMAB	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (10,5)	0	2 (6,1)
PACLITAXEL	2 (10,5)	0	2 (6,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CABOZANTINIB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CISPLATIN	0	1 (7,1)	1 (3,0)
DOCETAXEL	0	1 (7,1)	1 (3,0)
GEMCITABINE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
IPILIMUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
NINTEDANIB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
NIVOLUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,0)
Erste nachfolgende Therapielinie	9 (47,4)	6 (42,9)	15 (45,5)
SELPERCATINIB	3 (15,8)	2 (14,3)	5 (15,2)
CARBOPLATIN	4 (21,1)	0	4 (12,1)
PEMBROLIZUMAB	1 (5,3)	2 (14,3)	3 (9,1)
BEVACIZUMAB	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)

	Selpercatinib (N=19) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=14) n (%)	Gesamt (N=33) n (%)
PACLITAXEL	2 (10,5)	0	2 (6,1)
PEMETREXED	2 (10,5)	0	2 (6,1)
ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
DOCETAXEL	0	1 (7,1)	1 (3,0)
IPILIMUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
NINTEDANIB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
NIVOLUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,0)
Zweite oder spätere nachfolgende Therapielinie	4 (21,1)	2 (14,3)	6 (18,2)
CARBOPLATIN	2 (10,5)	0	2 (6,1)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (10,5)	0	2 (6,1)
PEMETREXED	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
BEVACIZUMAB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
CABOZANTINIB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CISPLATIN	0	1 (7,1)	1 (3,0)
GEMCITABINE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
Systemische Therapien: Behandlungsschema	9 (47,4)	6 (42,9)	15 (45,5)
SELPERCATINIB	3 (15,8)	2 (14,3)	5 (15,2)
CARBOPLATIN	2 (10,5)	0	2 (6,1)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	2 (10,5)	0	2 (6,1)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (10,5)	0	2 (6,1)
PEMBROLIZUMAB	0	2 (14,3)	2 (6,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
BEVACIZUMAB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)

	Selpercatinib (N=19) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=14) n (%)	Gesamt (N=33) n (%)
CABOZANTINIB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CISPLATIN, PEMETREXED	0	1 (7,1)	1 (3,0)
DOCETAXEL, NINTEDANIB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
GEMCITABINE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
IPILIMUMAB, NIVOLUMAB, RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
PACLITAXEL	1 (5,3)	0	1 (3,0)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,0)
Systemische Therapien: Erstlinien-Behandlungsschema	9 (47,4)	6 (42,9)	15 (45,5)
SELPERCATINIB	3 (15,8)	2 (14,3)	5 (15,2)
PEMBROLIZUMAB	0	2 (14,3)	2 (6,1)
BEVACIZUMAB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PACLITAXEL, ATEZOLIZUMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CARBOPLATIN	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,0)
DOCETAXEL, NINTEDANIB	0	1 (7,1)	1 (3,0)
IPILIMUMAB, NIVOLUMAB, RELATLIMAB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
PACLITAXEL	1 (5,3)	0	1 (3,0)
TEMOZOLOMIDE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (5,3)	0	1 (3,0)
Systemische Therapien: Zweit- oder Spätlinien-Behandlungsschema	4 (21,1)	2 (14,3)	6 (18,2)
INVESTIGATIONAL DRUG	2 (10,5)	0	2 (6,1)
PRALSETINIB	1 (5,3)	1 (7,1)	2 (6,1)
BEVACIZUMAB	0	1 (7,1)	1 (3,0)

	Selpercatinib (N=19) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=14) n (%)	Gesamt (N=33) n (%)
CABOZANTINIB	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CARBOPLATIN	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (5,3)	0	1 (3,0)
CISPLATIN, PEMETREXED	0	1 (7,1)	1 (3,0)
GEMCITABINE	0	1 (7,1)	1 (3,0)
Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg). Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.			

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_cm_pdt2_dc240501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240501/t_cm_pdt_ge50_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/intrm2/data/analysis/restricted/adpr, adcm
16APR2026 / 06:45

Nachfolgende Antitumor-Therapien für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=32) n (%)	Gesamt (N=80) n (%)
Chirurgischer Eingriff	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Strahlentherapie	2 (4,2)	4 (12,5)	6 (7,5)
Systemische Therapie			
Gesamt	15 (31,3)	8 (25,0)	23 (28,8)
CARBOPLATIN	9 (18,8)	2 (6,3)	11 (13,8)
PEMETREXED	7 (14,6)	0	7 (8,8)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,4)	6 (7,5)
PACLITAXEL	3 (6,3)	1 (3,1)	4 (5,0)
BEVACIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,5)
DOCETAXEL	0	2 (6,3)	2 (2,5)
PEMBROLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,5)
ATEZOLIZUMAB	0	1 (3,1)	1 (1,3)
GEMCITABINE	0	1 (3,1)	1 (1,3)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,1)	1 (1,3)
NATURAL KILLER CELLS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
VINORELBINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ZOLEDRONIC ACID	0	1 (3,1)	1 (1,3)
Erste nachfolgende Therapielinie	15 (31,3)	8 (25,0)	23 (28,8)
CARBOPLATIN	8 (16,7)	2 (6,3)	10 (12,5)
PEMETREXED	6 (12,5)	0	6 (7,5)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,4)	6 (7,5)
PACLITAXEL	3 (6,3)	1 (3,1)	4 (5,0)
BEVACIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,5)
DOCETAXEL	0	2 (6,3)	2 (2,5)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=32) n (%)	Gesamt (N=80) n (%)
PEMBROLIZUMAB	2 (4,2)	0	2 (2,5)
ATEZOLIZUMAB	0	1 (3,1)	1 (1,3)
GEMCITABINE	0	1 (3,1)	1 (1,3)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,1)	1 (1,3)
NATURAL KILLER CELLS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ZOLEDRONIC ACID	0	1 (3,1)	1 (1,3)
Zweite oder spätere nachfolgende Therapielinie	2 (4,2)	0	2 (2,5)
CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
VINORELBINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
Systemische Therapien: Behandlungsschema	15 (31,3)	8 (25,0)	23 (28,8)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,4)	6 (7,5)
CARBOPLATIN, PACLITAXEL	3 (6,3)	1 (3,1)	4 (5,0)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	2 (4,2)	0	2 (2,5)
DOCETAXEL	0	2 (6,3)	2 (2,5)
PEMETREXED	2 (4,2)	0	2 (2,5)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,1)	1 (1,3)
NATURAL KILLER CELLS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)

	Selpercatinib (N=48) n (%)	Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=32) n (%)	Gesamt (N=80) n (%)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
VINORELBINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ZOLEDRONIC ACID, ATEZOLIZUMAB, CARBOPLATIN, GEMCITABINE	0	1 (3,1)	1 (1,3)
Systemische Therapien: Erstlinien-Behandlungsschema	15 (31,3)	8 (25,0)	23 (28,8)
PRALSETINIB	3 (6,3)	3 (9,4)	6 (7,5)
CARBOPLATIN, PACLITAXEL	3 (6,3)	1 (3,1)	4 (5,0)
CARBOPLATIN, PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED	2 (4,2)	0	2 (2,5)
DOCETAXEL	0	2 (6,3)	2 (2,5)
BEVACIZUMAB, CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
BEVACIZUMAB, PEMETREXED, CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
CARBOPLATIN, PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	1 (3,1)	1 (1,3)
NATURAL KILLER CELLS	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SELPERCATINIB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)
ZOLEDRONIC ACID, ATEZOLIZUMAB, CARBOPLATIN, GEMCITABINE	0	1 (3,1)	1 (1,3)
Systemische Therapien: Zweit- oder Spätlinien-Behandlungsschema	2 (4,2)	0	2 (2,5)
CARBOPLATIN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
NIVOLUMAB	1 (2,1)	0	1 (1,3)
PEMETREXED	1 (2,1)	0	1 (1,3)
SACITUZUMAB GOVITECAN	1 (2,1)	0	1 (1,3)
VINORELBINE	1 (2,1)	0	1 (1,3)

Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; n: Anzahl der Patienten; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_cm_pdt2_dc240501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240501/t_cm_pdt_unkn_mitt.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/intrm2/data/analysis/restricted/adpr, adcm
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)**
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	32,85 [29,96; 35,22]	29,70 [24,08; 34,76]
Q1; Q3	27,83; 36,11	23,49; 35,52

Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Die Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc240501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240501/t_fup_lt50_mitt_os.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/intrm2/data/analysis/restricted/adtteos
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=19)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=14)**
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	33,15 [20,83; 37,55]	34,07 [27,33; 38,70]
Q1; Q3	23,49; 37,55	27,63; 38,70

Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.
Die Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc240501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240501/t_fup_ge50_mitt_os.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/intrm2/data/analysis/restricted/adtteos
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mITT

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=32)**
Gesamtüberleben		
Median [95% KI]	33,15 [28,32; 36,24]	35,19 [27,43; 36,63]
Q1; Q3	27,63; 37,59	27,14; 39,00
Datenschnitt: 01. Mai 2024; Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg). Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. Die Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und mit inverser Zensierung geschätzt.		

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc240501.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240501/t_fup_unkn_mitt_os.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240501/adsl_gba
/lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/intrm2/data/analysis/restricted/adtteos
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit niedriger PD-L1 Expression (TPS <50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=27)**
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	24,61 (0,16; 43,04)	12,71 (3,52; 34,73)
Q1; Q3	13,08; 33,76	7,56; 22,77

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_fup_lt50_msaf_ae.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit hoher PD-L1 Expression (TPS ≥50%) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=19)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=14)**
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	12,22 (0,23; 37,78)	13,72 (2,40; 33,45)
Q1; Q3	8,02; 24,94	7,23; 24,48

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_fup_ge50_msaf_ae.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba
16APR2026 / 06:45

Beobachtungsdauern pro Endpunkt (Monaten) für Patienten mit unbekannter PD-L1 Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-431, mSAF

Endpunkt Merkmal	**Selpercatinib (N=48)**	**Carboplatin oder Cisplatin +Pemetrexed +Pembrolizumab (N=31)**
Unerwünschte Ereignisse		
Median (Min; Max)	26,43 (1,97; 48,10)	11,96 (2,07; 39,72)
Q1; Q3	15,62; 34,38	7,62; 24,87

Datenschnitt: 08. Mai 2024; Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population (ECOG 0-1, Gewicht ≥50 kg).
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; mSAF: Modifizierte Safety-Pembrolizumab Population; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Daten; Q1 (Q3): Quartil 1 (3); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie.

Die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse wurde vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus (letzter Behandlungstag+30, Tod, Datum des Datenschnitts) deskriptiv beschrieben.

Program Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/programs/primary/tfl/gba/t_fup2_dc240508.sas
Output Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/output/shared/gba/dc240508/t_fup_unkn_msaf_ae.rtf
Dataset Location: /lillyce/prd/ly3527723/j2g_mc_jzjc/misc2/data/analysis/shared/gba/dc240508/adsl_gba
16APR2026 / 06:45

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	16.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib – Retsevmo® (2026-01-01-D-1277)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. April 2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Selpercatinib im folgenden Anwendungsgebiet: Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden (Europäische Kommission, 2026). Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis: Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2026). Als forschendes Unternehmen ist Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend Boehringer genannt), Teil der weltweiten Anstrengungen hinsichtlich der Behandlung von Lungenkarzinomen und anderer solider Tumore. Boehringer ist zudem Zulassungsinhaber für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) mit dem Wirkstoffnamen Afatinib für die Behandlung von • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-TKI naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR Mutationen, • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin basierter Chemotherapie fortschreitet,	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sowie für den Wirkstoff Nintedanib • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiviertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinien-Chemotherapie (Europäische Kommission, 2024a, 2024b). Boehringer nimmt nachfolgend Stellung zur vorliegenden Nutzenbewertung.	
Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Nutzenbewertung des G-BA zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern. Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	Die weiteren Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

[1]. Europäische Kommission. (2024a). Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm

[2]. Europäische Kommission. (2024b). Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved March 20, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm

[3]. Europäische Kommission. (2026). Selpercatinib - Zufassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved April 16, 2026, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm

[4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2026). IQWiG-Berichte – Nr. 2177 - Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved April 16, 2026, from https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1301/#nutzenbewertung

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	17.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib / Retsevmo®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11, Z. 33-35 und S. I.12, Z. 8-12	**Anmerkung:** *„Die vom pU vorgelegten Auswertungen der grundsätzlich relevanten Studie LIBRETTO-431 sind aus folgenden Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib in beiden Fragestellungen nicht geeignet: (...) Der pU hat Auswertungen für eine gemeinsame Teilpopulation für beide Fragestellungen vorgelegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt getrennt nach den Fragestellungen des G-BA. Für eine adäquate Aufbereitung wären für den relevanten Datenschnitt von 01.05.2024 getrennte Auswertungen nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (mindestens als Subgruppenanalysen) für alle patientenrelevanten Endpunkte erforderlich.“* **Vorgeschlagene Änderung:** Die bestverfügbare Evidenz sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden – ein Ausschluss einer zulassungsrelevanten Studie basierend auf zu wenigen / fehlenden Subgruppenanalysen ist nicht angebracht. <u>Begründung:</u> Der medizinische Nutzen von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird durch die Daten der Zulassungsstudie	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 11-15:* Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen,

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LIBRETTO-431 belegt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib als Monotherapie gegenüber einer Kombinations-therapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab in der 1. Therapielinie bei NSCLC untersucht wurde. Gerade bei seltenen molekularen Veränderungen wie der RET-Fusion sollte die bestverfügbare Evidenz, basierend auf der Zulassungsstudie LIBRETTO-431, in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die Zulassungsstudie komplett auszuschließen, aufgrund gewünschter zusätzlicher (nicht erforderlicher) Analysen ist nicht nachvollziehbar, insbesondere nicht, bei dieser Patienten-population.	randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“) vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen. Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor: – 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen – 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt. Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<u>Zur Umsetzung der Befristungsauflagen</u> Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 und für den 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor. Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen und liegt zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. In Anbetracht der noch ausstehenden finalen Analysen wird es als sachgerecht erachtet, der vorliegenden Nutzenbewertung den aktuellsten Datenschnitt zugrunde zu legen:

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse: Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

n.a.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib / Retsevmo
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unzureichende Bestimmung des PD-L1-Tumor-Expressionsstatus Das IQWiG schreibt: „Gemäß der deutschen S3-Leitlinie soll bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit NSCLC parallel zur molekularpathologischen Diagnostik eine immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression des Tumors erfolgen, wobei das Ergebnis als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score [TPS]; in diesem Bericht durchgehend als PD-L1-Tumor-Expressionsstatus bezeichnet) anzugeben ist. Dies wurde in der Studie nur unzureichend umgesetzt. Bei 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten fehlen jegliche Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des leitlinienkonform zu bestimmenden exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Damit ist für insgesamt 41 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine eindeutige Zuordnung zu einer der beiden Fragestellungen möglich. Für die vorliegende Bewertung sind ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, für die der PD-L1-Tumor Expressionsstatus exakt bestimmt wurde und die damit eindeutig einer der beiden Fragestellungen zuzuordnen sind.“ **MSD-Position:** MSD stimmt zu, dass gemäß aktueller deutscher Leitlinien bei therapienaiven Patient:innen parallel zur molekularpathologischen Diagnostik eine immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12-15:* Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“) vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen. Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Expression des Tumors erfolgen soll. Dies ist auch im Therapiealgorithmus NSCLC IV festgehalten. [1, 2] Des Weiteren begrüßt MSD es, dass zielgerichtete Medikamente für seltene Treibermutationen wie einer RET-Fusion in internationalen Studien untersucht werden. Aus Sicht von MSD sollte auf Basis der bestverfügbaren Evidenz und unter einer transparenten Diskussion der Limitationen die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt bzw. diskutiert werden.	Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor: – 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen – 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor. <u>Zur Umsetzung der Befristungsauflagen</u> Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden.

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 und für den 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor. Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen und liegt zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. In Anbetracht der noch ausstehenden finalen Analysen wird es als sachgerecht erachtet, der vorliegenden Nutzenbewertung den aktuellsten Datenschnitt zugrunde zu legen: *Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:* Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1- Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. **Leitlinienprogramm Onkologie.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Konsultationsfassung zur Version 5; Langversion 5.01 [online]. April 2026 [Zugriff: 08.04.2026]. Kapitel 6.62. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Lungenkarzinom_Langversion_5.01.pdf
2. **Leitlinienprogramm Onkologie.** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 4.0 [online]. April 2025 [Zugriff: 20.04.2026]. URL: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf

5.5 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib/Retsevmo® **Vorgangsnummer: 2026-01-01-D-1277** Lilly Deutschland GmbH **Neubewertung nach Fristablauf: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, RET-Fusion+, Erstlinie**
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).	
Am 1. April 2026 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Selpercatinib (Retsevmo®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1). Retsevmo® ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Grundlage für die Neubewertung nach Fristablauf sind die Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431. Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt und vertreibt zielgerichtete Arzneimittel im Bereich der Onkologie und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Selpercatinib zu folgendem Punkt Stellung: Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die Population der Patienten mit einer PD-L1-Expression <50% der Tumorzellen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2).	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.6, Tabelle 2	**Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung bei einer PD-L1-Expression von < 50 %** **Hintergrund:** Da Selpercatinib die einzige in Deutschland verfügbare zielgerichtete Therapieoption für die Erstlinienbehandlung des RET-Fusions-positiven NSCLC darstellt, definiert der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) auf Grundlage des Behandlungsstandard für das fortgeschrittene NSCLC ohne therapierbare molekulare Alterationen (1). Aufgrund differenzierter Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom PD-L1-Expressionsstatus wird die ZVT dabei in zwei Teilpopulationen unterteilt. Im Rahmen der ZVT-Änderung für die Teilpopulation b) weicht der G-BA von seiner bisherigen Definition mehrerer, alternativer Therapieoptionen mit „oder“-Verknüpfung ab und definiert stattdessen eine individualisierte Therapie unter Auswahl verschiedener Behandlungsoptionen. Diese Abweichung von der klassischen „oder“-Verknüpfung begründet der G-BA damit, dass die Therapieentscheidung in dieser Gruppe patientenindividuell unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, dem	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 3-11:* Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** – Pembrolizumab als Monotherapie *oder* – Atezolizumab als Monotherapie *oder* – Cemiplimab als Monotherapie *oder* – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder*

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Allgemeinzustand sowie spezifischen Risikofaktoren für eine Immuntherapie erfolgen muss. Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie stellt die Chemoimmuntherapie den bevorzugten Behandlungsstandard in der Erstlinie dar, sofern eine nicht-plattenepitheliale Histologie ohne Treibermutationen vorliegt (2). Dies gilt unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus und ist nicht strikt auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0/1 begrenzt. Eine reine platinbasierte Chemotherapie bei einem PD-L1-Expressionsstatus von < 50 % bleibt vorwiegend für jene Patienten eine Option, die eine Kontraindikation gegen Immuncheckpointinhibitoren aufweisen. Für Patienten, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet sind, empfiehlt die S3-Leitlinie hingegen die Monotherapie mit Atezolizumab basierend auf den Daten der IPSOS-Studie. Diese Empfehlung gilt unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus. **Anmerkung:** Aus Sicht von Roche ist die für die Teilpopulation b) definierte individualisierte Therapie nicht als vollständig anzusehen. Neben der Berücksichtigung von Optionen für Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bildet die S3-Leitlinie Atezolizumab als Monotherapie	– Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage)

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	explizit für jene Patienten als Option ab, die für eine platinbasierte Chemotherapie ungeeignet sind (2). Diese Therapieoption wurde bereits vor der Änderung der ZVT-Festlegung für Selpercatinib in die S3-Leitlinien aufgenommen und durch den G-BA mit einem Zusatznutzen bewertet (3). **Vorgeschlagene Änderung:** Entsprechend der Fachinformation ist Atezolizumab als Monotherapie in der Erstlinie nicht allein für Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (Tumorzellen) bzw. ≥ 10 % (tumorinfiltrierenden Immunzellen) zugelassen. Die Behandlungsoption steht vielmehr unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus auch für Patienten zur Verfügung, für die eine platinbasierte Therapie ungeeignet ist und ist für diese in den S3-Leitlinien empfohlen (2, 4). Roche ist daher der Ansicht, dass Atezolizumab als Monotherapie in die Auswahlmöglichkeiten der individualisierten Therapie für Patienten mit einem PD-L1-Expressionsstatus <50% aufgenommen werden sollte.	b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Individualisierte Therapie unter Auswahl von – Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, – Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, – Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie,

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie, – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Arzneimittel mit einer dementsprechenden Zulassung wurden daher nicht berücksichtigt. Zudem wurden Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie nicht berücksichtigt. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC neben Selpercatinib grundsätzlich

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Tremelimumab sowie die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung. zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Atezolizumab (Beschlüsse vom 2. April 2020, 19. November 2021 und 11. März 2025) • Cemiplimab (Beschlüsse vom 20. Januar 2022 und 19. Oktober 2023) • Durvalumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023) • Ipilimumab (Beschluss vom 3. Juni 2021)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		• Nivolumab (Beschluss vom 3. Juni 2021) • Pembrolizumab (Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19. September 2019) • Selpercatinib (Beschluss vom 15. Dezember 2022) • Tislelizumab (zwei Beschlüsse vom 18. Juni 2025) • Tremelimumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial-karzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Da das RET-Fusions-positive NSCLC in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist[1,2,3], blieben zudem Therapien für die zweckmäßige Vergleichstherapie unberücksichtigt, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner allgemein davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird die zweckmäßige Vergleichstherapie differenziert für zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen bestimmt. Nach Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ist der zusätzliche Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Kombination mit

[1] Kato et al., 2017. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clinical Cancer Research, 23, 1988.
[2] Takeuchi et al., 2012. RET, ROS1, and ALK fusions in lung cancer. Nat Med;18(3):378–81.
[3] Gautschi et al., 2017. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results from the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol, 35, 1403-10.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Chemotherapie sowie deren Wirksamkeit als Monotherapie in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC bisher nicht mit ausreichend hohem Evidenzgrad nachgewiesen. Laut vorliegenden Leitlinien kommen bei einem RET-Fusions-positiven NSCLC jedoch auch jene Therapieoptionen in Betracht, die in der Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten ohne therapierbare Tumormutationen empfohlen werden (platinhaltige Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapie). Auf dieser Grundlage werden vom G-BA insgesamt die (Chemo-)Immuntherapien sowie Chemotherapien entsprechend der Empfehlungen zur Erstlinienbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. c) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab. Weiter werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie als Alternative zu den Immuncheckpoint-Inhibitor-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast oder raschem Tumorwachstum angesehen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG PS 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0–1) unterschieden. In vorliegenden Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend die Kombinationstherapien aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1 empfohlen. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialem NSCLC können Pembrolizumab in

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin beziehungsweise Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt werden. Bei dem Wirkstoff Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab in Kombination mit

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Bei Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie handelt es sich um eine recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kommt derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zusammenfassend sieht es der G-BA als sachgerecht an, die oben genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapien sowie als Kombinationstherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Die Kombinationstherapien aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapien sollen entsprechend der Leitlinienempfehlungen nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0 und 1 angewendet werden. Für die Patientengruppe a) ist zu beachten, dass die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere, alternative Therapieoptionen umfasst. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind. d) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen werden die Therapieempfehlungen in der vorliegen Evidenz insbesondere in Abhängigkeit vom ECOG-PS und der Tumorhistologie formuliert. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0–1 Kombinationstherapien aus den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab oder Pembrolizumab und Chemotherapien jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Innerhalb dieses definierten Rahmens können für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie, Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie Atezolizumab als Monotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) zur Verfügung. Zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird darüber hinaus in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom ausgeführt, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2, welcher überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt ist, von einer Therapie mit einer Immunchemotherapie-Kombination profitieren können. Zudem hängt die Therapieentscheidung davon ab, ob die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren geeignet sind.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit relevanten Komorbiditäten beziehungsweise bei Nichteignung für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kann entsprechend der vorliegenden Leitlinien auch eine alleinige Chemotherapie (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) eine relevante Therapieoption darstellen, wobei die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika als wirksamer angesehen wird als die Monochemotherapie. Bezüglich des in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum verwendeten Platin-Derivates (Cisplatin vs. Carboplatin) führt die S3-Leitline zum Lungenkarzinom zunächst aus, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten und in Abhängigkeit des eingesetzten Drittgenerationszytostatikums auch teils höhere Überlebensraten als mit Carboplatin erreicht werden, aktuellere Daten relativieren diese Vorteile jedoch zum Teil. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs orientiere sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit reduziertem

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Allgemeinzustand und mit Komorbiditäten sieht es der G-BA in der Gesamtschau als sachgerecht an, als Platin-Komponente allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) sowie die ebenfalls empfohlene Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In der Gesamtschau ist festzuhalten, dass die Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Kriterien abhängt. Somit wird vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl der oben aufgeführten Therapieoptionen bestimmt. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpoint-Inhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie[4] in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen: – Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1): platinhaltige Chemotherapie *mit* Immuncheckpoint-Inhibitor – Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1), die für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind: platinhaltige Chemotherapie *ohne* Immuncheckpoint-Inhibitor – Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie *mit* Immuncheckpoint-Inhibitor

[4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und/oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: Carboplatin-haltige Chemotherapie *ohne* Immuncheckpoint-Inhibitor Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind. Zusätzlich wird bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) darauf hingewiesen, dass, sofern aus direkt vergleichenden Studien geeignete Daten vorliegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens in zwei Patientengruppen getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus herangezogen werden können, im Dossier für die Nutzenbewertung eine, die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Selpercatinib (RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 25.3.2026.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medi-. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 4.0 - April 2025; 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie; 20.3.2025.
4. Roche Pharma AG. Tecentriq Fachinformation: Stand März 2026; 2026.

5.6 Stellungnahme der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Datum	21.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo®) – D1277
Stellungnahme von	Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2026 die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Selpercatinib zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, auf seiner Website veröffentlicht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2026). Die Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (im Folgenden: Daiichi Sankyo) forscht derzeit mit klinischen Studien in NSCLC Anwendungsgebieten. Daiichi Sankyo nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nach Kapitel 5 § 19 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Stellung zur Nutzenbewertung von Selpercatinib im zuvor genannten Anwendungsgebiet.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Anmerkung zur Patientenrelevanz des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) Daiichi Sankyo teilt das Verständnis der Lilly Deutschland GmbH, dass der Endpunkt progressionsfreien Überlebens (*progression-free survival*, PFS) als patientenrelevant einzustufen ist. Patientinnen mit einem NSCLC sehen sich mit einer rasch progredienten und lebensbedrohlichen Erkrankung mit regelhaft schlechter Prognose sowie zunehmender Symptomlast konfrontiert. Eine Krankheitsprogression geht mit einer Verschlechterung von krankheitsbedingten Symptomen einher und hat eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) und die Notwendigkeit weiterer Behandlungen, welche im	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12:* […] Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“) vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien.

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeinen mit einer geringeren Wirksamkeit und einer erhöhten Toxizität verbunden sind, zur Folge. Eine Verlängerung des PFS ist damit unmittelbar für die Patientinnen relevant. Die Verlängerung des PFS trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen einen direkten Zusammenhang des PFS mit der HRQoL in onkologischen Indikationen (Thong et al., 2009). Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (European Medicines Agency (EMA), 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des BfArM geteilt, die die progressionsfreie Überlebenszeit auch ohne belastbare Daten zum OS als klinisch relevanten Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann & Broich, 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group for Oncology (SAG-O) zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Dies beruht aus Sicht der SAG-O auf der Bedeutung, die eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik sowie der Notwendigkeit von Folgetherapien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (European Medicines Agency (EMA), 2012).	In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen. Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt, was den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL unterstreicht. Ein längeres PFS ist für Patientinnen mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße bewertet (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2025; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2025; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). PFS sollte somit in Übereinstimmung mit europäischen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.	Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. *aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 15-16:* Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022: „Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.“ In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression unterschieden: a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für die Patientengruppe a) Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und für Patientengruppe b) eine individualisierte

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie unter Auswahl von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und Chemotherapie bestimmt. Im Dossier wurden Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab vorgelegt. Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (1. Mai 2023) wurden vollständig dargestellt, jedoch wurden zum aktuellen, von der FDA geforderten, 2. Datenschnitt (1. Mai 2024) nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8.Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor. Die Nachbeobachtungszeit des 2. Datenschnitts war im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger verglichen mit dem 1. Datenschnitt. Zum 1. Datenschnitt waren noch 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 37,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm in Behandlung. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Dieser Datenschnitt ist jedoch im Dossier unvollständig aufbereitet, da nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt wurden. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Daiichi Sankyo Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine	

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2025. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html
2. European Medicines Agency (EMA). 2017. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
3. European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf
4. Enzmann, H. & Broich, K. 2013. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen,* 107(2), 120-8.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 in Kraft getreten am 20. März 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026). Selpercatinib ((RET-Fusions-positives NSCLC, Erstlinie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung) [Zugriff: 21.04.2026]. Link: A25-159 - Selpercatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
8. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv,* 3(3), 164-73.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib (Retsevmo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2026 eine Nutzenbewertung zu Selpercatinib (Retsevmo) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. Selpercatinib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenem mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden. Der G-BA unterteilt in Erwachsene 1) mit einer PD-L1 Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie, sowie Erwachsene 2) mit einer PD-L1 Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für 1) mehrere Therapieoptionen sowie für 2) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von mehreren Therapieoptionen fest. Der Hersteller legt eine offene randomisierte kontrollierte Studie für die Nutzenbewertung vor. Da laut IQWiG die Ergebnisse der Studie inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet seien, sei eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich, weshalb diese unberücksichtigt bleiben. Folglich sieht das IQWiG für beide Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht für beide Fragestellungen zusammengefasst einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und verweist auf Vorteile beim progressionsfreien Überleben, bei den ZNS-Metastasen, bei der patientenberichteten Symptomatik, bei der Lebensqualität und bei der Sicherheit.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die weiterführenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme der AIO, DGHO und DGP

Datum	22. April 2026
Stellungnahme zu	Selpercatinib
Stellungnahme von	AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGP Deutsche Gesellschaft für Pneumologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

<table>
<tr><td>Allgemeine Anmerkung</td><td>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Diese Nutzenbewertung von Selpercatinib (Retsevmo ®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren festgesetzten Frist durchgeführt. Selpercatininb ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrit- tenen RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden, zugelassen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgrup- pen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Ta- belle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU undIQWiG

<table>
<tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>PD-L1-Expression ≥50%</td><td>Pembrolizumab oder Atezolizumab oder Cemiplimab
Nivolumab + Ipilimumab + Chemotherapie
Pembrolizumab + Chemotherapie
Atezolizumab + Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin
Atezolizumab + nab-Paclitaxel und Carboplatin
Cemiplimab + Chemotherapie
Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie
Cisplatin + Gemcitabin</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

</td><td>

Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

aus den Tragenden Gründen zu 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung, S. 15-16:

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selpercatinib aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022:

„Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression unterschieden:

a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

b) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie

</td></tr>
</table>

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom
PD-L1-Expression <50%	Pembrolizumab + Chemotherapie Atezolizumab Atezolizumab + Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin Atezolizumab + nab-Paclitaxel und Carboplatin Nivolumab + Ipilimumab + Chemo-therapie Cemiplimab + Chemotherapie Durvalumab + Tremelimumab + Chemotherapie Carboplatin Drittgenerationszyto-statikum oder nab-Paclitaxel	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-		Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für die Patientengruppe a) Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und für Patientengruppe b) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit Chemotherapie) und Chemotherapie bestimmt. Im Dossier wurden Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab vorgelegt. Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (1. Mai 2023) wurden vollständig dargestellt, jedoch wurden zum aktuellen, von der FDA geforderten, 2. Datenschnitt (1. Mai 2024) nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8.Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor. Die

Unsere Anmerkungen sind:

- Diese erneute Nutzenbewertung von Selpercatinib wird jetzt auf der Basis von Daten der rando- misierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 durchgeführt. Die dort eingesetzte Vergleichstherapie mit einem Platinderivat in Kombination mit Pemetrexed ist der Standard beim Adenokarzinom der Lunge. Der Wert einer zusätzlichen Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bisher nicht mit hohem Evidenzgrad nachgewiesen. Eine Subgruppenbildung auf der Basis der PD-L1-Expres- sionsschwelle von 50% ist biologisch und klinisch nicht begründet.
- In LIBRETTO-431 führte Selpercatinib gegenüber Immunchemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überle- benszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht verlängert, die Überlebensrate nicht erhöht. Die Auswertung der Gesamtüberlebenszeit wird durch das im Protokoll vorgesehene Crossover mit

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einsatz von Selpercatinib im Kontrollarm beeinflusst. Insgesamt ist die Prognose von Pat. mit RET-Fusions-positivem, fortgeschrittenem NSCLC in LIBRETTO-431 sehrgut. • Bei den Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome zeigten in Skalen des EORTC QLQ-C30 und des NSCLC-SAQ mehrheitlich Unterschiede zugunsten von Selpercatinib. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag signifikant höher im Selpercatinib- als im Immun-chemotherapie-Arm, auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war erhöht. • Der Bericht des IQWiG fokussiert auf methodische Fragen. Hierzu gehören Anforderungen zu einem von der FDA angeforderten Datenschnitt, sowie Forderungen nach weiteren Auswertungen zu Endpunkten der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Daten von LIBRETTO-431 bei nicht systemisch vorbehandelten Pat. mit fortgeschrittenem *RET*+ NSCLC bestätigen die hohe Wirksamkeit von Selpercatinib. Die partizipative Entscheidungsfindung im Rahmen des Shared-Decision-Making wird die hohe Wirksamkeit und die einfache Applikation von Selpercatinib gegen dem spezifischen Nebenwirkungsprofilabwägen.	Zum 1. Datenschnitt waren noch 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 37,0 % der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm in Behandlung. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Der 2. Datenschnitt enthält somit einen relevant höheren Informationsgehalt. Dieser Datenschnitt ist jedoch im Dossier unvollständig aufbereitet, da nur Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorgelegt wurden. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2. Einleitung Das Lungenkarzinom ist ein Paradebeispiel für die Entwicklung der modernen Onkologie. Noch bis vor kurzem in zwei wesentlichen Diagnosen (kleinzelliges und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) zusam- mengefasst, wird das Lungenkarzinom heute in eine Vielzahl biologischer distinkter Entitäten differen- ziert. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [1, 2].	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens *RET*-Genumlagerungen werden bei 1-2% der NSCLC-Pat. nachgewiesen. Das *RET*-Gen kodiert eine Rezeptortyrosinkinase, die in unterschiedlichen Zellen aktiv ist. *RET* kann beim NSCLC mit verschiedenen Genen fusionieren. Inwieweit der konkrete Fusionspartner eine Rolle für die Prognose der	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung und für die Effektivität der Therapie spielt, ist derzeit nicht abschließend geklärt. *RET*-Genumlagerungen sind assoziiert mit Adenokarzinomen, jüngerem Alter und Nicht-Raucher-Anamnese. *RET*-Genumlagerungen treten selten mit anderen Treibermutationen auf. Mit Selpercatinib und Pralsetinib wurden zwei hochwirksame, spezifische RET-Inhibitoren beim fortgeschrittenen NSCLC zugelassen. 2023 wurde Pralsetinib vom pharmazeutischen Unternehmer vom europäischen Markt zurückgezogen. Selpercatinib war im Februar 2021 als erstes, gezieltes Medikament für Pat. mit *RET*+ NSCLC zugelassen. Ergebnisse zur Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. ***Tabelle 2: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit RET+ NSCLC*** **Studie[1] / Pat. / Kontrolle / Neue Therapie / N[1] / RR[2] / PFÜ[3] / ÜLZ[5]** **Dossier [3] / *RET*+ NSCLC mITT / - / Selpercatinib / 188 (2:1) / 69,9 vs 86,1[5] 1,24[76] p = 0,008 / 13,8 vs 24,8[5] 0,54[76] p = 0,005 / n.e. vs n. e.[7] 1,16 p = 0,684** [1] N - Anzahl Pat.; [2] RR - Remissionsrate in %; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebensrate, nach 12 Monaten in %; [5] ÜLR – Gesamtüberlebensrate, nach 12 Monaten in %; [6] **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; [7] n. e. – Median nicht erreicht;	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Selpercatinib **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA hat eine Subgruppenbildung anhand des Merkmals PD-L1-Expression <≥50% festgelegt. Biologisch und klinisch ist diese Subgruppenbildung nicht sinnvoll, da die Relevanz dieses Merkmals bei Pat. mit *RET*+ NSCLC nicht belegt ist. Rein formal kann die Subgruppenbildung durch unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien begründet werden. Mit dieser Argumentation wäre allerdings eine weitere Subgruppenbildung für Pat. mit einer PD-L1-Expression <1% konsequent gewesen, aber auch eine solche Subgruppenbildung ohne biologische und klinische Rationale in dieser spezifischen Indikation.	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie, S. 3-11:* Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** – Pembrolizumab als Monotherapie *oder* – Atezolizumab als Monotherapie *oder* – Cemiplimab als Monotherapie *oder* – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und

		Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) *oder* – Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 infrage) b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Individualisierte Therapie unter Auswahl von – Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, – Atezolizumab als Monotherapie (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen infrage), – Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin, – Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie, – Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, – Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter

		Chemotherapie, – Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und – Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der

		zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 7. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 8. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 9. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit

		Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Arzneimittel mit einer dementsprechenden Zulassung wurden daher nicht berücksichtigt. Zudem wurden Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie nicht berücksichtigt. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC neben Selpercatinib grundsätzlich die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Tremelimumab sowie die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin zur Verfügung. zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Atezolizumab (Beschlüsse vom 2. April 2020, 19. November 2021 und 11. März 2025) • Cemiplimab (Beschlüsse vom 20. Januar 2022 und 19. Oktober 2023) • Durvalumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023) • Ipilimumab (Beschluss vom 3. Juni 2021) • Nivolumab (Beschluss vom 3. Juni 2021) • Pembrolizumab (Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19.

		September 2019) • Selpercatinib (Beschluss vom 15. Dezember 2022) • Tislelizumab (zwei Beschlüsse vom 18. Juni 2025) • Tremelimumab (Beschluss vom 05. Oktober 2023) Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): • Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchial-karzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt keine schriftliche Äußerung der Fachgesellschaften vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt

		der Therapie mit Selpercatinib keine molekular stratifizierte Therapie (gegen ALK, BRAF, KRAS G12C, EGFR, HER2, METex14, NTRK oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Da das RET-Fusions-positive NSCLC in der Regel eine nicht-plattenepitheliale Histologie aufweist[1,2,3], blieben zudem Therapien für die zweckmäßige Vergleichstherapie unberücksichtigt, die explizit bei plattenepithelialer Histologie angezeigt sind. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner allgemein davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird die zweckmäßige Vergleichstherapie differenziert für zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen bestimmt. Nach Aussagen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ist der zusätzliche Wert von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Kombination mit Chemotherapie sowie deren Wirksamkeit als Monotherapie in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC bisher nicht mit ausreichend hohem Evidenzgrad nachgewiesen. Laut vorliegenden Leitlinien kommen bei einem RET-Fusions-positiven NSCLC jedoch auch jene Therapieoptionen in Betracht, die in der Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten ohne therapierbare Tumormutationen empfohlen werden (platinhaltige Chemo- beziehungsweise Chemoimmuntherapie). Auf dieser Grundlage werden vom G-BA insgesamt die (Chemo-)Immuntherapien sowie

[1] Kato et al., 2017. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clinical Cancer Research, 23, 1988.
[2] Takeuchi et al., 2012. RET, ROS1, and ALK fusions in lung cancer. Nat Med;18(3):378–81.
[3] Gautschi et al., 2017. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results from the Global, Multicenter RET Registry. J Clin Oncol, 35, 1403-10.

		Chemotherapien entsprechend der Empfehlungen zur Erstlinienbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. a) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab. Weiter werden in vorliegenden Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer platinhaltigen Chemotherapie als Alternative zu den Immuncheckpoint-Inhibitor-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast oder raschem Tumorwachstum angesehen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG PS 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0–1) unterschieden. In vorliegenden Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend die Kombinationstherapien aus einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1 empfohlen. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialem NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit

		Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin beziehungsweise Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin sowie Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt werden. Bei dem Wirkstoff Tislelizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Bei Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie handelt es sich um eine recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie kommt derzeit nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zusammenfassend sieht es der G-BA als sachgerecht an, die oben genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapien sowie als Kombinationstherapie mit einer platinhaltigen Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen. Die Kombinationstherapien aus Immuncheckpoint-Inhibitoren und Chemotherapien sollen entsprechend der Leitlinienempfehlungen nur für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0 und 1 angewendet werden. Für die Patientengruppe a) ist zu beachten, dass die vorliegend

		bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere, alternative Therapieoptionen umfasst. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. Für den Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann jede Therapieoption herangezogen werden, die keine Einschränkung durch in Klammern angegebene Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Sofern die zweckmäßige Vergleichstherapie mehrere alternative Therapieoptionen ohne Einschränkung umfasst, kann der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gegenüber einer dieser alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden. Dagegen ist der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind. b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen werden die Therapieempfehlungen in der vorliegen Evidenz insbesondere in Abhängigkeit vom ECOG-PS und der Tumorhistologie formuliert. Demnach werden für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS

		von 0–1 Kombinationstherapien aus den Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab, Nivolumab oder Pembrolizumab und Chemotherapien jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Innerhalb dieses definierten Rahmens können für Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als Histologie-unabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie, Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie, Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie sowie Atezolizumab als Monotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) zur Verfügung. Zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren wird darüber hinaus in der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom ausgeführt, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 2, welcher überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt ist, von einer Therapie mit einer Immunchemotherapie-Kombination profitieren können. Zudem hängt die Therapieentscheidung davon ab, ob die Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren geeignet sind. Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit relevanten Komorbiditäten beziehungsweise bei Nichteignung für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kann entsprechend der vorliegenden Leitlinien auch eine alleinige Chemotherapie (ohne Immuncheckpoint-Inhibitor) eine relevante Therapieoption darstellen,

		wobei die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika als wirksamer angesehen wird als die Monochemotherapie. Bezüglich des in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum verwendeten Platin-Derivates (Cisplatin vs. Carboplatin) führt die S3-Leitline zum Lungenkarzinom zunächst aus, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten und in Abhängigkeit des eingesetzten Drittgenerationszytostatikums auch teils höhere Überlebensraten als mit Carboplatin erreicht werden, aktuellere Daten relativieren diese Vorteile jedoch zum Teil. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs orientiere sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und mit Komorbiditäten sieht es der G-BA in der Gesamtschau als sachgerecht an, als Platin-Komponente allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) sowie die ebenfalls empfohlene Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt werden. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie). In der Gesamtschau ist festzuhalten, dass die Therapieentscheidung maßgeblich von patientenindividuellen Kriterien abhängt. Somit wird vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl der oben aufgeführten Therapieoptionen bestimmt. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands, der Komorbiditäten und der Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen.

		Die Entscheidung für eine platinhaltige Chemotherapie mit oder ohne Immuncheckpoint-Inhibitor wird gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie[4] in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine Immuntherapie getroffen: – Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1): platinhaltige Chemotherapie *mit* Immuncheckpoint-Inhibitor – Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1), die für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind: platinhaltige Chemotherapie *ohne* Immuncheckpoint-Inhibitor – Patientinnen und Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch die Tumorerkrankung und weniger durch Komorbiditäten bedingt sind: platinhaltige Chemotherapie *mit* Immuncheckpoint-Inhibitor – Patientinnen und Patienten mit Komorbiditäten und/oder schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2), wenn die Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit überwiegend durch Komorbiditäten und weniger durch die Tumorerkrankung bedingt sind: Carboplatin-haltige Chemotherapie *ohne* Immuncheckpoint-Inhibitor Es wird darauf hingewiesen, dass die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen sind. Zusätzlich wird bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppen a) und b) darauf hingewiesen, dass, sofern aus direkt

[4] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)). Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025.

		vergleichenden Studien geeignete Daten vorliegen, die für den Nachweis eines Zusatznutzens in zwei Patientengruppen getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus herangezogen werden können, im Dossier für die Nutzenbewertung eine, die jeweiligen Patientengruppen zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse als Hauptanalyse erfolgen soll. In diesem Fall sollen vollständige Subgruppenanalysen mit den Merkmalen der zusammengefassten Patientengruppen dargelegt werden. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist LIBRETTO-431, eine multizentrische, offene Phase-3-Studie, in die Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC und Nachweis einer *RET*-Genfu- sion aufgenommen wurden. Stratifiziert wurde nach geografischer Region, Hirnmetastasen und Entscheidung des Prüfers für eine Behandlung mit oder ohne Pembrolizumab. In die Auswertung wurden zunächst 212 Pat. aufgenommen, bei denen der Prüfer sich für Pembrolizumab + Chemotherapie als Vergleichstherapie entschieden hatte. Davon wurden im Dossier die Pat.mit einem ECOG-PS 2 und einem Gewicht von unter 50 kg ausgeschlossen. Die verbleibenden 188 Pat. bilden die modifizierte ITT (mITT)-Pembrolizumab-Population. Datenschnitt war der 8. Mai 2024. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3].	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 12-13:* Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“) vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien. In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen. Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-

		Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor: – 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen – 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt. Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte **4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarme. In der Kaplan-Meier-Analyse liegen die Überlebensraten nach 24 Monaten in beiden Studienarmen über 0,75. Die Komparatorkurve liegt etwas oberhalb der Selpercatinib-Kurve. Die Daten sind noch unreif für eine finale Aussage. Crossover war im Studiendesign vorgesehen. Nach den Angaben im Dossier lag die Crosso- ver-Rate bei 43,8%. Auswertungen unter Verwendung mathematischer Modelle zur Korrek- tur des Crossover sind im Dossier nicht zufinden. **4. 3. 2. Morbidität** **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben** Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie war signifikant länger im Selpercatinib- als im Kontrollarm, mit einem Median von 24,8 vs 13,8 Monaten. (HR 0,54; p=0,005). **4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome** Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erfasst. Hier zeigte sich in der Skala zur Rol- lenfunktion bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von ≥10 Punkten ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Selpercatinib. In	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 11-15:* Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder

den weiteren Skalen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten häufiger im Selpercatinib- als im Kontrollarm auf, **70** vs **57**%. Eine gute Übersicht gibt die Tabelle aus der Primärpublikation [3].

Tabelle 3: Selpercatinib in der Therapie von Pat. mit RET+ NSCLC – Nebenwirkungen

Event	**Selpercatinib (N = 158)**		**Control (N = 98)**	
	Any Grade	**Grade ≥3**	**Any Grade**	**Grade ≥3**
	number of patients (percent)			
Any event	158 (100)	111 (70)	97 (99)	56 (57)
AST increase	97 (61)	20 (13)	39 (40)	1 (1)
ALT increase	95 (60)	35 (22)	39 (40)	3 (3)
Hypertension	76 (48)	32 (20)	7 (7)	3 (3)
Diarrhea	70 (44)	2 (1)	24 (24)	2 (2)
Edema	65 (41)	4 (3)	27 (28)	0

ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab“) vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen.

Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne

Dry mouth	62 (39)	0	6 (6)	0
Blood bilirubin increase	59 (37)	2 (1)	1 (1)	0
Rash	52 (33)	3 (2)	29 (30)	1 (1)
Fatigue	51 (32)	5 (3)	49 (50)	5 (5)
Thrombocytopenia	42 (27)	5 (3)	28 (29)	7 (7)
Abdominal pain	40 (25)	1 (1)	19 (19)	2 (2)
Leukopenia	40 (25)	2 (1)	32 (33)	7 (7)
Blood creatinine increase	39 (25)	2 (1)	17 (17)	1 (1)
Neutropenia	36 (23)	3 (2)	44 (45)	27 (28)
Constipation	34 (22)	0	39 (40)	1 (1)
QT prolongation on ECG	32 (20)	14 (9)	1 (1)	0
Decreased appetite	27 (17)	0	33 (34)	2 (2)

Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus.

Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt.

Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden.

Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum

Pyrexia	21 (13)	1 (1)	23 (23)	0
Nausea	20 (13)	0	43 (44)	1 (1)
Vomiting	20 (13)	0	23 (23)	1 (1)
Anemia	18 (11)	2 (1)	58 (59)	10 (10)
Pruritus	16 (10)	0	22 (22)	0

Im Vordergrund der Therapie mit Selpercatinib standen die Anstiege der Transaminasen, Hypertonie und die Verlängerung der QTc-Zeit im EKG. In der Gesamtstudie lag die Rate von Therapieabbrüchen unter Selpercatinib deutlich höher als im Placebo-Arm, **10,0** vs **2**%.

Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor.

<u>Zur Umsetzung der Befristungsauflagen</u>

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 und für den 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor. Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen und liegt zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor.

In Anbetracht der noch ausstehenden finalen Analysen wird es als sachgerecht erachtet, der vorliegenden Nutzenbewertung den aktuellsten Datenschnitt zugrunde zu legen:

Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der

		Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien

		Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für

		die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0

		% länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert auf methodische Fragen. Hierzu gehören Anforderungen zu einem von der FDA angeforderten Datenschnitt, sowie Forderungen nach weiteren Auswertungen zu Endpunkten der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 13-15:* *Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:* Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA. Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt

		ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das

		Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1- Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den

		2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.
	5. Kombinationstherapie Selpercatinib wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen' Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Diskussion Das *RET*-fusionspositive NSCLC ist eine kleine, distinkte Tumorentität. Formal erfüllt es die Kriterien einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug Status). Von der Gesamtheit der NSCLC unterscheidet es sich durch die Histologie (fast ausschließlich Adenokarzinome), Geschlecht (hoher Anteil bei Frauen), Risikofaktoren (häufiger Nichtraucher), das gehäufte Auftreten von ZNS Metastasen – und eine überdurchschnittlich gute Prognose. Basis dieser erneuten Nutzenbewertung ist die offene, randomisierte Studie LIBRETTO-431. Diese schloss Pat. mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ein. Selpercatinib führte gegenüber Immunchemotherapie zur signifikanten Steigerung der Ansprechrate und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, zum jetzigen Zeitpunkt nicht der Gesamtüberlebenszeit. In der Nutzenbewertung werden Pat. stratifiziert nach der Expression von PD-L1. Im Dossier des pU werden darüber hinaus Pat. mit ECOG Status ≥2 ausgeschlossen. <u>Subgruppenbildung</u> Inhaltlich erscheint uns die Subgruppenbildung auf Basis der hohen Expression von PD-L1 nicht sinnvoll. Für dieses Patientenkollektiv wurde die Relevanz dieser Differenzierung nicht gezeigt. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen erschwert die ‚Subgruppitis' eine Bewertung.	*aus den Tragenden Gründen zu 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, S. 11-15:* Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selpercatinib wie folgt bewertet: a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % der Tumorzellen; Erstlinientherapie</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Begründung: Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse aus der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie LIBRETTO-431 zum Vergleich von Selpercatinib gegenüber einer Kombinationstherapie bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed mit oder ohne Pembrolizumab (nachfolgend „platinbasierte Chemotherapie ± Pembrolizumab") vorgelegt. Die Studie läuft seit Februar 2020 in 103 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Australien.

	Endpunkte der Wirksamkeit Selpercatinib ist effektiver als die Immunchemotherapie in Bezug auf die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben. Pat. mit Progress im Kontrollarm konnten per Protokoll in den Selpercatinib-Arm wechseln. Die hohe Crossover-Rate führt zur Unterschätzung des Einflusses von Selpercatinib auf die Gesamtüberlebenszeit. In den im Anhang aufgeführten Folgetherapien sind weitere Unterschiede im Einsatz unterschiedlicher Arzneimittel zu erkennen, allerdings sind die Zahlen nur klein. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist höher im Selpercatinib-Arm als in der Kontrolle. Das führt auch zu einer höheren Rate an Therapieabbrüchen. Auffällig ist die sehr niedrige Rate an Therapieabbrüchen von nur 2% im Immunchemotherapie-Arm. Die Daten von LIBRETTO-431 bei nicht systemisch vorbehandelten Pat. mit fortgeschrittenem RET+ NSCLC bestätigen die hohe Wirksamkeit von Selpercatinib. Die partizipative Entscheidungsfindung im Rahmen des Shared-Decision-Making wird die hohe Wirksamkeit und die einfache Applikation von Selpercatinib gegen das spezifische Nebenwirkungsprofil abwägen.	In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem RET-Fusions-positiven NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV mit überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine radikale Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommt. Die Patientinnen und Patienten durften dabei keine systemische Therapie zur Vorbehandlung der metastasierten Erkrankung erhalten haben. Bei den Patientinnen und Patienten musste ein Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0, 1 oder 2 vorliegen. Insgesamt wurden 261 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Selpercatinib (N = 159; Interventionsarm) oder einer platinbasierten Chemotherapie ± Pembrolizumab randomisiert (N = 102; Vergleichsarm) zugeteilt. Im Vergleichsarm wurden 83 Patientinnen und Patienten einer Kombinationstherapie aus platinbasierter Chemotherapie und Pembrolizumab zugeteilt, während 19 Patientinnen und Patienten ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Die Behandlungen in beiden Behandlungsarmen entsprechen weitgehend den jeweiligen Fachinformationen. Der PD-L1-Tumor-Expressionsstatus wurde in der Studie nur zum Teil erhoben. So liegen für 34,5 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine Angaben zum PD-L1-Tumor-Expressionsstatus vor. Bei weiteren 6,5 % ist lediglich dokumentiert, dass eine PD-L1-Expression im Tumor vorliegt, ohne Angabe des exakten PD-L1-Tumor-Expressionsstatus. Der primäre Endpunkt der Studie LIBRETTO-431 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Für die Studie LIBRETTO-431 liegen zwei Datenschnitte vor:

		– 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 93 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommt, durchgeführt nach 98 PFS-Ereignissen – 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024: von der amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) post hoc angeforderter Datenschnitt. Zudem liegen weitere Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor, der im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates (PSUR) durchgeführt wurden. Die finale Analyse der noch laufenden Studie ist nach dem Auftreten von mindestens 140 PFS-Ereignissen in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, für die Pembrolizumab infrage kommt, geplant. Darüber hinaus ist ein finaler Datenschnitt des Gesamtüberlebens nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 vollständig dar. Für den aktuellen 2. Datenschnitt legt er ausschließlich Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des jährlichen Sicherheits-Updates durchgeführte Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vor. <u>Zur Umsetzung der Befristungsauflagen</u> Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie LIBRETTO-431 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die

		Ergebnisse aus dem finalen klinischen Studienbericht zum Gesamtüberleben sowie zu allen weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie LIBRETTO-431 vorgelegt werden. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse für den präspezifizierten 1. Datenschnitt vom 1. Mai 2023 und für den 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vom 8. Mai 2024 vor. Der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben ist nach etwa 175 Todesfällen in der Gesamtpopulation vorgesehen und liegt zum Zeitpunkt der Dossierbewertung noch nicht vor. In Anbetracht der noch ausstehenden finalen Analysen wird es als sachgerecht erachtet, der vorliegenden Nutzenbewertung den aktuellsten Datenschnitt zugrunde zu legen: *Zur Verwertbarkeit der im Dossier vorgelegten Studienergebnisse:* Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerfO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerfO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen. Ergibt die Nutzenbewertung, dass die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in § 9 festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht, kann der Gemeinsame Bundesausschuss die Feststellung treffen, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist, 5. Kapitel § 18 Absatz 1 Satz 4 VerfO des G-BA.

		Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie LIBRETTO-431 zum präspezifizierten 1. Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind. Das IQWiG führt aus, dass der 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom 1. Mai 2024 der Studie LIBRETTO-431 von der FDA angefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt liegt ein Jahr, was im vorliegenden Fall für die vorgelegte Teilpopulation einer 50,8 % längeren Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben im Interventionsarm sowie einer 55,0 % längeren Nachbeobachtung im Vergleichsarm entspricht. Zum 1. Datenschnitt waren in der vorgelegten Teilpopulation noch 67 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,3 %) und 27 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (37,0 %) unter Behandlung mit der Studienmedikation. Für diese Patientinnen und Patienten wurden entsprechend weiterhin Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Das IQWiG stellt in der Folge fest, dass der 2. Datenschnitt einen relevant höheren Informationsgehalt enthält. Für die Nutzenbewertung ist somit der 2. Datenschnitt vom 1. Mai 2024 relevant. Für diesen Datenschnitt sind entsprechend der Modulvorlage für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Der pharmazeutische Unternehmer legt für den 2. Datenschnitt jedoch ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor. Zusätzlich legt der pharmazeutische Unternehmer zwar Daten zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 zu unerwünschten Ereignissen vor, womit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen aktuelle Auswertungen vorliegen. Aktuelle Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und

		gesundheitsbezogener Lebensqualität fehlen dennoch gänzlich. Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Daten im Dossier auch keine Auswertungen getrennt nach PD-L1-Tumor-Expressionsstatus (PD-L1 ≥ 50 % vs. < 50 %) vor, auch nicht in Form von Subgruppenanalysen. Insgesamt stellt das IQWiG fest, dass für die Nutzenbewertung die Auswertungen zum aktuellen 2. Datenschnitt relevant sind. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer jedoch nicht vollständig vorgelegt. Das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Im Ergebnis war dem IQWiG daher eine adäquate Bewertung der Studiendaten nicht möglich. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer dargelegt, dass aus seiner Sicht der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte, da dieser präspezifiziert, vollständig und durch eine geringe Cross-Over-Rate gekennzeichnet sei. Er weist zudem darauf hin, dass sowohl der 2. Datenschnitt als auch der Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update vom 8. Mai 2024 nur selektiv berichtete regulatorische Interims-Analysen sind, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet seien. Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer aus, dass er eine gemeinsame Auswertung der Teilpopulationen nach PD-L1-Expressionsstatus als sachgerecht ansieht. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer fehlende Kaplan-Meier-Kurven zum 1. Datenschnitt, Subgruppenanalysen für den 2. Datenschnitt und den Datenschnitt zum jährlichen Sicherheits-Update sowie Patientencharakteristika, Beobachtungsdauern und Folgetherapien getrennt nach PD-L1-Expressionsstatus (≥ 50 % vs. < 50 %) nachgereicht. Der G-BA schließt sich nach eingehender Befassung mit den Ausführungen des IQWiG zu den Mängeln im Dossier der vom IQWiG vorgenommenen Beurteilung an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im

		Stellungnahmeverfahren nachgereichten Informationen führen zu keiner anderen Beurteilung, da nach wie vor die Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität für den 2. Datenschnitt fehlen. Zusammenfassend wird festgestellt, dass der 2. Datenschnitt den aktuellsten und den für die Nutzenbewertung relevanten Datenschnitt darstellt. Diesbezüglich stellt der G-BA fest, dass für den 2. Datenschnitt von einem wesentlichen Erkenntnisgewinn gegenüber dem 1. Datenschnitt auszugehen ist. Die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben ist für den 2. Datenschnitt im Interventionsarm 50,8 % und im Vergleichsarm 55,0 % länger. Die patientenberichteten Endpunkte wurden für 58,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und für 37,0 % im Vergleichsarm weiter erhoben, weshalb neben dem Endpunkt Gesamtüberleben auch die weiteren patientenrelevanten Endpunkte des 2. Datenschnitts durch den pharmazeutischen Unternehmer im Dossier aufzubereiten und auszuwerten waren. Im Ergebnis stellt der G-BA seinerseits fest, das gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerfO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerfO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. Im Ergebnis wird daher festgestellt, dass die vorgelegten Daten insgesamt unvollständig sind, was einer sachgerechten Bewertung entgegensteht. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, April 2025, https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-007OL.html
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, April 2025. https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc
3. Zhou C, Solomon B, Loong HH et al.: First-Line Selpercatinib or Chemotherapy and Pembrolizumab in *RET* Fusion-Positive NSCLC. N Engl J Med. 389:1839- 1850, 2023. DOI:10.1056/NEJMoa2309457

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Selpercatinib (D-1277)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Mai 2026
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Mattern

Herr Dr. Kiesel

Frau Blendinger

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Zettl

Frau Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Brozy

Frau Glas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Lindinger

Frau Dr. Luisoni

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Holzer

Herr von Sydow

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Fasan

Frau Badke

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit einer Neubewertung nach Fristablauf, Selpercatinib, zur Behandlung NSCLC, RET-fusionspositiv, Erstlinie Erwachsene. Basis der heutigen Anhörung ist neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. März dieses Jahres.

Stellungnahmen sind eingegangen zum einen von Lilly als pharmazeutischem Unternehmer, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Roche Pharma AG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland, Boehringer Ingelheim und Amgen eine Stellungnahme abgegeben und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Mattern, Herr Dr. Kiesel und Frau Blendinger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dr. Zettl – er fehlt – und Frau Dr. Mehlig – sie fehlt auch –, für Amgen Herr Brozy und Frau Glas, für MSD Sharp & Dohme Herr Lindinger und Frau Dr. Luisoni – Fragezeichen –, für Roche Pharma Frau Dr. Holzer und Herr von Sydow, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Dr. Fasan und Frau Badke sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst Ihnen, Frau Kretschmer – ich nehme an, Sie machen das – das Wort zur Einleitung. Danach machen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Guten Morgen, Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir sind heute, wie schon gehört, mit Selpercatinib beim fortgeschrittenen NSCLC aufgrund einer Befristung aus dem Jahr 2023 hier. Wie üblich, stellen sich die Kollegen vor, sodass Sie Namen und Gesicht zusammenbekommen. Dafür übergebe ich zunächst an Herrn Mattern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur ein Hinweis, Frau Kretschmer: Ihr Ton ist sehr abgehackt. Ich weiß nicht, ob das an dem Mikro liegt. Da müssen wir noch ein wenig optimieren. Aber jetzt machen wir erst einmal weiter. Bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir schauen nach.

Herr Dr. Mattern (Lilly): Guten Morgen! Mattern ist mein Name. Ich bin der Verantwortliche … (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist genau das Gleiche.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so ist es gut.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Dann von Herrn Mattern zu Herrn Kiesel.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Guten Morgen zusammen! Jacek Kiesel ist mein Name. Ich werde Ihre Fragen seitens der Medizin beantworten und übergebe an meine Kollegin, Anna Blendinger.

Frau Blendinger (Lilly): Guten Morgen zusammen! Mein Name ist Anna Blendinger, und ich bin für die Gesundheitsökonomie bei Selpercatinib verantwortlich, das heißt die Epidemiologie, und gebe damit zurück an Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access. – Die Indikation fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom, im Weiteren als NSCLC bezeichnet, ist neben Brustkrebs wohl eine der häufigsten Indikationen, zu der es Anhörungen und Bewertungen gegeben hat. Deshalb erspare ich Ihnen hier eine ausführliche Einführung in die Erkrankung. Wichtig ist allerdings zu erwähnen, dass das fortgeschrittene NSCLC trotz vieler Therapien immer noch mit einer sehr hohen Mortalität und Morbidität verbunden ist. Das gestiegene Verständnis zu den genetischen Grundlagen der Tumorentstehung hat dazu beigetragen, dass eine Vielzahl von Treibermutationen gefunden wurde, die auch therapeutisch eingesetzt werden.

Die RET-Genfusion beim NSCLC gehört dazu. Es handelt sich um eine punktuelle Genalteration, die zur malignen Veränderung des codierenden Proteins führt und so zur Tumorentstehung beiträgt. Die RET-Genveränderung ist sehr selten. Es sind circa 200 Patienten pro Jahr, die davon betroffen sind. Diese Patienten sind zumeist Nichtraucher und jünger. Circa die Hälfte der Patienten entwickelt im Verlauf der Erkrankung Metastasen, die mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität verbunden sind. Sie werden als bedrohlicher als andere Metastasen wahrgenommen, da sie das Denken, Fühlen und Handeln betreffen.

Selpercatinib ist das einzige zugelassene, zielgerichtete Therapeutikum bei der Behandlung des RET-alterierten NSCLC. Weitere Therapien, die die RET-Genveränderung direkt behandeln können, sind auf absehbare Zeit nicht zu erwarten. Selpercatinib stellt damit eine Besonderheit dar. Es inhibiert zielgerichtet und passgenau die Genprodukte, die durch die Treibermutation entstehen, und wird oral in der Monotherapie angewendet. Dass Selpercatinib aufgrund der zielgerichteten Wirkung erhebliche Vorteile erzielt, konnten wir beim fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinom bereits nachweisen.

Für das fortgeschrittene NSCLC mit einer RET-Genfusion hatten wir bereits 2022 erste Ergebnisse vorgelegt. Mit der erneuten Einreichung sind wir der Befristung von damals nachgekommen. Allerdings hat auf der Grundlage der Neueinreichung bisher keine Bewertung stattgefunden. Begründet wurde dies damit, dass wir einerseits den Schnitt von 2023 verwendet und andererseits die PD-L1-Differenzierung außer Acht gelassen haben. Diese Kritik ist für uns unverständlich.

Bezogen auf den Datenschnitt haben wir Ihnen den prädefinierten und statistisch relevanten Datenschnitt eingereicht. Für 2024 liegen ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben vor, also keine weiteren Endpunkte, weil die FDA nur für diese das Gesamtüberleben für die Post-hoc-Analyse angefordert hatte. Bei den Sicherheitsdaten von 2024 handelt es sich um ein reguläres Update zur Pharmakovigilanz. Zu beiden Datenpunkten haben wir trotzdem transparent im Dossier berichtet und die Daten dargestellt. Das heißt, für die Bewertung und die Befristung, die wir hatten, ist der Datenschnitt von 2023 der relevante Datenpunkt, weil er alle Endpunkte umfasst, die Sie auch schon im Jahr 2022 gesehen haben. Wie gesagt, Sie können gerne auf die 2024er Daten des Gesamtüberlebens schauen, die wir transparent im Dossier enthalten haben.

Eine Unterteilung nach PD-L1-Status haben wir nicht vorgenommen, weil er beim RET-alterierten NSCLC keinen prädiktiven Wert bezogen auf das Ansprechen und das Gesamtüberleben hat. Das RET-alterierte NSCLC unterscheidet sich damit vom NSCLC ohne Treibermutation. Auch durch die in der Studie verwendeten Vergleichstherapien ergibt sich keine Notwendigkeit, nach PD-L1-Status zu unterscheiden, da sie gemäß Leitlinie für beide Teilpopulationen verwendet werden können. Es ergibt sich also aus dem Expressionsstatus keine unterschiedliche Therapiekonsequenz, weder für Selpercatinib noch für die Vergleichstherapie. Eine Aufteilung würde also nur dazu führen, dass die Gesamtpopulation künstlich getrennt wird, ohne eine medizinische Rationale zu haben.

Diese Tatsache wurde so auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA diskutiert. Die klare Empfehlung war, auf die Unterteilung nach PD-L1-Status zu verzichten und nur die Subgruppenanalysen vorzulegen, und genau so sind wir vorgegangen. Die von uns im Dossier gemäß der Diskussion mit dem G-BA eingereichten Daten zeigen bedeutsame patientenrelevante Wirkungen. Wir zeigen signifikante Vorteile beim Ansprechen des Tumors und die Dauer des Ansprechens. So kann ein Viertel mehr Patienten von der Antitumortherapie profitieren, und es können tumorassoziierte Symptome für Patienten verringert werden; signifikante Vorteile beim Entstehen von Hirnmetastasen mit einer Hazard Ratio von 0,2 – Effekte, die nicht nur klinisch, sondern insbesondere für die Patienten hochrelevant und bedeutsam sind.

So verschlechtern die Hirnmetastasen die Prognose und gehen mit einer höheren Mortalität einher. Es treten nach Lage und Größe der Tumoren folgende Symptome auf: Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Lähmungen, Sprach- oder Sehstörungen, Gangunsicherheiten, Schwindel, kognitive Einschränkungen und Persönlichkeits- und Wesensveränderungen. Die notwendigen zusätzlichen Behandlungen wie Ganzhirnbestrahlung, stereotaktische Radiotherapie oder hochdosierte Glucocorticoide sind dann zusätzlich sehr belastend für die Patienten. Für viele Patienten markieren Hirnmetastasen einen klinischen Wendepunkt der Erkrankung, oft zu einem Verlust der Selbstständigkeit und damit verbunden zur Abhängigkeit von Angehörigen. Außerdem zeigt Selpercatinib signifikante Vorteile bei der symptombezogenen und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. So löst die Therapie mit Selpercatinib weniger Übelkeit und Erbrechen, weniger Appetitlosigkeit, weniger Dyspnoe und weniger Müdigkeit aus und verbessert die Rollenfunktion. Das heißt, der Patient kann die wichtigen alltäglichen, beruflichen und familiären Aufgaben viel besser bewältigen. Zusätzlich verdoppelt Selpercatinib signifikant die Zeit bis zum Tumorfortschreiten mit einer Hazard Ratio von 0,54, was bedeutet, dass ein Therapiewechsel, der zumeist mit höheren unerwünschten Ereignissen verbunden ist, um fast ein Jahr hinaus gezögert werden kann.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist günstig und weist darüber hinaus eine bessere Verträglichkeit als die Vergleichstherapie auf. Es überrascht daher nicht, dass Selpercatinib der Standard bei der Behandlung von RET-alterierten Tumoren in allen Leitlinien ist, dies insbesondere auch wegen der hervorragenden ZNS-Wirksamkeit. Einen Vorteil beim Gesamtüberleben des NSCLC konnten wir bisher nicht zeigen. Dies wird frühestens 2031 vorliegen. Das sind dann mehr als ein Jahrzehnt nach Studienstart und elf Jahre nach der ersten Zulassung. Erst dann einen Zusatznutzen zuzusprechen, erscheint uns beim vorliegenden Wissen zu der zielgerichteten Therapie und was die zielgerichtete Therapie auch außerhalb des NSCLC erreichen kann, als wider jeder Logik. Das macht das Dilemma der zielgerichteten Therapie mehr als deutlich. Wir haben mit Selpercatinib eine hochwirksame, hochverträgliche Therapie für Patienten mit vorliegender RET-Genfusion des NSCLC, die ihre Potenz in patientenrelevanten Aspekten bereits heute schon zeigt. Mit einem 15-fachen verringerten Risiko für Hirnmetastasen und guter Verträglichkeit bei verbesserter Lebensqualität zeigt Selpercatinib bereits heute herausragende Wirksamkeit und verdient bereits heute einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Sie haben den wesentlichen Punkt für die Anhörung heute adressiert, als Sie die Relevanz der PD-L1-Expression angesprochen haben. In der Stellungnahme der Kliniker haben wir den Hinweis darauf, dass bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeführt wird, dass eine Subgruppenbildung auf der Basis einer PD-L1-Expressionsschwelle im vorliegenden Anwendungsgebiet biologisch und klinisch nicht begründbar sei. Sie haben, Frau Kretschmer, von einem nicht gegebenen prädiktiven Wert und einer fehlenden medizinischen Rationale gesprochen. Herr Professor Wörmann, Herr Professor Griesinger, Sie führen aus, dass man eigentlich darauf verzichten sollte oder, sofern man sich dennoch für eine Unterteilung nach PD-L1-Expressionsschwelle entscheide, eine dritte Gruppe mit einer PD-L1-Expressionsschwelle kleiner 1 Prozent konsequent gewesen wäre. Das ist ein wichtiger Punkt,

weil wir dann entweder eine Gesamtpopulation betrachten oder mehrere Untergruppen. Vielleicht können Sie uns das noch einmal erläutern. Frau Kretschmer hat es eben schon angetextet. Herr Wörmann, Sie sind der Erste. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Einordnung: Insgesamt reden wir jetzt nur noch von einem RET-Inhibitor. Bei der letzten Anhörung haben wir noch über zwei geredet. Da gab es das Pralsetinib, das inzwischen vom Markt ist; nur damit wir die Bedingungen jetzt haben. Also entweder nehmen wir das oder wir nehmen kein anderes. Das ist so.

Zu dem ganz kritischen Punkt: Wir sind bei mehreren molekular definierten Entitäten des NSCLC nicht sicher ob der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren, das ist natürlich kritisch. Wir finden die Immuncheckpoint-Inhibitoren alle toll. Wir haben damit dramatisch gute Verläufe, aber es ist unklar, ob es bei mehreren einschließlich der RET-positiven in dieser Entität überhaupt einen Vorteil für Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt, und halten das für nicht ausreichend evidenzbasiert. Deshalb konnten wir initial auch das Design dieser Studie unterstützen, wo man sich entscheiden konnte, ob man Pembrolizumab einsetzte oder nicht. Wir hielten es für ethisch korrekt, das zu tun. Da wir aber wissen, dass Nebenwirkungen, zum Beispiel Fatigue und Immuncheckpoint-Inhibitor-assoziierte Nebenwirkungen des Immunsystems durchaus relevant sind, hielten wir das für korrekt. Wir sehen in der Versorgung bei uns, dass sich eine Reihe unserer Kolleginnen und Kollegen schwer tut, diesen Patienten Immuncheckpoint-Inhibitoren zu geben.

Das ist die Grundlage, warum wir dann gesagt haben, da macht das über 50 Prozent keinen Sinn. Wir sind nicht wirklich sicher, ob man das tun sollte. Nun kommt dazu, wir haben hier keinen Überlebensvorteil. Trotzdem ist es eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um fast das Doppelte. In der klinischen Versorgung gibt es wenige Diskussionen. Wenn ich mit dem Patienten diskutiere, ob ich ihm einen Port einsetze und eine platinhaltige Therapie gebe oder er könnte eine Tablette nehmen, wo er fast doppelt so lange progressionsfreies Überleben hat, dann setzt sich die große Mehrzahl – Frank Griesinger kann vielleicht die Daten aus Registern noch sagen – für den Oral-Inhibitor ein.

Wir haben das trotzdem nicht ganz so positiv gesehen, auch in unserer Stellungnahme, wie es Frau Kretschmer gerade darstellte. Wir nehmen die Nebenwirkungen schon sehr ernst. Es gibt erhöhte Leberwerte, das ist nicht so schlimm, das macht die Leute nicht so krank, das kann man modifizieren. Trotzdem, die Hypertonie ist relevant, die Diarrhoe auch. Die Hypertonie muss beachtet und rechtzeitig behandelt werden. Das ist kein ganz kleiner Anteil. Das ist heute managebar. Ich wollte nur deutlich machen, es ist nicht so, dass die Patienten jetzt nach Hause gehen und fertig, sondern sie müssen eng überwacht werden. Die Rate von Nebenwirkungen ist relevant.

Was wir im Design, wenn wir es richtig verstanden haben, im Ergebnis nicht ganz richtig verstanden haben, ist, dass wir gesehen haben, dass die Rate von Therapieabbrüchen im Kontrollarm um 2 Prozent liegen soll. Das haben wir hier bei Chemotherapie mit den Checkpoint-Inhibitoren noch nie diskutiert. Da weiß ich nicht, was an den Daten dran ist, oder ob wir sie potenziell falsch interpretiert haben.

Unsere Schlussfolgerung ist, was Sie angesprochen haben: Immuncheckpoint-Inhibitoren halten wir nicht für den Standard und deshalb auch die Subgruppenbildung für artifiziell. Wir können das aufgrund der Basis, die wir haben, und aufgrund dessen, was wir tun, nicht nachvollziehen. Bezüglich der kleineren Punkte, Nebenwirkungen, muss man, glaube ich, noch einmal hineinschauen, ob das wirklich so komplett ist. Es ist schon sehr ernst zu nehmen. Das hindert uns nicht daran, den Patienten damit zu behandeln, aber das Management der Nebenwirkungen ist auch hier herausfordernd und erfordert Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Griesinger, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann dem nur beipflichten und möchte zusätzlich unterstreichen, dass wir in anderen Indikationssituationen, zum Beispiel nach einer Radiochemotherapie, wo das Durvalumab zum Einsatz kommt, und als Maintenance-Therapie für RET-fusionierte Patienten explizit herausnehmen würden. Wir würden solchen Patienten eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Monotherapie nicht anbieten. Insofern wäre das dann eine konsistente Einstellung der Kliniker, was Immuncheckpoint-Inhibitoren bei diesen treibermutierten Patienten angeht. Dazu gehören EGF, ALK, ROS und eben auch RET, auch wenn wir keine ganz genauen Daten dazu haben.

Vielleicht noch der zweite Punkt zum OS: Man muss, glaube ich, die Firma loben, dass sie im Rahmen der Studie ein Crossover zugelassen hat. Deshalb dauert es so lange, bis die Daten für das Overall Survival reif sein werden. Bei der ersten Vorstellung – dazu müsste Lilly vielleicht sagen, wie das momentan ausschaut – ist ein erheblicher Anteil der Patienten in dem Kontrollarm nicht zu einer zweiten Therapie mit Selpercatinib gekommen, sodass man bei diesen Patienten, die ganz klar von einer Target-Therapie profitieren, mit Beginn einer Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie Patienten im Rahmen der Attrition-Rate zwischen Erst- und Zweitlinientherapie verliert, was für die Patienten bei dieser Wirksamkeit der Medikamente eine dramatische Feststellung ist. Sagen wir aus klinischer Sicht einmal so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. Dann schaue ich in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte schön.

Frau Pitura: Ich hätte eine Frage an das pharmazeutische Unternehmen, und zwar hat das IQWiG eine inhaltliche Unvollständigkeit festgestellt und in der Nutzbewertung festgestellt, dass aktuelle Auswertungen zur Lebensqualität und Morbidität vollständig fehlen. Jetzt haben Sie diese in der Stellungnahme auch weiterhin nicht vorgelegt. Sie sagten gerade, es liegt der prädefinierte statistisch relevante Datenschnitt vollständig vor, also der, den Sie mit dem Dossier vorgelegt haben. Aber gemäß Dossiervorlage müssten Sie, wenn eine Zulassungsbehörde einen Datenschnitt anfordert, diesen dann vollständig vorlegen, auch wenn nur das Gesamtüberleben von der Zulassungsbehörde angefordert wurde. Hier ist es so, dass viele Patienten unter Behandlung sind. Also es kommt noch einiges an Nachbeobachtung hinzu, und die Ergebnisse werden sich hier bei den PRO noch ändern. Daher möchte ich nachfragen, warum Sie das mit der Stellungnahme nicht aufgearbeitet haben, weil Sie sagen, dass hier bei den PRO Vorteile vorliegen. Aber die können nicht herangezogen werden, wenn Sie den aktuellen Datenschnitt nicht aufarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. Herr Mattern hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Mattern (Lilly): Die Frage zu den Datenschnitten möchte ich gerne aufnehmen. Für die LIBRETTO-431 liegen drei Datenschnitte vor: der präspezifizierte Datenschnitt vom 01.05.2023, für den alle Daten zu allen Endpunktkategorien vorliegen, dann eine post hoc von der FDA angeforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, die, wie gesagt, post hoc und ausschließlich für das Gesamtüberleben angefordert wurde. Das heißt, hier liegen uns schlicht und einfach nicht mehr Daten vor, weil diese nicht erhoben wurden, weil nicht relevant für die FDA – das ist der Datenschnitt vom 01.05.2024 – sowie das reguläre Sicherheitsupdate vom 08.05.2024. Es gibt nur den einen präspezifizierten Datenschnitt, mit dem sich letztlich die Nutzenbewertung gemäß Dossiervorlage ableiten lässt. Das ist für die anderen beiden Datenschnitte schlicht und einfach nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kiesel ergänzend dazu, dann Frau Nink, und anschließend komme ich wieder zu Frau Pitura. Herr Dr. Kiesel, bitte.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Ein Punkt, den ich zu vorher gerne ergänzen würde – ich hatte mich gemeldet, aber ich glaube, es ist untergegangen –, ist der Aspekt der Hirnmetastasen, den ich noch einmal hervorheben möchte, wo Selpercatinib quasi das Risiko, eine Hirnmetastase zu erhalten, 15-fach reduziert. Das ist auch in den Leitlinien so als Empfehlung dargestellt.

Bezüglich der Behandlungsabbrüche, die Sie genannt haben, das ist jetzt nur Spekulation meinerseits, aber Herr Professor Griesinger hat es bereits erwähnt, es gab die Option des Crossovers, und es könnte durchaus die Situation eingetreten sein, dass Patienten gerne auf die Therapie mit Selpercatinib haben wechseln wollen und es demzufolge zu dieser geringen Behandlungsabbruchrate gekommen ist und da der Kontrolle mit Pembrolizumab in der Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt Frau Nink zu der Problematik der Unvollständigkeit.

Frau Nink: Ich würde gerne noch einmal auf die Frage von Frau Pitura bzw. das, was jetzt dazu ausgeführt wurde, zurückkommen. Das ist nichts Neues. Es gibt zwei generelle Regeln in der Dossierbewertung. Das eine ist, dass a priori geplante oder von der Zulassungsbehörde geforderte Datenschnitte vorzulegen sind. Warum ist das so? Na ja, um eine potenziell ergebnisgesteuerte Berichterstattung auszuschließen. Wir haben aber hier die Situation, der Datenschnitt war von der FDA angefordert.

Dann brauchen wir Auswertungen für alle Endpunkte, und der einzige Grund, warum man darauf vielleicht verzichten könnte, wäre, wenn aus dem Datenschnitt keine zusätzlichen Infos entstehen. Aber das haben wir schon diskutiert und in der Dossierbewertung andiskutiert. Hier sind noch viele Patientinnen und Patienten unter Behandlung, und wir rechnen damit, dass noch im relevanten Umfang Daten zu insbesondere den patientenberichteten Endpunkten wie EORTC, EQ-5D usw. dazukommen. Eben wurde ausgeführt, die wären nicht erhoben worden. Die wurden erhoben. Nach allem, was wir wissen, sind die weiter erhoben worden, solange die Patienten unter Behandlung sind bis zum Progress. Deshalb verstehen wir tatsächlich nicht, warum diese Auswertungen hier nicht vorgelegt worden sind, insbesondere auch, weil eingangs ausgeführt wurde, dass beispielsweise Hirnmetastasen symptomatisch sind. Wir haben aus den Daten gesehen, dass sich aus den patientenberichteten Endpunkten durchaus Dinge ergeben könnten, aber wir haben schlichtweg zu dem Datenschnitt vom Mai 2024 diese Auswertungen nicht, weder für die gesamte Teilpopulation, noch für die einzelnen Subgruppen nach PD-L1-Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Kretschmer noch einmal.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich kann nachvollziehen, dass es hier Diskussionen zu diesem Datenschnitt gibt. Die kann ich aber ausräumend nennen, oder ich hoffe, ich kann sie ausräumen, denn tatsächlich, das können wir Ihnen auch gerne transparent zuschicken, hat die FDA nur das Gesamtüberleben angefordert. Wenn man uns hier so nicht glaubt, können wir das gerne nachreichen. Der Schriftverkehr mit der FDA liegt vor. Natürlich läuft die Studie weiter, und natürlich werden die Lebensqualitätsdaten weiter erhoben. Aber wie ich bereits gesagt habe, mit einem OS rechnen wir frühestens 2031. Also können wir jetzt über die Befristung bis 2031 reden. Das können wir gerne tun und dann noch einmal ein Dossier einreichen, wo wir dann hoffentlich auch OS-Daten haben. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, es ist über ein Jahrzehnt nach der ersten Zulassung, weil die Therapie so zielgerichtet wirksam ist und wir glücklicherweise beim NSCLC gute Ansprechraten haben. Ich kann Ihnen nur sagen, die FDA hat nichts über die OS-Daten Hinausgehendes angefordert. Wir belegen das gerne mit der Kommunikation, die dazu gelaufen ist; und wenn wir nichts haben, können wir es auch nicht einreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Pitura, Fragen bringt nichts mehr.

Frau Pitura: Ja, wir haben verstanden, dass die Zulassungsbehörde das OS angefordert hat. Es geht nur darum, dass man laut Dossiervorlage trotzdem alles aufbereiten sollte. Ich habe jetzt verstanden, es wurde auch weiter beobachtet. Ich würde gerne noch verstehen, für wie viele Patienten die PRO-Erhebung schon beendet war. Ist das bekannt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Mattern.

Herr Dr. Mattern (Lilly): Das ist uns aktuell nicht bekannt, weil es keinen Datenschnitt in dem Sinne gibt. Ich möchte noch einmal wiederholen, diese Interimsanalyse – ich möchte es nicht einmal als Datenschnitt bezeichnen –, die post hoc von der FDA für den Mai 2024 angefordert wurde, ist eine regulatorische Anforderung von der FDA ausschließlich für das Gesamtüberleben, weil diese Daten, wie man sieht, schlicht und einfach nicht reif sind. Die FDA wollte, und das hatten wir eigentlich auch so im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht, schlicht und einfach nur wissen, wie es mit den noch unreifen OS-Daten aussieht. Wir wissen nicht, für wie viele Patienten die Studie für die PRO noch weiterläuft, weil das kein Datenschnitt in dem Sinne ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mattern. – Frau Pitura?

Frau Pitura: Danke, das nehmen wir so zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Herr Schmidt, GKV-SV.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mir ist aufgefallen, dass die Themen, die wir jetzt diskutiert haben, schon Gegenstand im weiteren Sinne der mündlichen Anhörung zur Erstbewertung im Dossier 832 waren. Das IQWiG hatte sich damals auch schon beim pharmazeutischen Unternehmer nach der LIBRETTO-Studie erkundigt und konkret nachgefragt, wie es mit dieser Studie in Bezug auf den PD-L1-Status und dessen Erhebung aussieht. Die Antwort des pharmazeutischen Unternehmers war beim letzten Mal gewesen, Frau Kretschmer, dass Sie die Relevanz des PD-L1-Status hier für die Immuntherapie sehen und dass der PD-L1-Status in dieser Studie auch erhoben wird. Jetzt haben wir hier leider die Situation, dass wir lediglich für circa die Hälfte der Population den PD-L1-Status nachvollziehen können. Können Sie aufklären, warum bei so vielen Patienten der PD-L1-Status nicht erhoben worden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, Herr Schmidt, ich weiß nicht, 2022, ich habe das Wortprotokoll von 2022 nicht gelesen. Ich kann mich dunkel daran erinnern, dass die PD-L1-Diskussion damals eine Diskussion war, aber wir sind jetzt im Jahre 2026, und die Zeit hat einfach gezeigt, dass die PD-L1-Expression in dieser Konstellation eine untergeordnete Bedeutung hat. Ich gebe, wenn es für Sie okay ist, Herr Hecken, gerne an meinen medizinischen Kollegen, der das noch wesentlich besser ausführen kann als ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er möge es tun.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Ich weiß nicht, ob ich es besser ausführen kann, aber ich kann dazu bezüglich des PD-L1-Status etwas ergänzen. Dass er in dieser Konstellation wenig sinnhaft für die Prognose ist, haben wir bereits deutlich erläutert. Was ich allerdings hinzugeben möchte, ist: Wir waren mit Kollegen aus der klinischen Entwicklung im Austausch und haben uns erkundigt, womit es zusammenhängen könnte, dass der PD-L1-Status nicht so häufig erhoben wurde. Ein Grund ist der genannte gewesen, dass die Erhebung aufgrund der Biologie keinen Sinn ergeben hätte, andererseits wurde uns zurückgespielt, dass man bei dieser Konstellation durchaus wenige Patienten hat, die infrage kommen, und man die Barriere des Einschlusses möglichst gering halten wollte. In Deutschland ist die PD-L1-Erhebung womöglich kein Problem, in anderen Ländern – es ist eine weltweite Studie – mag es ein Problem sein. Deshalb wollte man dem entgegengehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kretschmer ergänzend, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir haben die Auswertung nach PD-L1 Dossier, aber es gibt keine Unterschiede. Das sieht man nicht. Was man aber macht, ist, dass wir wieder Subgruppen schaffen, die medizinisch in der heutigen Situation keine Rationale mehr besitzen. Das heißt, wir haben eine künstliche Auftrennung, wir haben wieder eine Verkleinerung der Population, damit eine geringere statistische Power mit allen ihren Konsequenzen und die Diskussion. Die Weltkugel dreht sich weiter, Herr Schmidt, und die Erkenntnisse haben sich in

vier Jahren weiterentwickelt. Deshalb halten wir die Nichtaufteilung hier für gerechtfertigt. So war es in dem Beratungsgespräch mit dem G-BA aktuell diskutiert worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Schmidt, Sie hatten die Frage gestellt, Ergänzung oder Nachfrage oder erledigt?

Herr Schmidt: Frau Kretschmer, ich weiß, man schaut sich nicht jede mündliche Anhörung noch einmal im Wortprotokoll an. Die Aussage kam damals von Frau Rämsch, die dazu ausgeführt und letztlich gesagt hatte, dass es die Information geben wird. Natürlich hätten wir es als einen Standard angesehen, dass der PD-L1-Status erhoben wird, und nach wie vor ist die Höhe des PD-L1-Expressionsstatus Teil der Leitlinien für die Therapieentscheidung, ob eine Monotherapie oder eine Kombi-Therapie gemacht wird. In der letzten Anhörung war Herr Eberhard der Kliniker, der sich zu dieser Frage geäußert hat. Da ist auch die Situation diskutiert worden, dass es leider für die Situation der RET-Positivität und der Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren nicht viel Evidenz gibt. Insofern wäre es, glaube ich, sehr interessant gewesen, sich die Subgruppenanalysen anschauen zu können. Das können wir auch jetzt, aber wie das IQWiG ausgeführt hat, sind die Subgruppen hier leider sehr klein geworden, sodass es dann nicht mehr besonders aussagekräftig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt haben sich Herr Wörmann und Herr Griesinger gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht als Ergänzung: Wir haben natürlich wahrgenommen, dass man sich am PD-L1 in den letzten Jahren orientiert hat, was für die Zulassung relevant ist. Trotzdem bleibt es dabei, was wir schon lange diskutiert haben, dass die Validität durchaus etwas kritisch gesehen werden kann. Wir hatten hier auch eher Faktoren wie Tumor Mutational Burden diskutiert. Je mehr Fehler im Genom sind, umso höher die Chance, dass das Immunsystem die Zelle erkennt und wir das mit Immuncheckpoint-Inhibitoren verbessern. Wir reden hier über eine Monoaberration. Insofern passt das nicht so ganz in unser Bild hinein. Da die Biologie in diesem Krankheitsbild so dominierend ist, was den Verlauf angeht, zum Beispiel leider auch, was ZNS-Manifestationen angeht, würden wir mit Subgruppenanalysen bei diesen Gruppen extrem kritisch sein, egal, was dabei herauskommen würde. Das ist nicht uninteressant, aber wahrscheinlich sehr schwierig zu interpretieren, auch von der Biologie her, wo wir einen anderen Fokus setzen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wir bekommen PD-L1 in der Regel mit der initialen Diagnostik. Das ist zumindest in Deutschland so, aber das ist eine globale Studie, wie schon ausgeführt worden ist, wo das vielleicht nicht so implementiert wird. Wir sagen aber allen unseren Kollegen auch in den Leitlinien immer, bitte wartet die molekularen Ergebnisse ab. Die PD-L1-Stratifizierung der Therapie ist nur bei Patienten relevant, die keine druggable Treibermutation haben. Dazu gehört ganz klar auch RET. Man kann auf PD-L1 verweisen, das ist offensichtlich damals diskutiert worden, es sind vier Jahre weiter seit 2022, das ist eigentlich ziemlich klar. Es gibt auch weitere treibermutierte Patienten, bei denen klargeworden ist, dass sie nicht von der Immuncheckpoint-Hemmer-Therapie profitieren. Dazu gehört, wie gesagt, auch das RET-positive Lungenkarzinom. Insofern würde ich sagen, biologisch, wie es Herr Wörmann gesagt hat, spielt es einfach keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich sehe jetzt Frau Kretschmer. War das neu, Frau Kretschmer, oder ist das eine alte Wortmeldung?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das hat sich mittlerweile erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann zurück zu Herrn Schmidt. Herr Schmidt, weitere Fragen, ergänzende Fragen, Anmerkungen?

Herr Schmidt: Ich hätte noch eine ergänzende Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Beim Lesen der Nutzenbewertung ist mir der Aspekt der Folsäuresublimierung unter Pemetrexed aufgefallen. Hier wird vom IQWiG ausgeführt, dass im Kontrollarm lediglich 78 Prozent eine Folsäuresupplementierung erhalten. Das hat uns bei einer sehr lange etablierten Substanz wie Pemetrexed, bei dem das der Standard ist, etwas gewundert. Können Sie aufklären, warum das nicht kontinuierlich eingesetzt worden ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kiesel, bitte.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Richtigerweise haben Sie bereits gesagt, laut Fachinformation oder laut Studie hätte es stattfinden sollen. Wir waren im Austausch mit den Kollegen von der klinischen Entwicklung, und die gehen davon aus, dass die Folsäure hier supplementiert worden ist, man es seitens der Prüfärzte nicht in der Akte des Patienten hinterlegt hat. Aber die gingen ganz klar davon aus, dass hier supplementiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, sind Sie damit zufrieden? Eher nein. Okay. Glaube, Hoffnung, Liebe. – Dann Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hänge dieser PD-L1-Diskussion noch etwas nach, insbesondere vor dem Hintergrund, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und für diese Patienten, wie nach unserem Verständnis, empfohlen werden. Wir haben das hier bei uns schon relativ intensiv diskutiert, auch vor dem Hintergrund, wenn wir uns die OS-Daten, die bisher vorliegen, anschauen. Es zeichnet sich für Selpercatinib bislang überhaupt kein OS-Vorteil ab, sondern die Tendenz geht eher in eine andere Richtung. Im 2024er Datenschnitt vom pharmazeutischen Unternehmer wurde in dem Kontext diskutiert, dass es in der Zweitlinie so viele Therapiewechsler auf Selpercatinib gäbe. Aber wir haben uns schon gefragt, ob es nicht eine Frage ist, welche Therapiestrategie hier eigentlich sinnvoll ist, erst der Immuncheckpoint-Inhibitor und dann das Selpercatinib oder umgekehrt, und ob dabei in diesem Kontext nicht schon der PD-L1-Status mit einem gewissen prädiktiven Wert für den Einsatz des Immuncheckpoint-Inhibitors eine Rolle spielen könnte. Ich weiß nicht, wie weit die Kliniker etwas dazu sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Dr. Kiesel hat sich zuerst gemeldet. Danach würde ich Herrn Wörmann, der die Hand auch oben hat, die Möglichkeit geben, auszuführen. Nur noch eine Klarstellung, weil das jetzt mit Blick auf die Beratung mehrfach vom pU vorgetragen worden ist: Es ist nicht so, dass in der Beratung gesagt worden sei, dass PD-L1 nicht relevant wäre, sondern es ist hier differenzierter ausgeführt worden und lediglich auf eine mögliche Überlappung einzelner Therapieoptionen zwischen Gruppen A und B hingewiesen worden – nur damit das nicht unwidersprochen hier stehenbleibt und möglicherweise ein Zwiespalt aufgemacht wird, das IQWiG stellt jetzt auf PD-L1 ab, und die Geschäftsstelle berät in eine völlig andere Richtung. Das sei an dieser Stelle nur der guten Ordnung halber noch gesagt. – Bitte schön, jetzt als erstes Herr Dr. Kiesel, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Kiesel (Lilly): Bezüglich der biologischen Rationale möchte ich nichts ergänzen. Ich glaube, das wurde vorab bereits mehrmals erläutert. Worauf ich allerdings eingehen möchte, ist: RET ist eine Alteration, die nicht häufig vorkommt, die sehr selten ist. Nichtsdestotrotz gibt es einzelne Berichte, die bezüglich der Sequenzierung, die Sie angesprochen haben, auf genau das Gegenteil hindeuten, dass nämlich, sofern der Patient zunächst mit einer Checkpoint-Kombinationstherapie therapiert wurde und dann auf die zielgerichtete Therapie wechselt, einen Nachteil davon sieht, die Effektivität geringer ist und das Gesamtüberleben auch negativer ausfällt. Der eine Aspekt, den ich noch einmal hervorheben möchte, ist der folgende: Wir haben bereits vorab mehrmals erläutert, dass Selpercatinib das Risiko, eine Hirnmetastase zu entwickeln, 15 Mal herabsenkt. Wenn Sie mit der Checkpoint-Chemotherapie in der ersten Linie anfangen würden, steigt automatisch das Risiko des Patienten, eine Hirnmetastase zu entwickeln – mit all den negativen Konsequenzen, die wir

vorab erläutert haben. Demzufolge ist der Einsatz von Selpercatinib in der Erstlinie mehr als nur sinnhaft und wird auch so in allen nationalen und internationalen Leitlinien dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kiesel. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob Sie eben schon zugeschaltet waren, wir hatten am Anfang über die fehlenden Daten zur PD-L1-Expression bei speziell dieser molekular definierten Entität diskutiert. Das kann ich jetzt noch einmal wiederholen, aber vielleicht können Sie das auch nachlesen. Der Punkt ist, dass wir das eben nicht haben. Dazu kommt, dass wir – jetzt wurde gerade vom pharmazeutischen Unternehmer darauf hingewiesen – speziell bei Hirnmetastasen eine Problematik mit Immuncheckpoint-Inhibitoren haben. Ich kenne jetzt keine Daten, vielleicht gibt es im Institut bei Ihnen andere Daten, wir haben keine Daten über den Sinn der Sequenzänderung Immuncheckpoint vor the Inhibitor. Das würde zum Beispiel speziell auf die ALK-Inhibitoren zutreffen, auch speziell auf dieses Krankheitsbild, wo wir genau diese Problematik mit den Hirnmetastasen haben. Das heißt, selbst wenn ich jetzt ohne Studien eine Sequenz entwickeln müsste, rein theoretisch, würde ich bei dieser Entität von Patienten mit der großen Problematik der Hirnmetastasen und der Blut-Hirn-Schranken-Problematik für die Immuncheckpoint-Inhibitoren immer erst für das kleine Molekül votiert haben, auch wenn ich eine Studie designen müsste. Sie können mich korrigieren, wenn Sie mehr Daten als wir aus den Publikationen aus den Studien haben, aber das ist im Moment unsere Rationale.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Genau. Also best in force ist eigentlich immer das, und dazu gehört auch die Ansprechrate, das PFS, das ist eindrucksvoll gezeigt worden, wie auch das Auftreten von Hirnmetastasen. Wir hatten in der Diskussion bei ROS und bei ALK immer wieder darauf hingewiesen – ich glaube, das ist jetzt einigermaßen akzeptiert –, dass das für die Patienten natürlich mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht.

Ich will vielleicht noch einen Punkt machen: Es gibt auch Daten für die Sequenz von Checkpoint-Inhibitoren, gefolgt von TKIs, die mit einer höheren ILD assoziiert sind. Insofern haben wir da besondere Sorge, gerade bei Patienten mit Lungenkarzinom, dass die Sequenz unter Umständen zu einer höheren pulmonalen Toxizität führen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Frau Nink, möchten Sie darauf replizieren?

Frau Nink: Ich wollte nur sagen, ja, ich war von Anfang an zugeschaltet, von daher muss ich das nicht nachlesen. Wir haben uns einfach nur die bisher vorliegenden Daten zum Gesamtüberleben angeschaut. Die sind erst einmal nicht so überzeugend, sage ich einmal.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe die Hand gehoben, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich bin jetzt etwas verwundert, wo es ganz klar ist, dass die Daten nicht reif sind, dass die jetzt trotzdem herangezogen werden. Bei anderen Daten, die ganz klar sind, werden die in Zweifel gezogen. Da sehe ich eine gewisse Diskrepanz in der Stringenz der Argumentation, wenn ich das einmal so sagen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie waren auch ausdrücklich provoziert, Herr Griesinger. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Nein, ich habe dem nichts mehr hinzuzufügen. Ich wollte nur sagen, auf welche Daten wir an dieser Stelle referenziert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Gibt es weitere Fragen, Anregungen, Beschwerden? – Keine mehr? Dann wären Sie wieder an der Reihe, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Hecken. Die Diskussion hat gezeigt, es dreht sich um den PD-L1-Status, auch die Datenschnitte wurden intensiv diskutiert. PD-L1: Meine Ausführungen zu Beginn haben schon darauf hingedeutet, dass der jetzige Status der Wissenschaft darauf hindeutet, dass der PD-L1-Status in dieser therapeutischen Situation keine prädiktive Aussage macht, weder zum Gesamtüberleben noch zu den Ansprechraten. Deshalb ist für uns die Gesamtbetrachtung der Studie, wie wir sie eingereicht haben, die korrekte. Herr Schmidt hat darauf hingewiesen, wenn wir den PD-L1-Status aufteilen, werden die Gruppen so klein, da bleibt nichts mehr übrig. Das ohne medizinische Rationale zu tun, nur weil es in der Vergangenheit vielleicht noch nicht die Erkenntnisse von heute gab, macht für uns irgendwie gar keine Logik. Deshalb sehen wir den PD-L1-Status nicht nur medizinisch, sondern auch sinnhaft nicht als relevant an.

Der zweite Punkt, Datenschnitte: Das reichen wir Ihnen gerne nach. Das machen wir direkt im Anschluss an die Anhörung heute, die Kommunikation mit der FDA, die explizit schauen wollte, weil schon so viel Zeit vergangen ist, wie es mit dem OS steht. Die OS-Daten sind unreif, und deshalb kann man darüber im Augenblick nicht diskutieren. Die müssen wir abwarten, was passiert – in ungefähr sechs Jahren könnten wir uns dazu wiedersehen –, sodass wir, obwohl wir diese OS-Daten heute noch nicht haben, wir bereits aber Daten haben, die für den Patienten relevant sind, nämlich die Lebensqualitätsdaten, die Verträglichkeitsdaten und die im Vergleich zu der Vergleichstherapie neuen Verträglichkeitsdaten und auch die Hirnmetastasen, die von besonderer emotionaler Bedeutung für die Patienten sind.

Mit einer Hazard Ratio von 0,2 sprich: 80 Prozent geringeres Risiko, Hirnmetastasen zu entwickeln, sind das schon sehr bedeutsame Effekte, die wir hier sehen, die für den Patienten hochrelevant sind, denn nicht nur die Symptome, die entstehen können, sondern auch die Abhängigkeit von seinen Angehörigen und der Verlust der Selbstständigkeit sind extrem wichtig für die Patienten, diese zu erhalten. Mit diesem, wenn man es umrechnet, 15-fach verringerten Risiko für die Patienten für Hirnmetastasen ist für diese zielgerichtete Therapie bereits sehr viel gezeigt worden, und wir müssen ansonsten wahrscheinlich bis ins Jahr 2031/2032 warten, bis wir über OS reden können. Das sehen wir als deutliche Herausforderung bei den zielgerichteten Therapien, wenn bereits vorher schon so deutliche Daten vorliegen. Deshalb sehen wir den Zusatznutzen für Selpercatinib als absolut gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Griesinger und Herrn Professor Wörmann für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das diskutieren. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche Ihnen, sofern Sie nicht weiter hier dabei sind, einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Anhörung für exakt elf Minuten. Dann geht es weiter. Danke schön und bis dahin.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2025-B-149-z Selpercatinib

Stand: August 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Selpercatinib
[fortgeschrittenes RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“. Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF, EGFR-, Exon-20, HER2, KRAS G12C, METex14, NTRK oder ROS1-Mutationen. Arzneimittel zur Behandlung des NSCLCs mit ausschließlich plattenepithelialer Histologie wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	**Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:** – Tislelizumab (Beschluss vom 18.06.2025) – Atezolizumab (Beschluss vom 20.03.2025) – Cemiplimab (Beschlüsse vom 20.01.2022 und 19.10.2023) – Tremelimumab (Beschluss vom 05.10.2023 – Durvalumab (Beschluss vom 05.10.2023) – Selpercatinib (Beschluss vom 15.12.2022) – Pralsetinib (Beschluss vom 16.06.2022) – Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020 und 19.11.2021) – Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021) – Nivolumab (Beschluss vom 03.06.2021) – Pembrolizumab (Beschlüsse vom 19.09.2019 und 03.08.2017) **Richtlinien:**

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Selpercatinib
[fortgeschrittenes RET-Fusions-positiven NSCLC; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.
Zytostatika:	
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: – […] – fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	– […] Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Etoposid L01CB01 Riboposid	Kombinationstherapie folgender Malignome: – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), […]
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan	Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: […] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom […].
Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
Pemetrexed L01BA04 generisch	Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Vindesin L01CA03 Eldesine	Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Vinorelbin ist bei erwachsenen Patienten angezeigt zur Behandlung von: − fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom als Monotherapie oder in Kombination mit einer anderen Chemotherapie − […]
Antikörper:	
Atezolizumab L01FF05 Tecentriq	Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. […] Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben. Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. […]
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
Cemiplimab L01FF06 Libtayo	LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK-oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	[…] IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert.
Nivolumab L01FF01 Opdivo	OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. […]
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. […]
Selpercatinib L01EX22 Retsevmo	Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit: - fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die zuvor nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden - fortgeschrittenen RET-Fusions-positiven soliden Tumoren, wenn Behandlungsoptionen, die nicht auf RET abzielen, nur begrenzten klinischen Nutzen bieten oder ausgeschöpft sind

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: - ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder - ein metastasiertes NSCLC haben.
Tremelimumab L01FX20 Imjudo	Imjudo in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-149z (Beratung nach § 35a SGB V) Selpercatinib

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	4. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 5
2 Systematische Recherche 5
3 Ergebnisse 6
3.1 Cochrane Reviews 6
3.2 Systematische Reviews 6
3.3 Leitlinien 12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 36
Referenzen 39

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best Supportive Care
CIS	Cisplatin
CNS	Zentrales Nervensystem/Central Nervous System
CT	Chemotherapy
CTL-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CTX	Cytotoxic Chemotherapy
DAHTA	DAHTA Datenbank
DCR	Disease Control Rate
DICI	Double- Immune-Checkpoint Inhibitor
DOC	Docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPHPP	Effective Public Health Practice Project Tool
ERL	Erlotinib
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune-Checkpoint Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma (Oncogene Mutation)
LoE	Level of Evidence
mOS	Median Overall Survival

mPFS	Median Progression Free Survival
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
NSQ	Non-Squamous
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progression Free Survival
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RET	Rearranged-during-Transfection
RR	Relatives Risiko
SICI	Single- Immune-Checkpoint Inhibitor
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SQ	Squamous
TA	Targeted Agent
TMB	Tumor Mutational Burden
TPS	Tumor Proportion Score
TRAE	Treatment Related Adverse Event
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to Progression
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positiven nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.startpage.com*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 21.02.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2759 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Vor Fertigstellung der Synopse wurde am 28.05.2025 die Aktualität eingeschlossener Leitlinien geprüft, es wurde eine aktualisierte Leitlinie [4] identifiziert und ergänzt.

Basierend darauf, wurden insgesamt neun Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Ke JY et al., 2023 [3].

The efficacy and safety of selective RET inhibitors in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis.

Fragestellung

to provide objective evidence of the efficacy and safety of RET-TKIs in the treatment of RET fusion-positive NSCLC.

Methodik

Population:

- RET fusion-positive patients with non-small cell lung cancer

Intervention/Komparator:

- RET kinase inhibitors (Pralsetinib, Selpercatinib)

Endpunkte:

- mean progression-free survival (mPFS), ORR, disease control rate (DCR), Intracranial ORR, adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- from establishing the database to July 25, 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 Studien

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Basic characteristics of the included literature in the meta-analysis

Study	Interventions	Patients, n (treated/untreated)	Age, years (range)	Female, n (%)	RET-fusion gene, n(%) (RET-KIF5B fusion)	Primary endpoint	Quality assess-ment
Lu, 2022	Selpercatinib	47 (36/11)	26–72	26 (55.3)	-	ORR	7
Drilon, 2020	Selpercatinib	144 (105/39)	23–86	84 (58.3)	85 (59)	ORR	8
Gainor, 2021	Pralsetinib	121 (92/29)	53–69	61 (50.4)	89 (73.6)	ORR,Safety	8
Griesinger, 2022	Pralsetinib	233 (158/75)	26–87	122 (52.4)	164 (70.4)	ORR,Safety	8
Drilon, 2022	Selpercatinib	316 (247/69)	23–92	183 (57.9)	201 (63.6)	ORR	8
Illini, 2021	Selpercatinib	50 (13/37)	38–89	30 (60)	33 (66)	ORR	7
Meng, 2022	Selpercatinib, Pralsetinib	49 (37/12)	26–77	23 (46.9)	13 (26.5)	ORR	5
Zhou, 2023	Pralsetinib	68 (37/31)	26–79	40(58.8)	44(64.7)	ORR	8

Qualität der Studien:

- Studies with more than 4 stars were included in the meta-analysis → siehe Charakteristika der Population/Studien

Studienergebnisse:

- The combined results showed that the ORR of patients treated with selective RET inhibitors was 67% (95% confidence interval:0.64 to 0.70, P < 0.01), DCR was 92% (95%CI: 0.91–0.94, P < 0.01), the mPFS was 16.09 months (95%CI: 11.66–20.52, P < 0.01)
- *In treated patients with RET mutation, the intracranial ORR was 86% (95%CI:0.74 ~ 0.96, P < 0.01).*
- the probability of achieving ORR in the previously treated patients was only 0.44 compared to the untreated patients, indicating that untreated RET fusion gene-positive NSCLC patients treated with RET-TKIs had better tumor response, ORR was better in RET fusion gene-positive NSCLC patients who had been untreated before.

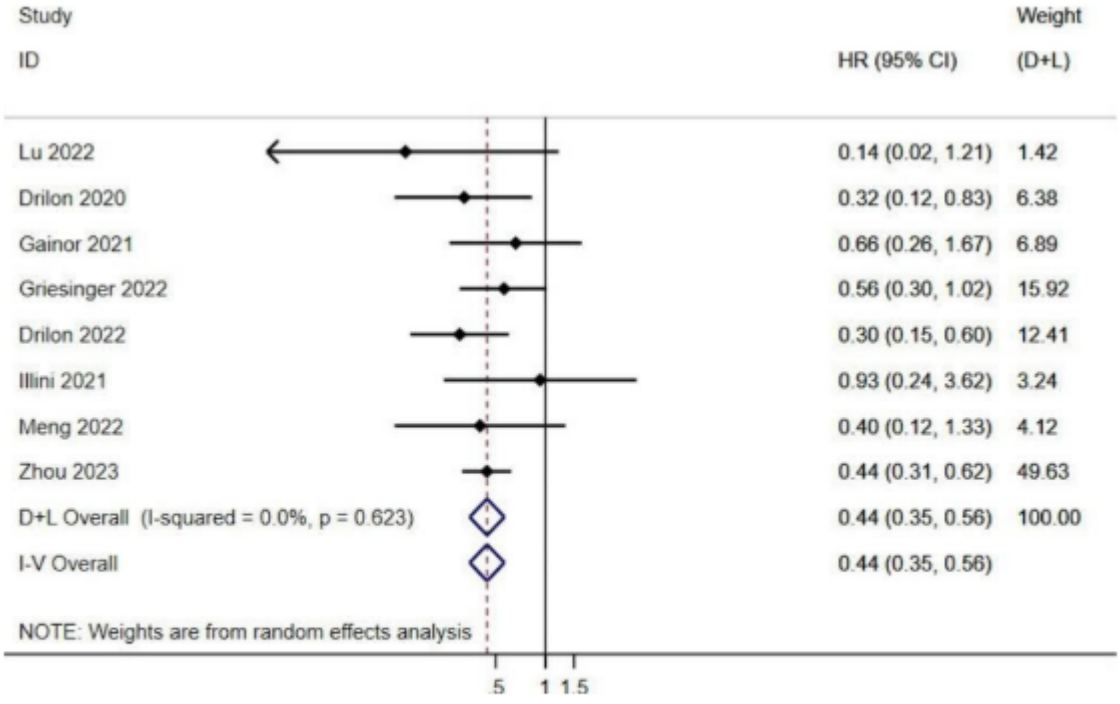


Fig. 2 A double-limb meta-analysis of ORR after treatment with RET-TKIs in RET fusion-positive NSCLC patients treated or untreated

- The major adverse events (grade 3–4) are neutropenia (13%) and anaemia (13%).

Fazit der Autoren

Our results indicate that RET-TKIs have good efficacy and safety for RET fusion-positive NSCLC and intracranial metastases, and previously untreated patients have better drug responses than those who have received treatment. Nevertheless, more research is needed to support our research.

Liu W et al., 2023 [7].

Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics

Fragestellung

to analyze the impact of different clinical and molecular characteristics on the clinical benefit of pembrolizumab first line treatment in individuals with NSCLC to determine the appropriate biomarkers and guide the choice of treatment

Methodik

Population:

- first line NSCLC individuals
- stage IIIB-IV

Intervention:

- Pembrolizumab monotherapy or combined with chemotherapy

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase Science Direct, Google Scholar, and the Cochrane library, as well as the minutes of main oncology meetings.
- The literature was published prior to August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ultimately, 2,877 patients from five RCTs were included

Charakteristika der Population/Studien:

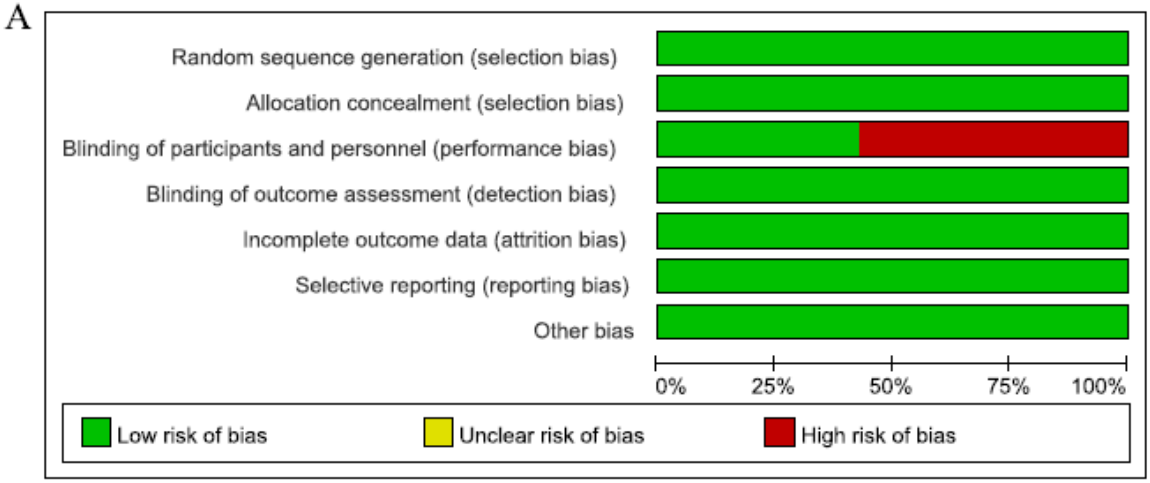
Table 1 Basic characteristics of included studies

Reference	Trial	Treatment line	Study phase	Stage	ICI used (n)	Control arm (n)	Median Age	Males (%)	Squamous (%)	Non-squamous (%)	Never smokers (%)	Tumor PD-L1 expression			ECOG		Primary endpoint
												< 1% (%)	≥ 1% (%)	Unknown (%)	0 (%)	1 (%)	
Awad et al. 2021 [25]	KEY-NOTE-021	1L	II	IIIB/IV	Pembrolizumab + pemetrexed + carboplatin (60)	Pemetrexed + carboplatin (63)	64.3 (37–80)	39	0	100	20	36	64	0	43	56	ORR
Gandhi et al. 2018 [19] Gadgeel et al. 2020 [23]	KEY-NOTE-189	1L	III	metastatic	Pembrolizumab + pemetrexed + platinum (410)	Placebo + pemetrexed + platinum (206)	64.5 (34–84)	58.9	0	100	11.9	30.8	63.0	6.2	43.2	56.0	OS and PFS
Mok et al. 2019 [21]	KEY-NOTE-042	1L	III	Advanced/metastatic	Pembrolizumab (637)	Platinum-based chemotherapy (637)	63 (57–69)	70.8	38.6	61.4	22.1	0	100	0	30.6	69.4	OS
Paz-Ares et al. 2018 [20]	KEY-NOTE-407	1L	III	IV	Pembrolizumab + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin (278)	Placebo + paclitaxel/nab-paclitaxel + carboplatin (281)	65 (29–88)	81.4	97.7	2.3	7.3	34.7	63.2	2.1	29.2	70.8	OS and PFS
Reck et al. 2016 [15] Reck et al. 2019 [22]	KEY-NOTE-024	1L	III	IV	Pembrolizumab (154)	Platinum-based chemotherapy (151)	65.2 (33–90)	61.3	18.4	81.6	7.9	0	100	0	35.1	64.6	PFS

- KEY-NOTE-021: ca. 15 % Hirnmetastasen
- KEY-NOTE-024: kaum (<10 %) Pat. mit Hirnmetastasen

Qualität der Studien:

- All RCTs had a low risk of bias, according to the risk of bias analysis



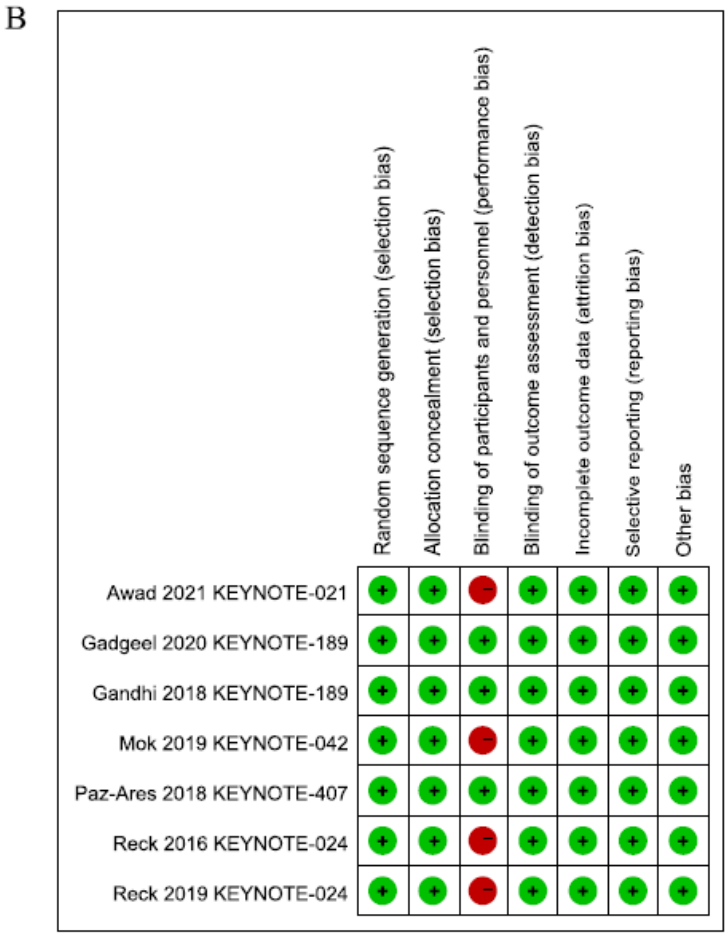


Fig. 2 Assessment of bias risk, **A** risk of bias graph, **B** risk of bias summary

<u>Studienergebnisse:</u>

Effects of pembrolizumab in NSCLC

- Our meta-analysis revealed that pembrolizumab-based first line therapy significantly improved patients' OS (HR 0.66; CI 95%, 0.55–0.79; p < 0.00001) (Fig. 3A) and PFS (HR 0.60; CI 95%, 0.40–0.91; p = 0.02) (Fig. 3B) compared with chemotherapy in five studies, respectively.

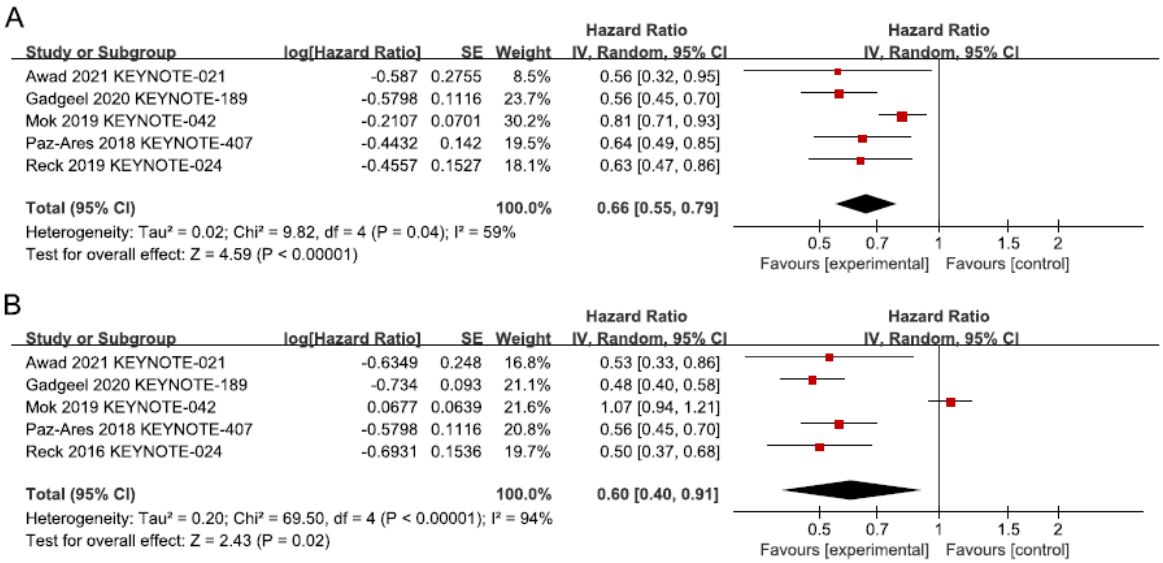


Fig. 3 Forest plots of HRs comparing **A** OS and **B** PFS between pembrolizumab-based therapy and chemotherapy

Subgroups:

Table 2 Analyses of OS in subgroups of patients with varying clinical characteristics

Population	Subgroup	No. of studies	Test of association			Test of heterogeneity	
			HR	CI 95%	*p* value	I^2	*p* value
Aged < 65 years	Total	4	0.59	0.42–0.82	0.002	74%	0.009
	monotherapy	2	0.78	0.65–0.93	0.005	24%	0.25
	combination therapy	2	0.47	0.36–0.61	< 0.00001	0%	0.51
Aged ≥ 65 years	Total	3	0.68	0.54–0.85	0.0008	0%	0.84
	monotherapy	1	0.64	0.42–0.98	0.04		
	combination therapy	2	0.69	0.53–0.91	0.007	0%	0.60
Aged ≥ 75 years	Total	2	0.82	0.56–1.21	0.32	10%	0.29
	monotherapy	2	0.82	0.56–1.21	0.32	10%	0.29
Male	Total	4	0.74	0.65–0.83	< 0.00001	21%	0.28
	monotherapy	2	0.68	0.46–1.00	0.05	71%	0.06
	combination therapy	2	0.70	0.56–0.88	0.002	0%	0.95
Female	Total	4	0.57	0.31–1.06	0.08	87%	< 0.0001
	monotherapy	2	0.90	0.71–1.15	0.41	0%	0.83
	combination therapy	2	0.32	0.23–0.46	< 0.00001	0%	0.34
Squamous	Total	3	0.71	0.60–0.83	< 0.0001	0%	0.71
	monotherapy	2	0.74	0.61–0.92	0.005	0%	0.94
	combination therapy	1	0.64	0.49–0.85	0.002		
Non-squamous	Total	4	0.68	0.52–0.87	0.002	70%	0.02
	monotherapy	2	0.73	0.50–1.07	0.10	73%	0.05
	combination therapy	2	0.59	0.48–0.72	< 0.00001	0%	0.36
PS 0	Total	4	0.67	0.54–0.83	0.0002	38%	0.18
	monotherapy	2	0.78	0.61–1.01	0.06	0%	0.97
	combination therapy	2	0.48	0.33–0.69	0.0001	0%	0.63
PS 1	Total	4	0.66	0.52–0.83	0.0005	66%	0.03
	monotherapy	2	0.71	0.48–1.04	0.08	73%	0.05
	combination therapy	2	0.59	0.47–0.74	< 0.00001	0%	0.36
Active or previous smoker	Total	3	0.65	0.52–0.82	0.0003	51%	0.13
	monotherapy	2	0.72	0.59–0.88	0.002	24%	0.25
	combination therapy	1	0.54	0.41–0.71	< 0.0001		
Never smoker	Total	3	0.57	0.18–1.80	0.34	80%	0.007
	monotherapy	2	1.00	0.73–1.36	0.99	0%	0.92
	combination therapy	1	0.23	0.10–0.54	0.0007		
With brain metastasis	Total	2	0.44	0.27–0.70	0.0006	0%	0.40
	monotherapy	1	0.73	0.20–2.62	0.63		
	combination therapy	1	0.41	0.24–0.67	0.0005		
Without brain metastasis	Total	2	0.60	0.50–0.73	< 0.00001	0%	0.70
	monotherapy	1	0.64	0.46–0.88	0.006		
	combination therapy	1	0.59	0.46–0.75	< 0.0001		
PD-L1 tumor proportion score < 1%	Total	2	0.55	0.41–0.73	< 0.0001	0%	0.58
	combination therapy	2	0.55	0.41–0.73	< 0.0001	0%	0.58
PD-L1 tumor proportion score ≥ 1%	Total	3	0.71	0.58–0.87	0.001	53%	0.12
	monotherapy	1	0.81	0.71–0.93	0.003		
	combination therapy	2	0.62	0.50–0.77	< 0.0001	0%	0.78
PD-L1 tumor proportion score 1–49%	Total	3	0.72	0.52–1.01	0.06	67%	0.05
	monotherapy	1	0.92	0.77–1.11	0.40		
	combination therapy	2	0.60	0.44–0.81	0.0007	0%	0.77
PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%	Total	4	0.66	0.56–0.76	< 0.00001	0%	0.90
	monotherapy	2	0.67	0.57–0.80	< 0.00001	0%	0.66
	combination therapy	2	0.60	0.44–0.84	0.002	0%	0.81

Fazit der Autoren

In summary, this meta-analysis revealed that pembrolizumab-based therapy is a valuable option for the treatment of advanced/metastatic NSCLC. Age, sex, smoking history and PD-L1 expression status can be used to predict the clinical benefit of pembrolizumab. Cautious use of pembrolizumab is needed in patients with NSCLC aged ≥ 75 years, females, never smokers, or in patients with TPS 1–49%. Furthermore, pembrolizumab combined with chemotherapy may be a more effective treatment option, regardless of the clinical and molecular characteristics of patients with NSCLC. The results of this analysis will contribute to the design of future clinical trials based on predefined subgroups.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2025 [5,6].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

- Unterstützung von Ärzten, betroffenen Patienten und Bürgern mit einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom bei medizinischen Entscheidungendurch evidenzbasierte und formal konsentierte Empfehlungen
- Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Lungenkarzinoms
- Optimierung der Diagnosekette und der stadiengerechten Therapie sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. bei einer Metastasierung

Durch die Umsetzung dieser Ziele soll mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Lungenkarzinomen gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update - Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom 2019-2022 dabei wurden mit Version 4.0 folgende therapeutische Kapitel aktualisiert:
Kapitel "NSCLC I und II" (Kapitel 8.3): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien
Kapitel „NSCLC Stadium III“ (Kapitel 8.5): Aktualisierung neoadjuvante und adjuvante Therapien
Kapitel „NSCLC Stadium IV mit Treibermutationen“ (Kapitel 8.6.4): Aktualisierung des therapeutischen Spektrums
Alle Statements und Empfehlungen der Leitlinie sowie sämtliche Hintergrundtexte wurden geprüft. Sie wurden entweder bestätigt oder modifiziert. Soweit erforderlich, wurden neue Statements und Empfehlungen hinzugenommen.

- Repräsentatives Gremium zutreffend;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz für die Originale Version 2 dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Jährliche Überprüfung der Aktualität. Gültig bis max. 2030 bzw. bis zur nächsten Aktualisierung

Recherche/Suchzeitraum:

- Für die in der Version 4 überarbeiten Themen wurden neben Hinweisen der Experten*innen auf neue Studienergebnisse neue oder geänderte Zulassungsverfahren bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (AMNOG) sowie die Ergebnisse einer internationalen“Living“-Leitlinie zum Lungenkarzinom (ASCO-Living-Guideline zum NSCLC Stadium IV) zur Themenpriorisierung berücksichtigt. Hieraus ergaben sich die kurzfristig zu bearbeitende Fragestellungen für das Update der Version 4
- Nutzung von Recherchen und Datenextraktionen, die im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG) erfolgt sind
- Es erfolgte eine Recherche nach Frühen Nutzenbewertungen auf den Webseiten des Gemein-samen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – zuletzt am 20.11.2024.
- Zu einigen Fragestellungen können vergleichende Studiendaten aus den AMNOG-Dokumenten als Grundlage einer Evidenzbewertung bzgl. Nutzen und Schaden gegenüber einer Vergleichsintervention verwendet werden. Zu anderen Fragestellungen sind die entsprechen-den AMNOG-Verfahren entweder noch nicht abgeschlossen, noch nicht gestartet oder er-lauben keine Wirksamkeitsaussagen aufgrund fehlender direkter Vergleiche.
- Dort wo keine vergleichenden Daten aus dem AMNOG-Verfahren vorliegen oder ein Abschluss des Verfahrens noch nicht erfolgt ist, erfolgte die Bearbeitung der Fragen zunächst im Expertenkonsens

LoE

- Bei den Aktualisierungen der Leitlinie (2013-2023) wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. In den folgenden Aktualisierungen wurde das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 sowie zu einzelnen Fragen das GRADE-Systems (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Kategorien der Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

- Es handelt sich um eine weitere Aktualisierung der S3-Leitlinie Lungenkarzinom, deren Version 1 aus dem Jahr 2018 ist. Für die Aktualisierung ausgewählter Fragestellungen in der Version 2 von 2022 sind systematische Recherchen sowie Evidenzberichte angegeben. Für die Version 3 wurden im Rahmen des Übergangs in eine „Living-Guideline“ mit jährlichen Updates Themen bzw. Schlüsselfragen formuliert für die systematische Recherchen durchgeführt werden sollten. Da die Bearbeitung des Kapitels im Rahmen der Version 3 nicht abgeschlossen werden konnte, sollten die Suchstrategien, Suchergebnisse sowie die Bewertung der eingeschlossenen Publikationen im Report zur Version 4 dokumentiert werden. Diese konnten dem nun vorliegenden Leitlinienreport zur Version 4 nicht entnommen werden.
- Der vorliegenden Version 4 ist kein Hinweis auf systematische Literaturrecherchen zu entnehmen. Für die in Version 4 überarbeiteten Themen wurden lediglich Recherchen auf den Webseiten des G-BA und IQWiG durchgeführt. Sofern keine vergleichenden Daten aus abgeschlossenen AMNOG Verfahren vorlagen, erfolgte die Bearbeitung im Expertenkonsens

Empfehlungen

Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.83	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden: • Carboplatin + Paclitaxel oder NabPaclitaxel + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pembrolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. • platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab • platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status ≥1%), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen	
Level of Evidence **1b**	[1030], [1031], [881], [1032], [1033], [1034], [1035], [1036], [1037]	
	Starker Konsens	

8.84	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Level of Evidence **1b**	[1030], [1032], [1034], [1033], [1035]	
	Starker Konsens	

8.88	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immuntherapie Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
	Starker Konsens	

8.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen aufweisen und für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind, sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Level of Evidence **1a**	[1044], [871], [1045], [1046], [1047], [1048], [1049], [1050], [1051], [1052]	
	Starker Konsens	

<u>Systemtherapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG 2 oder ältere Patienten</u>

8.96	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei NSCLC-Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.97	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.98	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder ältere Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

8.99	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden. • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab +Ipilimumab über 2 Jahre platinbasierte Chemotherapie + Durvalumab + Tremelimumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhatlungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen und einer 5. Dosis Tremelimumab; zusammen mit der 6. Dosis Durvalumab. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 4 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde.) platinbasierte Chemotherapie + Cemiplimab (bei PD-L1 Status ≥1%), alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von Cemiplimab alle 3 Wochen. (In der Zulassungsstudie konnte zudem Pemetrexed in der Erhaltung alle 3 Wochen fortgesetzt werden, wenn es als Kombinationspartner zu Platin in den ersten vier Zyklen eingesetzt wurde).	
Level of Evidence 1a	[728], [1030], [1040], [1090], [1041], [1091], [1043], [1038], [882], [1035], [1034], [1039], [1033], [1036], [1037]	
	Starker Konsens	

8.100	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.	
Level of Evidence **1**	[1033], [1030], [1032]	
	Konsens	

8.104	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patienten mit NSCLC Stadium IV mit besonderen Risikofaktoren für eine Immun-Therapie Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig. Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine Immun- (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.	
	Konsens	

8.105	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad **A**	Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplattenepithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie angeboten werden. Folgende Schemata werden empfohlen: • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin.	
Level of Evidence **1b**	[750], [751], [752], [753], [754], [1092], [664], [1093], [1094], [1095], [1096], [759], [762], [764], [1097], [1098], [1028], [1062], [1063], [1064], [1065], [1099], [1066], [1067], [1100], [1101], [1102], [1103]	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen und ECOG2 oder ältere Patienten

8.109	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von ≥ 50 % der Tumorzellen oder >10% auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit • Atezolizumab (≥ 50% der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten) oder • Cemiplimab (≥ 50% der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab (≥ 50% der Tumorzellen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.110	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV sowie ECOG 2 mit Komorbiditäten, welche eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Mono-Chemotherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.111	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	NSCLC-Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom im Stadium IV und ECOG 2-3 oder älteren Patienten ≥ 70 Jahre kann in der palliativen Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1 Status eine Monotherapie mit Atezolizumab angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Systemtherapie bei Patienten mit RET-Fusion

8.147	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Patienten mit NSCLC Stadium IV und nachgewiesener RET-Fusion sollte eine Erstlinientherapie mit einem spezifischen RET-Inhibitor (Selpercatinib) angeboten werden.	
	Starker Konsens	

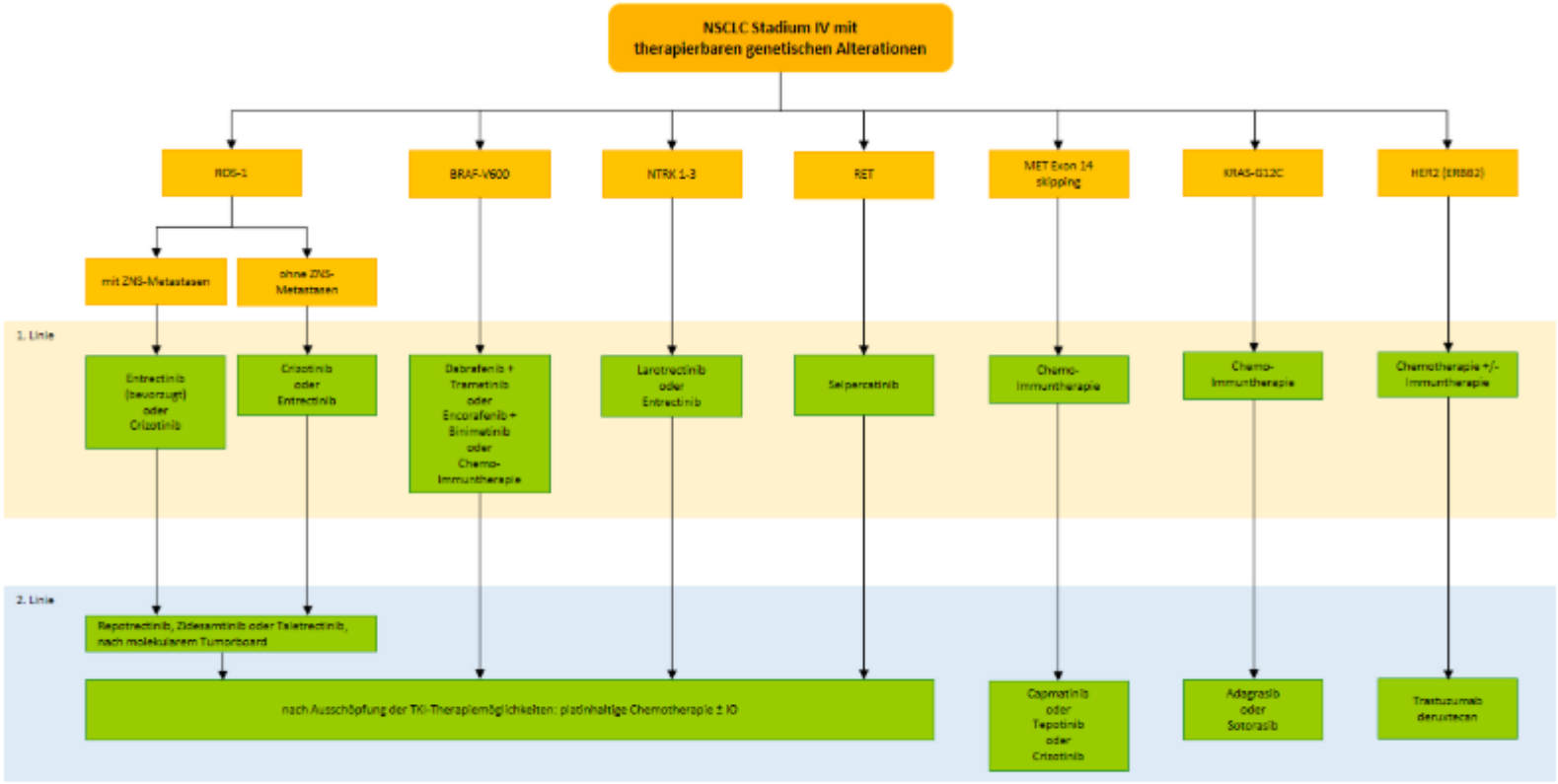


Abbildung 19: Flowchart NSCLC IV mit therapierbaren Treibermutationen - ROS, BRAF, NTRK, RET, MET, KRAS, HER2

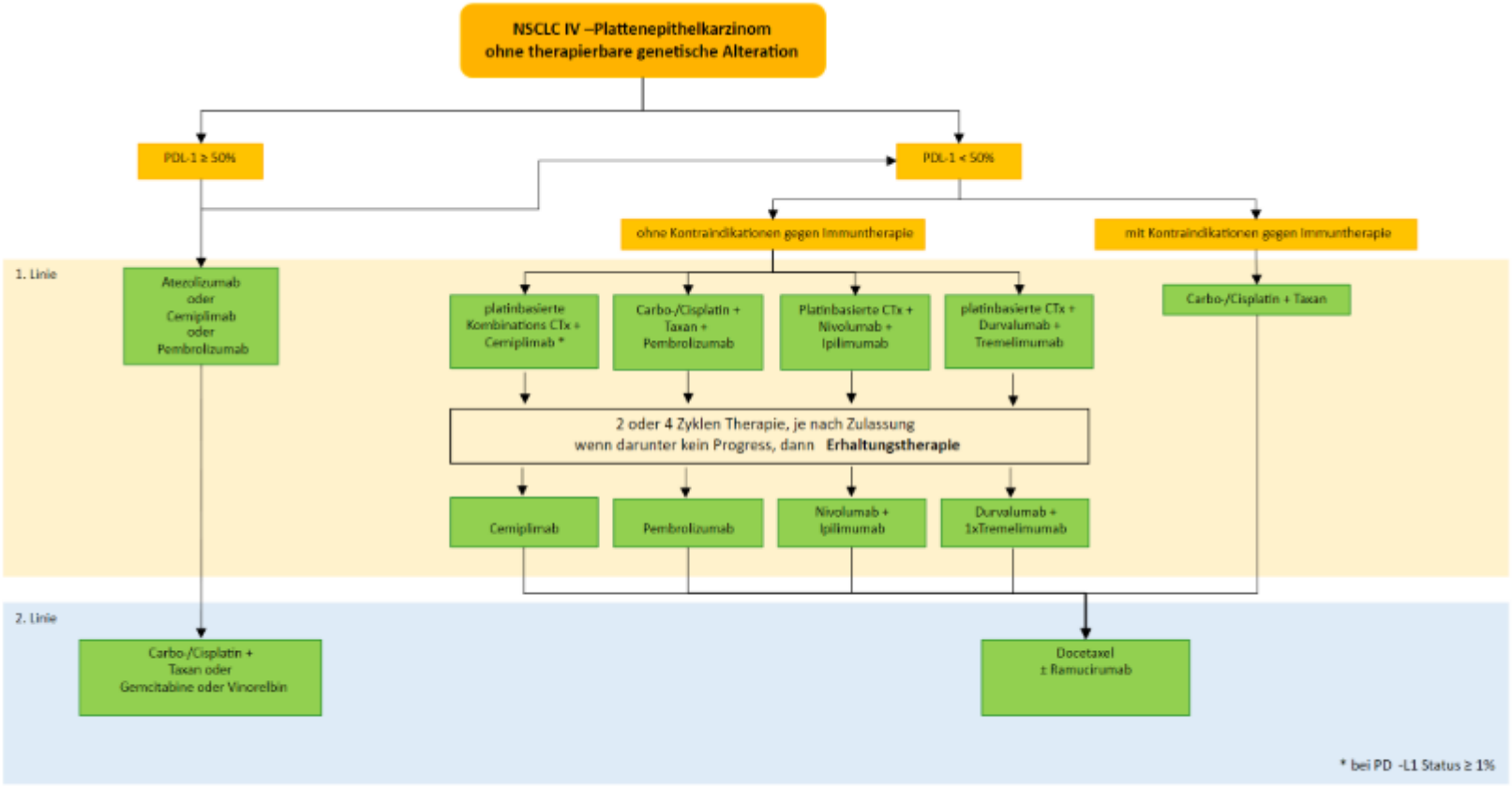


Abbildung 20: Flowchart NSCLC IV Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare Treibermutationen

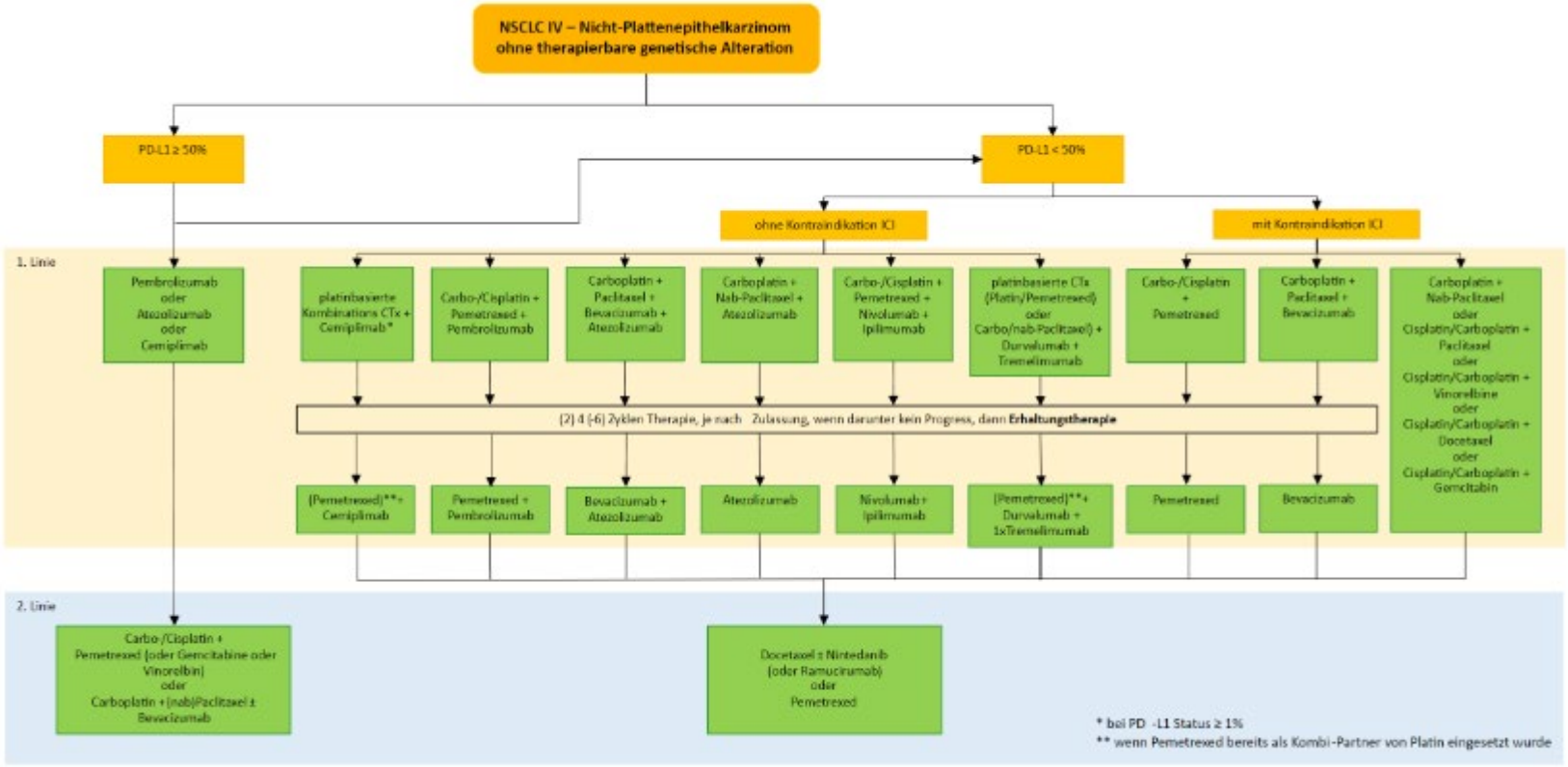


Abbildung 21: Flowchart NSCLC IV Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alteration (modifiziert 2024)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [8].

Lung cancer: diagnosis and management.

Zielsetzung/Fragestellung

his guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
  - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
  - Health Technology Assessment Database – HTA
  - EMBASE (Ovid)
  - MEDLINE (Ovid)
  - MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2024: withdrawal of the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib
- July 2023: added the NICE technology appraisal guidance on dabrafenib and trametinib, mobocertinib, selpercatinib. updated the treatment options in the pathways for EGFR-TK positive, KRAS G12C positive and METex14 skipping alteration non-small-cell lung cancer.

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.

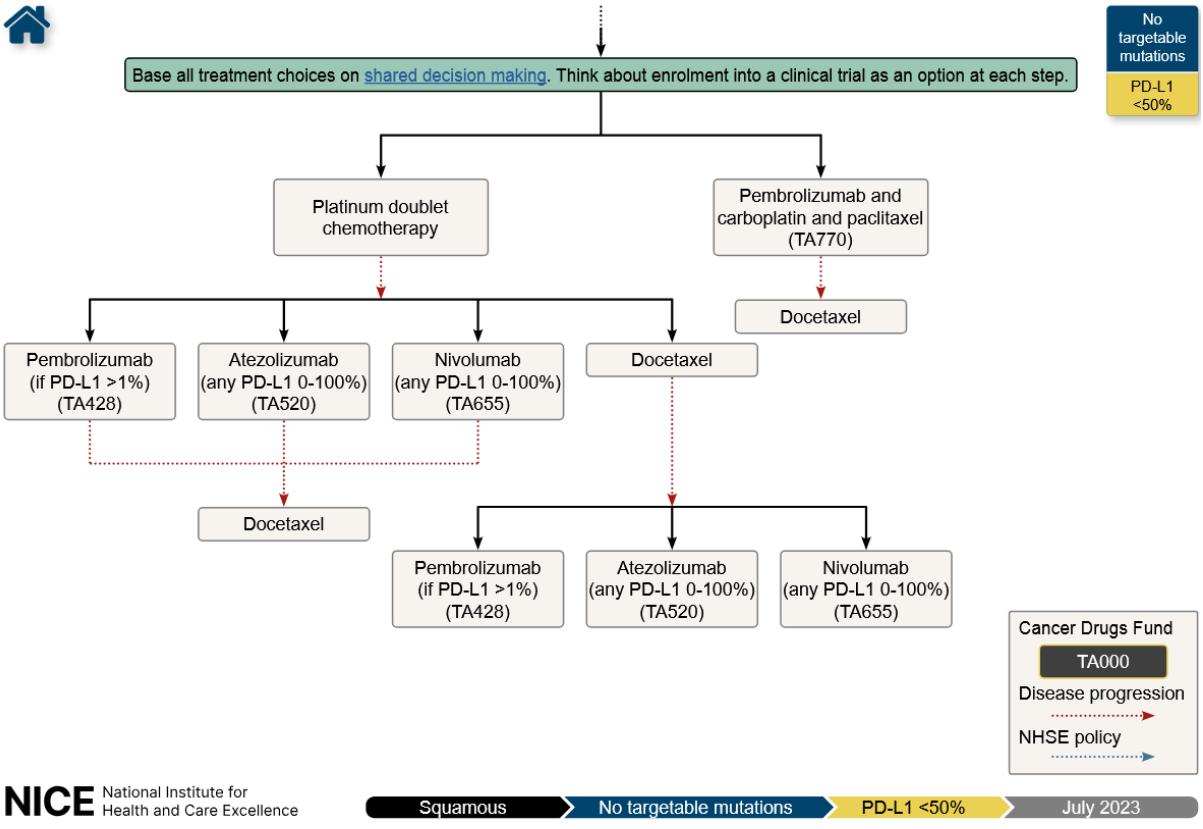
Recommendations

Squamous non-small-cell lung cancer

No targetable mutations, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

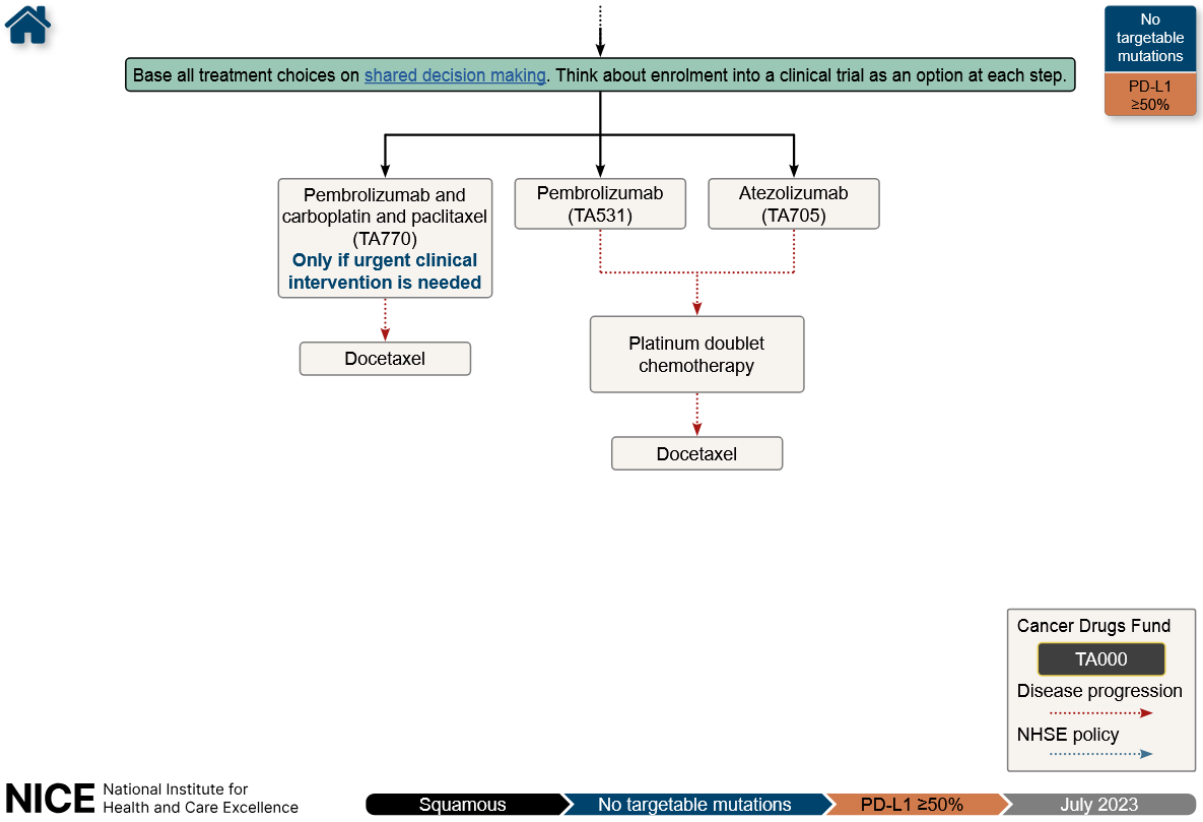
- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel.



No targetable mutations, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

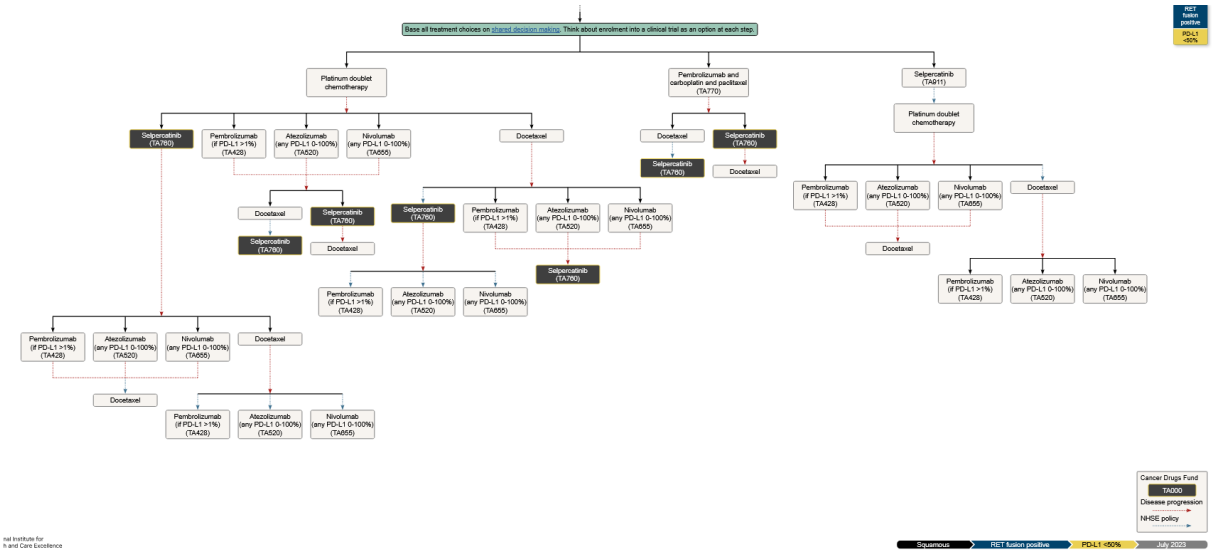
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel (only if urgent clinical intervention is needed) or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab.



RET fusion positive, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

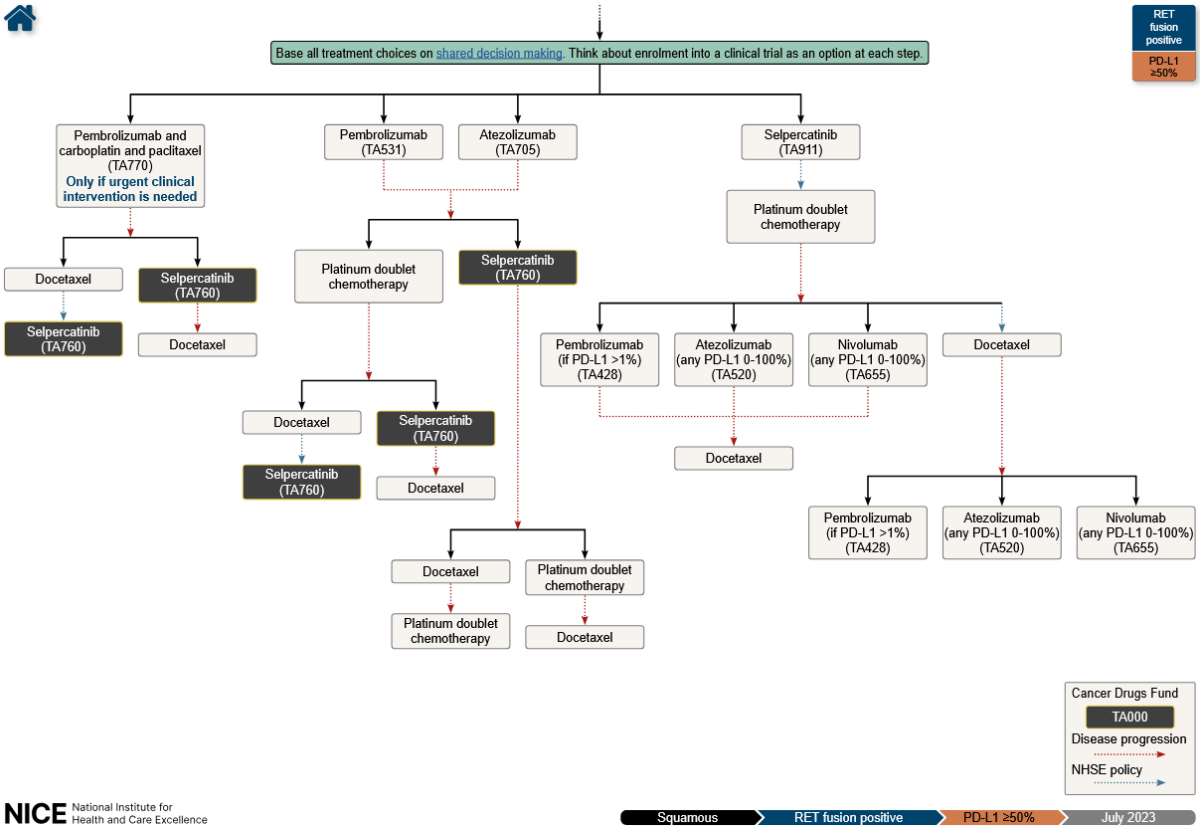
- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib.



RET fusion positive, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel (only if urgent clinical intervention is needed) or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib.

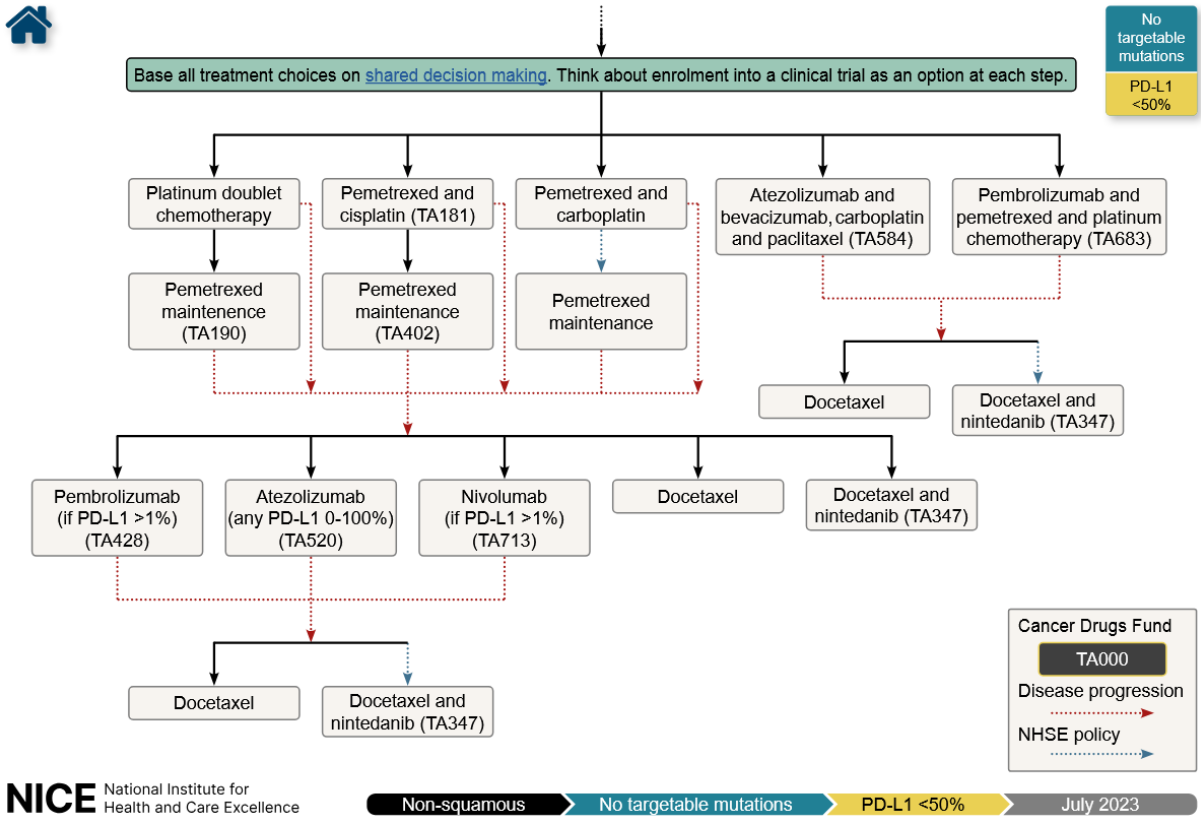


Non-squamous non-small-cell lung cancer

No targetable mutations, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

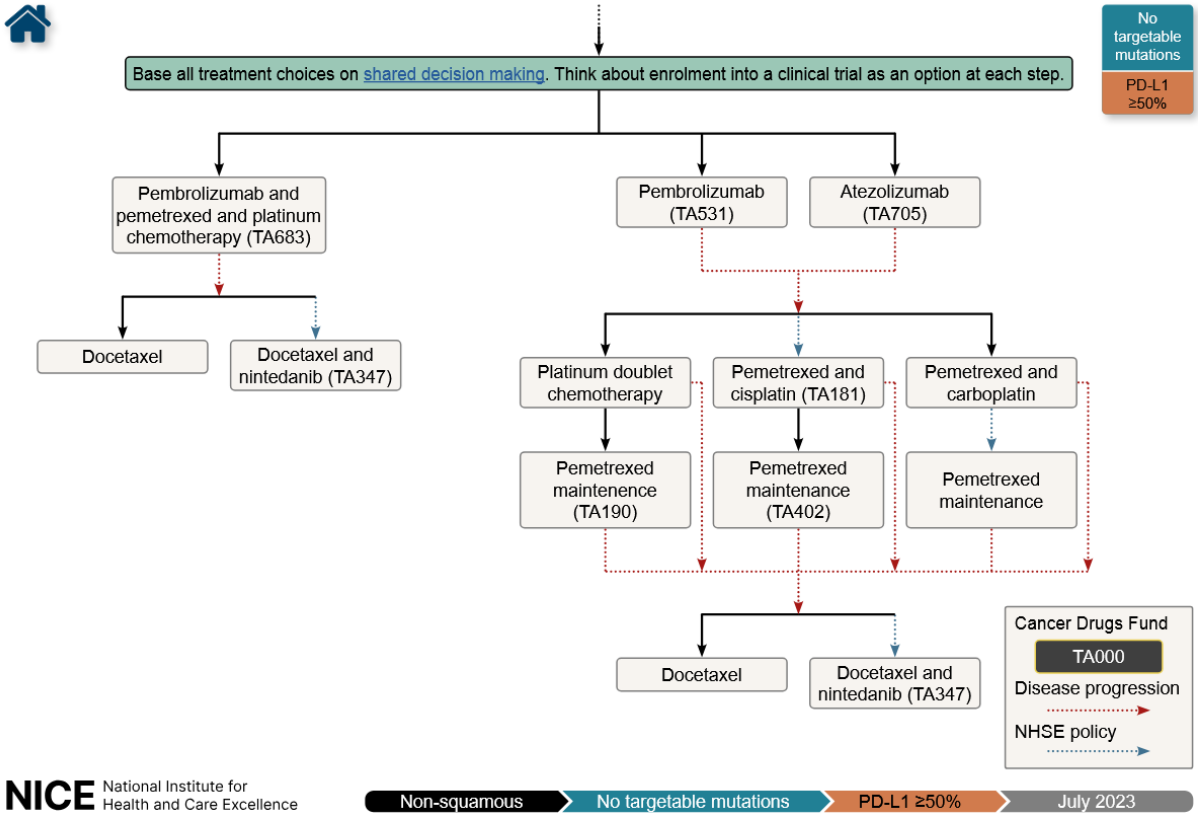
- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin or
- pemetrexed and carboplatin or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy.



No targetable mutations, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

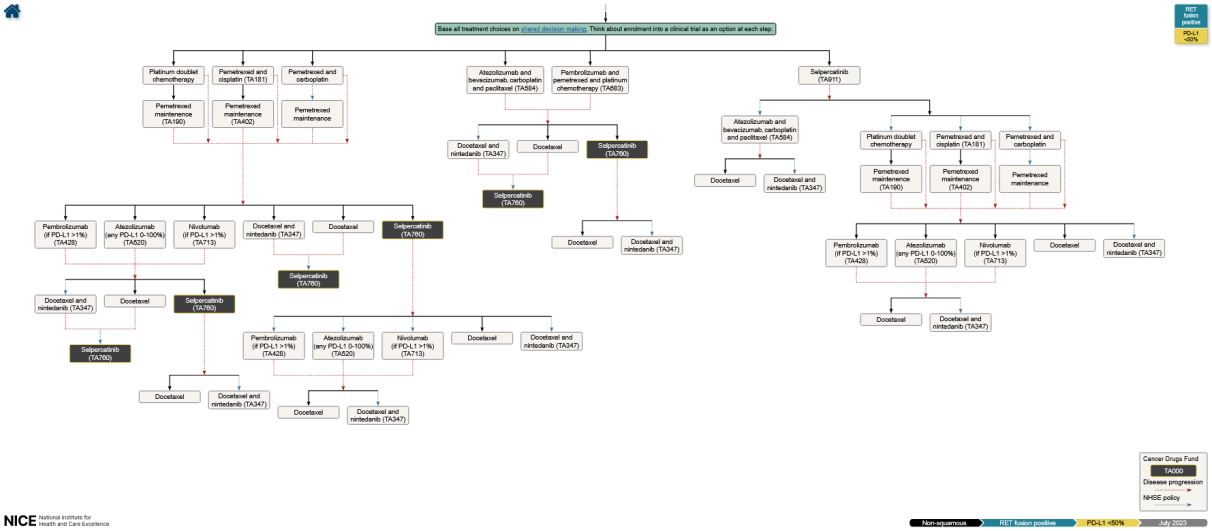
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab.



RET fusion positive, PD-L1 less than 50%

Initial recommended treatment options are:

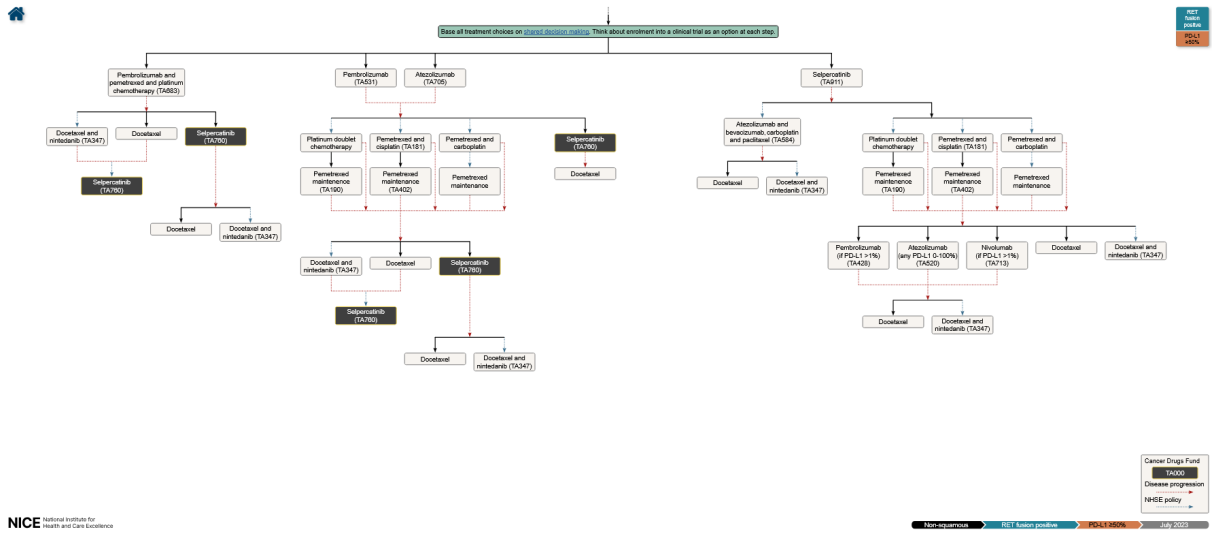
- platinum doublet chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pemetrexed and cisplatin or
- pemetrexed and carboplatin or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab and bevacizumab, carboplatin and paclitaxel or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib.



RET fusion positive, PD-L1 50% or higher

Initial recommended treatment options are:

- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab and pemetrexed and platinum chemotherapy or
- the NICE technology appraisal guidance on pembrolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on atezolizumab or
- the NICE technology appraisal guidance on selpercatinib.



Alberta Health Service (AHS), 2024 [1,2].

Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation negative /positive

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- The PubMed database was searched for relevant studies, guidelines and consensus documents published up to December 2023.
- Online resources from oncology-based health organizations and guideline developers were also systematically searched, and relevant guidelines from the following organizations were considered in the development of our recommendations: American Society of Clinical Oncology (ASTRO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

Hinweis: Verweis in der AHS LL zum NSCLC mit Treibermutationen auf LL ohne Treibermutationen. Daher werden die Empfehlungen aus beiden Leitlinien dargestellt

RET Fusions:

RET rearrangement occurs in 1-3% of patients with NSCLC. The LIBRETTO-001[18] and ARROW[19] clinical trials showed the clinical benefit of using selpercatinib (LOXO-292) and pralsetinib (BLU-667) as potent and selective inhibitors for the RET fusion positive NSCLC.

33. Treatment with selpercatinib is recommended as first-line therapy for patients with RET fusion-positive NSCLC. Pralsetinib is not funded in Alberta and can be difficult to access.

34. When targeted therapy is no longer available, subsequent treatment options include platinum doublet chemotherapy or clinical trial. See Advanced NSCLC: Driver Mutation Negative guidelines.

First Line Management (PD-L1 ≥ 50%)

7. First-line treatment with pembrolizumab monotherapy is recommended as the standard therapy for patients with PD-L1 ≥ 50% and no contraindications to immunotherapy, regardless of squamous or non-squamous histology (KEYNOTE 024). [12]

8. Consider chemo-immunotherapy treatment in NSCLC patients who are never-smokers with PD-L1 ≥ 50%.[15]

9. Dual immunotherapy (nivolumab and ipilimumab) combined with platinum-doublet chemotherapy can also be considered for select patients (CHECKMATE 9LA).[16]

10. Pemetrexed is preferred for non-squamous histology only.

First Line Management (PD-L1 1-49%, PD-L1<1%)

12. First-line treatment with combination chemo-immunotherapy with platinum-doublet chemotherapy and pembrolizumab is recommended as the standard therapy for patients with PD-L1<50% and no contraindications to immunotherapy, as per KEYNOTE 189[13] (non-squamous) and KEYNOTE 407[14] (squamous) clinical trials.

13. Dual immunotherapy (nivolumab and ipilimumab) combined with platinum-doublet chemotherapy for the first two cycles can also be considered for select patients (CHECKMATE 9LA) [16].

14. Pemetrexed should be used for non-squamous histology only.

Owen DH et al, 2025 [9].

Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2024.3.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Based on routine literature searches (up to September 16, 2024), this version of the stage IV NSCLC with driver alterations living guideline reviews new evidence to assess if recommendations are up to date.
- The literature on a specific topic (e.g., stage IV NSCLC) is searched on an ongoing basis, at a rate of every six weeks or earlier, by an ASCO staff member searching for evidence that meets the guideline systematic review inclusion criteria.
- The guideline Expert Panel (Appendix Table A2) reviewed new evidence from three studies13-15 that met the systematic review inclusion criteria.

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades[10]

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Strength of Recommendations

Guideline recommendations fall along a continuum depicted below; the strength of recommendations fall into two categories: strong and conditional.[14]

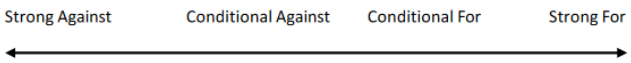


Table 2. Definitions for Strength of Recommendation

Strength of Recommendation	Definition
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.
Conditional/Weak[a]	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.

[a] The label 'Weak' was previously used to label these recommendations. This term has now been replaced by 'Conditional.' Both labels have the same definition in the context of ASCO strength of the recommendation.

Empfehlungen

Driver Alteration	Recommendation	Evidence Quality	Strength of Recommendation
RET rearrangement	1.14. Clinicians should offer selpercatinib	High	Strong
	1.15. If selpercatinib is not available, clinicians may offer pralsetinib	Moderate	Strong
	1.16. If selpercatinib or pralsetinib are not available, clinicians may offer standard therapy following the non-driver alteration guideline	Low	Weak

Leighl NB et al., 2025 [4].

Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, Version 2024.3.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature on a specific topic (e.g., stage IV NSCLC) is searched on an ongoing basis, at a rate of every six weeks or earlier, by an ASCO staff member searching for evidence that meets the guideline systematic review inclusion criteria.
- The guideline Expert Panel (Appendix Table A2) reviewed new evidence from three studies13-15 that met the systematic review inclusion criteria (Appendix Tables A3-A6) and reviewed and approved the updated recommendations. Evidence supporting unchanged recommendations is reviewed in previous publications of this guideline.7-9,11

LoE/GoR

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades[10]

Grade	Definition
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very Low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Strength of Recommendations

Guideline recommendations fall along a continuum depicted below; the strength of recommendations fall into two categories: strong and conditional.[14]

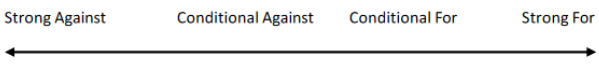


Table 2. Definitions for Strength of Recommendation

Strength of Recommendation	Definition
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects. In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects. All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention.
Conditional/Weak[a]	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists. In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not.

[a] The label 'Weak' was previously used to label these recommendations. This term has now been replaced by 'Conditional.' Both labels have the same definition in the context of ASCO strength of the recommendation.

Recommendations

Clinical question 1: What are the most effective first-line treatment options for patients with good performance status and the following biomarkers?

Nonsquamous cell carcinoma			
PD-L1 expression TPS ≥50%	1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab	High	Strong
	1.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Weak
	1.3. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel with or without bevacizumab (in the absence of contraindications to bevacizumab)	Moderate	Weak
	1.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	1.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	1.6. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
PD-L1 expression, TPS 1%-49%	1.7. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Strong
	1.8. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel ± bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Moderate	Weak
	1.9. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	2.0. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.1. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.2. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum ± anti–PD-(L)1, clinicians may offer monotherapy with anti-PD-1	Moderate	Weak
Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%	2.3. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed or cemiplimab + carboplatin + pemetrexed	Moderate	Weak
	2.4. Clinicians may offer atezolizumab + carboplatin + (nab)-paclitaxel ± bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab	Moderate	Weak
	2.5. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	2.6. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	2.7. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
Squamous cell carcinoma			
PD-L1 expression, TPS ≥50%	3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab or cemiplimab or atezolizumab	High	Strong
	3.2. Clinicians may offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Weak
	3.3. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	3.4. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	3.5. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak

PD-L1 expression, TPS 1%-49%	3.6. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Strong
	3.7. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	3.8. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	3.9. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	4.0. For patients who are ineligible for or decline the combination of doublet platinum ± anti–PD-(L)1, clinicians may offer single-agent anti–PD-1	Moderate	Weak
Unknown or negative PD-L1 expression, TPS <1%	4.1. Clinicians should offer pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel (or nab-paclitaxel) or cemiplimab + carboplatin + paclitaxel	Moderate	Weak
	4.2. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab	Moderate	Weak
	4.3. Clinicians may offer nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
	4.4. Clinicians may offer durvalumab and tremelimumab plus platinum-based chemotherapy	Moderate	Weak
Patients with unspecified histology			
	4.5. Patients with advanced lung cancer should be referred to interdisciplinary palliative care teams (consultation) that provide inpatient and outpatient care early in the course of disease, alongside active treatment of their cancer	High	Strong
	4.6. For patients who are not candidates for immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should offer platinum doublet combination therapy for patients with preserved PS.	High	Strong
	4.7. Clinicians may offer nonplatinum therapy combinations for patients who have contraindications to platinum therapy	Moderate	Weak
Patients with contraindications to bevacizumab	4.8. Bevacizumab should be avoided for patients with squamous cell carcinoma histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG PS >1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension	High	Strong
	4.9. Maintenance bevacizumab given with pemetrexed has no survival advantage and significant increased toxicity compared to maintenance pemetrexed or bevacizumab alone	Moderate	Weak

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2025) am 20.02.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] OR [mh ^"Lung Neoplasms"]
2	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	nsclc*:ti,ab,kw
5	#1 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2020 to present
7	#5 with Cochrane Library publication date from Feb 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 20.02.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] OR Lung Neoplasms**[mh:noexp]**
2	nsclc*[tiab]
3	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0] OR Lung[ti]
4	(#3) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
5	#1 OR #2 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
9	#8 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
10	#9 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

#	Suchschritt
	systematische Reviews
11	"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[majr]
12	"nonsmall cell lung"[tiab:~0] OR "non small cell lung"[tiab:~0]
13	(#12) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
14	#2 OR #11 OR #13
15	(#14) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
16	(#15) AND ("2020/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	(#16) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
18	(#17) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
19	(#18) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#18) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.02.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Service (AHS).** Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation negative, vers. 1 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 28.05.2025]. (Clinical practice guideline; Band LU-012). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu012-nsclc-mutation-negative.pdf.

2. **Alberta Health Service (AHS).** Advanced non-small cell lung cancer: driver mutation positive, vers. V1 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2024. [Zugriff: 28.05.2025]. (Clinical practice guideline; Band LU-011). URL: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu011-advanced-nsclc-driver-mutation-positive.pdf.

3. **Ke JY, Huang S, Jing ZT, Duan MC.** The efficacy and safety of selective RET inhibitors in RET fusion-positive non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Invest New Drugs 2023;41(5):768-776.

4. **Leighl NB, Ismaila N, Durm G, Florez N, Freeman-Daily J, Pellini B, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2024.3. J Clin Oncol 2025;43(10):e17-e30.

5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Leitlinienreport, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.

6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie; Langvers. 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_4/LL_Lungenkarzinom_Langversion_4.0.pdf.

7. **Liu W, Huo G, Chen P.** Clinical benefit of pembrolizumab in treatment of first line non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics. BMC Cancer 2023;23(1):458.

8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. NG122. Last updated 08.03.2024. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 28.05.2025]. (NICE guideline). URL:

https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573.

9. **Owen DH, Ismaila N, Ahluwalia A, Feldman J, Gadgeel S, Mullane M, et al.** Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, vers. 2024.3. J Clin Oncol 2025;43(10):e2-e16.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Gemeinsamer Bundesausschuss

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO