

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

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 C

*Fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom mit RET-
Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	21
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	34
4.2.1 Fragestellung.....	34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	36
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	75
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	75
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	79
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	81

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	81
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	81
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	82
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	82
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	82
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	83
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	85
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	85
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	85
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	85
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	86
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	87
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	87
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	88
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	88
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	88
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	88
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	89
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	90
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	91
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	92
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	94
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	94
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	113
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	114
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	117
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	121
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	128
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	132
4.3.2.3.3.6	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	135
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	144
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	144
4.3.2.4	Weitere Untersuchungen (Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	145

4.3.2.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	145
4.3.2.4.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	145
4.3.2.4.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	146
4.3.2.4.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	147
4.3.2.4.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	148
4.3.2.4.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen (nicht- adjustierte indirekte Vergleiche)	149
4.3.2.4.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	150
4.3.2.4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	150
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	150
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	150
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	152
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	160
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	160
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	160
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	161
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	161
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	161
4.6	Referenzliste.....	162
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		166
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		172
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		176
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		181
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		204
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		216
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zur Symptomatik		233
Anhang 4-H : Zusatzauswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....		315
Anhang 4-I : Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn, zu jeder Visite und zum Ende der Behandlung.....		377
Anhang 4-J : Zusatzauswertungen zur Sicherheit		391
Anhang 4-K : Zusatzauswertungen zur Dosierung.....		395
Anhang 4-L : LIBRETTO-001 - Auswertungen zum Datenschnitt vom 30. März 2020		396

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	23
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	24
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit der jeweiligen ZVT für einen indirekten Vergleich.....	24
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation C aus der Studie LIBRETTO-001	26
Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	35
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation C	36
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	39
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich.....	40
Tabelle 4-9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001	51
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	78

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	80
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	81
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	82
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	83
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	84
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	84
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	86
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	87
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	87
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	87
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	104

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	107
Tabelle 4-43: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	111
Tabelle 4-44: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	111
Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	113
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	114
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	114
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	115
Tabelle 4-50: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	117
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	118
Tabelle 4-52: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	118
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	121
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	122
Tabelle 4-55: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	123
Tabelle 4-56: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	124
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	124
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	127

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	128
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	129
Tabelle 4-61: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	130
Tabelle 4-62: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik	131
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	132
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	133
Tabelle 4-65: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores	134
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	135
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	135
Tabelle 4-68: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	136
Tabelle 4-69: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit.....	137
Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 20\%$ PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	138
Tabelle 4-71: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 10\%$ nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	140
Tabelle 4-72: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 10\%$ nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	141
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	142
Tabelle 4-74: Ergebnisse für AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	142

Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	144
Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	145
Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	146
Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	148
Tabelle 4-79: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	148
Tabelle 4-80: Studienpool – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	149
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation C aus der Studie LIBRETTO-001.....	153
Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	160
Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001 (nach TREND Statement)	205
Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001	217
Tabelle 4-85 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	233
Tabelle 4-86 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	239
Tabelle 4-87 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	245
Tabelle 4-88 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	251
Tabelle 4-89 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	257

Tabelle 4-90 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	263
Tabelle 4-91 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	269
Tabelle 4-92 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	275
Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*.....	281
Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set*	284
Tabelle 4-95 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	315
Tabelle 4-96 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	321
Tabelle 4-97 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	327
Tabelle 4-98 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	333
Tabelle 4-99 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	339
Tabelle 4-100 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	345
Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	351

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	353
Tabelle 4-103 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	377
Tabelle 4-104 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	378
Tabelle 4-105 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	379
Tabelle 4-106 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	380
Tabelle 4-107 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	381
Tabelle 4-108 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	382
Tabelle 4-109 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	383
Tabelle 4-110 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	384
Tabelle 4-111 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	385
Tabelle 4-112 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	386

Tabelle 4-113 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	387
Tabelle 4-114 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	388
Tabelle 4-115 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	389
Tabelle 4-116 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	390
Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz \geq 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	391
Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad \geq 3) mit einer Inzidenz \geq 5% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	393
Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz \geq 5% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	394
Tabelle 4-120 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation C, Safety Analysis Set.....	395
Tabelle 4-121 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation C, Efficacy Analysis Set.....	395

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	116
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	120
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	126
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	147
Abbildung 4-7 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 17. Juni 2019).....	214
Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)	215
Abbildung 4-9 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	287
Abbildung 4-10 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	287
Abbildung 4-11 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	288
Abbildung 4-12 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	288
Abbildung 4-13 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	289

Abbildung 4-14 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	289
Abbildung 4-15 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	290
Abbildung 4-16 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	290
Abbildung 4-17 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	291
Abbildung 4-18 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	292
Abbildung 4-19 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	293
Abbildung 4-20 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	294
Abbildung 4-21 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	295
Abbildung 4-22 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	296
Abbildung 4-23 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	297
Abbildung 4-24 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhoe gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	298
Abbildung 4-25 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	299
Abbildung 4-26 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	300
Abbildung 4-27 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	301
Abbildung 4-28 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	302
Abbildung 4-29 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	303
Abbildung 4-30 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	304
Abbildung 4-31 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	305
Abbildung 4-32 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	306
Abbildung 4-33 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	307
Abbildung 4-34 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	308
Abbildung 4-35 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	309

Abbildung 4-36 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	310
Abbildung 4-37 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	311
Abbildung 4-38 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	312
Abbildung 4-39 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	313
Abbildung 4-40 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	314
Abbildung 4-41 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	355
Abbildung 4-42 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	356
Abbildung 4-43 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	356
Abbildung 4-44 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	357
Abbildung 4-45 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	357

Abbildung 4-46 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	358
Abbildung 4-47 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	359
Abbildung 4-48 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	360
Abbildung 4-49 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	361
Abbildung 4-50 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	362
Abbildung 4-51 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	363
Abbildung 4-52 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	364
Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	365
Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der physischen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	366
Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der emotionalen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	367
Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	368
Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	369

Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	370
Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	371
Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der physischen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	372
Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der emotionalen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	373
Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	374
Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	375
Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	376

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BID	Zweimal täglich
BOR	Best Overall Response
BSC	Best Supportive Care
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dose Limiting Toxicity
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Database)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
LS	Least Squares
max	Maximum

Abkürzung	Bedeutung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 21.0)
MID	Minimally Important Difference
min	Minimum
MKI	Multikinase-Inhibitor
MMRM	Mixed Model of Repeated Measurement
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
NCI	National Cancer Institute
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NE	Nicht schätzbar
NGS	Next-Generation-Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objektive Response Rate)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD	Krankheitsprogress (Progressive Disease)
PD-1/PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Receptor/Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Terms (nach MedDRA)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyse Plan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD*	SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklassen (System Organ Class [nach MedDRA])
SRC	Safety Review Committee
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TC	Schilddrüsenkarzinom
TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTDI	Time-to-Definite Improvement
TTDW	Time-to-Definite Worsening
TTFI	Time-to-First Improvement
TTFW	Time-to-First Worsening
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber Best Supportive Care (BSC) in dem Anwendungsgebiet Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET (RET – REarranged during Transfection)-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom (TC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (Subpopulation C)

Die Bewertung erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library.

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register, das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie das Arzneimittel-Informationssystem. Die Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt.

Weder für die bibliografische Literaturrecherche noch für die Suche in Studienregistern wurden sprachliche oder zeitliche Einschränkungen vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von Randomized Controlled Trials (RCT) mit Selpercatinib wurden die in Tabelle 4-1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (Subpopulation C)	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Selpercatinib gemäß Zulassung	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Best-Supportive-Care	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind
6	Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
RET: Rearranged During Transfection			

Im betrachteten Anwendungsgebiet liegt keine RCT zu Selpercatinib vor.

Für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib wurden die in Tabelle 4-2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (Subpopulation C)	Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	Selpercatinib gemäß Zulassung	Abweichende Behandlung
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	Studiendesign	Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen	Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten
6	Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit)
RET: Rearranged During Transfection			

Um die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zu eruieren, wurde eine Suche nach Studien mit der ZVT (BSC) durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-3 aufgeführt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit der jeweiligen ZVT für einen indirekten Vergleich

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer	Abweichende Patientenpopulation

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	
2	Behandlung	Best Supportive Care	Abweichende Behandlung
3	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte
4	Studiendesign	Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen	Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten
5	Studiendauer	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend
6	Publikationstyp	Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag mit Ergebnissen	Review-Artikel, Conference Abstracts oder Poster
RET: Rearranged During Transfection			

Es konnten keine für einen (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert werden.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung und unter Anwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Studie LIBRETTO-001 als relevant für die Nutzenbewertung von Selpercatinib identifiziert.

Die in diesem Dossier dargestellte Evidenz zu Selpercatinib für das betrachtete Anwendungsgebiet basiert damit auf der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 (LOXO-RET-17001: Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer; J2G-OX-JZJA; NCT03157128; EudraCT 2017-000800-59). LIBRETTO-001 ist eine laufende, internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie in Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, welche genetische Veränderungen im RET-Gen aufweisen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Studie LIBRETTO-001 wurde auf Basis der Angaben des statistischen Analyseplans (SAP), des klinischen Studienprotokolls (CSP) und des klinischen Studienberichts (CSR) beschrieben. Als offene Studie ist die Studie LIBRETTO-001 nach § 11 (3) des zweiten Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen. Die Studie wurde adäquat geplant, durchgeführt und

ausgewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wird aufgrund des offenen Designs allerdings als hoch eingestuft. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale der Studienpopulation mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der LIBRETTO-001 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Trotz des auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzials liefert die Studie LIBRETTO-001 die bestmögliche Evidenz, und in der Gesamtschau kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selpercatinib abgeleitet werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nur wenige Patienten der Subpopulation C rekrutiert (Efficacy Analysis Set: N = 15, Safety Analysis Set: N = 19). Die Subpopulation C umfasst 12 mit Multikinase-Inhibitor (MKI) vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom vom papillärem Subtyp, zwei Patienten mit einem Tumor vom gering differenzierten Subtyp und ein Patient mit einem Tumor vom Hürthle-Zell-Subtyp; bei allen Patienten lag eine RET-Fusion vor. Etwa zwei Drittel der Patienten waren weiblich; das mediane Alter der Patienten betrug 53 Jahre. Seit der Erstdiagnose waren im Median 102,1 Monate vergangen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (93,3%) wies bei der Erstdiagnose eine metastatische Erkrankung im Stadium IV auf. Auch wies die Mehrzahl der Patienten (86,6%) einen ECOG Performance Status von 0/1 auf. Von den 15 Patienten hatten alle Patienten zuvor mindestens eine systemische Therapie mit MKI erhalten. Alle Patienten hatten bei Baseline eine metastatische Erkrankung. Aufgrund des großen Anteils intensiv vorbehandelter Patienten (Vorbehandlungen: Median 4, Bereich 1-7) handelt es sich um eine Gruppe schwer erkrankter Patienten, für die bisher keine wirksame Standardtherapie zur Verfügung steht.

Tabelle 4-4 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien bzw. Endpunkten, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Selpercatinib im betrachteten Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation C aus der Studie LIBRETTO-001

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation C - TC
Endpunkte zur Wirksamkeit (Efficacy Analysis Set, N = 15)	
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben	25,3 Monate [95%-KI: 14,8; NE]

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation C - TC
1-Jahres-Überlebensrate	92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0]
2-Jahres-Überlebensrate	70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9]
Morbidität	
<i>Progressionsfreies Überleben</i>	
Medianes Progressionsfreies Überleben	15,47 Monate [95%-KI: 7,8; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	60,5% [95%-KI: 29,1; 81,5]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	30,2% [95%-KI: 5,2; 61,6]
<i>Tumoransprechen</i>	
Objektive Ansprechrates	80,0% [95%-KI: 51,9; 95,7]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen ^a	1,7 Monate [95%-KI: 0,8; 1,8]
Mediane Dauer des Ansprechens ^a	13,9 Monate [95%-KI: 4,1; NE]
Endpunkte zur Sicherheit (Safety Analysis Set, N=19)	
<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>	
<i>Gesamtraten</i>	
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	19 (100)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)	13 (68,4)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (36,8)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	2 (10,5)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>	
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	5 (26,3)
Hypertonie, n (%)	7 (36,8)
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht schätzbar	
a: bezogen auf die Responder	
Alle Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.	

Alle folgenden Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16. Dezember 2019, falls nicht abweichend spezifiziert.

Mortalität

Bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem fortgeschrittenen TC ist die Verlängerung des Lebens eines Patienten ein herausragendes Therapieziel.

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 92,9% [95%-Konfidenzintervall (KI): 59,1; 99,0] und die 2-Jahres-Überlebensrate 70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9]. Es verstarben 4 Patienten (26,7%). Das mediane Gesamtüberleben betrug 25,30 Monate [95%-KI: 14,8; NE].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung. Die progressionsfreie Zeit führt zu einer Stabilisierung des Patienten und kann den Beginn einer Folgetherapie herauszögern.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 7 Patienten (46,7%) der Patienten am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress, 5 Patienten (33,3%) wiesen einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 2 Patienten (13,3%). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,47 Monate [95%-KI: 7,8; nicht schätzbar (NE)], dies entspricht einer langanhaltenden Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, für die bisher keine wirksame Therapie zur Verfügung stand.

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese bei 93,3% [95%-KI: 61,3; 99,0]. Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens lag bei 60,5% [95%-KI: 29,1; 81,5], die 2-Jahres-Rate bei 30,2% [95%-KI: 5,2; 61,6].

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen gilt als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrates als Endpunkt erlaubt auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs. Die Zeit bis zum Ansprechen spiegelt das *Einsetzen* des Therapieeffekts wider, der sich in der vorliegenden Therapiesituation als Reduktion der Tumormasse bzw. Verlangsamung des Tumorwachstums darstellt. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den *Erhalt* des Therapieeffekts.

Die **objektive Ansprechrates** (vollständige Ansprechen [Complete Response, CR] + partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 80,0% [95%-KI: 51,9; 95,7].

Bezogen auf das beste Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des Independent Review Committee (IRC) bei 6,7% der Patienten ein CR vor, bei 73,3% ein PR und 20,0% eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD). 30,0% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD*). Ein Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD) wurde bei

keinem der Patienten festgestellt. Basierend auf diesen Werten betrug die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD) 100,0% [95%-KI: 78,2; 100,0].

Die mediane **Zeit bis zum Ansprechen** lag bei 1,7 Monate [95%-KI: 0,8; 1,8], der Therapieeffekt setzte also rasch ein.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** betrug 13,9 Monaten [95%-KI: 4,1; NE], der Therapieeffekt hielt somit lang an.

In der Zusammenschau sprach die Mehrzahl der Responder schnell und langanhaltend auf die Behandlung mit Selpercatinib an. Das schnelle und langanhaltende Ansprechen senkt potenziell das Risiko für einen weiteren Progress der Erkrankung.

Symptomatik.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) zeigten die Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führt. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zum globalen Gesundheitsstatus sowie zu den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten, dass es trotz der Schwere der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionsskalen kommt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf den globalen Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verzichtet.

Das Ausmaß der beobachteten positiven Effekte in den Zielgrößen Morbidität (hier vor allem in den Endpunkten progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens) belegt deutlich einen Zusatznutzen von Selpercatinib bei diesen Patienten, denen bisher keine zielgerichtete und wirksame Therapie, auch nach starker Vorbehandlung, zur Verfügung stand. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist der Zusatznutzen in den Wirksamkeitsendpunkten allerdings nicht quantifizierbar.

Sicherheit

Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen Patienten mindestens ein UE auf. 13 Patienten hatten ein schweres UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 oder höher. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3. 10 Patienten (52,6%) wiesen ein UE vom CTCAE-Grad 3, 2 Patienten (10,5%) zeigten ein UE der Kategorie CTCAE-Grad 4 und 1 Patient (5,3%) hatte ein Grad 5 UE (Sepsis nach Preferred Term [PT] [nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (Version 21.0), MedDRA]). Es bestand hierbei nach Einschätzung des Prüfarztes kein kausaler

Zusammenhang zur Studienmedikation, die mehr als 3 Monate vor dem UE abgesetzt worden war. Insgesamt bestand bei 6 Patienten (31,6%) mit UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ein potenzieller Zusammenhang mit der Studienmedikation. Bei 7 Patienten (36,8%) traten schwerwiegende UE (SUE) auf; bei keinem Patienten wird ein potenzieller Zusammenhang der SUE mit dem Prüfpräparat angenommen. Die Zahl der Behandlungsabbrüche war gering (2 Patienten, 10,5%). Die Abbrüche erfolgten aufgrund der folgenden zwei UE nach PT (jeweils bei einem Patienten): Febrile Neutropenie und Sepsis.

Bei den Patienten der Subpopulation C handelt es sich aufgrund des großen Anteils intensiv vorbehandelter Patienten (Vorbehandlungen: Median 4, Bereich 1-7) um eine Gruppe schwer erkrankter Patienten.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT

Unter den Systemorganklassen (System Organ Class [nach MedDRA], SOC) mit den höchsten Inzidenzen an UE ($\geq 30\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (94,7%) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Untersuchungen (jeweils 78,9%). Es folgten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (73,7%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (63,2%), Erkrankungen des Nervensystems (57,9%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (57,9%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (57,9%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (42,1%), Gefäßerkrankungen (42,1%) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (31,6%).

Die häufigsten UE ($\geq 20\%$ der Patienten, PT nach MedDRA) waren: Verstopfung (47,4%), Diarrhoe (47,4%), Mundtrockenheit (42,1%), Fatigue (42,1%), Übelkeit (31,6%), Hypertonie (31,6%), Alaninaminotransferase erhöht (26,3%), Aspartataminotransferase erhöht (26,3%), Gewicht erhöht (26,3%) und Thrombozytopenie (26,3%); es folgten mit je 21,1% Dysphagie, Gastro-oesophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Fieber, Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Arthralgie, Muskuläre Schwäche, Dysphonie, Dyspnoe und Leukopenie. Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 68,4% mindestens ein schweres UE. Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE ($\geq 10\%$ der Patienten), waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (31,6%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Gefäßerkrankungen (jeweils 21,1%). Es folgten die Systemorganklassen Untersuchungen (15,8%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (15,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (10,5%), sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,5%).

Die häufigsten schweren UE nach PT ($\geq 10\%$ der Patienten), die nicht als Laborparameter zu klassifizieren sind, waren Hypertonie (21,1%), Dyspnoe (15,8%), Hyponatriämie (15,8%) und Dysphagie (10,5%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 7 Patienten (36,8%) mindestens ein SUE. Die Systemorganklassen den höchsten Inzidenzen der SUE ($\geq 10\%$ der Patienten), waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21,1%), Herzerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 10,5%).

Das häufigste schwerwiegende UE nach PT ($\geq 10\%$ der Patienten), war Dyspnoe (10,5%).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adverse Events of Special Interest

Zu den AESI für Selpercatinib zählen Aspartataminotransferase (AST) bzw. Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie.

AST bzw. ALT erhöht

AST bzw. ALT erhöht trat bei einem Viertel der Patienten der Subpopulation C ($n = 5$, 26,3%) auf. Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3 ; $n = 4$, 21,1%). Es trat nur ein Fall einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad ≥ 3 ; $n = 1$, 5,3%). Bei keinem Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Ebenso brach kein Patient aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

ALT und AST sind Laborparameter und als solche von den Patienten zunächst nicht wahrnehmbar. Ansteigende Serumspiegel werden aber als Hinweise auf einen möglichen Leberschaden betrachtet. Die Analyse der LIBRETTO-001 Studiendaten zeigte, dass der Anstieg der ALT- bzw. AST-Spiegel zu einem ähnlichen Zeitpunkt in einer frühen Phase der Behandlung mit Selpercatinib eintrat (mediane Zeit bis zum ersten Anstieg etwa 4-5 Wochen). Basierend auf dieser Beobachtung wurden die Spiegel in der frühen Phase der Behandlung häufiger überprüft, und es wurde eine wirksame Strategie der Dosismodifikation implementiert. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeit trat bei keinem Patienten auf.

Hypertonie

Sieben Patienten waren von Hypertonie betroffen ($n = 7$, 36,8%). Bei drei Patienten ($n = 3$, 15,8%) war die Hypertonie von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3), und bei vier Patienten ($n = 4$, 21,1%) war die Hypertonie schwer ausgeprägt (CTCAE-Grad ≥ 3). Keines der hypertensiven Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft, und kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

Eine Hypertonie CTCAE Grad 3 liegt nach den CTCAE-Kriterien vor bei einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder einem diastolischen Blutdruck von mindestens 100 mmHg und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus mindestens zwei Blutdruckmedikamenten oder einer Intensivierung der bestehenden

Blutdrucktherapie. Insgesamt ist eine Hypertonie einfach zu überwachen und medikamentös gut zu behandeln.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Beim Schilddrüsenkarzinom handelt es sich um eine seltene Erkrankung. In der Europäischen Union sind bislang keine Arzneimittel spezifisch für Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion zugelassen. Nach Vorbehandlung mit Multikinase-Inhibitoren stehen den Patienten keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung; der therapeutische Bedarf ist demzufolge hoch.

Eine Fusion des RET-Gens wird in 10–20 % der Schilddrüsenkarzinome beobachtet. Die Fusion des RET-Gens gilt als onkogener Treiber für die Progression von Schilddrüsenkarzinomen. Das Vorhandensein der RET-Fusion schließt in der Regel das Vorliegen weiterer bekannter Treibermutationen aus. Damit erweitert Selpercatinib als erster spezifischer, niedermolekularer und oral verfügbarer RET-Inhibitor das Portfolio an zielgerichteten Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom, und zwar spezifisch für Patienten, deren Tumor eine Fusion des RET-Gens aufweist, welche nach Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib eine systemische Therapie benötigen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib werden in der laufenden Studie LIBRETTO-001, einer adäquat geplanten und durchgeführten Studie hoher methodischer Güte, geprüft. In der Studie LIBRETTO-001 wurde zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 92,9% beobachtet (2-Jahres-Überlebensrate: 70,7%; Medianes Gesamtüberleben: 25,30 Monate). Auch die Höhe der progressionsfreien Überlebensrate ist klinisch relevant: die 1-Jahresrate des progressionsfreien Überlebens betrug 60,5% und die 2-Jahresrate 30,2%. Der hohe Anteil an Patienten mit objektivem Tumoransprechen (80,0%), welches zudem rasch einsetzte (mediane Zeit bis zum Ansprechen: 1,7 Monate) und lang anhielt (Median 13,9 Monate), demonstriert ebenfalls eine hohe Wirksamkeit und unterstützt die Vorteile von Selpercatinib im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde zusätzlich ein intraindividueller Vergleich, d.h. auf Ebene der individuellen Patienten, des besten Gesamtansprechens unter Selpercatinib im Vergleich zur letzten vorherigen systemischen Therapie durchgeführt. Die Analyse ergab, dass 85% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufweisen als unter der unmittelbar vorherigen Therapie. Unter dieser erreichten nur 2 der in diesem intraindividuellen Vergleich betrachteten 27 Patienten eine PR (7,4%), kein Patient erzielte eine CR. Unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib erreichten von diesen 27 Patienten 23 (85,2%) eine PR oder CR.

Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf, die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind gut monitorierbar und im Allgemeinen beherrschbar. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung konnten die Patienten in der Regel mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine geringe Behandlungsabbruchrate beobachtet.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist über die untersuchten Anwendungsgebiete (Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) und Schilddrüsenkarzinome) hinweg konsistent. Die unter Selpercatinib auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in der Regel einfach zu überwachen und wirksam medikamentös zu behandeln. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE betrug in der Studie LIBRETTO-001 10,5% (2 Patienten).

Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 untermauern die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung und der Tatsache, dass bisher keine wirksame Therapie zur Verfügung steht, wird bei der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht. Unter Selpercatinib ist eine hohe Wirksamkeit zu beobachten. Die niedrige Rate der Behandlungsabbrüche weist darüber hinaus auf eine gute Verträglichkeit von Selpercatinib hin.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Selpercatinib gegenüber der jeweiligen ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in den folgenden Anwendungsgebieten:

Selpercatinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit [1]

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen (siehe Modul 4A).
- **fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (vorliegendes Modul 4C).**

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit [1]:

- und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (siehe Modul 4B).

Im vorliegenden Modul 4 C werden der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib im Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen. Dieses Anwendungsgebiet wird im Folgenden auch als fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib bezeichnet (Subpopulation C).

Für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet die in Tabelle 4-5 angegebene ZVT berücksichtigt [2].

Tabelle 4-5: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib

Anwendungsgebiet (Subpopulation C)	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Best Supportive Care
RET: Rearranged During Transfection.	

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib ggü. der ZVT Best Supportive Care für die Subpopulation C erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert.

Die Zulassung von Selpercatinib basiert auf der laufenden LIBRETTO-001 Studie. LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie an Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, welche genetische Alterationen (d.h. genetische Veränderungen) im RET-Gen aufweisen. Zu diesen Alterationen gehören Fusionen des für die RET-Kinase Domäne kodierenden DNA-Abschnitts mit DNA-Abschnitten, die andere Signalmoleküle kodieren, aber auch Punktmutationen im RET-Gen.

Derartige RET-Fusionen liegen vor

- bei etwa 2,3% bis 7,2% [3-5] der fortgeschrittenen, papillären Schilddrüsenkarzinome und bei 1,9% bis 3,4% [4; 6] der fortgeschrittenen, follikulären Schilddrüsenkarzinome (1,9% für den Subtyp des Hürthle-Zell-Schilddrüsenkarzinoms [4]).

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib, dar.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen klinischen Studien zu identifizieren, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Auswahl randomisierter kontrollierter Studien (RCT)

In Tabelle 4-6 werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von RCT mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung für die Subpopulation C gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation C

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen (Subpopulation C)	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung.	A2 Abweichende Intervention.
3	Vergleichstherapie	E3 BSC	A3 Abweichende Vergleichstherapie.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	E5 Randomisierte kontrollierte Studien.	A5 Studien, die nicht randomisiert und nicht-kontrolliert sind.
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A6 Nicht zutreffend.
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection.			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Population erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen, beinhaltet [1; 2].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Selpercatinib im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [1].

Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. März 2020 gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Beratungsanforderung 2020-B-005) ergibt sich als zweckmäßige Vergleichstherapie für das betrachtete Anwendungsgebiet (Subpopulation C) BSC. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung von Lebensqualität im Sinne einer Best-Supportive-Care [2].

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität [7].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

Studiendesign

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen, da das Erreichen der Endpunkte ereignisgesteuert ist.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Auswahl weiterer Untersuchungen mit Selpercatinib

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung.	A2 Abweichende Intervention.
3	Vergleichstherapie	E3 Keine Einschränkung	A3 Keine Einschränkung
4	Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	A4 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	E5 Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	A5 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
6	Studiendauer	E6 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	A6 Nicht zutreffend.
7	Publikationstyp	E7 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A7 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
RET: Rearranged During Transfection.			

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte, wurde eine weitere Recherche ohne Einschränkung auf RCT und Vergleichstherapie durchgeführt, um die bestmögliche Evidenz von Selpercatinib zu identifizieren. Die Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen hierbei der Suche nach RCT, jedoch ohne die Einschränkung des Studiendesigns auf RCT und Vergleichstherapie. Es

wurden Interventions-, Beobachtungs-, Registerstudien und retrospektive Analysen eingeschlossen. Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen.

Studien mit Vergleichstherapien

Für das betrachtete Anwendungsgebiet liegt keine RCT zu Selpercatinib vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Daher wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs eruiert. Es wurde dafür eine Suche nach Studien mit der ZVT (BSC) durchgeführt. Die darüber identifizierten Studien könnten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 in Form eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs gegenübergestellt werden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-8 aufgeführt.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Patienten mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen	A1 Abweichende Patientenpopulation.
2	Behandlung	E2 BSC	A2 Abweichende Behandlung
3	Endpunkte	E3 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	A3 Keine patientenrelevanten Endpunkte.
4	Studiendesign	E4 Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen	A4 Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
5	Studiendauer	E5 Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	A5 Nicht zutreffend.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikationstyp	E6 Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	A6 Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, nicht-systematische Übersichtsarbeit).
BSC: Best Supportive Care; RET: Rearranged During Transfection			

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit der Vergleichstherapie waren für Endpunkte, Studiendauer und den Publikationstyp identisch zu denjenigen zur Auswahl von RCT. Ausnahmen bilden die Kriterien zur Intervention/zweckmäßigen Vergleichstherapie, zusammenfassend als Behandlung bezeichnet und zum Studiendesign.

Patientenpopulation

Es werden nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation Erwachsene mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen, beinhaltet.

Intervention

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11. März 2020 gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-005) ergibt sich als zweckmäßige Vergleichstherapie für das betrachtete Anwendungsgebiet BSC. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung von Lebensqualität im Sinne einer Best-Supportive-Care [2].

Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität[7].

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pU und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit berichten. Diese Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 näher spezifiziert.

Studiendesign

Bezüglich des Studiendesigns wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen liefern, wurden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-

Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach weiteren Untersuchungen wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde auf Basis der datenbankspezifischen Syntax ein separater, auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus entwickelt. Aufgrund der geringen Trefferzahlen wurde bei der Suche nach RCT und bei der Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf die Verwendung von Blöcken für das Anwendungsgebiet und den Studientyp verzichtet. Auf eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps und der Vergleichstherapie bei weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da auch nicht-vergleichende Studien sowie retrospektive Analysen in Betracht gezogen wurden.

Die Datenbank MEDLINE® wurde über die Suchoberfläche OvidSP (<https://ovidsp.ovid.com/>), die Datenbank EMBASE® über die EMBASE-Suchoberfläche <https://www.embase.com/>) und die Cochrane Library über die Suchoberfläche der Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search>) abgefragt.

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A detailliert aufgelistet. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT, sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und dem indirekten Vergleich wurde am 23. Februar 2021 durchgeführt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), EU Clinical Trials Register (EU-CTR), das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Pro Register wurden für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel folgende Suchbegriffe verwendet:

- Selpercatinib, LOXO-292, LOXO 292, LOXO292, LY3527723, Retevmo und Retsevmo

Die Suche erfolgte am 23. Februar 2021 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Pro Register wurden für die Suche nach Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich in den weiteren Untersuchungen eine Strategie verwendet, die sowohl das Anwendungsgebiet (Subpopulation C) als auch die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie abfragt. Die Suche erfolgte am 23. Februar 2021 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche in Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 25. Februar 2021 statt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, fand am 24. Februar 2021 statt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (vgl. Abschnitt 4.2.2). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss daran wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

Die verschiedenen Recherchen in Literaturdatenbanken, Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA wurden jeweils einmal durchgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der für die vorliegende frühe Nutzenbewertung herangezogenen Studie LIBRETTO-001 wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem CSP, den SAP und dem CSR miteinander verglichen [8-12].

Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da sich die frühe Nutzenbewertung auf eine nicht-kontrollierte Studie beschränkt, umfasst die Bewertung des Verzerrungspotenzials folgende Punkte:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Ärzte
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß VerFO wird das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Modul 4C wird die in Abschnitt 4.3.2.3.1 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-001 für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben der SAP, des CSP und des CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [8-12].

Informationen zu der eingeschlossenen Studie LIBRETTO-001 werden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements in Anhang 4-E beschrieben.

Der Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 wird gemäß TREND-Flow-Chart in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib, als relevant identifizierte Studie LIBRETTO-001 wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.2).

Zur Charakterisierung der untersuchten Patientenpopulationen werden folgende demografische und krankheitsspezifische Daten berichtet:

Demografische Daten und Baseline Charakteristika

- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geografische Region
- Altersgruppen
- Alter in Jahren
- Körpergewicht
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

Krankheitsspezifische Daten zu Baseline

Erkrankungshistorie

- Primäre Diagnose
- Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose
- Zeit seit der Erstdiagnose
- Metastasierte Erkrankung
- Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS)

Vortherapien

- Vorhergehende systemische Therapie
- Art der vorhergehenden systemischen Therapie

- Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien
- Vorhergehende Strahlentherapie
- Vorhergehende krebsbedingte Operation

RET-Status

- Art der RET-Alteration
- Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration

Krankheitscharakteristika

- Messbare Erkrankung
- Tumorlast.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-9).

Tabelle 4-9: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der Studie LIBRETTO-001

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Funktion - globaler Gesundheitsstatus ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche (S)UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^c , SOC und PT				•

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Zielgröße				
Endpunkt				
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; SOC: System Organ Class; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die objektive Ansprechrage, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p>b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC-QLQ C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- bzw. Funktionsskalen ggü. Baseline, die Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen.</p> <p>c: AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie [13].</p>				

Erläuterungen zu den Endpunkten, den verwendeten Messinstrumenten sowie zur Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität – Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird in der Studie LIBRETTO-001 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.

Das Gesamtüberleben wird im Phase 2 Teil der Studie LIBRETTO-001 als sekundärer Endpunkt erfasst.

Weitere Details zur Auswertung des Gesamtüberlebens finden sich in Tabelle 4-47.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom [14]. Das durch den Endpunkt dokumentierte Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen.

Das Gesamtüberleben wird vom G-BA als patientenrelevanter und valider Endpunkt anerkannt.

Morbidität - Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie LIBRETTO-001 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eingetreten ist. Für die im vorliegenden Dossier gezeigten Analysen wurde der Krankheitsprogress durch ein IRC nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien, Version 1.1) bestimmt [15].

Das progressionsfreie Überleben wurde für den Phase 2 Teil der Studie LIBRETTO-001 als sekundärer Endpunkt festgelegt.

Weitere Details zur Auswertung des progressionsfreien Überlebens finden sich in Tabelle 4-50.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als patientenrelevant angesehen.

In einer in England durchgeführten Querschnittsbefragung antwortete jeder siebte von insgesamt 169 Patienten [95%-KI: 9; 21] mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (papillär oder follikulär) auf eine explizit gestellte „Fear of Recurrence“ Frage (als Ergänzung zum Fragebogen EORTC QLQ-C30), dass er „viel Angst vor einem Rezidiv hätte, um die sich seine Gedanken drehten“ oder „die ganze Zeit Angst hätte, dass der Krebs zurückkehren könnte und dass er damit kämpfte“ [16].

Im Rahmen einer systematischen Fragebogenentwicklung stuften Schilddrüsenkrebspatienten acht Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Vereinigtes Königreich) neben der Fatigue und der beruflichen Rehabilitation psychologische Fragen, insbesondere die Angst vor einem Fortschreiten der Krankheit und vor zusätzlichen Therapien, als sehr wichtig für ihre Lebensqualität ein [17].

Diese Publikationen zeigen, dass das progressionsfreie Überleben aus der Sicht vieler Patienten mit Schilddrüsenkarzinom ein sehr relevanter Aspekt ist. Die Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit Schilddrüsenkarzinom [18].

Die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für den Patienten [19]. Zu einer vergleichbaren Bewertung kam auch die Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP; Scientific Advisory Group, SAG) im Rahmen einer Guideline Revision. Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein klinisch und patientenrelevanter Endpunkt *per se* [20].

Auch in der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung und zum Follow-Up von fortgeschrittenen Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen wird das progressionsfreie Überleben direkt nach dem Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt genannt [21].

Aufgrund der Bedeutung des progressionsfreien Überlebens, sowohl aus Sicht der Patienten, der Behörden als auch der Fachexperten, wird dieser Endpunkt vorliegenden Nutzendossier als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen.

Morbidität - Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in der Studie LIBRETTO-001 mittels RECIST 1.1 erhoben und anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Bestes Gesamtansprechen

Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten und umfasst das CR, das PR, die SD und den PD. Die Bewertung erfolgt zwischen dem Datum der ersten Gabe des Prüfpräparats und dem Datum des dokumentierten Krankheitsprogress oder dem Beginn einer folgenden Krebstherapie/dem Datum einer folgenden krebsbedingten Operation. Jedes objektive Ansprechen wird durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt.

Das beste Gesamtansprechen wird im Zuge der Erhebung der sekundären Endpunkte des Phase 2 Teils der Studie LIBRETTO-001 bestimmt.

- Krankheitskontrollrate

Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen (SD*) als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer der stabilen Erkrankung errechnet sich aus der Zeitspanne vom Datum der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.

Die Krankheitskontrollrate wird im Phase 2 Teil der Studie LIBRETTO-001 als sekundärer Endpunkt erfasst.

- Objektive Ansprechrates

Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen.

Die objektive Ansprechrates ist der primäre Endpunkt des Phase 2 Teils der LIBRETTO-001 Studie.

- Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens wird für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als Anzahl der Monate vom Datum des Beginns des bestätigten CR oder PR (je nachdem, welches früher auftritt) bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogression. Wenn ein Patient ohne vorherigen dokumentierten Krankheitsprogress verstirbt (jegliche Ursache), gilt das Sterbedatum als Ende des Ansprechens.

Die Dauer des Ansprechens ist ein sekundärer Endpunkt für den Phase 2 Teil der LIBRETTO-001 Studie.

- Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).

Die Zeit bis zum Ansprechen wird im Phase 2 Teil der Studie LIBRETTO-001 Studie als sekundärer Endpunkt erfasst.

Weitere Details zur Auswertung des Tumoransprechens finden sich in Tabelle 4-53.

Laut der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung und zum Follow-Up von fortgeschrittenen Radiojod-refraktären Schilddrüsenkarzinomen sind klinische Faktoren wie eine Teilremission oder eine Stabilisierung der Tumorlast, eine Verbesserung der Symptome oder das langsame Fortschreiten der Krankheit (oder das Fortschreiten nur einer Läsion, während die anderen Läsionen stabil sind) (patienten-)relevant [21].

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrates als Endpunkt erlaubt eine Bewertung der Antitumoraktivität des Prüfpräparats und damit einhergehend des Therapieerfolgs, auch in nicht-kontrollierten klinischen Studien. Die Verringerung der Tumorgröße lässt sich hierbei direkt auf die Wirkung des Prüfpräparats zurückführen. Die objektive Ansprechrates kann im Studienverlauf zu einem früheren Zeitpunkt und an einer kleineren Stichprobe erhoben und ausgewertet werden als z. B. das Gesamtüberleben. Die klinische Relevanz der objektiven Ansprechrates ergibt sich aus der Kombination von Höhe und Dauer des Ansprechens [22].

Morbidität – Symptomatik

Die Symptomatik wird in der Studie LIBRETTO-001 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie des globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualität durch den Patienten [23; 24]. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig zur Untersuchung der Symptomatik und der Lebensqualität bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom eingesetzt [16; 17]. In der Studie LIBRETTO-001 wird die Version 3.0 des Fragebogens benutzt.

Insgesamt umfasst der EORTC QLQ-C30 30 Fragen. Folgende Symptome werden dabei abgedeckt: Fatigue (Symptomskala mit 3 Fragen), Schmerzen (Symptomskala mit 2 Fragen), Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala mit 2 Fragen) sowie Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (Symptomskalen in Form von Einzelfragen). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (1 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Die Auswertung der Symptomskalen erfolgt gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group, und die Werte werden jeweils linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Symptomskalen zeigen eine größere Schwere der Symptome an.

Die Symptomatik wird anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline
- Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline

- Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline
- Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung der Symptomscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (Minimally Important Difference [MID]) [25; 26]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt.

Weitere Details zur Auswertung der Symptomatik finden sich in Tabelle 4-59.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionsfähigkeit / globaler Gesundheitsstatus

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für allgemeine Details zum EORTC QLQ-C30 und zur Validierung siehe den vorherigen Abschnitt.

Die fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 umfassen die physische Funktion (Funktionsskala mit 5 Fragen), Rollenfunktion (Funktionsskala mit 2 Fragen), emotionale Funktion (Funktionsskala mit 4 Fragen), kognitive Funktion (Funktionsskala mit 2 Fragen) und soziale Funktion (Funktionsskala mit 2 Fragen). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (1 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Die Skala zum globalen Gesundheitsstatus umfasst 2 Fragen mit jeweils einem Wertebereich von 1 bis 7 (1 = sehr schlecht; 7 = ausgezeichnet). Die Auswertung der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus erfolgt gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group, und die Werte werden jeweils linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte für die Funktionsskalen und für die Skala zum globalen Gesundheitsstatus zeigen eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus. Dies ist gleichbedeutend mit einer höheren Lebensqualität.

Die Funktionen und der globale Gesundheitsstatus werden anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Veränderung der Scores der jeweiligen Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline
- Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline
- Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline

- Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen [25; 26]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt.

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-59.

Sicherheit

Die Patientenrelevanz von Sicherheitsendpunkten ist seitens des G-BA anerkannt. Zudem fordert der G-BA die Darstellung der Sicherheitsendpunkte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch, um eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorzunehmen [2].

Definition der Sicherheitsvariablen

Unerwünschtes Ereignis

Ein UE ist definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bei einem Patienten, der ein Prüfpräparat verabreicht bekommt. Dabei muss dieses Ereignis nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Ein UE kann daher jegliche(s) ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung eines medizinischen (Prüf)Präparats sein, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang zum medizinischen (Prüf)Präparat besteht [10; 11].

Alle UE, die vor der ersten Dosis des Prüfpräparats auftreten, werden als Erkrankungshistorie gewertet, es sei denn, das UE entsteht oder verschlechtert sich aufgrund der Prozeduren im Rahmen der Studie [10].

Ein Progress des Primärtumors soll gemäß Studienprotokoll nicht als UE, sondern im Rahmen der Wirksamkeitsbewertung dokumentiert werden, es sei denn, der Progress wird in einem potenziell kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Wenn Symptome oder Toxizitäten im Zusammenhang mit dem Krankheitsprogress neu auftreten oder sich gegenüber Baseline verschlechtern, werden sie als UE berichtet. Bei Auftreten eines neuen Primärtumors wird dieser als UE gewertet [10].

Unerwünschte Ereignisse werden anhand des MedDRA klassifiziert und bei jeder Studienvisite erfasst.

Der Schweregrad eines jeden UE wird vom Prüfarzt gemäß den National Cancer Institute (NCI) CTCAE in der Version 4.03 (wenn zutreffend) bestimmt [10].

Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis

Ein UE wird als unter der Behandlung auftretend gewertet (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), wenn es nach Behandlungsbeginn bis 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats erstmalig auftritt oder sich verschlechtert [11].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Selpercatinib werden nur TEAE berücksichtigt, welche im Folgenden verkürzt als UE bezeichnet werden.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ein SUE wird definiert als jegliches UE der Studie, das eine der folgenden Konsequenzen nach sich zieht:

- Tod
- eine lebensbedrohliche Situation (d. h. unmittelbares Risiko zu versterben)
- eine Aufnahme ins Krankenhaus oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts
- eine anhaltende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- eine kongenitale Anomalie/einen Geburtsfehler
- ein wichtiges medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder zu einer Hospitalisierung führt, aber nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals als schwerwiegend einzuschätzen ist [10]

Abbruch der Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Mittels dieser Auswertung werden alle Abbrüche der Behandlung mit dem Prüfpräparat vor Beendigung der Studie erfasst, welche aufgrund eines UE auftraten.

Individuelle unerwünschte Ereignisse***Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff***

Zusätzlich zu den Gesamtraten der (S)UE erfolgt eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC und PT [1; 10] nach MedDRA) basierend auf folgenden Schwellenwerten (gemäß VerFO; [7]):

- UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten
- UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

- Zusätzlich solche UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende AESI wurden basierend auf theoretischen Überlegungen zur RET-Biologie, zur präklinischen Toxizität und zu den Sicherheitsdaten der laufenden Studie LIBRETTO-001 analysiert [13]:

- AST bzw. ALT erhöht
- Überempfindlichkeit
- Hypertonie

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten sind in Tabelle 4-66 zu finden.

Statistische Auswertung

Für die binären Endpunkte zur Wirksamkeit und zur Sicherheit werden die Anzahl und der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis aufgetreten ist, deskriptiv dargestellt. Der Median für die Variable Zeit bis zum Ansprechen wurde ebenfalls deskriptiv zusammengefasst.

Die zugehörigen 95% Konfidenzintervalle für die objektive Ansprechrates und die Krankheitskontrollrate wurden mit der Clopper-Pearson Methode ermittelt.

Die Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, die den Fragebogen bei der entsprechenden Visite ausgefüllt hatten.

Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet [24; 27]:

- Wurden mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet, so wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt.
- Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend.
- Es fand keine Imputation statt.

Für die Analyse der Veränderung der EORTC QLQ-C30 Skalen gegenüber Baseline wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model of Repeated Measurement, MMRM) verwendet. Mittels des MMRM Modells wurde das Least Squares (LS) Mean (Veränderung gegenüber Baseline) berechnet. Diese Analyse war gemäß SAP nicht prä-spezifiziert und erfolgte, um eine Auswertung zu ermöglichen, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt.

Ereigniszeitanalysen wurden in Übereinstimmung mit den SAPs der Studie LIBRETTO-001 [24; 27] mittels Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Nähere Details zu den Ereigniszeitanalysen und zur Berechnung der zugehörigen Konfidenzintervalle sind den Operationalisierungs-Tabellen in Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen.

Analysepopulationen

Für die Analysen des vorliegenden Moduls 4C wurden erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib, betrachtet. Konform mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen. Damit im Einklang umfassen die Analysen sowohl Patienten, die im Rahmen der Phase 1 der Studie eingeschlossen wurden, als auch Patienten, die im Phase 2 Teil der Studie aufgenommen wurden, sofern sie die hier dargestellten Kriterien erfüllen. Die Sicherheitsanalysen wurden mit dem Safety Analysis Set durchgeführt. Das Safety Analysis Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hatten [11].

Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit dem Efficacy Analysis Set der Subpopulation C durchgeführt. Das Efficacy Analysis Set setzte sich aus Patienten des Safety Analysis Sets zusammen, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten bzw. früher aus jeglichem Grund abgebrochen haben. Es wird somit gewährleistet, dass eine Beurteilung der Wirksamkeit hinsichtlich Tumoransprechen bei allen eingeschlossenen Patienten gewährleistet war.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.3 beschriebenen Informationsbeschaffung wurde nur eine relevante Studie mit Selpercatinib identifiziert. Damit entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Über Subgruppenanalysen können mögliche Effektmodifikatoren identifiziert werden. Als Basis dafür dient der Interaktionstest, der untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die einarmige Studie LIBRETTO-001. Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

Daher ist durch Subgruppenanalysen kein Erkenntnisgewinn zu erwarten und es wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Nicht zutreffend, da im vorliegenden Anwendungsgebiet (Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion) keine RCT durchgeführt wurden und auch nicht geplant sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

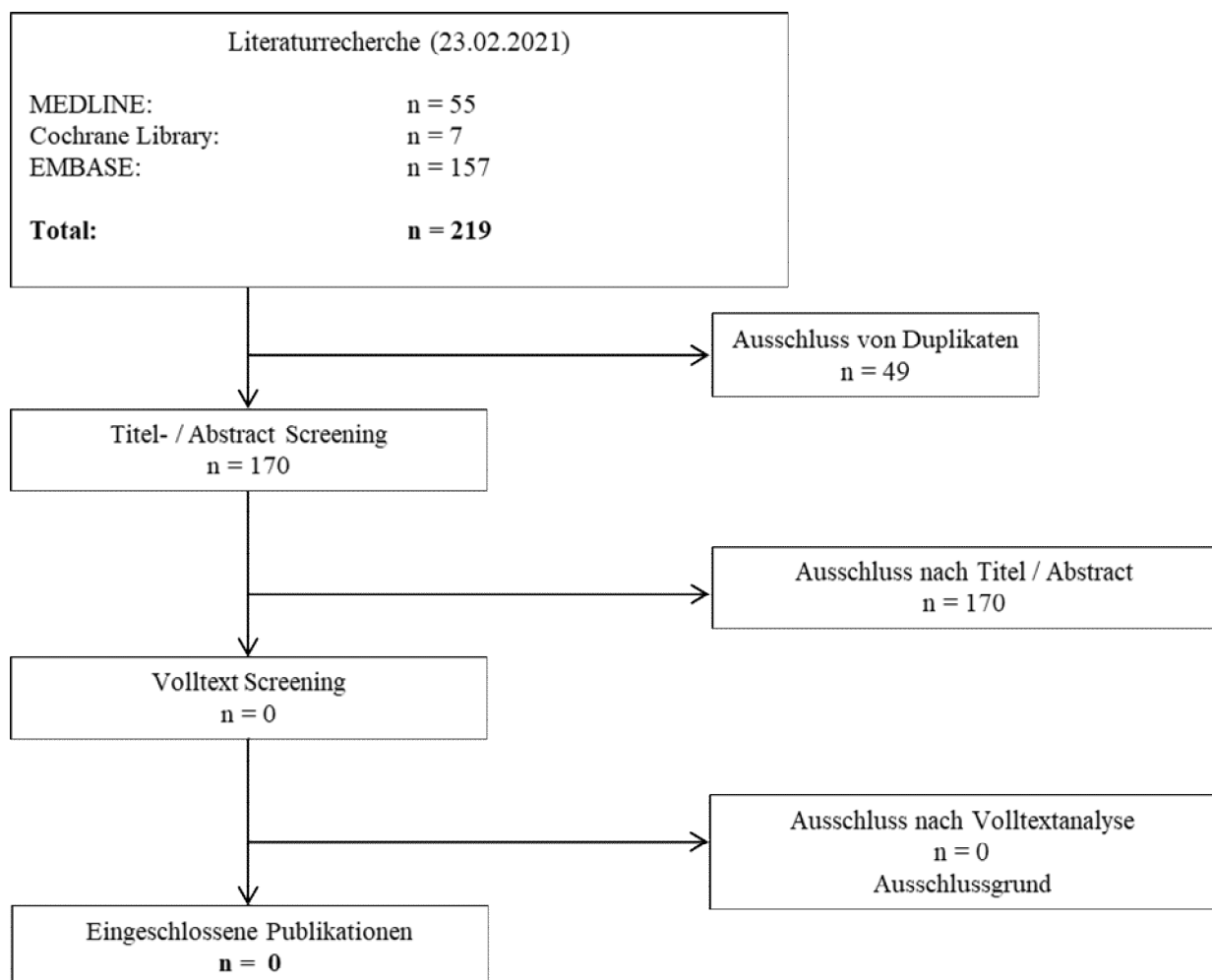


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 219 Treffer. Davon konnten 49 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenen 170 Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, bei dem sämtliche Treffer ausgeschlossen werden konnten. Keine Studie erfüllte die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-12 hat den Stand 23. Februar 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort

hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es wurden keine relevanten RCT zu dem zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-13 ist der 23. Februar 2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Es liegen keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 sind in Abschnitt 4.3.2.3 aufgeführt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-001	ja	ja	laufend	Mai/2017 - laufend 1. Datenschnitt: 17. Juni 2019 2. Datenschnitt: 16. Dezember 2019 3. Datenschnitt: 30. März 2020 ^a	Selpercatinib
LIBRETTO-321	nein	ja	laufend	März/2020 - laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-121	nein	ja	laufend	Juli/2019 - laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-201	nein	ja	laufend	September/2019 - laufend	Selpercatinib
a: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-34 ist der 23. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-321	A7
LIBRETTO-121	A1
LIBRETTO-201	A7

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

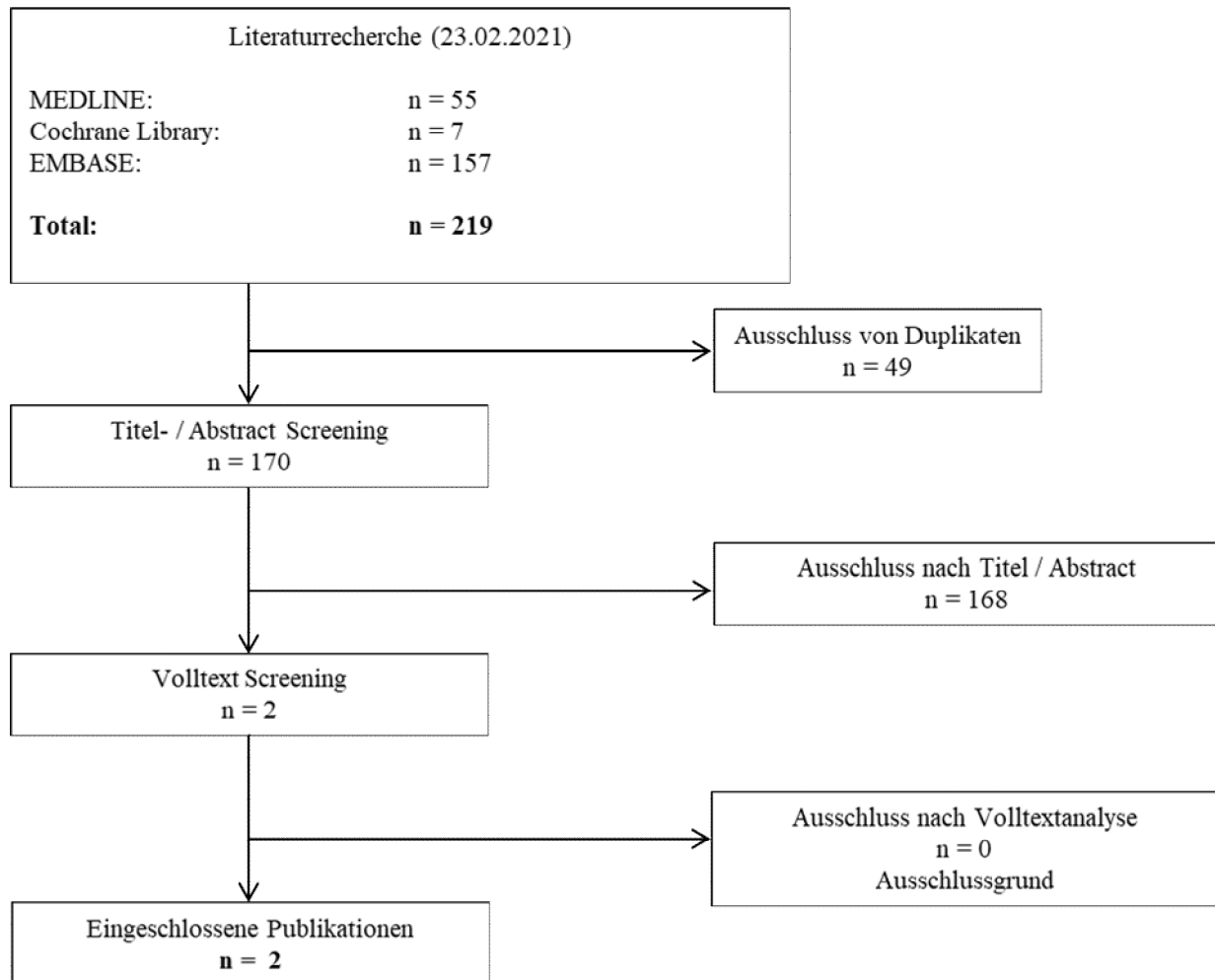


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es konnte die Studie LIBRETTO-001 mit zwei Publikationen identifiziert werden, hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Studienergebnisse werden in diesem Abschnitt (weitere Untersuchungen [LIBRETTO-001]) dargestellt.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-001	NCT 03157128 [28] EU-CTR 2017-000800-59 [29] ICTRP NCT03157128 [30]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-36 ist der 23. Februar 2021.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante Studie/Quelle identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Auf der Internetseite des G BA wurden keine Informationen zu der LIBRETTO-001 Studie und keine weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gefunden.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-37 ist der 23. Februar 2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.2 4.3.2.3.1.3 4.3.2.3.1.4 4.3.2.3.1.5) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht vergleichende Phase 1/2 Studie						
LIBRETTO-001	ja	ja	nein	ja [11]	ja [10]	ja [31-33]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LIBRETTO-001	Internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosisescalation ^a <u>Phase 2:</u> Dosisexpansion ^b	Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, einschließlich soliden Tumoren mit RET-Fusion, sowie medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierungen.	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom: 17. Juni 2019: 531 Patienten. 16. Dezember 2019: 702 Patienten 30. März 2020: 746 Patienten	Screening: 28 Tage. Behandlungs-Zyklen von je 28 Tagen; Behandlung bis zum Krankheitsprogress, inakzeptablen Toxizität oder zum Abbruch der Behandlung aus anderen Gründen. Follow-Up zur Sicherheit: 28 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Dosis. Langzeit-Nachverfolgung: alle 3 Monate (± 1 Monat) bis der Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurückgezogen hat, als Lost to Follow-Up gilt oder der Sponsor entscheidet, die Studie zu beenden.	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 16. Dezember 2020: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong Kong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, UK und Vereinigte Staaten. Zeitraum: Mai/2017 ^c - laufend	<u>Phase 1:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der MTD und der empfohlenen Phase 2 Dosis. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrates. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrates (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte^d:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrates (bestätigt durch den

	Prüfarzt), objektiven Ansprechrate bezogen auf das ZNS, besten Gesamtansprechens, Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS), Zeit bis zum Ansprechen, Krankheits- kontrollrate, progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit.
<p>IRC: Independent Review Committee; MTD: maximal tolerierbare Dosis; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection; UK: United Kingdom, ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Dosiseskulation nach „3+3-Design“ zur Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) und zur Dosisfindung für die Phase 2.</p> <p>b. Geeignete Patienten wurden in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor, von der Vorbehandlung und vom RET-Status in eine von insgesamt 5 Kohorten eingeschlossen.</p> <p>c: Erster Patient wurde eingeschlossen.</p> <p>d: Weitere sekundäre Endpunkte sowie explorative Endpunkt der Phase 2 können Tabelle 4-83 in Anhang 4-E entnommen werden.</p>	

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Selpercatinib	<i>Erlaubte und nicht erlaubte Begleitbehandlungen</i>
LIBRETTO-001	<u>Phase 1</u> (Dosisescalation ^a): Selpercatinib in folgenden Dosierungsschritten (jeweils in Zyklen von 28 Tagen): 20 mg QD 20 mg BID 40 mg BID 60 mg BID 80 mg BID 120 mg BID 160 mg BID 200 mg BID 240 mg BID <u>Phase 2</u> (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen.	<u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden. <u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften die Patienten keine anderen systemischen Tumortherapien, hämatopoetischen Wachstumsfaktoren für die Prophylaxe im ersten Zyklus, monoklonalen Antikörper, Arzneimittel mit immunsuppressiven Eigenschaften, Arzneimittel, die als starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, keine Protonenpumpen-Inhibitoren oder andere Prüfpräparate als Selpercatinib erhalten.
BID: zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450; QD: einmal täglich. a: Dosisescalation nach klassischem „3+3-Design“ [10]. Selpercatinib wird oral in Form von Kapseln angewendet.		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst kurz das Studiendesign und die Patientenpopulation der Studie LIBRETTO-001 beschrieben, und im Anschluss daran folgt eine Beschreibung der Subpopulation C, welche Gegenstand des vorliegenden Moduls 4C ist.

LIBRETTO-001 - Studiendesign

LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und eine sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgeteilt ist. In der Studie werden die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren untersucht, einschließlich solider Tumoren mit RET-Fusion (z. B. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) sowie medullärer Schilddrüsenkarzinome mit RET-Mutation und anderer Tumoren mit RET-Aktivierung. Patienten mit RET-Alterationen in Tumor- und/oder Blutproben werden mittels molekularer Assays, welche Teil der klinischen Routine sind, identifiziert. Der Assay zur Bestimmung des RET-Status muss hierbei von einem zertifizierten Labor durchgeführt werden.

Die Studie läuft noch; sie wird an 84 Zentren in 16 Ländern durchgeführt, darunter sind sieben europäische Länder (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien Schweiz und das Vereinigte Königreich).

LIBRETTO-001 - Phase 1*Zielsetzung (Phase 1)*

In Phase 1 der Studie LIBRETTO-001 wurde eine Dosisescalation durchgeführt. Der primäre Endpunkt der Phase 1 umfasste die Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD) und die Bestimmung der empfohlenen Dosis für die Phase 2.

Wesentliche Einschlusskriterien (Phase 1)

In die Phase 1 der Studie wurden Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen,

- die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapien hatten,
- für die keine kurative Standardtherapie existierte,
- die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren oder
- die Standardtherapien ablehnten.

Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet; diese beinhaltete eine vorhergehende Therapie mit MKI mit Aktivität gegenüber RET. Anfänglich war der Nachweis einer genetischen Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer genetischen Alteration des RET-Gens verlangt (Translokation und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen). Der Nachweis musste über ein zertifiziertes Labor erfolgen. Weiterhin musste eine messbare oder nicht-messbare Erkrankung gemäß RECIST 1.1 oder Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) (je nach Tumorentität) vorliegen. Es wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen; in manchen Ländern und Studienzentren durften vorbehaltlich einer Genehmigung auch

Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren eingeschlossen werden. Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E, Tabelle 4-83 (Anhang).

Behandlung mit dem Prüfpräparat (Phase 1)

Die Dosisescalation in der Phase 1 wurde gemäß eines klassischen „3+3-Designs“ vorgenommen: Jeweils 3-6 Patienten pro Dosis-Kohorte wurden mit Selpercatinib 20 mg einmal täglich (QD), 20 mg zweimal täglich (BID), 40 mg BID, 60 mg BID, 80 mg BID, 120 mg BID, 160 mg BID, 200 mg BID oder 240 mg BID behandelt. Die Größe der Dosis-Kohorten konnte bis auf 15 Patienten erhöht werden, wenn das Safety Review Committee die verabreichte Dosierung als sicher einschätzte.

LIBRETTO-001 - Phase 2

Zielsetzung (Phase 2)

Primärer Endpunkt der Phase 2 ist die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1 oder RANO, je nach Tumorentität), welche durch das IRC bestätigt wird; sekundäre Endpunkte beinhalten u. a. die objektive Ansprechrates (nach RECIST 1.1 oder RANO, je nach Tumorentität), welche durch den Prüfarzt bestätigt wird, die objektive Ansprechrates bezogen auf das zentrale Nervensystem, das beste Gesamtansprechen, die Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS), die Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen der explorativen Endpunkte erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-83 (Anhang) in Anhang 4-E entnommen werden.

Studienkohorten (Phase 2)

Die Patienten werden basierend auf dem vorliegenden Primärtumor, der Vorbehandlung und dem RET-Status in eine der folgenden sechs Kohorten aufgenommen:

- Kohorte 1: Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 2: Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorhergehende Standardtherapie.
- Kohorte 3: Patienten mit fortgeschrittenen, medullären Schilddrüsenkarzinomen mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 4: Patienten mit fortgeschrittenen, medullären Schilddrüsenkarzinomen mit RET-Mutation ohne vorhergehende Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität.

- Kohorte 5: Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit genetischen Alterationen im RET-Gen:
 - Patienten mit Merkmalen der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen.
 - Patienten mit medullären Schilddrüsenkarzinomen, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen.
 - Patienten mit MEN (multiple endokrine Neoplasie) basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor.
 - Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist.
- Kohorte 6: Patienten, die eine Behandlung mit einem anderen selektiven RET-Inhibitor aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen haben, aber sonst die Kriterien für die Eignung für Kohorten 1-5 erfüllen.

RET-Status (Phase 2)

Definition der RET-Alterationen:

- RET-Mutation:

Zuvor berichtete aktivierende Mutation des RET-Gens außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense-Mutationen. Die RET-Mutation muss von einem zertifizierten Labor nachgewiesen worden sein.

Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom und einer RET-Mutation, von der nicht bekannt ist, ob sie aktivierend ist, oder Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom, die keine RET-Mutation aufweisen oder deren RET-Status unbekannt ist, können während der Phase 1 eingeschlossen werden und mit Genehmigung des Sponsors in Kohorte 5 der Phase 2.

- RET-Fusion:

RET-Fusion, die von einem zertifizierten Labor mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) oder Next-Generation-Sequencing (NGS) nachgewiesen wurde (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) als einzige Nachweis-Methode ist für die Phase 1 Dosiseskulation und für die Kohorte 5 der Phase 2 akzeptabel, aber nicht für die Kohorten 1 und 2 der Phase 2 (Dosisexpansion)).

- RET-Mutation/RET-Fusion:

Für die Phase 2 durfte keine andere bekannte und validierte Treibermutationen (Mutationen, Translokationen, Amplifikationen u. a.) vorliegen (bestätigt durch ein zertifiziertes Labor).

Standardtherapien (Phase 2)

Standardtherapien sind gemäß Studienprotokoll wie folgt definiert (dargestellt sind nur die Standardtherapien für Patienten mit Tumorentitäten, die Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung sind):

- Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion (Kohorte 1): Platinhaltige Chemotherapie (oder andere Chemotherapie, falls der Patient für Platin nicht geeignet ist) oder Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1)-Immuntherapie oder eine Kombination aus beiden.
- Fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion (Kohorte 1): Sorafenib und/oder Lenvatinib bei Radiojod-refraktären Patienten.
- Fortgeschrittenes medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation (Kohorte 3): Cabozantinib oder Vandetanib oder beide Substanzen nacheinander.

Wesentliche Einschlusskriterien (Phase 2)

Die Einschlusskriterien für die Phase 2 sind dieselben wie für Phase 1, allerdings mit vereinzelt Modifikationen, die sich im Wesentlichen aus der Zuordnung der Patienten in eine der fünf Kohorten der Phase 2 ergeben. Die Modifikationen sind wie folgt:

Kohorte 1 bis 4:

- Gesicherter Nachweis einer Alteration des RET-Gens im Tumorgewebe (nicht nur im Blut). Für Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist im Falle des Fehlens einer Gewebeprobe der Nachweis einer RET-Mutation in der Keimbahn ausreichend.
- Mindestens eine messbare Läsion, ermittelt anhand RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität), die nicht vorher bestrahlt wurde (es sei denn, ein Progress der bestrahlten Läsion(en) wurde radiografisch dokumentiert).

Kohorte 1 und 3:

- Progress unter vorhergehender Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.

Kohorte 2 und 4:

- Keine vorherige Standard-Erstlinien-Therapie

Kohorte 4:

- Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate.

Behandlung mit dem Prüfpräparat (Phase 2)

Patienten werden mit der basierend auf Daten der Phase 1 empfohlenen Dosis von 160 mg Selpercatinib BID jeweils in Zyklen von 28 Tagen behandelt. Die Behandlung erfolgt bis zum Krankheitsprogress, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Eintreten eines anderen Ereignisses, welches zum Behandlungsabbruch führt. Für Patienten, die ein klinisch relevantes unerwünschtes Ereignis aufweisen, können maximal zwei Dosisreduktionen um jeweils 80 mg in Betracht gezogen werden. In besonders begründeten Einzelfällen, welche durch den pU genehmigt werden müssen, können auch weitere Dosisreduktionen vorgenommen werden.

LIBRETTO-001 - Datenschnitte

Für die Studie LIBRETTO-001 liegen drei Datenschnitte vor.

Der erste Datenschnitt erfolgte am 17. Juni 2019. Der CSR wurde auf Basis der daraus resultierenden Interimsanalyse erstellt. Die mittels dieses Datenschnittes generierten Daten wurden zudem im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA eingereicht.

Der zweite Datenschnitt fand am 16. Dezember 2019 statt. Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden im Laufe des Zulassungsverfahrens ebenfalls bei der EMA eingereicht und bilden die Grundlage der erteilten Zulassung. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen basieren auf diesem Datenschnitt.

Im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde erfolgte auf deren Wunsch am 30. März 2020 ein weiterer Datenschnitt. Die Auswertungen dieses Datenschnitts sind im Anhang des Moduls dargestellt.

LIBRETTO-001 Studienpopulation***Patienten Disposition (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019)***

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 wurden insgesamt 702 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis von Selpercatinib. Von diesen 702 Patienten erhielten 667 Patienten (95,0%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 154 Patienten (21,9%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund eines Krankheitsprogress (n = 90; 12,8%) bzw. unerwünschten Ereignissen (n = 33; 4,7%). 104 Patienten (14,8%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: 74 Patienten (10,5%) verstarben, 28 Patienten (4,0%) zogen ihre

Einwilligung zurück, 1 Patient (0,1%) gilt als Lost to Follow-Up und für 1 Patienten (0,1%) gab es keine weiteren Angaben.

Patienten der Subpopulation C (fortgeschrittenes Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib)

Das vorliegende Modul 4C thematisiert den Einsatz von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit [1]:

- **fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.**

Folglich wurden für die im vorliegenden Modul 4C dargestellten Analysen aus der gesamten Studienpopulation nur erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und bestehender RET-Fusion berücksichtigt, die mit mindestens einem MKI vorbehandelt wurden. Bis auf 2 Patienten erhielten alle Patienten entweder Sorafenib oder Lenvatinib, womit in den hier dargestellten Analysen über 80% der Patienten der Indikation entsprachen. Konform mit der Durchführung der Studie LIBRETTO-001 und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen.

Patienten Disposition (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019) – Subpopulation C

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 19 Patienten die oben genannten Kriterien (Safety Analysis Set). Hiervon erhielten alle Patienten (100%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt sechs Patienten (31,6%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund eines Krankheitsprogress (n = 3 (15,8%)). Fünf Patienten (26,3%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: Vier Patienten (21,1%) verstarben, ein Patient (5,3%) zog seine Einwilligung zurück.

Für das Efficacy Analysis Set ergaben sich folgende Zahlen:

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 15 Patienten die oben genannten Kriterien und hatten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten. Hiervon erhielten alle Patienten (100%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt sechs Patienten (40,0%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund eines Krankheitsprogress (n = 3; 20,0%). Fünf Patienten (33,3%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: Vier Patienten (26,7%) verstarben, ein Patient (6,7%) zog seine Einwilligung zurück.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019) – Subpopulation C

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des Safety Analysis Sets bzw. des Efficacy Analysis Sets der Subpopulation C sind in Tabelle 4-40 bzw. Tabelle 4-41 dargestellt. Im Folgenden zunächst die Daten des Safety Analysis Sets und im Anschluss daran diejenigen des Efficacy Analysis Sets dargestellt.

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Merkmal	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 19)
Demographische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männer	6 (31,6)
Frauen	13 (68,4)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	13 (68,4)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (10,5)
Asiaten	2 (10,5)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)
Andere	2 (10,5)
Fehlend	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	18 (94,7)
Europa	0 (0,0)
Rest der Welt	1 (5,3)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	5 (26,3)
45 bis < 65 Jahre	8 (42,1)
65 bis < 75 Jahre	1 (5,3)
≥ 75 Jahre	5 (26,3)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	19
Mittelwert (STD)	56,9 (17,87)
Median (min–max)	53,0 (27-88)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	19
Mittelwert (SD)	67,2 (16,62)
Median (min–max)	60,6 (41-99)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	2 (10,5)
≥ 50 kg	17 (89,5)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	8 (42,1)
1	9 (47,4)
2	2 (10,5)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	16 (84,2)

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation C – TC (N = 19)
Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom	2 (10,5)
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)
Hürthle-Zell-Schilddrüsenkarzinom	1 (5,3)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	0 (0,0)
III	0 (0,0)
IV	18 (94,7)
Fehlend	1 (5,3)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	19
Mittelwert (STD)	161,9 (137,12)
Median (min–max)	102,1 (10-495)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	19 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Metastasen im ZNS bei Baseline^a, n (%)	
Ja	5 (26,3)
Nein	14 (73,7)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	19 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Art der vorherigen systemischen Therapie^b, n (%)	
MKI	19 (100,0)
- Cabozantinib	1 (5,3)
- Vandetanib	1 (5,3)
- Sorafenib	8 (42,1)
- Lenvatinib	12 (63,2)
- Andere MKI	5 (26,3)
Chemotherapie	1 (5,3)
Radiojodtherapie	15 (78,9)
PD-1/PD-L1 Inhibitoren	3 (15,8)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	7 (36,8)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)	
0	0 (0,0)
1-2	5 (26,3)
3 oder mehr	14 (73,7)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	
Anzahl der Patienten	19
Mittelwert (STD)	3,8 (1,86)
Median (min–max)	4,0 (1-7)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	10 (52,6)
Nein	9 (47,4)
Vorherige Krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	16 (84,2)
Nein	3 (15,8)

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation C – TC (N = 19)
RET-Alterationsstatus	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	19 (100,0)
- KIF5B	0 (0,0)
- CCDC6	8 (42,1)
- NCOA4	7 (36,8)
- Andere	4 (21,1)
- Unbekannt	0 (0,0)
Mutation	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
NGS mit Tumormaterial	17 (89,5)
NGS mit Blut oder Plasma	1 (5,3)
PCR	0 (0,0)
FISH	0 (0,0)
Andere	1 (5,3)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^c, n (%)	
Ja	18 (94,7)
Nein	1 (5,3)
Tumorlast in mm^d	
Anzahl der Patienten	18
Mittelwert (STD)	62,3 (37,55)
Median (min–max)	55,0 (11-156)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-1/PD-L1: Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand 1; STD: Standardabweichung; TC: Schilddrüsenkarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. a: Die Angaben zum Vorliegen von ZNS Metastasen bei Baseline basieren auf der Auswertung der von den Prüfern im CRF getätigten Eintragungen zum Erkrankungsstatus bei Baseline. b: Patienten können in mehreren Zeilen berücksichtigt sein. c: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüferarzt. d: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüferarzt.</p>	

Die Patienten im Safety Analysis Set der Subpopulation C (Tabelle 4-41) sind 31,6% Männer und 68,4% Frauen). Etwa 70% aller Patienten sind kaukasischer Ethnie und mehr als 90% nordamerikanischer Herkunft. Etwa zwei Drittel aller Patienten sind jünger als 65 Jahre, wobei circa 40% aller Patienten zwischen 45 und 64 Jahre alt sind; das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei etwa 57 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben circa 40% der Patienten einen ECOG Performance Score von 0, etwa 50% der Patienten haben einen ECOG Performance Score von 1; die übrigen Patienten weisen einen ECOG Performance Score von 2 auf (10,5%).

Betrachtet man die Erkrankungs historie, so haben alle Patienten ein differenziertes Schilddrüsenkarzinom. Dieses umfasst die Diagnosen papilläres Schilddrüsenkarzinom (84,2% der Patienten), gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom (10,5%) und Hürthle-Zell-Schilddrüsenkarzinom (5,3%). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (94,7%) wurde die Krankheit erst im Stadium IV diagnostiziert. Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei etwa 162 Monaten (Median circa 102 Monate). Alle Patienten litten bei Baseline an metastasierter Erkrankung. Etwa ein Viertel (26,3%) der Patienten wiesen bei Baseline Metastasen im ZNS auf.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten hatte sich einer kreb sbedingten Operation unterzogen (84,2%), außerdem hatte die Mehrheit der Patienten eine Radiojod-Therapie erhalten (78,9%). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte sich einer vorhergehenden Strahlentherapie unterzogen (52,6%). Alle Patienten hatte eine vorhergehende systemische Therapie erhalten, kein Patient war Therapie-naiv; im Mittel betrug die Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien $n = 3,8$. Alle Patienten waren mit MKI vorbehandelt, wobei Sorafenib (42,1%) und Lenvatinib (63,2%) die am häufigsten verwendeten MKI waren. 17 Patienten (89,5%) waren mit entweder Sorafenib oder Lenvatinib vorbehandelt. Ein Patient (5,3%) hatte sich einer Chemotherapie unterzogen.

Im Einklang mit der Zulassung wiesen alle Patienten eine RET-Fusion auf, am häufigsten lagen Fusionen des RET-Gens mit dem Gen Coiled-Coil Domain Containing 6 (CCDC6; 54,1%) bzw. mit dem Gen Kinesin Family Member 5B (KIF5B; 32,4%) vor.

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Merkmal	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 15)
Demographische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männer	5 (33,3)
Frauen	10 (66,7)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	11 (73,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (6,7)
Asiaten	1 (6,7)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)
Andere	2 (13,3)
Fehlend	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	15 (100,0)
Europa	0 (0,0)
Rest der Welt	0 (0,0)

Merkmal	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 15)
Altersgruppen, n (%)	
18 bis < 45 Jahre	4 (26,7)
45 bis < 65 Jahre	6 (40,0)
65 bis < 75 Jahre	1 (6,7)
≥ 75 Jahre	4 (26,7)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	15
Mittelwert (STD)	57,1 (18,92)
Median (min–max)	53,0 (27-88)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	15
Mittelwert (SD)	66,7 (17,60)
Median (min–max)	60,0 (41-99)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	2 (13,3)
≥ 50 kg	13 (86,7)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	5 (33,3)
1	8 (53,3)
2	2 (13,3)
Erkrankungshistorie	
Primäre Diagnose, n (%)	
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	12 (80,0)
Gering differenziertes Schilddrüsenkarzinom	2 (13,3)
Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)
Hürthle-Zell-Schilddrüsenkarzinom	1 (6,7)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	0 (0,0)
II	0 (0,0)
III	0 (0,0)
IV	14 (93,3)
Fehlend	1 (6,7)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	15
Mittelwert (STD)	149,8 (113,97)
Median (min–max)	102,1 (10-402)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	15 (100,0)
Nein	0 (0,0)
ZNS bei Baseline^a, n (%)	
Ja	4 (26,7)
Nein	11 (73,3)
Vortherapien	
Vorherige systemische Therapie, n (%)	
Ja	15 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Art der vorherigen systemischen Therapie^b, n (%)	
MKI	15 (100,0)
- Cabozantinib	1 (6,7)
- Vandetanib	1 (6,7)
- Sorafenib	7 (46,7)
- Lenvatinib	8 (53,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation C – TC (N = 15)
- Andere MKI	5 (33,3)
Chemotherapie	1 (6,7)
Radiojodtherapie	13 (86,7)
PD-1/PD-L1 Inhibitoren	3 (20,0)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	7 (46,7)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)	
0	0 (0,0)
1-2	3 (20,0)
3 oder mehr	12 (80,0)
Anzahl der vorherigen systemischen Therapien	
Anzahl der Patienten	15
Mittelwert (STD)	4,2 (1,86)
Median (min–max)	4,0 (1-7)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	
Ja	9 (60,0)
Nein	6 (40,0)
Vorherige Krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	13 (86,7)
Nein	2 (13,3)
RET-Alterationsstatus	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Fusion	15 (100,0)
- KIF5B	0 (0,0)
- CCDC6	6 (40,0)
- NCOA4	5 (33,3)
- Andere	4 (26,7)
- Unbekannt	0 (0,0)
Mutation	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
NGS mit Tumormaterial	14 (93,3)
NGS mit Blut oder Plasma	1 (6,7)
PCR	0 (0,0)
FISH	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^c, n (%)	
Ja	14 (93,3)
Nein	1 (6,7)
Tumorlast in mm^d	
Anzahl der Patienten	14
Mittelwert (STD)	64,1 (37,29)
Median (min–max)	55,0 (11-156)
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, MW (STD)	
Fatigue	(N = 6) 33,33 (32,96)
Schmerzen	(N = 6) 25,00 (25,28)
Übelkeit und Erbrechen	(N = 6) 13,89 (16,39)

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation C – TC (N = 15)
Dyspnoe	(N = 6) 33,33 (29,81)
Schlaflosigkeit	(N = 6) 38,89 (25,09)
Appetitverlust	(N = 6) 27,78 (25,09)
Verstopfung	(N = 6) 22,22 (27,22)
Diarrhoe	(N = 6) 5,56 (13,61)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, MW (STD)	
Globaler Gesundheitsstatus	(N = 6) 68,06 (23,81)
Physische Funktion	(N = 6) 75,56 (23,35)
Emotionale Funktion	(N = 6) 75,00 (30,73)
Rollenfunktion	(N = 6) 69,44 (37,14)
Kognitive Funktion	(N = 6) 80,56 (19,48)
Soziale Funktion	(N = 6) 72,22 (34,43)
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse (für EORTC: Anzahl der Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-1/PD-L1: Programmed cell death protein 1 receptor/Programmed death-ligand; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; STD: Standardabweichung; TC: Schilddrüsenkarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. a: Die Angaben zum Vorliegen von ZNS Metastasen bei Baseline basieren auf der Auswertung der von den Prüfarzten im CRF getätigten Eintragungen zum Erkrankungsstatus bei Baseline. b: Patienten können in mehreren Zeilen berücksichtigt sein. c: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt. d: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.</p>	

Die Patienten der Subpopulation C wiesen sowohl im Efficacy Analysis Set (Tabelle 4-42) als auch im Safety Analysis Set (Tabelle 4-41) sehr ähnliche Charakteristika auf.

Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019)

Die Behandlungsdauer der Patienten in Monaten für das Safety Analysis Set bzw. das Efficacy Analysis Set der Subpopulation C ist in Tabelle 4-43 bzw. Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-43: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

	Selpercatinib
	Subpopulation C – TC
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	19
Mittelwert (STD)	12,6 (7,56)
Median (min–max)	11,9 (1-25)
max: Maximum; min: Minimum; STD: Standardabweichung; TC: Schilddrüsenkarzinom.	

Die mittlere Behandlungsdauer für die Patienten des Safety Analysis Sets lag bei knapp 13 Monaten (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

	Selpercatinib
	Subpopulation C – TC
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	15
Mittelwert (STD)	15,2 (6,36)
Median (min–max)	14,6 (6-25)
max: Maximum; min: Minimum; STD: Standardabweichung; TC: Schilddrüsenkarzinom.	

Die mittlere Behandlungsdauer betrug für die Patienten des Efficacy Analysis Sets ungefähr 15 Monate (Tabelle 4-44).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Es liegen derzeit keine Daten zu Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion in Deutschland vor, die einen Vergleich zu den eingeschlossenen Patienten der Subpopulation C der LIBRETTO-001 erlauben würden. Ein Vergleich mit Patientencharakteristika von Schilddrüsenkarzinompatienten allgemein in Deutschland wäre aufgrund der geringen RET-Fusionsrate von Schilddrüsenkarzinom (papilläre Schilddrüsenkarzinome: 2,3% bis 7,2% [3-5], follikuläre Schilddrüsenkarzinome: 1,9% bis 3,4% [4; 6],) nicht zielführend.

Aufgrund der Beteiligung von deutschen und europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz) an der Studie LIBRETTO-001 wird dennoch von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen, da kein Grund zur Annahme besteht, dass die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten nicht mit denen von deutschen Patienten übereinstimmen würden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-45: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LIBRETTO-001	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem potenziell hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

In der Phase 2 der LIBRETTO-001 Studie wurden die Patienten unabhängig vom Körpergewicht auf eine Startdosis von 160 mg BID eingestellt (siehe Anhang 4-K). Im Rahmen der Zulassung wurde ebenfalls eine Körpergewichts-unabhängige Startdosis von Selpercatinib von 160 mg BID angestrebt. Im Laufe des Zulassungsprozesses wurde eine Körpergewichts-basierte Dosierung eingeführt: Startdosis von 120 mg BID für Patienten < 50 kg und Startdosis von 160 mg BID für Patienten \geq 50 kg Körpergewicht. Diese Anpassung erfolgte aufgrund pharmakokinetischer Befunde und allgemeiner theoretischer Überlegungen zur dosisabhängigen Toxizität. Aus den Sicherheitsdaten zu Grad 3 oder 4 UE, schwerwiegenden UE und UE mit Todesfolge geht hervor, dass diese Ereignisse unter der niedrigeren und höheren Selpercatinib-Dosierung ähnlich häufig auftraten [34]. Dennoch kann eine potentielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, welche sich teils aus der von der Zulassung abweichenden Vorgabe zur Körpergewichts-abhängigen Dosierung ergeben.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
LIBRETTO-001	ja	ja	ja	ja
Mortalität				
Gesamtüberleben	•			
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen ^a		•		
Symptomatik ^b		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Funktion - globaler Gesundheitsstatus ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche (S)UE				•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^c , SOC und PT ^d				•
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die objektive Ansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p>b: Ermittelt anhand der jeweiligen Skalen des EORTC-QLQ C30; beinhaltet die Veränderung der Scores der Symptom- bzw. Funktionsskalen ggü. Baseline, die Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung sowie die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen.</p> <p>c: AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie.</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-J dargestellt.</p>				

4.3.2.3.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren oder Lost To Follow-Up-Patienten waren, wurden rechtszensiert. Das Zensierungsdatum entspricht dem Datum des letzten Kontaktes (letztes bekanntes Datum, an dem der Patient am Leben war).</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI anhand der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die Überlebensraten (≥ 12 Monate, ≥ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurden deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß Kaplan-Meier Schätzer des „Potential Follow-Up“ bestimmt [35].</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
KI: Konfidenzintervall.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des

Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Die Erhebung des Gesamtüberlebens erfolgte unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer hohen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden, trotz des auf Studienebene hohen Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N = 15)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	4 (26,7)
Lebend	11 (73,3)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	25,30 [14,8; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,c}	
≥ 12 Monate	92,9 [59,1; 99,0]
≥ 24 Monate	70,7 [32,5; 89,9]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	20,7
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; TC: Schilddrüsenkarzinom. a: Der Status des letzten Kontaktes am oder vor dem 16. Dezember 2019. b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. c: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.	

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 waren vier Patienten (26,7%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 25,30 Monate [95%-KI: 14,8; NE]. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 92,9 [95%-KI: 59,1; 99,0], die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9] (Tabelle 4-49).

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

Da sich zum Zeitpunkt der Schätzung des medianen Gesamtüberleben nur noch 2 Patienten unter Risiko befanden (ein Patient hatte ein Ereignis zum Zeitpunkt 25,3 Monate, der andere Patient wurde kurz nach diesem Ereignis zensiert, siehe hierzu auch Kaplan-Meier-Kurve: Abbildung 4-3), ist der Wert wenig robust und höchstwahrscheinlich eine grobe Unterschätzung des wahren Medians, da die 2-Jahres-Überlebensrate über 70% betrug.

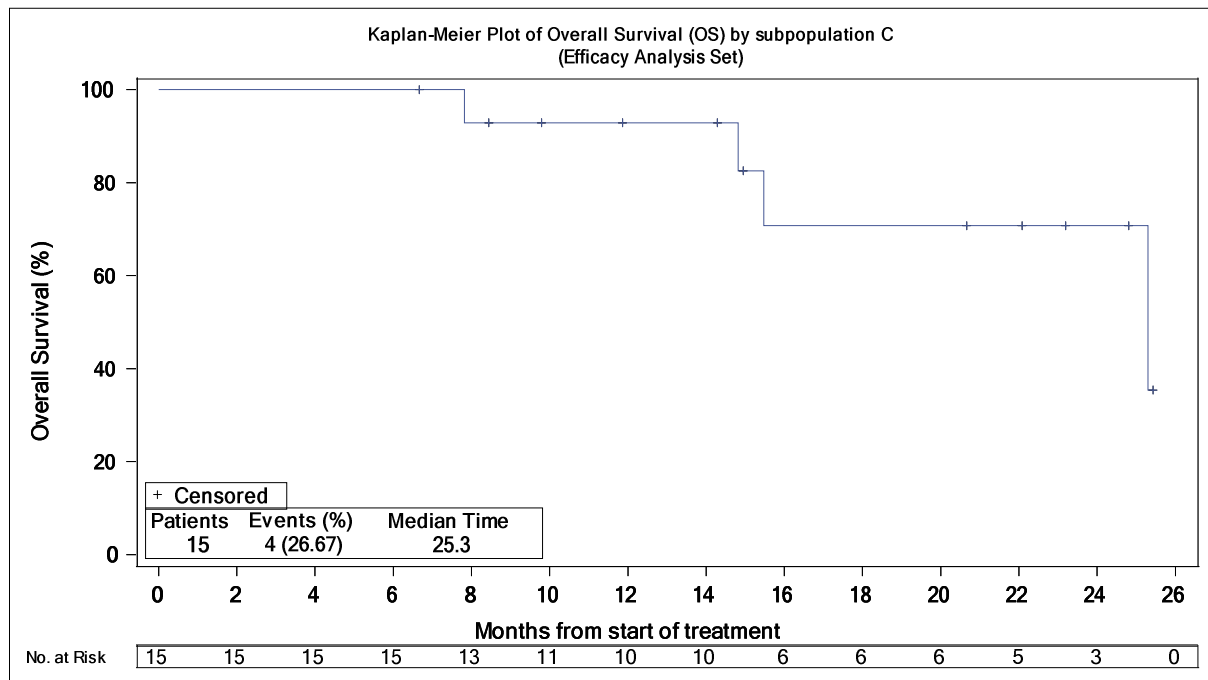


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Die Ergebnisse der medianen Gesamtüberlebenszeit und der Überlebensraten zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind für Subpopulation C vergleichbar zu den hier dargestellten Ergebnissen zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des Independent Review Committees (IRC) gezeigt.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Tumorbewertung nach Baseline, es sei denn, der Tod trat vor der ersten geplanten Tumorbewertung auf (in letzterem Fall fließt der Tod als Ereignis in das progressionsfreie Überleben ein). • Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen. • Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. <p>Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebensrate (≥ 6 Monate, ≥ 12 Monate, ≥ 24 Monate nach Behandlungsbeginn) wurde deskriptiv mittels der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und das zugehörige 2-seitige 95%-KI mittels Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß des Kaplan-Meier Schätzers des „Potential Follow-Up“ bestimmt [35].</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p>
IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Der Progress wurde nach RECIST 1.1 durch ein IRC beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden, trotz des auf Studienebene potenziell hohen Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 15)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	5 (33,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (13,3)
Zensiert	8 (53,3)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	7 (46,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^c	0 (0,0)
Abbruch der Studie ohne Progress ^b	1 (6,7)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	15,47 [7,8; NE]

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation C – TC (N = 15)
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,e}	
≥ 6 Monate	93,3 [61,3; 99,0]
≥ 12 Monate	60,5 [29,1; 81,5]
≥ 24 Monate	30,2 [5,2; 61,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	13,7
IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TC: Schilddrüsenkarzinom. a: Der Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 16. Dezember 2019. b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress. d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. e: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood Formel berechnet. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 5 Patienten (33,3%) einen Krankheitsprogress auf, 2 Patienten (13,3%) verstarben ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 8 Patienten (53,3%) zensiert, die Mehrheit der Patienten war am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress (n = 7; 46,7%) (Tabelle 4-52).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,47 Monate [95%-KI: 7,8; NE] (Tabelle 4-52).

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese bei 93,3% [95%-KI: 61,3; 99,0]. Die 1-Jahres-Rate lag bei 60,5% [95%-KI: 61,3; 99,0], die 2-Jahres-Rate lag bei 30,2% [95%-KI: 5,2; 61,6] (Tabelle 4-52).

In Abbildung 4-4 ist die zugehörige Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

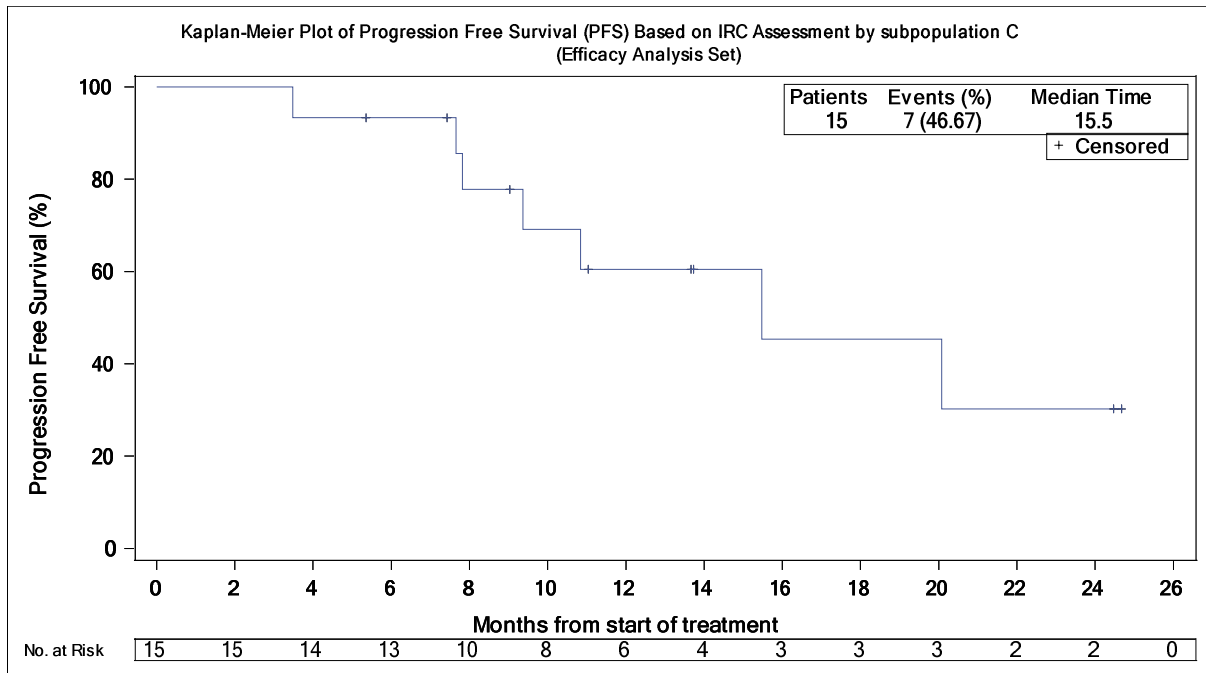


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Die Ergebnisse der Zeit des progressionsfreien Überlebens und der progressionsfreien Überlebensraten zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind für Subpopulation C vergleichbar zu den hier dargestellten Ergebnissen zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3 Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrates, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens und der Zeit bis zum Ansprechen bewertet.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt, und danach alle 8 Wochen (± 7 Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (± 7 Tage).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des IRC gezeigt.</p> <p>Im Folgenden werden die einzelnen Variablen zum Tumoransprechen beschrieben:</p> <p><u>Bestes Gesamtansprechen</u></p> <p>Das beste Gesamtansprechen ist definiert als das beste Ansprechen für jeden Patienten und umfasst CR, PR, SD und PD.</p> <p>Der Auswertungszeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des dokumentierten Krankheitsprogresses nach RECIST 1.1 oder dem Datum des Beginns der Folgetherapie, je nachdem, welches Ereignis früher auftritt. Jedes objektive Ansprechen (PR oder CR) muss durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.</p> <p>Das beste Gesamtansprechen wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit CR, PR, SD und PD zusammengefasst.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates</u></p> <p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>Die objektive Ansprechrates wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit objektivem Ansprechen zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch das zugehörige 2-seitige exakte binomiale 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt.</p> <p><u>Krankheitskontrollrate</u></p> <p>Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD* als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer der stabilen Erkrankung berechnet sich aus der Zeitspanne vom Datum der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.</p> <p>Die Krankheitskontrollrate wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD* als bestes Gesamtansprechen zusammengefasst. Der Punktschätzer wurde durch das zugehörige 2-seitige exakte binomiale 95%-KI unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode ergänzt.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als Anzahl der Monate vom Datum des Beginns des bestätigten CR oder PR (je nachdem, welches früher auftritt) bis zum Datum der ersten dokumentierten objektiven Progression oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf:</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen. • Patienten vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress. <p>Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt.</p> <p>Die mediane Dauer des Ansprechens wurde deskriptiv unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Dauer des Ansprechens deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis des Prüfpräparats und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Das Tumoransprechen wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, die Patienten mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>
<p>CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall; PD: progressive Erkrankung (Progressive Disease); PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: stabile Erkrankung (Stable Disease); SD*: stabile Erkrankung für eine Dauer von mindestens 16 Wochen.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Das Tumoransprechen wurde mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 durch ein IRC beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden, trotz des auf Studienebene potenziell hohen Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate

Tabelle 4-55: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N = 15)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (6,7)
Partielles Ansprechen (PR)	11 (73,3)
Stabile Erkrankung (SD)	3 (20,0)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	3 (20,0)
Progressive Erkrankung (PD)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate	15 (100,0)
[95%-KI] ^c	[78,2; 100,0]
CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: stabile Erkrankung; SD*: stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen; TC: Schilddrüsenkarzinom.	
a: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1). b: Die Krankheitskontrollrate [%] ist definiert als Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD*) als bestes Gesamtansprechen. c: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. Stabile Erkrankung umfasst die Zeitspanne vom Zeitpunkt der ersten Gabe des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogress. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.	

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei einem Patienten (6,7%) ein CR vor, bei 73,7% der Patienten ein PR und bei 20,0% der Patienten eine SD. Diese 20,0% der Patienten hatte eine SD über mindestens 16 Wochen (SD*). Kein Patient hatte einen PD. Das Gesamtansprechen war für alle Patienten auswertbar (Tabelle 4-55).

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die Krankheitskontrollrate bei 100,0% [95%-KI: 78,2; 100,0] (Tabelle 4-55).

Objektive Ansprechrare

Tabelle 4-56: Ergebnisse für objektive Ansprechrare aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 15)
Objektive Ansprechrare (CR+PR)^a, n (%)	
Objektive Ansprechrare [95%-KI] ^b	12 (80,0) [51,9; 95,7]
CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); PR: partielles Ansprechen; TC: Schilddrüsenkarzinom. a: Die objektive Ansprechrare (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt. b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt. Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.	

Die objektive Ansprechrare lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 80,0% [95%-KI: 51,9; 95,7] (Tabelle 4-56).

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 15)
Patienten mit Ansprechen, n ^{a,b}	12
Status des Ansprechens, n (%)^{c,d}	
Progression	4 (33,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 (16,7)
Zensiert	6 (50,0)
Grund für Zensierung, n (%)^d	
Am Leben ohne Progress ^e	5 (41,7)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress ^e	0 (0,0)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	1 (8,3)

Endpunkt	Selpercatinib
Dauer des Ansprechens	Subpopulation C – TC (N = 15)
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate), [95%-KI] ^{a,d,f,g}	13,86 [4,1; NE]
Beobachtete Dauer des Ansprechens nach Kategorie, n (%) ^{a,d}	
< 6 Monate	2 (16,7)
≥ 6 bis < 12 Monate	5 (41,7)
≥ 12 bis < 18 Monate	2 (16,7)
≥ 18 bis < 24 Monate	3 (25,0)
<p>IRC: Independent Review Committee ; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TC: Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>a: Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).</p> <p>c: Der Status des Ansprechens basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 16. Dezember 2019.</p> <p>d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem kompletten (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen.</p> <p>e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.</p> <p>f: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>g: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) (je nachdem, was früher auftritt) bis zum Datum des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogresses oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem, was früher eintritt.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 13,86 Monate [95%-KI: 4,1; NE] (Tabelle 4-57).

Die zugehörige Kaplan-Meier Kurve ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

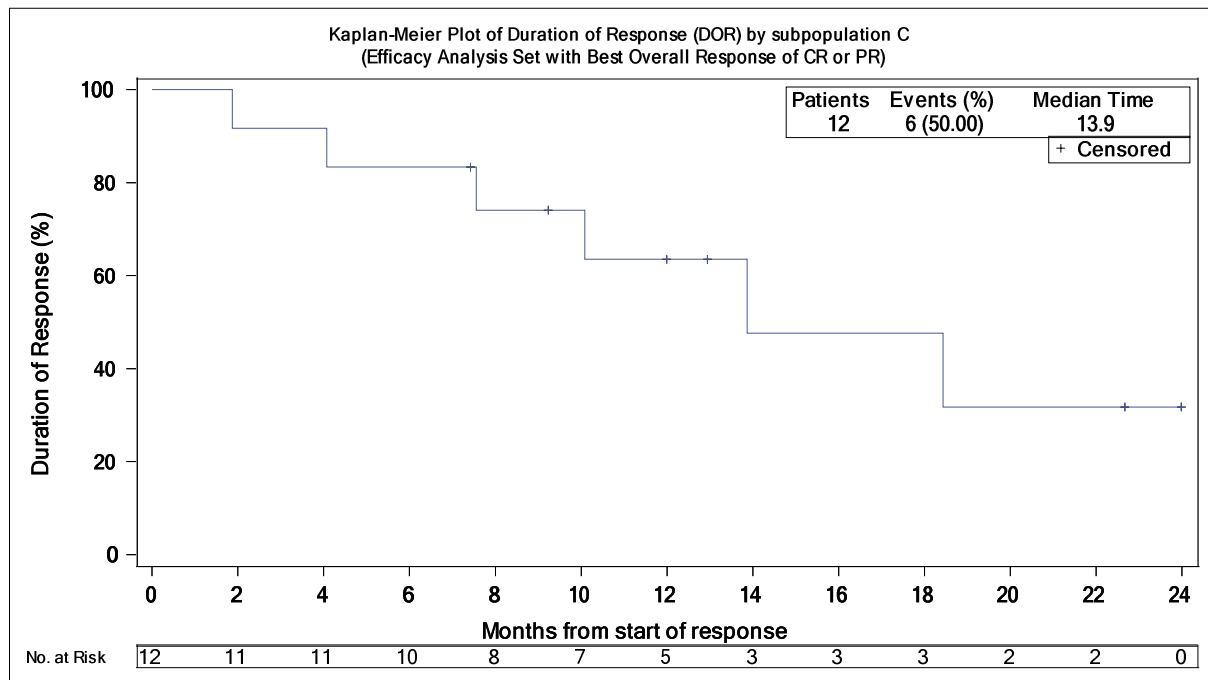


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen berücksichtigt.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation C – TC (N = 15)
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	12
Zeit bis zum Ansprechen	
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c , [95%-KI]	1,66 [0,8; 1,8]
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	11 (91,7)
≥ 2 und < 4 Monate	1 (8,3)
≥ 4 und < 6 Monate	0 (0,0)
≥ 6 und < 9 Monate	0 (0,0)
≥ 9 Monate	0 (0,0)

IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TC: Schilddrüsenkarzinom.
a: Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen.
b: Die Beurteilung erfolgte durch ein IRC anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).
c: Analyse basierend auf Daten von Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen.
Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten mit Ansprechen als Nenner berechnet.
Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem Datum des ersten dokumentierten bestätigten objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt).
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen liegt bei 1,66 Monaten [95%-KI: 0,8; 1,8] (Tabelle 4-58).

Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 hinsichtlich der objektiven Ansprechrates und der Zeit bis zum Ansprechen sind für Subpopulation C vergleichbar zu den hier dargestellten Ergebnissen zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.

4.3.2.3.3.4 Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des Zyklus 1, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d.h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des Zyklus 1 vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse). • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung der Symptomscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline <p>Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (Minimally Important Difference [MID]).</p> <p>Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst, das zugehörige 2-seitige 95% KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Daten Cut-off kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgend genannten Ereignisse früher eintrat:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, b) Datum der letzten Bewertung nach Baseline, c) Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. <p>Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben der Rücklaufquote bezogen auf die Studienvisite wird die Gesamtrate dargestellt.</p> <p>Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten). Diese Daten werden mittels Bar Chart für jede Symptomskala grafisch dargestellt.</p>

<p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. <p>Die Symptomatik wurde für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimally Important Difference; MMRM: Mixed Model of Repeated Measurement.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Die folgenden Angaben zur Rücklaufquote gelten übergreifend für die Analysen zur Symptomatik, des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsfähigkeit mittels des EORTC QLQ-C30. Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

In der Subpopulation C hatten 6 von 15 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ($N' = 6$). Da somit nur sehr wenige

Patienten in die Analyse eingehen, können die Ergebnisse nicht zuverlässig interpretiert und somit keine valide Aussage getroffen werden.

Zu Baseline betrug die Compliance Rate für den Fragebogen 40%. Patienten, die zu Baseline den Fragebogen ausfüllten, erzielten auch an den folgenden Visitentagen eine hohe Rücklaufquote von mind. 66,7%.

Tabelle 4-61: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation C – TC	
Rücklaufquote und Compliance-Rate pro geplante Visite	n/N' (%) ^a	n/N (%) ^b
Baseline	6/6 (100,0)	6/15 (40,0)
Zyklus 3, Tag 1	4/6 (66,7)	4/15 (26,7)
Zyklus 5, Tag 1	5/6 (83,3)	5/15 (33,3)
Zyklus 7, Tag 1	5/6 (83,3)	5/15 (33,3)
Zyklus 9, Tag 1	4/4 (100,0)	4/15 (26,7)
Zyklus 11, Tag 1	3/3 (100,0)	3/15 (20,0)
Zyklus 13, Tag 1	2/2 (100,0)	2/15 (13,3)
Zyklus 16, Tag 1	1/1 (100,0)	1/15 (6,7)
Visite bei Ende der Behandlung	0/1 (0,0)	0/15 (0,0)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection; TC: Schilddrüsenkarzinom.
a: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren und einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten.
b: Die Compliance-Rate ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten im Efficacy Analysis Set.
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

Basierend auf dem offenen Studiendesign und der Erhebung der Daten durch die Patienten wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) zeigten eine Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führt. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert (N' = 6)

und der daher auf das gesamte Efficacy Analysis Set bezogenen geringen Compliance, kann keine jedoch verlässliche Aussage der Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 getroffen werden. Aus Gründen der Vollständigkeit werden die in Tabelle 4-59 beschriebenen Analysen im Anhang aufgeführt; siehe Übersicht in Tabelle 4-62.

Tabelle 4-62: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik

Analyse	Subpopulation C
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-85 (Anhang) bis Tabelle 4-92 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-93 (Anhang) Abbildung 4-25 (Anhang) bis Abbildung 4-32 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-94 (Anhang) Abbildung 4-33 (Anhang) bis Abbildung 4-40 (Anhang)
Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	Abbildung 4-9 (Anhang) bis Abbildung 4-16 (Anhang)
Mittlere Veränderung der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Tabelle 4-103 (Anhang) bis Tabelle 4-110 (Anhang) Abbildung 4-17 (Anhang) bis Abbildung 4-24 (Anhang)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.</p> <p>Bei der Bewertung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ist zu beachten, dass diese jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei niedrigere Werte eine geringere Symptomatik anzeigen. Für die Symptomskalen bedeutet damit eine Abnahme des Scores eine Verbesserung der Symptomatik.</p>	

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des Zyklus 1, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d.h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des Zyklus 1 vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Die Funktionen und der globale Gesundheitsstatus wurden anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Scores der jeweiligen Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse). • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verschlechterung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). • Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30. <p>Eine Veränderung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (Minimally Important Difference [MID]).</p> <p>Die Zeit bis zur ersten bzw. anhaltenden Verbesserung/Verschlechterung wurde für Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Daten Cut-off kein Ereignis vorlag (basierend auf der Definition des jeweiligen Ereignisses), rechtszensiert. Die Nachbeobachtungszeit für zensierte Datensätze war definiert als der Zeitraum vom Datum des Behandlungsbeginns bis zum Datum des zuerst eintretenden Ereignisses, je nachdem, welches der nachfolgend genannten Ereignisse früher eintrat:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline, b) Datum der letzten Bewertung nach Baseline, c) Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde. <p>Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben der Rücklaufquote bezogen auf die Studienvisite wird die Gesamtrate dargestellt.</p> <p>Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Daten werden mittels Bar Chart für jede Funktionsskala und den globalen Gesundheitsstatus grafisch dargestellt.</p>

<p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30 Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt. • Wenn weniger als 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden bzw. wenn eine Skala in Form einer Einzelfrage nicht beantwortet wurde, galten die Skalen als fehlend. • Es fand keine Imputation statt. <p>Die Funktion und der globale Gesundheitsstatus wurden für die Patienten im Efficacy Analysis Set bestimmt, die Patienten mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben. Die Analysen umfassten zudem nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 aufwiesen.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; MID: Minimally Important Difference; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measurement.</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung wurde basierend auf Daten von Patienten durchgeführt, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 aufgeführt.

Basierend auf dem offenen Studiendesign und der Erhebung der Daten durch die Patienten wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zum globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten, dass es trotz der Schwere der Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionsskalen kommt. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert ($N' = 6$) und der daher auf das gesamte Efficacy Analysis Set bezogenen geringen Compliance, kann jedoch keine verlässliche Aussage des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsfähigkeit mittels des EORTC QLQ-C30 getroffen werden. Aus Gründen der Vollständigkeit werden die in Tabelle 4-63 beschriebenen Analysen im Anhang aufgeführt; siehe Übersicht in Tabelle 4-65.

Tabelle 4-65: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores

Analyse	Subpopulation C
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-95 (Anhang) bis Tabelle 4-100 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-101 (Anhang) Abbildung 4-53 (Anhang) bis Abbildung 4-58 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-102 (Anhang) Abbildung 4-59 (Anhang) bis Abbildung 4-64 (Anhang)
Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des EORTC QLQ-C30	Abbildung 4-41 (Anhang) bis Abbildung 4-46 (Anhang)
Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Tabelle 4-111 (Anhang) bis Tabelle 4-116 (Anhang) Abbildung 4-47 (Anhang) bis Abbildung 4-52 (Anhang)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.</p> <p>Bei der Bewertung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des EORTC QLQ C30 ist zu beachten, dass diese jeweils Werte zwischen 0 und 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität anzeigen. Für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen bedeutet somit eine Zunahme des Scores eine Verbesserung des Gesundheitszustands bzw. eine bessere Funktionalität.</p>	

4.3.2.3.3.6 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Die Darstellung der Sicherheitsvariablen erfolgt deskriptiv als Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Für den Datenschnitt des 16. Dezember 2019 werden folgende unerwünschte Ereignisse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschte Ereignisse (gesamt und nach Schweregrad (CTCAE-Grad < 3 vs. ≥ 3)) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie), jeweils gesamt, nach Schweregrad (CTCAE-Grad < 3 vs. ≥ 3), schwerwiegende Ereignisse und Behandlungsabbrüche aufgrund solcher Ereignisse
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
LIBRETTO-001	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Auswertung erfolgte basierend auf den Daten des jeweiligen Safety Analysis Sets. Diese Studienpopulation umfasst alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten haben. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Basierend auf dem offenen Studiendesign wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-68: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 19)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	19 (100)
CTCAE-Grad < 3	6 (31,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	13 (68,4)
CTCAE-Grad 3	10 (52,6)
CTCAE-Grad 4	2 (10,5)
CTCAE-Grad 5	1 (5,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	17 (89,5)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3	6 (31,6)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (36,8)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0 (0,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (10,5)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); TC: Schilddrüsenkarzinom. a: In potenziellem Zusammenhang mit des Prüfpräparats stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten alle Patienten mindestens ein UE jeglichen Grades. Bei 68,4% der Patienten traten UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die überwiegende Zahl der schweren UE fielen in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (52,6% aller Patienten hatten ein UE CTCAE-Grad 3). Von UE der Kategorie CTCAE-Grad 4 waren zwei Patienten betroffen (10,5%). Ein Patient hatte ein UE (Sepsis nach PT) der Kategorie CTCAE-Grad 5 (5,3%); nach Einschätzung des Prüfarztes bestand kein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation, die mehr als drei Monate vor dem UE abgesetzt worden war. SUE traten bei 7 Patienten (36,8%) auf; bei keinem Patienten wurde ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem

Prüfpräparat angenommen. Die Anzahl der Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE war niedrig (n = 2; 10,5%) (Tabelle 4-68).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff

Zusätzlich zu den Gesamtraten der (S)UE werden die (S)UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA) nachfolgend oder in Anhang 4-J dargestellt.

Tabelle 4-69: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit

Merkmal	Tabelle
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 30% (SOC) bzw. mindestens 20% (PT) der Patienten auftraten	Tabelle 4-70
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-117 (Anhang)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-71
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten	Tabelle 4-118 (Anhang)
SUE nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-72
SUE nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten	Tabelle 4-119 (Anhang)
UE nach SOC und PT nach MedDRA, welche zum Behandlungsabbruch geführt haben	Tabelle 4-73
UE von besonderem Interesse (AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit, Hypertonie)	Tabelle 4-74
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.	

Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl werden für die Darstellung der häufigsten unerwünschten Ereignisse ein post-hoc Schwellenwert von $\geq 30\%$ für die Darstellung der SOC und von $\geq 20\%$ für die Darstellung der PT angenommen. Die vollständige Darstellung aller unerwünschten Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten erfolgt zusätzlich in Anhang 4-J (siehe hierzu auch Tabelle 4-69).

Tabelle 4-70: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 20\%$ PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N = 19) Patienten mit Ereignis n (%)
STUDIE LIBRETTO-001	
Sicherheit	
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 20\%$ nach MedDRA PT</i>	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden UE	19 (100,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (94,7)
PT Verstopfung	9 (47,4)
PT Diarrhoe	9 (47,4)
PT Mundtrockenheit	8 (42,1)
PT Übelkeit	6 (31,6)
PT Dysphagie	4 (21,1)
PT Gastro-oesophageale Refluxkrankheit	4 (21,1)
PT Erbrechen	4 (21,1)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (78,9)
PT Fatigue	8 (42,1)
PT Fieber	4 (21,1)
SOC Untersuchungen	15 (78,9)
PT Alaninaminotransferase erhöht	5 (26,3)
PT Aspartataminotransferase erhöht	5 (26,3)
PT Gewicht erhöht	5 (26,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (73,7)
PT Appetit vermindert	4 (21,1)
PT Hyperglykämie	4 (21,1)
PT Hypomagnesiämie	4 (21,1)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (63,2)
PT Arthralgie	4 (21,1)
PT Muskuläre Schwäche	4 (21,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11 (57,9)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (57,9)
PT Dysphonie	4 (21,1)
PT Dyspnoe	4 (21,1)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	11 (57,9)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (42,1)
SOC Gefäßerkrankungen	8 (42,1)
PT Hypertonie	6 (31,6)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (31,6)
PT Thrombozytopenie	5 (26,3)
PT Leukopenie	4 (21,1)

	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 19) Patienten mit Ereignis n (%)
Endpunkt	
STUDIE LIBRETTO-001	
Sicherheit	
<i>Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 20\%$ nach MedDRA PT</i>	
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TC: Schilddrüsenkarzinom; UE: Unerwünschtes Ereignis. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten „N“ in der Spaltenüberschrift berechnet. Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse waren als diejenigen unerwünschten Ereignisse definiert, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib einsetzten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Version 21.0). Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p>	

Unter den Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an UE ($\geq 30\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (94,7%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Untersuchungen (jeweils 78,9%). Es folgten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (73,7%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (63,2%), Erkrankungen des Nervensystems (57,9%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (57,9%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (57,9%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (42,1%), Gefäßerkrankungen (42,1%), sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (31,6%) (Tabelle 4-70).

Die häufigsten UE ($\geq 20\%$ der Patienten) nach PT waren: Verstopfung (47,4%), Diarrhoe (47,4%), Mundtrockenheit (42,1%), Fatigue (42,1%), Übelkeit (31,6%), Hypertonie (31,6%), Alaninaminotransferase erhöht (26,3%), Aspartataminotransferase erhöht (26,3%), Gewicht erhöht (26,3%) und Thrombozytopenie (26,3%), es folgte mit je 21,1% Anteil: Dysphagie, Gastro-oesophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Fieber, Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Arthralgie, Muskuläre Schwäche, Dysphonie, Dyspnoe und Leukopenie (Tabelle 4-70).

Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl werden für die Darstellung der häufigsten unerwünschten schweren und schwerwiegenden Ereignisse ein post-hoc Schwellenwert von $\geq 10\%$ für die Darstellung der SOC und PT angenommen. Die vollständige Darstellung aller unerwünschten Ereignisse (schwere und schwerwiegende Ereignisse), die bei mindestens 5% der Patienten auftraten erfolgt zusätzlich in Anhang 4-J (siehe hierzu auch Tabelle 4-69).

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten

Tabelle 4-71: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 10\%$ nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16, Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Subpopulation C – TC (N = 19) Patienten mit Ereignis n (%)
STUDIE LIBRETTO-001	
Sicherheit	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und PT	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden schweren UE	13 (68,4)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (31,6)
PT Dysphagie	2 (10,5)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (21,1)
PT Hyponatriämie	3 (15,8)
SOC Gefäßerkrankungen	4 (21,1)
PT Hypertonie	4 (21,1)
SOC Untersuchungen	3 (15,8)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (15,8)
PT Dyspnoe	3 (15,8)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (10,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,5)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TC: Schilddrüsenkarzinom; UE: Unerwünschtes Ereignis. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten „N“ in der Spaltenüberschrift berechnet. Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse waren als diejenigen unerwünschten Ereignisse definiert, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib einsetzten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Version 21.0). Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Unter den Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE ($\geq 10\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (31,6%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Gefäßerkrankungen (jeweils 21,1%). Es folgten die Systemorganklassen Untersuchungen (15,8%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (15,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (10,5%) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,5%) (Tabelle 4-71). Die verbleibenden schweren UE nach SOC traten bei jeweils nur einem Patienten auf (Tabelle 4-118 (Anhang)).

Die häufigsten schweren UE nach PT ($\geq 10\%$ der Patienten), waren Hypertonie (21,1%), Dyspnoe (15,8%), Hyponatriämie (15,8%) und Dysphagie (10,5%) (Tabelle 4-71). Alle weiteren schweren UE nach PT traten jeweils nur bei einem Patienten auf (Tabelle 4-118 (Anhang)).

Schwerwiegende UE, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten

Tabelle 4-72: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 10\%$ nach PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Subpopulation C - TC (N = 19) Patienten mit Ereignis n (%)
STUDIE LIBRETTO-001	
Sicherheit	
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und PT</i>	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden UE	7 (36,8)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (21,1)
SOC Herzerkrankungen	2 (10,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (10,5)
PT Dyspnoe	2 (10,5)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TC: Schilddrüsenkarzinom; UE: Unerwünschtes Ereignis. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten „N“ in der Spaltenüberschrift berechnet. Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse waren als diejenigen unerwünschten Ereignisse definiert, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib einsetzten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Version 21.0). Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Von den Systemorganklassen waren schwerwiegende Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21,1%) am häufigsten. Alle weiteren SUE nach SOC traten bei maximal zwei Patienten auf (Tabelle 4-72).

Das häufigste schwerwiegende UE nach PT war Dyspnoe (10,5%) (Tabelle 4-72). Alle weiteren schwerwiegenden UE nach PT traten nur jeweils bei einem Patienten auf (Tabelle 4-119 (Anhang)).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Subpopulation C - TC (N = 19) Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n %	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden UE	2 (10,5)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (5,3)
PT Febrile Neutropenie	1 (5,3)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (5,3)
PT Sepsis	1 (5,3)
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; TC: Schilddrüsenkarzinom; UE: Unerwünschtes Ereignis. Der Prozentsatz wird bezogen auf die Anzahl der Patienten „N“ in der Spaltenüberschrift berechnet. Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse waren als diejenigen unerwünschten Ereignisse definiert, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib einsetzten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach MedDRA (Version 21.0). Unerwünschte Ereignisse sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Zwei Patienten brachen die Therapie aufgrund eines UEs ab (aufgrund einer febrilen Neutropenie und aufgrund einer Sepsis, jeweils nach PT) (Tabelle 4-73).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für AESI aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 19)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), n (%)	
AST bzw. ALT erhöht ^a	
Jeglicher Schweregrad	5 (26,3)
CTCAE-Grad < 3	4 (21,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (5,3)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Überempfindlichkeit^b	
Jeglicher Schweregrad	0
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^c	
Jeglicher Schweregrad	7 (36,8)

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N = 19)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), n (%)	
CTCAE-Grad < 3	3 (15,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	4 (21,1)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); RET: Rearranged during Transfection; TC: Schilddrüsenkarzinom.</p> <p>a. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus AST erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase abnormal, ALT erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase abnormal, jeweils nach PT.</p> <p>b. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit, jeweils nach PT.</p> <p>c. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus Hypertonie, Blutdruck abnormal und Blutdruck erhöht, jeweils nach PT.</p>	

Eine Erhöhung von AST bzw. ALT trat bei einem knappen Viertel der Patienten (n = 5; 26,3%) auf. Die Erhöhung war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; n = 4; 21,1%). Es trat nur ein Fall einer CTCAE-Grad ≥ 3 Erhöhung von AST bzw. ALT auf. Bei keinem Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft, auch brach keiner der Patienten aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Überempfindlichkeit trat bei keinem Patienten auf.

Sieben Patienten waren von Hypertonie betroffen (n = 7; 36,8%). Bei drei Patienten (15,8%) war die Hypertonie von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3), und bei vier Patienten (n = 4; 21,1%) war die Hypertonie schwer ausgeprägt (CTCAE-Grad ≥ 3). Keines der hypertensiven Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft, und kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

Die Ergebnisse zur Sicherheit des Datenschnitts vom 30. März 2020 bestätigen das Sicherheitsprofil, welches zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 ermittelt wurde.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Über Subgruppenanalysen können mögliche Effektmodifikatoren identifiziert werden. Als Basis dafür dient der Interaktionstest, der untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die einarmige Studie LIBRETTO-001. Interaktionstests und damit eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor sind im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich.

Daher ist durch Subgruppenanalysen kein Erkenntnisgewinn zu erwarten und es wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-75: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

LIBRETTO-001 (NCT03157128; J2G-OX-JZJA; EudraCT 2017-000800-59)
Protokoll LOXO-RET-17001: A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation
Studiendokumente
Studienprotokoll [10]
Statistische Analysepläne [8; 9]
Studienbericht [11]
Publikationen
[31-33]
Studienregistereinträge
[28-30]

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen (Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

4.3.2.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.4.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-76: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
LIBRETTO-001 (J2G-OX-JZJA)	ja	ja	laufend	Mai/2017 - laufend 1. Datenschnitt: 17. Juni 2019 2. Datenschnitt: 16. Dezember 2019 3. Datenschnitt: 30. März 2020 ^a	Selpercatinib
LIBRETTO-321	nein	ja	laufend	März/2020 - laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-121	nein	ja	laufend	Juli/2019 - laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-201	nein	ja	laufend	September/2019 - laufend	Selpercatinib

a: Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-76 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-76 ist der 23. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-76 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-321	A6
LIBRETTO-121	A1
LIBRETTO-201	A6

4.3.2.4.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach **Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien** ergab insgesamt 1304 Treffer. Davon konnten 542 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenen 762 Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, bei dem weitere 731 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei dem anschließenden Volltextscreening konnten die verbliebenen 31 Treffer ausgeschlossen werden. Es konnte keine Studie für einen indirekten Vergleich identifiziert werden (siehe Abbildung 4-6).

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach **Studien mit Selpercatinib** ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

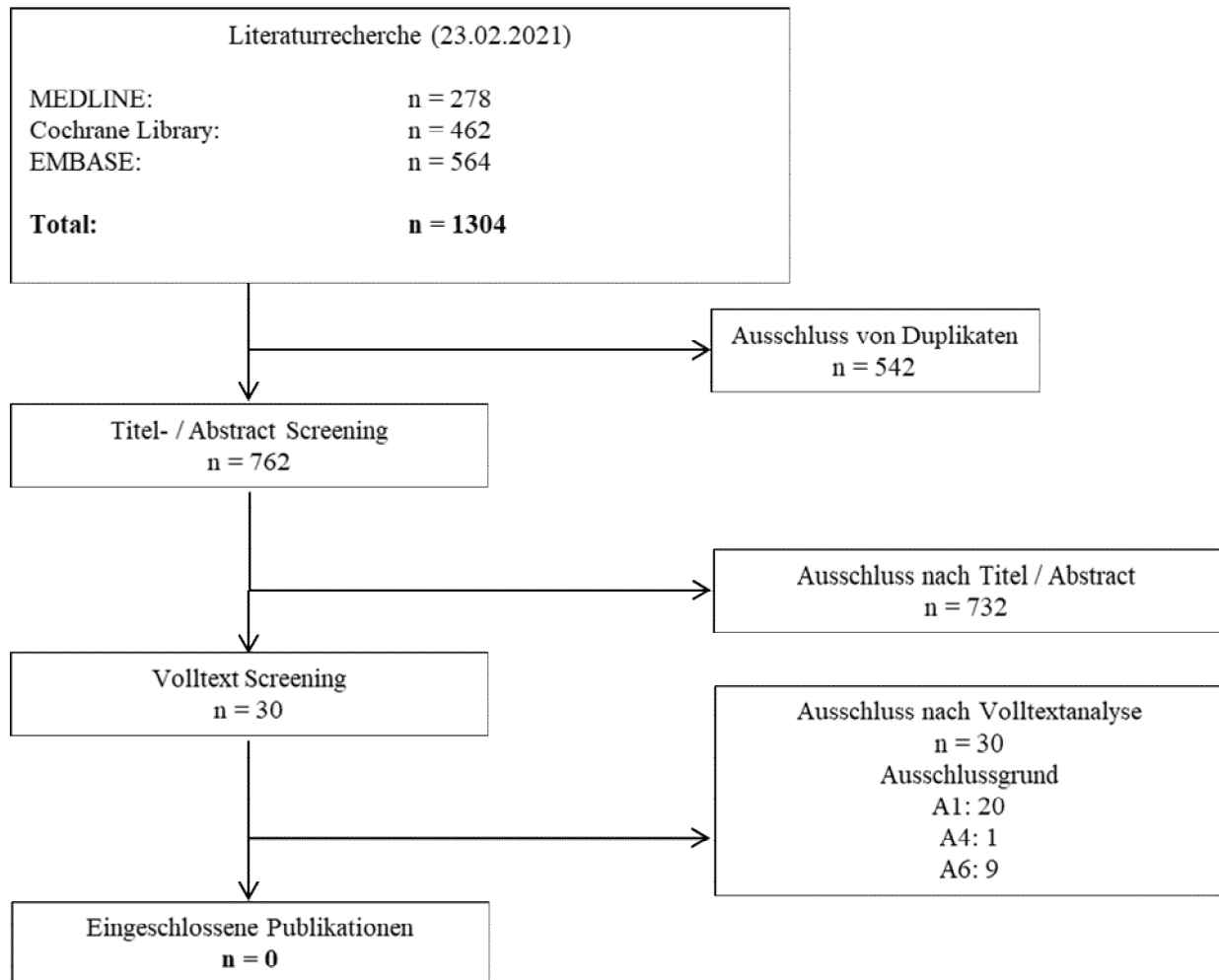


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Suche in den Studienregistern erfolgte mittels der in Anhang 4-B dokumentierten Suchstrategien.

Aufgrund der Limitierungen des Suchportals der World Health Organization (WHO) wurde die dort durchgeführte Suche in 8 Einzelsuchen aufgeteilt. Die Treffer jeder der 8 Einzelsuchen wurde im Literaturverwaltungsprogramm zusammengefügt (1439 Treffer Gesamt) und Duplikate automatisch entfernt. Die verbliebenen 85 Treffer werden in Anhang 4-D dokumentiert.

Tabelle 4-78: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Selpercatinib				
LIBRETTO-001 (J2G-OX-JZJA)	clinicaltrials.gov: NCT03157128 [28]; EU-CTR: 2017-000800-59 [29] ICTRP: [30]	ja	ja	laufend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Es wurden keine Studien identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

4.3.2.4.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Tabelle 4-79: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-79 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-79 hat den Stand 23. Februar 2021.

4.3.2.4.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Tabelle 4-80: Studienpool – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Selpercatinib						
LIBRETTO-001 (J2G-OX-JZJA)	ja	ja	nein	ja [5]	ja [28-30]	ja [31-33]
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Durch die systematische Literaturrecherche konnten keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich identifiziert werden.

So stehen auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten zur Verfügung, die der Studie LIBRETTO-001 in Form eines nicht-adjustierten indirekten Vergleiches gegenübergestellt werden können.

4.3.2.4.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

In der Studie LIBRETTO-001 wird ein zielgerichteter Wirkstoff (Selpercatinib) bei mehreren soliden Tumoren evaluiert, die die gleichen genetischen Veränderungen aufweisen ([Punkt]Mutationen in dem bzw. Fusionen mit dem Gen der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase (RET - rearranged during transfection)). Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um die erste große klinische Studie in mehr als 700 Patienten mit soliden Tumoren mit solchen RET-Alterationen [31-33].

Die LIBRETTO-001 Studie ist eine internationale, multizentrische, nicht vergleichende Studie der Phase 1/2, die nach §11 (3) des zweiten Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen ist [7]. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist bei der Studie LIBRETTO-001 auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Eine weitere potentielle Verzerrung ergibt sich aus der teils von der Zulassung-abweichenden Körpergewichts-unabhängigen Dosierung in der LIBRETTO-Studie.

Im Hinblick

- auf die Seltenheit von fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinomen (Prävalenz 1-5/10.000 [36]),
- auf die Seltenheit einer RET-Fusion in diesen Tumoren und
- auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation

sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs liefert die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 hinreichende Evidenz für die Bewertung des Arzneimittels.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib, dar.

Die Studie wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Aufgrund des offenen Designs ist dennoch von einem potenziell hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten handelt es sich um etablierte Endpunkte in onkologischen Studien (Abschnitt 4.2.5.2). Das Gesamtüberleben ist ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien; der Tod eines Patienten ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen. Auch beim progressionsfreien Überleben handelt es sich um einen etablierten Endpunkt im onkologischen Setting; eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als relevant angesehen. Das Tumorsprechen wurde in der Studie LIBRETTO-001 durch das IRC nach den RECIST- bzw. den RANO-Kriterien bestimmt. Die im vorliegenden Nutzendossier herangezogenen, patientenberichteten Endpunkte zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Symptomatik wurden über den für onkologische Anwendungsgebiete entwickelten und validierten generischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben. Wegen fehlender Verblindung, fehlender Werte und einer sehr geringen Patientenzahl muss von einem hohen Verzerrungspotenzial für die letztgenannten Endpunkte in der vorliegenden Patientenpopulation mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib, ausgegangen

werden. Die in der Studie LIBRETTO-001 auftretenden unerwünschten Ereignisse wurden im Einklang mit Good Clinical Practice erfasst, unter Verwendung der MedDRA Terminologie kodiert und gemäß den CTCAE-Kriterien in Schweregrade eingeteilt. Wegen fehlender Verblindung kann auch für die Endpunkte zur Sicherheit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden.

Die Endpunkte wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf (Abschnitt 4.3.2.3.3), von daher kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden, trotz des auf Studienebene potenziell hohen Verzerrungspotenzials. Die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf (Abschnitt 4.3.2.3.3), von daher muss von einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Im Hinblick auf die Seltenheit von Schilddrüsenkarzinomen, die Seltenheit einer RET-Fusion in diesen Tumoren und den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebiets stellt die im vorliegenden Nutzendossier dargelegte Evidenz gleichermaßen die bestmögliche verfügbare und für die Herleitung des Zusatznutzens hinreichende Evidenz dar.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens

Grundlage der Nutzenbewertung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet sind also die Daten der erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib (Subpopulation C der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019).

In der Studie LIBRETTO-001 waren 12 mit MKI vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom vom papillärem Subtyp, zwei Patienten mit einem Tumor vom gering differenzierten Subtyp und ein Patient mit einem Tumor vom Hürthle-Zell-Subtyp eingeschlossen; bei allen Patienten lag eine RET-Fusion vor. Etwa zwei Drittel der Patienten waren weiblich; das mediane Alter der Patienten betrug 53 Jahre. Seit der Erstdiagnose waren im Median 102,1 Monate vergangen. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (93,3%) wies bei der Erstdiagnose eine metastatische Erkrankung im Stadium IV auf. Auch wies die Mehrzahl der Patienten (86,6%) einen ECOG Performance Status von 0/1 auf. Von den 15 Patienten hatten alle Patienten zuvor mindestens eine systemische Therapie mit MKI erhalten (Median 4, Bereich 1-7). Alle Patienten hatten bei Baseline eine metastatische Erkrankung. Aufgrund des großen Anteils intensiv vorbehandelter Patienten (Vorbehandlungen: Median 4, Bereich 1-7) handelt es sich um eine Gruppe schwer erkrankter Patienten, für die bisher keine wirksame Standardtherapie zur Verfügung steht.

Im Folgenden (Tabelle 4-81) werden die zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation C aus der Studie LIBRETTO dargestellt.

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation C aus der Studie LIBRETTO-001

Zielgröße Endpunkt	Ergebnis
Endpunkte zur Wirksamkeit (N = 15)	
Mortalität	
Gesamtüberleben	25,30 Monate [95%-KI: 14,8; NE]
1-Jahres-Überlebensrate	92,9% [95%-KI: 59,1; 99,0]
2-Jahres-Überlebensrate	70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsfreies Überleben	15,47 Monate [95%-KI: 7,8; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	60,5% [95%-KI: 29,1; 81,5]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien	30,2%

Überlebens	[95%-KI: 5,2; 61,6]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrate	12 (80,0%) [95%-KI: 51,9; 95,7]
Zeit bis zum Ansprechen ^a	1,66 Monate [95%-KI: 0,8; 1,8]
Dauer des Ansprechens ^a	13,86 Monate [95%-KI: 4,1; NE]
Endpunkte zur Sicherheit (N = 19)	
Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)	
<i>Gesamtraten</i>	
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	19 (100)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)	13 (68,4)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (36,8)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	2 (10,5)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	5 (26,3)
Hypertonie, n (%)	7 (36,8)
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht schätzbar a: bezogen auf die Responder Alle Daten zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.	

Alle folgenden Angaben beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16. Dezember 2019, falls nicht abweichend spezifiziert. Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 befinden sich in Anhang 4-L.

Mortalität

Bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem fortgeschrittenen TC ist die Verlängerung des Lebens eines Patienten ein herausragendes Therapieziel.

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 92,9% [95%-Konfidenzintervall [95%- Konfidenzintervall (KI): 59,1; 99,0] und die 2-Jahres-Überlebensrate 70,7% [95%-KI: 32,5; 89,9]. Es verstarben 4 Patienten (26,7%). Das mediane Gesamtüberleben betrug 25,30 Monate [95%-KI: 14,8; NE].

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung (Abschnitt 4.2.5.1). Die progressionsfreie Zeit führt zu einer Stabilisierung des Patienten und kann den Beginn einer Folgetherapie hinauszögern [16; 17]. Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 7 Patienten (46,7,7%) am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress, 5 Patienten (33,3%) wiesen

einen Krankheitsprogress auf. Es verstarben 2 Patienten (13,3%). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,47 Monate [95%-KI: 7,8; nicht erreicht (NE)], dies entspricht einer langanhaltenden Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung, für die bisher keine wirksame Therapie zur Verfügung stand.

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese bei 93,3% [95%-KI: 61,3; 99,0]. Die 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens lag bei 60,5% [95%-KI: 29,1; 81,5], die 2-Jahres-Rate bei 30,2% [95%-KI: 5,2; 61,6].

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen gilt als wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die Zeit bis zum Ansprechen spiegelt das *Einsetzen* des Therapieeffekts wider, der sich in der vorliegenden Therapiesituation als Reduktion der Tumormasse bzw. Verlangsamung des Tumorwachstums darstellt. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den *Erhalt* des Therapieeffekts.

Die **objektive Ansprechrates** (CR+PR) lag in der Subpopulation C zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 80,0% [95%-KI: 51,9; 95,7].

Bezogen auf das beste Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 6,7% der Patienten ein CR vor, bei 73,3% ein PR und 20,0% eine SD. 30,0% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD*). Ein PD wurde bei keinem der Patienten festgestellt. Basierend auf diesen Werten betrug die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD) in der Subpopulation C zum Zeitpunkt des Datenschnitts 100,0% [95%-KI: 78,2; 100,0].

Die mediane **Zeit bis zum Ansprechen** lag bei 1,66 Monaten [95%-KI: 0,8; 1,8], der Therapieeffekt setzte somit rasch ein.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** betrug 13,86 Monate [95%-KI: 4,1; NE], der Therapieeffekt hielt somit lang an.

In der Zusammenschau sprach die Mehrzahl der Responder schnell und langanhaltend auf die Behandlung mit Selpercatinib an. Das schnelle und langanhaltende Ansprechen senkt potenziell das Risiko für einen weiteren Progress der Erkrankung.

Symptomatik

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zu den Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30) zeigten eine Tendenz, dass Selpercatinib über den Zeitverlauf zu einer Stabilisierung der Patienten in Bezug auf die Symptomatik führte. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Analysen zum globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 zeigten, dass es trotz der Schwere der

Erkrankung bei einem Teil der Patienten zu einer anhaltenden Verbesserung in Bezug auf die Funktionsskalen kommt. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wird auf eine weitere Interpretation der Ergebnisse bezogen auf den globalen Gesundheitsstatus sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verzichtet.

Das Ausmaß der beobachteten positiven Effekte in den Zielgrößen Morbidität (hier vor allem in den Endpunkten progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens) belegt deutlich einen Zusatznutzen von Selpercatinib bei diesen Patienten, denen bisher keine zielgerichtete und wirksame Therapie, auch nach starker Vorbehandlung, zur Verfügung stand. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist der Zusatznutzen in den Wirksamkeitsendpunkten allerdings nicht quantifizierbar.

Sicherheit

Das günstige Sicherheitsprofil von Selpercatinib in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib, entspricht im Wesentlichen dem Sicherheitsprofil von Selpercatinib über alle Anwendungsgebiete [31-33].

Gesamtraten

Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei allen Patienten mindestens ein UE auf. 13 Patienten hatten ein UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3. 10 Patienten (52,6%) wiesen ein UE vom CTCAE-Grad 3, 2 Patienten (10,5%) zeigten ein UE der Kategorie CTCAE-Grad 4 und 1 Patient (5,3%) hatte ein Grad 5 UE (Sepsis nach PT). Es bestand hierbei nach Einschätzung des Prüfarztes kein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation, die mehr als 3 Monate vor dem UE abgesetzt worden war. Insgesamt bestand bei 6 Patienten (31,6%) der UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ein potenzieller Zusammenhang mit der Studienmedikation. Bei 7 Patienten (36,8 %) traten SUE auf; bei keinem Patienten wird ein potenzieller Zusammenhang der SUE mit dem Prüfpräparat angenommen. Die Zahl der Behandlungsabbrüche war gering (2 Patienten, 10,5%). Die Abbrüche erfolgten aufgrund der folgenden zwei UE nach PT (jeweils bei einem Patienten): Febrile Neutropenie und Sepsis.

Bei den Patienten der Subpopulation C handelt es sich aufgrund des großen Anteils intensiv vorbehandelter Patienten (Vorbehandlungen: Median 4, Bereich 1-7) um eine Gruppe schwer erkrankter Patienten.

Unter den Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an UE ($\geq 30\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (94,7%), sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Untersuchungen (jeweils 78,9%). Es folgten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (73,7%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (63,2%), Erkrankungen des Nervensystems (57,9%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (57,9%), Erkrankungen der Haut und des

Unterhautzellgewebes (57,9%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (42,1%), Gefäßerkrankungen (42,1%), sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (31,6%).

Die häufigsten UE ($\geq 20\%$ der Patienten. PT nach MedDRA) waren: Verstopfung (47,4%), Diarrhoe (47,4%), Mundtrockenheit (42,1%), Fatigue (42,1%), Übelkeit (31,6%), Hypertonie (31,6%), Alaninaminotransferase erhöht (26,3%), Aspartataminotransferase erhöht (26,3%), Gewicht erhöht (26,3%) und Thrombozytopenie (26,3%), es folgte mit je 21,1%: Dysphagie, Gastro-oesophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Fieber, Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hypomagnesiämie, Arthralgie, Muskuläre Schwäche, Dysphonie, Dyspnoe und Leukopenie. Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 68,4% mindestens ein schweres UE. Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE ($\geq 10\%$ der Patienten), waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (31,6%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Gefäßerkrankungen (jeweils 21,1%). Es folgten die Systemorganklassen Untersuchungen (15,8%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (15,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (10,5%), sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (10,5%).

Die häufigsten schweren UE nach PT ($\geq 10\%$ der Patienten), die nicht als Laborparameter zu klassifizieren sind, waren Hypertonie (21,1%), Dyspnoe (15,8%), Hyponatriämie (15,8%) und Dysphagie (10,5%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 7 Patienten (36,8%) mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE). Die Systemorganklassen den höchsten Inzidenzen der SUE ($\geq 10\%$ der Patienten), waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (21,1%), Herzerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (jeweils 10,5%).

Das häufigste schwerwiegende UE nach PT ($\geq 10\%$ der Patienten), war Dyspnoe (10,5%).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Zu den AESI für Selpercatinib zählen AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie.

AST bzw. ALT erhöht.

AST bzw. ALT erhöht trat bei einem knappen Viertel der Patienten der Subpopulation C ($n = 5$, 26,3%) auf. Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3 ; $n = 4$, 21,1%). Es traten nur ein Fall einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad ≥ 3 ; $n = 1$, 5,3%). Bei keinem Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft, ebenso brach kein Patient aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

ALT und AST sind Laborparameter; und als solche von den Patienten zunächst nicht wahrnehmbar. Ansteigende Serumspiegel werden aber als Hinweise auf einen möglichen Leberschaden betrachtet. Die Analyse der LIBRETTO-001 Studiendaten zeigte, dass der Anstieg der ALT- bzw. AST-Spiegel zu einem ähnlichen Zeitpunkt in einer frühen Phase der Behandlung mit Selpercatinib eintrat (mediane Zeit bis zum ersten Anstieg etwa 4-5 Wochen). Basierend auf dieser Beobachtung wurden die Spiegel in der frühen Phase der Behandlung häufiger überprüft, und es wurde eine wirksame Strategie der Dosismodifikation implementiert. Insgesamt war die Erhöhung der Spiegel der Leberenzyme leicht zu überwachen und erwies sich als reversibel.

Überempfindlichkeit.

Eine Überempfindlichkeit trat bei keinem Patienten auf.

Hypertonie.

Sieben Patienten waren von Hypertonie betroffen (n = 7, 36,8%). Bei drei Patienten (n = 3, 15,8%) war die Hypertonie von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3) und bei vier Patienten (n = 4, 21,1%) war die Hypertonie schwer ausgeprägt (CTCAE-Grad ≥ 3). Keines der hypertensiven Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft, und kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

Eine Hypertonie CTCAE Grad 3 liegt nach den CTCAE-Kriterien vor bei einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder einem diastolischen Blutdruck von mindestens 100 mmHg und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie aus mindestens zwei Blutdruckmedikamenten oder einer Intensivierung der bestehenden Blutdrucktherapie [37]. Insgesamt ist eine Hypertonie einfach zu überwachen und medikamentös gut zu behandeln.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Trotz des Mangels an Daten zu Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion in Deutschland wird aufgrund der Beteiligung von deutschen und europäischen Zentren an der Studie LIBRETTO-001 von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen (Abschnitt 4.3.2.3.2.1). Es ist kein Grund ersichtlich, warum die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der in die Subpopulation C der Studie LIBRETTO-001 eingeschlossenen Patienten nicht mit denen von deutschen Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und RET-Fusion übereinstimmen sollten.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Selpercatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen

Beim Schilddrüsenkarzinom handelt es sich um eine seltene Erkrankung. In der Europäischen Union sind bislang keine Arzneimittel spezifisch für Schilddrüsenkarzinome mit RET-Fusion

zugelassen. Nach Vorbehandlung mit Multikinase-Inhibitoren stehen den Patienten keine weiteren Therapieoptionen zur Verfügung; der therapeutische Bedarf ist demzufolge hoch.

Eine Fusion des RET-Gens wird in 10–20 % der Schilddrüsenkarzinome beobachtet [4; 38-40]. Die Fusion des RET-Gens gilt als onkogener Treiber für die Progression von Schilddrüsenkarzinomen. Das Vorhandensein der RET-Fusion schließt in der Regel das Vorliegen weiterer bekannter Treibermutationen aus. Damit erweitert Selpercatinib als erster spezifischer, niedermolekularer und oral verfügbarer RET-Inhibitor das Portfolio an zielgerichteten Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom, und zwar spezifisch für Patienten, deren Tumor eine Fusion des RET-Gens aufweist, welche nach Vorbehandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib eine systemische Therapie benötigen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurden in der laufenden Studie LIBRETTO001, einer adäquat geplanten und durchgeführten Studie, untersucht.

In der Studie LIBRETTO-001 wurde zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 92,9% beobachtet (2-Jahres-Überlebensrate: 70,7%). Auch die Höhe der progressionsfreien Überlebensrate ist klinisch relevant: die 1-Jahresrate des PFS betrug 60,5% und die 2-Jahresrate 30,2%. Der hohe Anteil an Patienten mit objektivem Tumoransprechen (80,0%), welches zudem rasch einsetzte (mediane Zeit bis zum Ansprechen: 1,66 Monate) und lange anhielt (Median: 13,86 Monate), demonstriert ebenfalls eine hohe Wirksamkeit und unterstützt die Vorteile im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde zusätzlich ein intraindividueller Vergleich, d.h. auf Ebene der individuellen Patienten, des besten Gesamtansprechens unter Selpercatinib im Vergleich zur letzten vorherigen systemischen Therapie durchgeführt. Die Analyse ergab, dass 85% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufweisen als unter der unmittelbar vorherigen Therapie. Unter dieser erreichten nur 2 der in diesem intraindividuellen Vergleich betrachteten 27 Patienten eine PR (7,4%), kein Patient erzielte eine CR. Unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib erreichten von diesen 27 Patienten 23 (85,2%) eine PR oder CR [34].

Selpercatinib weist ein günstiges Sicherheitsprofil auf, die auftretenden unerwünschten Ereignisse sind gut monitorierbar und im Allgemeinen beherrschbar. Durch eine Implementierung einer Dosismodifizierungsstrategie oder vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung konnten die Patienten in der Regel mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine geringe Behandlungsabbruchrate beobachtet.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib ist über die untersuchten Anwendungsgebiete (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg konsistent. Die unter Selpercatinib auftretenden unerwünschten Ereignisse sind in der Regel einfach zu überwachen und wirksam medikamentös zu behandeln. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE betrug in der Studie LIBRETTO-001 10,5% (2 Patienten).

Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 untermauern die im vorliegenden Dossier gezogenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte.

Der medizinische Nutzen von Selpercatinib gilt mit der Zulassung als belegt. Vor dem Hintergrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms mit RET-Fusion und der Tatsache, dass bisher keine wirksame Therapie zur Verfügung steht, wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Selpercatinib bei Erwachsenen mit fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, nach Sorafenib und/oder Lenvatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht. Unter Selpercatinib ist eine hohe Ansprechrate und eine gute Wirksamkeit zu beobachten. Die niedrige Rate der Behandlungsabbrüche weist darüber hinaus auf eine gute Verträglichkeit von Selpercatinib hin.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Subpopulation C Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom mit RET-Fusion nach Sorafenib und/oder Lenvatinib	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
RET: Rearranged During Transfection	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es konnten keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt werden, da es sich bei der Studie LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie handelte.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Die Zulassung von Selpercatinib basiert auf der laufenden, internationalen, multizentrischen, offenen Phase 1/2 Studie LIBRETTO-001. Bei der Studie LIBRETTO-001 handelt es sich um die erste große klinische Studie in mehr als 700 Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Alterationen [31-33].

Im Hinblick auf die Seltenheit des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinom, auf die Seltenheit einer RET-Fusion in diesen Tumoren und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation (Abschnitt 4.4.1) ist die Durchführung von RCT schwierig bis nicht praktikabel [41].

Von daher ist in der vorliegenden Therapiesituation die Durchführung einer nicht vergleichenden Studie aus Sicht der Lilly Deutschland GmbH als angemessen einzustufen, und die in der Studie LIBRETTO-001 erhobenen Ergebnisse stellen die bestmögliche verfügbare und für die Herleitung des Zusatznutzens hinreichende Evidenz dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2021. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-005) vom 11.03.2020.
3. Agrawal, N. 2014. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*, 159, 676-90.
4. Kohno, T., Tabata, J. & Nakaoku, T. 2020. RET oma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*, 41, 123-9.
5. Ruegger, J. J., Hay, I. D., Bergstrahl, E. J., Ryan, J. J., Offord, K. P. & Gorman, C. A. 1988. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*, 67, 501-8.
6. AstraZeneca GmbH 2013. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vandetanib (Caprelsa®). Modul 3A. .
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung (zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.12.2020 B4, in Kraft getreten am 16. Dezember 2020).
8. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Summary of Safety Statistical Analysis Plan - Version 1.0 (15 March 2019).
9. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Summary of Efficacy Statistical Analysis Plan - RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer - Version 1.0 (15 March 2019).
10. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Protocol LOXO-RET-17001 - Version 8.0 (10.06.2019).
11. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Clinical Study Report LOXO-RET-17001 - Version 1.0 (28 November 2019).
12. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Clinical Study Report - Tables, Figures, and Graphs Referred to But Not Included in the Text of the Clinical Study Report (Data Exported 09 August 2019, Visit Cutoff 17-JUN-2019).
13. Lilly Research Laboratories - Eli Lilly and Company - Loxo Oncology, I. 2019. 2.5. Clinical Overview - LY3527723 (Selpercatinib; LOXO-292) - Advanced RET Mutant-Medullary Thyroid Cancer (MTC) and Advanced RET Fusion-Positive Thyroid Cancer.
14. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M. G. & Berruti, A. 2019. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*, 30, 1856-83.
15. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D. & Verweij, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
16. Rogers, S. N., Mepani, V., Jackson, S. & Lowe, D. 2017. Health-related quality of life, fear of recurrence, and emotional distress in patients treated for thyroid cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 55, 666-73.
17. Singer, S., Husson, O., Tomaszewska, I. M., Locati, L. D., Kiyota, N., Scheidemann-Wesp, U., Hofmeister, D., Winterbotham, M., Brannan, C., Araújo, C., Gamper, E. M., Kulis, D., Rimmele, H., Andry, G. & Licitra, L. 2016. Quality-of-Life Priorities in Patients with Thyroid Cancer: A Multinational European Organisation for Research and Treatment of Cancer Phase I Study. *Thyroid*, 26, 1605-13.

18. Koch, L., Jansen, L., Brenner, H. & Arndt, V. 2013. Fear of recurrence and disease progression in long-term (≥ 5 years) cancer survivors--a systematic review of quantitative studies. *Psychooncology*, 22, 1-11.
19. European Medicines Agency (EMA) 2016. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2). London: European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA) 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129.
21. Fugazzola, L., Elisei, R., Fuhrer, D., Jarzab, B., Leboulleux, S., Newbold, K. & Smit, J. 2019. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal*, 8, 227-45.
22. European Medicines Agency (EMA) 2017. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5).
23. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85, 365-76.
24. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D & A., B. 2001. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
25. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., de Castro, G., Jr., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. & Brown, J. M. 2012. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*, 48, 1713-21.
26. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16, 139-44.
27. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Statistical Analysis Plan for Study LOXO-RET-17001 - Version 1.0 (7 August 2019).
28. clinicaltrials.gov Registereintrag 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. *Nct03157128*. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128>.
29. EU-CTR Registereintrag 2017. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). 2017-000800-59. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59.
30. ICTRP Registereintrag 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. *Nct03157128*; 2017-000800-59. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03157128>.

31. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H., Lorch, J., Worden, F., Brose, M., Patel, J., Lebouilleux, S., Godbert, Y., Barlesi, F., Morris, J. C., Owonikoko, T. K., Tan, D. S. W., Gautschi, O., Weiss, J., de la Fouchardière, C., Burkard, M. E., Laskin, J., Taylor, M. H., Kroiss, M., Medioni, J., Goldman, J. W., Bauer, T. M., Levy, B., Zhu, V. W., Lakhani, N., Moreno, V., Ebata, K., Nguyen, M., Heirich, D., Zhu, E. Y., Huang, X., Yang, L., Kherani, J., Rothenberg, S. M., Drilon, A., Subbiah, V., Shah, M. H. & Cabanillas, M. E. 2020. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*, 383, 825-35.
32. Bradford, D., Larkins, E., Mushti, S. L., Rodriguez, L., Skinner, A. M., Helms, W. S., Price, L. S. L., Fourie Zirkelbach, J., Li, Y., Liu, J., Charlab, R., Reyes Turcu, F., Liang, D., Ghosh, S., Roscoe, D., Philip, R., Zack-Taylor, A., Tang, S., Kluetz, P. G., Beaver, J. A., Pazdur, R., Theoret, M. R. & Singh, H. 2020. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. *Clin Cancer Res*.
33. Drilon, A., Oxnard, G. R., Tan, D. S. W., Loong, H. H. F., Johnson, M., Gainor, J., McCoach, C. E., Gautschi, O., Besse, B., Cho, B. C., Peled, N., Weiss, J., Kim, Y.-J., Ohe, Y., Nishio, M., Park, K., Patel, J., Seto, T., Sakamoto, T., Rosen, E., Shah, M. H., Barlesi, F., Cassier, P. A., Bazhenova, L., De Braud, F., Garralda, E., Velcheti, V., Satouchi, M., Ohashi, K., Pennell, N. A., Reckamp, K. L., Dy, G. K., Wolf, J., Solomon, B., Falchook, G., Ebata, K., Nguyen, M., Nair, B., Zhu, E. Y., Yang, L., Huang, X., Olek, E., Rothenberg, S. M., Goto, K. & Subbiah, V. 2020. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 383, 813-24.
34. Eli Lilly and Company 2020. 1. Regulatory Response: Day 120 List of Questions Major Objections.
35. Schemper, M. & Smith, T. L. 1996. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*, 17, 343-6.
36. orphanet 2020. Schilddrüsenkarzinom.
37. U. S. Department of Health - Human Services - National Institutes of Health - National Cancer Institute 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Published: November 27, 2017).
38. Subbiah, V., Yang, D., Velcheti, V., Drilon, A. & Meric-Bernstam, F. 2020. State-of-the-Art Strategies for Targeting RET-Dependent Cancers. *J Clin Oncol*, 38, 1209-21.
39. Grieco, M., Santoro, M., Berlingieri, M. T., Melillo, R. M., Donghi, R., Bongarzone, I., Pierotti, M. A., Della Porta, G., Fusco, A. & Vecchio, G. 1990. PTC is a novel rearranged form of the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid papillary carcinomas. *Cell*, 60, 557-63.
40. Nikiforov, Y. E. 2002. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol*, 13, 3-16.
41. Center for Drug Evaluation and Research 2020. Selpercatinib - Multi-discipline Review (213246Orig1s000).
42. Des Jarlais, D. C., Lyles, C. & Crepaz, N. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*, 94, 361-6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	selpercatinib.mp.	45
#2	("LOXO-292" or "LOXO 292" or LOXO292 or LY3527723 or Retevmo or Retsevmo).ti,ab,kw.	27
#3	1 or 2	55

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Selpercatinib:ti,ab,kw or "LOXO-292":ti,ab,kw or "LOXO 292":ti,ab,kw or LOXO292:ti,ab,kw or LY3527723:ti,ab,kw or Retevmo:ti,ab,kw or Retsevmo:ti,ab,kw	7

All results	7
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	7
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'selpercatinib'/exp OR selpercatinib:ti,ab,kw OR 'loxo-292':ti,ab,kw OR 'loxo 292':ti,ab,kw OR loxo292:ti,ab,kw OR LY3527723:ti,ab,kw OR Retevmo:ti,ab,kw OR Retsevmo:ti,ab,kw	157

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	selpercatinib.mp.	45
#2	("LOXO-292" or "LOXO 292" or LOXO292 or LY3527723 or Retevmo or Retsevmo).ti,ab,kw.	27
#3	1 or 2	55

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Selpercatinib:ti,ab,kw or "LOXO-292":ti,ab,kw or "LOXO 292":ti,ab,kw or LOXO292:ti,ab,kw or LY3527723:ti,ab,kw or Retevmo:ti,ab,kw or Retsevmo:ti,ab,kw	7

All results	7
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	7
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'selpercatinib'/exp OR selpercatinib:ti,ab,kw OR 'loxo-292':ti,ab,kw OR 'loxo 292':ti,ab,kw OR loxo292:ti,ab,kw OR LY3527723:ti,ab,kw OR Retevmo:ti,ab,kw OR Retsevmo:ti,ab,kw	157

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich:

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	("Best Supportive Care" or BSC or Placebo or ((Physician's or Physicians or Physicians') and choice)).ti,ab,kw	233328
#2	exp Thyroid Neoplasms/	53904
#3	(PTC or FTC or DTC).ti,ab,kw.	18145
#4	((differentiat* thyroid or follicular* thyroid or papillary* thyroid or h*rtle cell* or h*rtle-cell*) and (cancer* or carcino* or tumor* or tumour* or neoplas* or struma malign*)).ti,ab,kw.	21614
#5	2 or 3 or 4	67651
#6	1 and 5	278

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	("Best Supportive Care" or BSC or Placebo or ((Physician's or Physicians or Physicians') and choice)):ti,ab,kw	313599
#2	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	634
#3	(PTC or FTC or DTC):ti,ab,kw	1956
#4	((differentiat* thyroid or follicular* thyroid or papillary* thyroid or h*urthle cell* or h*urthle-cell*) and (cancer* or carcino* or tumor* or tumour* or neoplas* or struma malign*)):ti,ab,kw	782
#5	#2 or #3 or #4	2778
#6	#1 and #5	471

All results	471
Cochrane Reviews	9
Cochrane Protocols	0
Trials	462
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	best supportive care':ti,ab,kw OR bsc:ti,ab,kw OR placebo:ti,ab,kw OR (physician*:ti,ab,kw AND choice:ti,ab,kw)	346302
#2	differentiated thyroid cancer'/exp	22326
#3	follicular thyroid carcinoma'/exp	59
#4	thyroid papillary carcinoma'/exp	14551
#5	hurthle cell carcinoma'/exp OR 'thyroid parafollicular cell'/exp	2034
#6	ptc:ti,ab,kw OR ftc:ti,ab,kw OR dtc:ti,ab,kw	28429

#7	((differentiat*:ti,ab,kw AND thyroid:ti,ab,kw) OR (follicular*:ti,ab,kw AND thyroid:ti,ab,kw) OR (papillary*:ti,ab,kw AND thyroid:ti,ab,kw) OR (hurthle:ti,ab,kw AND cell*:ti,ab,kw)) AND (cancer*:ti,ab,kw OR carcino*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR (struma:ti,ab,kw AND malign*:ti,ab,kw))	44439
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	63166
#9	#1 AND #8	564

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Study type: Interventional Studies Intervention/treatment: Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	10

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	6

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	46 records for 14 trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Intervention/treatment: Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	11

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	6

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Selpercatinib OR "LOXO-292" OR "LOXO 292" OR LOXO292 OR LY3527723 OR Retevmo OR Retsevmo
Treffer	46 records for 14 trials

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	Condition or disease: Thyroid Neoplasms OR Thyroid Cancer Intervention/treatment: "Best Supportive Care" OR BSC OR Placebo OR "Physicians Choice"
Treffer	48

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	(Thyroid Neoplasms OR Thyroid Cancer) AND ("Best Supportive Care" OR BSC OR Placebo OR "Physicians Choice")
Treffer	26

Studienregister	ICTRP #1
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND "Best Supportive Care"
Treffer	No results
Studienregister	ICTRP #2
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND "Best Supportive Care"
Treffer	1 trial
Studienregister	ICTRP #3
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND BSC
Treffer	No results
Studienregister	ICTRP #4
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND BSC
Treffer	No results
Studienregister	ICTRP #5
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND "Physicians Choice"
Treffer	11 records for 2 trials
Studienregister	ICTRP #6
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND "Physicians Choice"
Treffer	11 records for 2 trials
Studienregister	ICTRP #7
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND Placebo
Treffer	155 records for 54 trials
Studienregister	ICTRP #8
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND Placebo
Treffer	187 records for 84 trials

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib:

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen indirekten Vergleich

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Anonymous 2013. Sorafenib makes headway on metastatic thyroid cancer. Cancer Discovery, 3.	A6
2	Berdelou, A., Borget, I., Godbert, Y., Nguyen, T., Garcia, M.-E., Chougnet, C. N., Ferru, A., Buffet, C., Chabre, O., Huillard, O., Leboulleux, S. & Schlumberger, M. 2018. Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer in Real-Life Practice. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 28, 72-8.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
3	Brose, M. S., Nutting, C. M., Jarzab, B., Elisei, R., Siena, S., Bastholt, L., De La Fouchardiere, C., Pacini, F., Paschke, R., Shong, Y. K., Sherman, S. I., Smit, J. W. A., Chung, J., Kappeler, C., Peña, C., Molnár, I. & Schlumberger, M. J. 2014. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>The Lancet</i> , 384, 319-28.	A1
4	Brose, M. S., Nutting, C. M., Sherman, S. I., Shong, Y. K., Smit, J. W. A., Reike, G., Chung, J., Kalmus, J., Kappeler, C. & Schlumberger, M. 2011. Rationale and design of decision: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. <i>BMC Cancer</i> , 11.	A1
5	Cabanillas, M. E. & Habra, M. A. 2016. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. <i>Cancer Treatment Reviews</i> , 42, 47-55.	A6
6	Euctr, A. T. 2010. Phase III study comparing sorafenib to placebo in the treatment of Locally Advanced/Metastatic RAI-Rafractory Differentiated Thyroid Cancer. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2009-012007-25-AT .	A1
7	Euctr, S. E. 2016. A Phase 2 trial to determine if there is a lower starting dose of lenvatinib (20mg or 14mg daily) that will cause fewer side effects and work as well as a 24mg starting dose in treating adults with thyroid cancer, who are not responding to treatment, or whose cancer has reappeared following an initial recovery. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2014-005199-27-SE .	A1
8	Ferrari, S. M., Ruffilli, I., Centanni, M., Virili, C., Materazzi, G., Alexopoulou, M., Miccoli, M., Antonelli, A. & Fallai, P. 2018. Lenvatinib in the therapy of aggressive thyroid cancer: State of the art and new perspectives with patents recently applied. <i>Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery</i> , 13, 201-8.	A6
9	Frampton, J. E. 2016. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. <i>Targeted Oncology</i> , 11, 115-22.	A6
10	Genpeng, L., Jinen, S., Tao, W., Zhihui, L., Rixiang, G., Jianyong, L. & Jingqiang, Z. 2020. Intraoperative application of inactivated <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients undergoing lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer: A randomized, parallel group, placebo-controlled trial. <i>Surgery</i> , 168, 340-6.	A1
11	Gianoukakis, A. G., Dutcus, C. E., Batty, N., Guo, M. & Baig, M. 2018. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. <i>Endocrine-Related Cancer</i> , 25, 699-704.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
12	Haddad, R. I., Schlumberger, M., Wirth, L. J., Sherman, E. J., Shah, M. H., Robinson, B., Dutcus, C. E., Teng, A., Gianoukakis, A. G. & Sherman, S. I. 2017. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. <i>Endocrine</i> , 56, 121-8.	A1
13	Huillard, O., Jouinot, A., Tlemsani, C., Brose, M. S., Arrondeau, J., Meinhardt, G., Fellous, M., de Sanctis, Y., Schlumberger, M. & Goldwasser, F. 2019. Body composition in patients with radioactive iodine-refractory, advanced differentiated thyroid cancer treated with sorafenib or placebo: A retrospective analysis of the phase III DECISION trial. <i>Thyroid</i> , 29, 1820-7.	A1
14	Jayarajah, U., Wijekoon, M. & Seneviratne, S. A. 2020. Prophylactic prednisolone for the prevention of early and intermediate adverse effects of radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: study protocol for a single-centre, phase II/III, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. <i>Trials</i> , 21, 812.	A6
15	Kiyota, N., Robinson, B., Shah, M., Hoff, A. O., Taylor, M. H., Li, D., Dutcus, C. E., Lee, E. K., Kim, S. B. & Tahara, M. 2017. Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. <i>Thyroid</i> , 27, 1135-41.	A1
16	Kiyota, N., Schlumberger, M., Muro, K., Ando, Y., Takahashi, S., Kawai, Y., Wirth, L., Robinson, B., Sherman, S., Suzuki, T., Fujino, K., Gupta, A., Hayato, S. & Tahara, M. 2015. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Cancer Science</i> , 106, 1714-21.	A1
17	Lorusso, L. & Newbold, K. 2015. Lenvatinib: A new option for the treatment of advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer? <i>Future Oncology</i> , 11, 1719-27.	A6
18	Lorusso, L., Pieruzzi, L., Biagini, A., Sabini, E., Valerio, L., Giani, C., Passannanti, P., Pontillo-Contillo, B., Battaglia, V., Mazzeo, S., Molinaro, E. & Elisei, R. 2016. Lenvatinib and other tyrosine kinase inhibitors for the treatment of radioiodine refractory, advanced, and progressive thyroid cancer. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 9, 6467-77.	A6
19	Nair, A., Lemery, S. J., Yang, J., Marathe, A., Zhao, L., Zhao, H., Jiang, X., He, K., Ladouceur, G., Mitra, A. K., Zhou, L., Fox, E., Aungst, S., Helms, W., Keegan, P. & Pazdur, R. 2015. FDA approval summary: Lenvatinib for progressive, radio-iodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 21, 5205-8.	A1
20	Nct 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01321554 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
21	Robinson, B., Schlumberger, M., Wirth, L. J., Dutcus, C. E., Song, J., Taylor, M. H., Kim, S. B., Krzyzanowska, M. K., Capdevila, J., Sherman, S. I. & Tahara, M. 2016. Characterization of tumor size changes over time from the phase 3 study of lenvatinib in thyroid cancer. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 101, 4103-9.	A1
22	Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L. J., Robinson, B., Brose, M. S., Elisei, R., Habra, M. A., Newbold, K., Shah, M. H., Hoff, A. O., Gianoukakis, A. G., Kiyota, N., Taylor, M. H., Kim, S. B., Krzyzanowska, M. K., Dutcus, C. E., De Las Heras, B., Zhu, J. & Sherman, S. I. 2015. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 372, 621-30.	A1
23	Slctr 2020. Prophylactic prednisolone for the prevention of early and intermediate adverse effects of radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a single centre, phase II/III, randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=SLCTR/2020/009 .	A6
24	Tahara, M., Brose, M. S., Wirth, L. J., Suzuki, T., Miyagishi, H., Fujino, K., Dutcus, C. E. & Gianoukakis, A. 2019. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>European Journal of Cancer</i> , 106, 61-8.	A1
25	Tahara, M., Schlumberger, M., Elisei, R., Habra, M. A., Kiyota, N., Paschke, R., Dutcus, C. E., Hihara, T., McGrath, S., Matijevic, M., Kadowaki, T., Funahashi, Y. & Sherman, S. I. 2017. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. <i>European Journal of Cancer</i> , 75, 213-21.	A1
26	Tremblay, G., Livings, C., Crowe, L., Kapetanakis, V. & Briggs, A. 2016. Determination of the most appropriate method for extrapolating overall survival data from a placebo-controlled clinical trial of lenvatinib for progressive, radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> , 8, 323-33.	A1
27	Wilson, L., Huang, W., Chen, L., Ting, J. & Cao, V. 2017. Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. <i>Thyroid</i> , 27, 1043-52.	A4
28	Wirth, L. J., Tahara, M., Robinson, B., Francis, S., Brose, M. S., Habra, M. A., Newbold, K., Kiyota, N., Dutcus, C. E., Mathias, E., Guo, M., Sherman, S. I. & Schlumberger, M. 2018. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). <i>Cancer</i> , 124, 2365-72.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
29	Worden, F., Fassnacht, M., Shi, Y., Hadjieva, T., Bonichon, F., Gao, M., Fugazzola, L., Ando, Y., Hasegawa, Y., Park, D. J., Shong, Y. K., Smit, J. W. A., Chung, J., Kappeler, C., Meinhardt, G., Schlumberger, M. & Brose, M. S. 2015. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. <i>Endocrine-Related Cancer</i> , 22, 877-87.	A1
30	Yeung, K. T. & Cohen, E. E. W. 2015. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. <i>Clinical Cancer Research</i> , 21, 5420-6.	A6

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Loxo Oncology, I. 2019. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. Nct03899792. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792 .	A5
2	Institute, N. C. & Group, C. s. O. 2020. Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial. Nct04320888. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888 .	A5
3	Loxo Oncology, I., Lilly, E. & Company 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. Nct03157128. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128 .	A5
4	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. Nct04280081. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081 .	A5
5	Group, S. O. & Institute, N. C. 2020. Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial). Nct04268550. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550 .	A5
6	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Nct04194944. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944 .	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
7	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337 .	A1
8	Institute, N. C. 2017. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). Nct03155620. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620 .	A5
9	AstraZeneca 2019. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). Nct03944772. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	A1
10	Center, M. D. A. C. 2021. Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer. Nct04759911. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911 .	A5
EU-CTR		
1	Eli, L. & Company 2020. . LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum- Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2019-001979-36. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36 .	A1
2	Loxo Oncology, I. 2020. A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric Patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors. 2019-000212-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28 .	A5
3	Eli, L. & Company 2020. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant. 2019-001978-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A1
4	Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2018. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). 2017-000800-59. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59 .	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
5	AstraZeneca, A. B. 2019. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. 2018-003974-29. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29 .	A5
6	Blueprint, M. 2018. A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors. 2016-004390-41. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41 .	A5
ICTRP		
1	Loxo Oncology, I. P. s. 2019. A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors. Nct03899792. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792 .	A5
2	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Euctr2019-001979-36-Gr. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36 .	A1
3	Loxo Oncology, I. P. s. 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. Nct03157128. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128 .	A5
4	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Euctr2019-001978-28-Cz. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A1
5	Loxo Oncology, I., Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / ICC : CMIC Co., Ltd.</Primary_sponsor> 2020. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. JPRN-JapicCTI-205222. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222 .	A5
6	Group</Primary_sponsor>, S. O. 2020. Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial). Nct04268550. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550 .	A5
7	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2020. Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial. Nct04320888. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888 .	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
8	Loxo Oncology, I. P. s. 2019. Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. Nct03906331. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331 .	A5
9	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2017. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). Nct03155620. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620 .	A5
10	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Nct04194944. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944 .	A1
11	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337 .	A1
12	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. Nct04280081. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081 .	A5
13	Loxo Oncology, I., Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / CMIC Co., Ltd.</Primary_sponsor> 2020. Multi-Center Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. JPRN-JapicCTI-205322. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322 .	A5
14	AB</Primary_sponsor>, A. 2019. Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. Euctr2018-003974-29-Es. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29 .	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib:

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Loxo Oncology, I. 2019. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. Nct03899792. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792 .	A1
2	Institute, N. C. & Group, C. s. O. 2020. Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial. Nct04320888. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888 .	A1
3	Loxo Oncology, I., Lilly, E. & Company 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. Nct03157128. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128 .	eingeschlossen
4	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. Nct04280081. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081 .	A7
5	Group, S. O. & Institute, N. C. 2020. Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial). Nct04268550. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550 .	A1
6	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Nct04194944. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944 .	A1
7	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337 .	A1
8	Institute, N. C. 2017. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). Nct03155620. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620 .	A1
9	AstraZeneca 2019. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). Nct03944772. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	Loxo Oncology, I., Lilly, E. & Company Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. Nct03906331. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906331 .	A7
11	Center, M. D. A. C. 2021. Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer. Nct04759911. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911 .	A1
EU-CTR		
1	Eli, L. & Company 2020. . LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum- Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2019-001979-36. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36 .	A1
2	Loxo Oncology, I. 2020. A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric Patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors. 2019-000212-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28 .	A1
3	Eli, L. & Company 2020. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant. 2019-001978-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A1
4	Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2019. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). 2017-000800-59. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59 .	eingeschlossen
5	AstraZeneca, A. B. 2019. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy. 2018-003974-29. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29 .	A1
6	Blueprint, M. 2018. A Phase 1/2 Study of the Highly-selective RET Inhibitor, BLU-667, in Patients with Thyroid Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Other Advanced Solid Tumors. 2016-004390-41. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41 .	A2

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
1	Loxo Oncology, I. P. s. 2019. A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors. Nct03899792. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792 .	A1
2	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Euctr2019-001979-36-Gr. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36 .	A1
3	Loxo Oncology, I. P. s. 2017. Phase 1/2 Study of LOXO-292 in Patients With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer. Nct03157128. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128 .	eingeschlossen
4	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Euctr2019-001978-28-Cz. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A1
5	Loxo Oncology, I., Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / ICCO : CMIC Co., Ltd.</Primary_sponsor> 2020. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. JPRN-JapicCTI-205222. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222 .	A1
6	Group</Primary_sponsor>, S. O. 2020. Targeted Treatment for RET Fusion-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A LUNG-MAP Treatment Trial). Nct04268550. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550 .	A1
7	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2020. Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial. Nct04320888. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888 .	A1
8	Loxo Oncology, I. P. s. 2019. Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. Nct03906331. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331 .	A7
9	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2017. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). Nct03155620. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620 .	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Nct04194944. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944 .	A1
11	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337 .	A1
12	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. Nct04280081. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081 .	A7
13	Loxo Oncology, I, Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / CMIC Co., Ltd.</Primary_sponsor> 2020. Multi-Center Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. JPRN-JapicCTI-205322. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322 .	A7
14	AB</Primary_sponsor>, A. 2019. Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. Euctr2018-003974-29-Es. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29 .	A2

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen indirekten Vergleich

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Academic, United, C. C. R. & Institute, N. C. 2015. Iodine I-131 With or Without Selumetinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer. Nct02393690. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393690 .	A1
2	AstraZeneca 2013. Comparing Complete Remission After Treatment With Selumetinib/Placebo in Patient With Differentiated Thyroid Cancer. Nct01843062. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843062 .	A1
3	Bayer & Amgen 2009. Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct00984282. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984282 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
4	Bio-Forum, F. 2018. Efficacy of a Spirulina Supplement for Amelioration of Benign Thyroid Nodules. Nct03535974. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535974 .	A1
5	Bo Wang, M. & University, F. M. 2018. Study on the Application of Convenient Foot-control Exhaust Method in Endoscopic Thyroidectomy. Nct03411187. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03411187 .	A1
6	Carolina, M. U. o. S. & Ethicon, I. 2010. A Trial Comparing Wound Drainage and Post-operative Complications With and Without the Use of EVICEL™ Fibrin Sealant in Thyroidectomy. Nct01226914. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226914 .	A1
7	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., L. 2015. Study of Anlotinib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer(ALTER01032). Nct02586337. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586337 .	A1
8	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., L. 2015. Study of Anlotinib in Patients With Medullary Thyroid Carcinoma(ALTER01031). Nct02586350. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586350 .	A1
9	Chicago, U. o. 2014. Study of the Efficacy of Local Analgesia as an Adjunct to General Anesthesia in Thyroidectomy and Parathyroidectomy. Nct02205801. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02205801 .	A1
10	Clinic, M. & Institute, N. C. 2014. Doxepin Hydrochloride in Treating Esophageal Pain in Patients With Thoracic Cancer Receiving Radiation Therapy to the Thorax With or Without Chemotherapy. Nct02062632. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02062632 .	A1
11	David Shonka, M. & Virginia, U. o. 2013. Phase II Pre-operative Vitamin D Supplementation to Prevent Post-thyroidectomy Hypocalcemia. Nct01868750. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868750 .	A1
12	dell'Aquila, U. d. S. 2008. Dexamethasone for the Prevention of Recurrent Laryngeal Nerve Palsy. Nct01690806. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690806 .	A1
13	Diabetes, N. I. o., Digestive, Diseases, K. & Center, N. I. o. H. C. 2005. Effect of Lithium Carbonate on Low-Dose Radioiodine Therapy in Early Thyroid Cancer. Nct00251316. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251316 .	A1
14	Eisai Co., L. & Inc., E. 2017. A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China. Nct02966093. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966093 .	A1
15	Exelixis 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. Nct00704730. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704730 .	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
16	Exelixis 2014. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Nct01896479. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896479 .	A2
17	Exelixis 2018. A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior VEGFR-targeted Therapy. Nct03690388. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690388 .	A1
18	Filho, H. U. C. F. 2015. Insulin Resistance and Metformin Use on Volume of Benign Thyroid Nodules. Nct03183752. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183752 .	A1
19	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. Nct00410761. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410761 .	A1
20	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2007. Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer. Nct00537095. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537095 .	A1
21	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2013. Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. Nct01876784. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876784 .	A1
22	Herlev, C. U. H. a. & Hospital, O. U. 2008. Quality of Life, Recombinant TSH (Thyrogen) and Thyroid Cancer. Nct00604318. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00604318 .	A1
23	Hospital, C. U. 2014. Effect of Dexmedetomidine After Thyroidectomy. Nct02412150. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412150 .	A1
24	Hospital, P. U. M. C. 2016. Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03048877. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048877 .	A1
25	Hospital, Q. 2020. Clinical Study on the Effect of Selenium Yeast Capsule on Prognosis of Differentiated Thyroid Carcinoma. Nct04683575. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683575 .	A1
26	Hospital, S. N. U. & Hospital, S. N. U. B. 2014. Efficacy of Ropivacaine (With Epinephrine) in BABA Endoscopic and Robotic Thyroidectomy. Nct02112370. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112370 .	A1
27	Inc., E. 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC). Nct01321554. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321554 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
28	Inc., E., Sharp, M. & Dohme, D. 2017. A Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 Milligram (mg) Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile. Nct02702388. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702388 .	A1
29	Institute, M. H. R. & University, G. 2012. The Effect of Coffee on the Absorption of Thyroid Hormone in Patients With Thyroid Carcinoma. Nct01707056. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707056 .	A1
30	Institute, N. C. & Oncology, N. 2010. Intensity-Modulated Radiation Therapy and Paclitaxel With or Without Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. Nct01236547. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236547 .	A1
31	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337 .	A1
32	Ltd, E. R. 2012. Efficacy and Safety Study of Sorafenib to Treat Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. Nct01736878. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736878 .	A1
33	Medicine, A. U. S. o. 2016. Effect of Intravenous Magnesium on Postoperative Sore Throat After Thyroidectomy. Nct02826746. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826746 .	A1
34	Nice, C. H. U. d. 2012. The ISET (Isolation by Size of Epithelial Tumor Cells) and the CellSearch Methods in Malignant Pleural Mesothelioma. Nct01776385. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776385 .	A1
35	Pointe-a-Pitre, C. H. U. d. 2020. Efficacy of Metformin Versus Sitagliptin on Benign Thyroid Nodules in Type 2 Diabetes. Nct04298684. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298684 .	A1
36	Research, E. O. f. & EORTC, T. o. C.-. 2014. Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. Nct01788982. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788982 .	A1
37	Saint Petersburg State University, R. 2021. Lidocaine And Neuromonitoring in Thyroid Surgery. Nct04574947. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574947 .	A1
38	Sciences, M. U. o. M. 2010. Effect of Metformin on Decrement in Levothyroxin Dose Required for Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Suppression in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. Nct01341886. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341886 .	A1
39	Sciences, M. U. o. M. & Center, P. R. 2011. Effect of Carum Carvi on Thyroid Hormones and TSH Level. Nct01471288. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471288 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
40	Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., L. 2018. Donafenib in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03602495. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602495 .	A1
41	Therapeutics, M. 2015. Fosbretabulin or Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer. Nct01701349. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701349 .	A1
42	University, B. V. 2019. Effect of Dill in Thyroiditis and Nodular Goiter Patients. Nct04482907. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482907 .	A1
43	University, F. M. 2015. Prospective Study on the Clinical Prognosis of Bilateral Central Lymph Node Dissection in the Patients With Unilateral Thyroid Papillary Carcinoma. Nct02648399. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648399 .	A1
44	University, S. K. C. C. a. T. J. & University, T. J. 2017. Metformin Hydrochloride in Mitigating Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. Nct03109847. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03109847 .	A1
45	University, Y. 2010. Dose-dependent Effect of Fentanyl on Cough Attenuation During Emergence From General Anaesthesia. Nct01308320. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308320 .	A1
46	University, Y. 2011. Analgesic Efficacy of Bilateral Superficial Cervical Plexus Block in Robot-assisted Endoscopic Thyroidectomy Using a Transaxillary Approach. Nct01325857. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325857 .	A1
47	University, Y. 2013. Effects of Systemic Lidocaine on Postoperative Quality of Recovery After Robot-assisted Thyroidectomy. Nct01907997. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907997 .	A1
48	University, Y. 2013. The Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Posterior Neck Pain After Thyroidectomy. Nct02012686. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012686 .	A1
EU-CTR		
1	Allergan, L. 2007. A Pilot, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with a 4-Week Treatment Period Followed by a 4-week Observation Period and an Optional 4 Month Observation Period of the Sa. 2007-003787-21. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003787-21 .	A1
2	Ascendis Pharma Bone Diseases, A. S. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Administ. 2018-004815-33. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004815-33 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
3	Ascendis Pharma Bone Diseases, A. S. 2021. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial, with an Open-Label Extension, Investigating the Safety, Tolerability and Efficacy of TransCon PTH Admini. 2020-003380-26. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003380-26 .	A1
4	AstraZeneca, A. B. 2006. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMA) versus Placebo in Subjects with Unresectable Locally Adva. 2005-005077-29. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29 .	A1
5	AstraZeneca, A. B. 2013. A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Phase III Study to Assess the Efficacy and Safety of Vandetanib (CAPRELSA™) 300 mg in Patients with Papillary or Poorly Differentiated T. 2013-000422-58. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58 .	A1
6	AstraZeneca, A. B. 2013. A Randomised, Double Blind Study to Compare the Complete Remission Rate Following a 5-Week Course of Selumetinib or Placebo and Single Dose Adjuvant Radioactive Iodine Therapy in Patients with Diff. 2013-000423-14. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000423-14 .	A1
7	AstraZeneca, S. A. S. 2007. A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Car. 2007-001890-27. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001890-27 .	A1
8	AvL, N. K. I. 2007. Prospective, randomized, pharmacological intervention study; evaluating the effect of the angiotensin II-receptor (AT1) blocker candesartan versus placebo in prevention of trastuzumab-associated ca. 2006-001707-11. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001707-11 .	A1
9	Bayer, A. G. 2009. A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2009-012007-25. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012007-25 .	A1
10	Bristol-Myers Squibb International, C. 2016. A Dose Frequency Optimization, Phase IIIB/IV Trial of Nivolumab 240 mg Every 2 Weeks vs Nivolumab 480 mg Every 4 Weeks in Subjects with Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer who Receive. 2015-004633-27. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004633-27 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
11	Cardiff, U. 2014. Prostaglandin F2-alpha eye drops (Bimatoprost) in thyroid eye disease: a randomised controlled double blind crossover trial. 2014-000540-15. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000540-15 .	A1
12	Eisai, L. 2008. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of Donepezil Hydrochloride in Preadolescent and Adolescent Children with Attention Impairment Following Cancer Treatment. 2007-005435-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005435-28 .	A1
13	Eisai, L. 2008. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of Donepezil Hydrochloride in Preadolescent and Adolescent Children with Attention Impairment Following Cancer Treatment. 2007-005442-20. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005442-20 .	A1
14	Eisai, L. 2011. A Multicenter, Randomized, Double- Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I- Refractory Differentiated Thyroid Cancer. 2010-023783-41. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023783-41 .	A1
15	Eli, L. & Company 2011. The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND). 2010-023799-21. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023799-21 .	A1
16	Eli, L. & Company 2020. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant. 2019-001978-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A1
17	European Organisation for, R. & Treatment of, C. 2014. A phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients with either differentiated or medullary thyroid cancer progressing after first line t. 2012-004295-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004295-19 .	A1
18	Exelixis, I. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Subjects with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed after Prior VEGFR. 2018-001771-21. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001771-21 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
19	Exelixis, I. 2009. Estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, de fase 3 para evaluar la eficacia de XL184 frente a placebo en pacientes con cáncer medular tiroideo, no extirpable, localmente avanzado o metast. 2008-002320-29. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002320-29 .	A6
20	Leiden University Medical, C. 2010. A phase II study to investigate the efficacy of RAD001 (Afinitor®, everolimus) in patients with irresectable recurrent or metastatic differentiated, undifferentiated (anaplastic) and medullary thyr. 2009-016669-27. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016669-27 .	A1
21	Ltd, E. F. G. E. R. 2012. Randomized double-blind placebo controlled Phase II study to evaluate the efficacy and safety of Sorafenib treatment in patients with advanced (recurrent, persistent and/or metastasizing) medullary. 2011-006250-90. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006250-90 .	A1
22	Ltd, O. B. 2013. A Phase 3, Multicenter Study Designed to Evaluate the Efficacy and Safety of a Long Acting hGH Product (MOD-4023) in Adult Subjects with Growth Hormone Deficiency. 2013-000830-37. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000830-37 .	A1
23	Pfizer Inc, E. n. S. N. Y. N. Y. U. S. 2007. An Open-Label Sunitinib Malate (Su011248) Continuation Protocol for Patients Who Have Completed a Prior Sunitinib Study and Are Judged by the Investigator to Have the Potential to Benefit from Suni. 2006-006538-16. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006538-16 .	A1
24	Shanghai Henlius Biotech, I. 2020. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Phase III Study to Compare Clinical Efficacy and Safety of HLX10 (Recombinant Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Injection) in Combination with Chemoth. 2019-003063-21. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003063-21 .	A1
25	The Clatterbridge Cancer Centre, N. H. S. F. 2017. Randomised Phase II Trial of Cediranib and Olaparib Maintenance in Advanced/Recurrent Cervical Cancer (COMICE). 2016-004215-13. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004215-13 .	A1
26	Tiburio Therapeutics, I. 2020. A One Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of TBR-760 in Adult Patients with Non-Functioning Pituitary Adenomas. 2019-003142-32. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003142-32 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
ICTRP		
1	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2010. Intensity-Modulated Radiation Therapy and Paclitaxel With or Without Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. Nct01236547. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01236547 .	A1
2	(NIDDK)</Primary_sponsor>, N. I. o. D. a. D. a. K. D. 2005. Effect of Lithium Carbonate on Low-Dose Radioiodine Therapy in Early Thyroid Cancer. Nct00251316. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00251316 .	A1
3	AB</Primary_sponsor>, A. 2006. A study to learn how hereditary and sporadic thyroid cancer patients, treated with ZD6474 react to the drug, what happens to ZD6474 in the human body, about the side effects of ZD6474 and if ZD6474 can decrease or prevent tumour growth. Euctr2005-005077-29-De. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29 .	A1
4	AB</Primary_sponsor>, A. 2013. Evaluation of efficacy and safety of vandetanib in patients with advanced papillary or poorly differentiated thyroid cancer. Euctr2013-000422-58-Cz. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000422-58 .	A1
5	AG</Primary_sponsor>, B. 2009. Phase III study comparing sorafenib to placebo in the treatment of Locally Advanced/Metastatic RAI-Rafractory Differentiated Thyroid Cancer. Euctr2009-012007-25-De. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012007-25 .	A1
6	Alberta</Primary_sponsor>, U. o. 2012. Preoperative Vitamin D for Post-thyroidectomy Hypocalcemia. Nct01609439. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609439 .	A1
7	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2013. VERIFY. JPRN-JapicCTI-132332. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132332 .	A1
8	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2013. Comparing Complete Remission After Treatment With Selumetinib/Placebo in Patient With Differentiated Thyroid Cancer. Nct01843062. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01843062 .	A1
9	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2014. An International, Phase III, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy of ZD6474 (ZACTIMATM) Versus Placebo in Subjects With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Drks00005530. http://www.drks.de/DRKS00005530 .	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2014. A Randomised, Double Blind Study to Compare the Complete Remission Rate Following a 5-Week Course of Selumetinib or Placebo and Single Dose Adjuvant Radioactive Iodine Therapy in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. Drks00005563. http://www.drks.de/DRKS00005563 .	A1
11	Bayer</Primary_sponsor> 2009. Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct00984282. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00984282 .	A1
12	Bayer 2014. A Double-Blind Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Drks00005542. http://www.drks.de/DRKS00005542 .	A1
13	Bern</Primary_sponsor>, U. o. 2008. Steroid Before Thyroidectomy. Nct00619086. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00619086 .	A1
14	Carolina</Primary_sponsor>, M. U. o. S. 2010. A Trial Comparing Wound Drainage and Post-operative Complications With and Without the Use of EVICEL™ Fibrin Sealant in Thyroidectomy. Nct01226914. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01226914 .	A1
15	Center</Primary_sponsor>, N. C. 2014. The influence of ramosetron on the analgesic effect of tramadol after thyroidectomy. Kct0001007. http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=3714 .	A1
16	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., L. P. s. 2015. Study of Anlotinib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer(ALTER01032). Nct02586337. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586337 .	A1
17	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., L. P. s. 2015. Study of Anlotinib in Patients With Medullary Thyroid Carcinoma(ALTER01031). Nct02586350. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586350 .	A1
18	Clinic</Primary_sponsor>, M. 2014. Doxepin Hydrochloride in Treating Esophageal Pain in Patients With Thoracic Cancer Receiving Radiation Therapy to the Thorax With or Without Chemotherapy. Nct02062632. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02062632 .	A1
19	college</Primary_sponsor>, C. m. 2017. To compare the effect of two drugs ondansetron and aprepitant in preventing nausea and vomiting after surgery in patients undergoing thyroid or breast operations. Ctri/2017/07/009107. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19389 .	A1
20	college</Primary_sponsor>, N. s. m. 2019. Effects of preoperative oral carbohydrate on early postoperative recovery quality in patients undergoing thyroid surgery. ChiCTR1900023458. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=39346	A1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
21	Company</Primary_sponsor> E. L. a. 2019. A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Euctr2019-001978-28-Cz. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A1
22	Company</Primary_sponsor> E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337 .	A1
23	David Shonka, M. P. s. 2013. Phase II Pre-operative Vitamin D Supplementation to Prevent Post-thyroidectomy Hypocalcemia. Nct01868750. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01868750 .	A1
24	dell'Aquila</Primary_sponsor>, U. d. S. 2012. Dexamethasone for the Prevention of Recurrent Laryngeal Nerve Palsy. Nct01690806. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01690806 .	A1
25	dept of endocrinology J 106, h. H. P. s. 2007. Quality of life related to recombinant TSH treatment compared to no treatment related to iodine uptake, in patient with thyroid cancer. A double blinded, randomized crossover study. Dathyra I. Euctr2007-002713-39-Dk. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002713-39 .	A1
26	District</Primary_sponsor>, H. N. E. L. H. 2014. A Study to Compare Oral Vitamin D to Placebo for the Prevention of Low Calcium in the Blood after Surgery for the Total Removal of the Thyroid Gland. Actrn12614000201673. https://anzctr.org.au/ACTRN12614000201673.aspx .	A1
27	Education</Primary_sponsor>, M. o. S. a. H. 2021. Does electrostimulation reduce the demand for analgesics after surgery? Isrctn22752933. http://isrctn.com/ISRCTN22752933 .	A1
28	Eisai Co., L. P. s. 2011. A Trial of E7080 in 131-I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. JPRN-JapicCTI-111573. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111573 .	A1
29	Eisai Co., L. P. s. 2016. A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China. Nct02966093. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02966093 .	A1
30	EORTC</Primary_sponsor>, E. O. f. R. a. T. o. C.-. 2013. Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. Nct01788982. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01788982 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
31	ESPASES</Primary_sponsor>, H. S. 2017. CLINICAL TRIAL FOR THE ADMINISTRATION OF VITAMIN D AS PREVENTION IN TRANSITORY HYPOCALCEMIA IN POSTOPERATORY OF TOTAL THYROIDECTOMY. Euctr2016-005207-30-Es. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005207-30 .	A1
32	EXELISIS, I., </Primary_sponsor> 2009. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM. Per-113-09. https://www.ins.gov.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=113-09 .	A1
33	Exelixis</Primary_sponsor> 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. Nct00704730. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730	A1
34	Exelixis</Primary_sponsor> 2013. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Nct01896479. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896479 .	A2
35	Exelixis</Primary_sponsor> 2014. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 Versus Placebo in Subjects With Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Drks00005513. http://www.drks.de/DRKS00005513 .	A1
36	Exelixis</Primary_sponsor> 2018. A Study of Cabozantinib Compared With Placebo in Subjects With Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer Who Have Progressed After Prior VEGFR-targeted Therapy. Nct03690388. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03690388 .	A1
37	Faculty of Medicine, U. o. C. P. s. 2020. Prophylactic prednisolone for the prevention of early and intermediate adverse effects of radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a single centre, phase II/III, randomized, double blinded, placebo controlled clinical trial. Slctr/2020/009. https://slctr.lk/trials/slctr-2020-009 .	A6
38	Gallen</Primary_sponsor>, C. H. o. S. 2007. Superficial, Cervical Block in Thyroid Surgery, a Randomized Controlled Trial. Nct00472446. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00472446 .	A1
39	Genzyme, a. S. C. P. s. 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. Nct00410761. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410761 .	A1
40	Genzyme, a. S. C. P. s. 2007. Efficacy and Safety of Vandetanib (ZD6474) in Patients With Metastatic Papillary or Follicular Thyroid Cancer. Nct00537095. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537095 .	A1
41	Genzyme, a. S. C. P. s. 2011. To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer. Nct01496313. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496313 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
42	Genzyme, a. S. C. P. s. 2013. Evaluation of Efficacy, Safety of Vandetanib in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. Nct01876784. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01876784 .	A1
43	Holy Family Hospital, P. P. s. 2021. Use of Prophylactic Steroids in the Prevention of Post-thyroidectomy Hypocalcaemia and Voice Dysfunction. Nct04752852. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04752852 .	A1
44	Hospital</Primary_sponsor>, C.-A. U. 2012. The Effect of Intravenous Lidocaine on Pain After Thyroidectomy. Nct01608360. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01608360 .	A1
45	Hospital</Primary_sponsor>, C.-J. F. 2019. A Randomized Controlled Double-blind Clinical Study for Yiyang Pill on Cardiovascular Adverse Reactions caused by TSH inhibition treatment after Thyroid Cancer Operation. ChiCTR1900021523. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=36202 .	A1
46	Hospital</Primary_sponsor>, G. F. M. P. s. 2014. Regional Anesthesia for Thyroidectomy. Nct02108834. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02108834 .	A1
47	Hospital</Primary_sponsor>, L. 2010. Bilateral Superficial Cervical Block for Thyroidectomy. Nct01171885. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01171885 .	A1
48	Hospital</Primary_sponsor>, P. U. 2018. Efficacy of Oral Corticosteroid Therapy in Recurrent Paralyzes After Thyroidectomy. Nct03553342. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553342 .	A1
49	Hospital</Primary_sponsor>, P. U. M. C. 2017. Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03048877. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03048877 .	A1
50	Hospital</Primary_sponsor>, S. 2009. Perioperative Administration of Pregabalin for Pain After Robot-assisted Endoscopic Thyroidectomy. Nct00905580. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00905580	A1
51	Hospital</Primary_sponsor>, S. N. U. 2014. Efficacy of Ropivacaine (With Epinephrine) in BABA Endoscopic and Robotic Thyroidectomy. Nct02112370. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02112370 .	A1
52	Hospital</Primary_sponsor>, S. T. P. s. 2020. A prospective randomized controlled clinical trial on the efficacy of Omega-3 regulating intestinal microecology in the treatment of thyroid carcinoma after 131I ablation. ChiCTR2000037157. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60093 .	A1
53	Inc. </Primary_sponsor> E. 2011. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (DTC). Nct01321554. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01321554 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
54	Inc.</Primary_sponsor> E. 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Drks00005522. http://www.drks.de/DRKS00005522 .	A1
55	Inc. </Primary_sponsor> E. 2016. A Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 18 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile. Nct02702388. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02702388 .	A1
56	Inc. </Primary_sponsor> E. 2017. A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase 2 Trial of Lenvatinib (E7080) in Subjects With Iodine-131 Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RR-DTC) to Evaluate Whether an Oral Starting Dose of 20 mg or 14 mg Daily Will Provide Comparable Efficacy to a 24 mg Starting Dose, But Have a Better Safety Profile. Drks00011465. http://www.drks.de/DRKS00011465 .	A1
57	Inc</Primary_sponsor>, E. 2009. Efficacy Study of XL184 in Adults With Medullary Thyroid Cancer. Ctri/2009/091/000790. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=960 .	A1
58	Kozhikode</Primary_sponsor>, G. M. C. 2018. Effects of preoperative administration of dexmedetomidine on the smoothness of removing endotracheal tube at the end of surgery. Ctri/2018/03/012796. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24266 .	A1
59	Limited</Primary_sponsor>, E. 2016. A Phase 2 trial to determine if there is a lower starting dose of lenvatinib (20mg or 14mg daily) that will cause fewer side effects and work as well as a 24mg starting dose in treating adults with thyroid cancer, who are not responding to treatment, or whose cancer has reappeared following an initial recovery. Euctr2014-005199-27-Be. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005199-27 .	A1
60	Lodz</Primary_sponsor>, M. U. o. 2020. The Effect of Preoperative Oral Dexamethasone Supplementation on the Outcome of Thyroidectomised Patients. Nct04412694. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04412694 .	A1
61	Ltd. </Primary_sponsor>, E. F. G. E. R. 2012. Randomized, double-blind, placebo controlled Phase II study to evaluate the efficacy and safety of Sorafenib treatment in patients with advanced (recurrent, persistent and/or metastasizing) medullary thyroid carcinoma (SUMMIT). Drks00004455. http://www.drks.de/DRKS00004455 .	A1
62	Malaya</Primary_sponsor>, U. o. 2020. Prophylactic Infusion of Calcium Gluconate Reducing the Rate of Hypocalcaemia After Total Thyroidectomy. Nct04491357. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04491357 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
63	None</Primary_sponsor> 2020. Perioperative versus Postoperative Oral Calcium and Vitamin D Supplement to Prevent Symptomatic Hypocalcemia after Total Thyroidectomy: A Randomized Controlled Trial. Tctr20200622005. http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialssearch&mp;smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=6418 .	A1
64	OXiGENE</Primary_sponsor> 2012. Fosbretabulin or Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer. Nct01701349. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701349 .	A1
65	POITIERS</Primary_sponsor>, C. D. 2018. Effectiveness of oral corticosteroids in unilateral recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy. Euctr2018-001231-48-Fr. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001231-48	A1
66	Saint Petersburg State University, R. P. s. 2020. Lidocaine And Neuromonitoring in Thyroid Surgery. Nct04574947. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04574947	A1
67	SAS</Primary_sponsor>, A. 2007. A Randomized, Double Blind, placebo-controlled Phase II, Multi-Centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Zactima™ in Patients with advanced or metastatic papillary or follicular Thyroid Carcinoma failing or unsuitable for Radioiodine therapy. Euctr2007-001890-27-Fr. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001890-27 .	A1
68	Sciences</Primary_sponsor>, M. U. o. M. 2011. Effect of Carum Carvi on Thyroid Hormones and TSH Level. Nct01471288. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471288 .	A1
69	Sciences</Primary_sponsor>, S. U. o. M. 2020. Radioprotective effect of ginseng in thyroid cancer patients. Irct20200115046136n1. http://en.irct.ir/trial/45101	A1
70	Sciences</Primary_sponsor>, S. U. o. M. 2020. The effect of Zataria Multiflora on protection of salivary glands from radiation damage. Irct20140514017684n8. http://en.irct.ir/trial/50886 .	A3
71	Sciences</Primary_sponsor>, T. U. o. M. 2016. Effect of vitamin D in prevention of postoperative hypocalcemia in total thyroidectomy patients. Irct2016062016077n6. http://en.irct.ir/trial/15139 .	A1
72	Sciences</Primary_sponsor>, T. U. o. M. 2020. Effect of Premedication with oral clonidine on hemodynamic status of patients. Irct20140107016117n3. http://en.irct.ir/trial/44302 .	A1
73	Sciences</Primary_sponsor>, V. C. R. o. T. U. o. M. 2017. Control of pain after thyroidectomy. Irct20170826035905n1. http://en.irct.ir/trial/26997 .	A1
74	Shiraz university of medical science, V. c. f. r. P. s. 2014. The effect of Pilocarpine on absorbed salivary gland dose in patients on radioiodine therapy. Irct2014060917684n3. http://en.irct.ir/trial/16195 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
75	surgery</Primary_sponsor>, D. o. t. a. b. 2017. Clinical study of peppermint in the treatment of sore throat after thyroidectomy. ChiCTR-IOR-17013965. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23287 .	A1
76	Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., L. P. s. 2018. Donafenib in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03602495. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602495 .	A1
77	System</Primary_sponsor>, B.-L. H. C. H. C. 2015. Efficacy of Intravenous Lidocaine in the Operative Management of Thyroid Surgery With Intraoperative Nerve Monitoring. Nct02479789. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479789	A1
78	United</Primary_sponsor>, A. a. C. C. R. 2015. Iodine I-131 With or Without Selumetinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Thyroid Cancer. Nct02393690. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02393690 .	A1
79	University</Primary_sponsor>, A. 2016. Tizanidine and Superficial Cervical Block on Pain After Thyroidectomy. Nct02725359. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02725359 .	A1
80	University</Primary_sponsor>, S. K. C. C. a. T. J. 2017. Metformin Hydrochloride in Mitigating Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Patients With Differentiated Thyroid Cancer. Nct03109847. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03109847 .	A1
81	University</Primary_sponsor>, Y. 2011. Analgesic Efficacy of Bilateral Superficial Cervical Plexus Block in Robot-assisted Endoscopic Thyroidectomy Using a Transaxillary Approach. Nct01325857. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01325857 .	A1
82	Vice chancellor for research, M. U. o. M. S. P. s. P. s. 2016. The protective effects of nanocurcumin against unpleasant effects of radiotherapy. Irct2016030917006n2. http://en.irct.ir/trial/15757 .	A1
83	Vice chancellor for research, S. B. U. O. M. S. P. s. 2013. Comparison of the efficacy of 3 drugs in prevention of side effects of radioiodine therapy in thyroid cancer patients. Irct2013061713705n1. http://en.irct.ir/trial/13498 .	A1
84	Vice Chancellor for research, S. U. o. M. S. P. s. 2017. Evaluating effect of vitamin C on reducing harmful effect of radioiodine. Irct2017041833505n1. http://en.irct.ir/trial/25824 .	A1
85	Vienna</Primary_sponsor>, M. U. o. 2007. Effect of the short –term thyrotropin increase after administration of Recombinant Human Thyrotropin on T lymphocyte cytokine production pattern and bone metabolism in healthy subjects. Eucr2006-004980-79-At. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004980-79 .	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-83 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Grundlage für das TREND Statement bildete der Datenschnitt vom 17. Juni 2019. Gegenüber dem in diesem Dossier dargestellten Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 sind keine relevanten Änderungen bei den Studieninformationen zu erwarten.

Tabelle 4-83 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001 (nach TREND Statement)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p>A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001)</p> <p>Die Studie LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die im Mai 2017 den ersten Patienten einschloss. Ziel der Studie war es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen und die Anti-Tumoraktivität sowie die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen. Zu diesen Tumoren zählen fortgeschrittene solide Tumore mit vorliegender RET-Fusion (z.B. NSCLC und papilläres Schilddrüsenkarzinom), medulläre Schilddrüsenkarzinome (MTC) mit vorliegender RET-Mutation und andere Tumore mit aktivierenden RET-Alterationen (z.B. Mutationen in anderen Tumortypen und andere Beweise einer RET-Aktivierung). Die Studie gliedert sich in 2 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1 (Dosisescalation, Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium) • Phase 2 (Dosisexpansion, Vorliegen einer aktivierenden RET-Alteration war Einschlusskriterium (z.B. Genfusion und/oder Mutationen; ausgeschlossen waren stille, Leseraster oder Nonsense-Mutationen)) <p>Die Studie befindet sich derzeit in Phase 2 und läuft noch. Zum Datenschnitt vom 17. Juni 2019 befanden sich 531 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (NSCLC (48,2%), MTC (43,7%), nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome (d. h., differenzierte und anaplastische Schilddrüsenkarzinome; 5,3%), Pankreaskarzinom (0,8%) und andere Karzinome (1 bis 2 Patienten pro Tumorindikation)) in der Studie.</p> <p>Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht:</p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 2</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 3</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 4</u></p> <p>Patienten mit MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität.</p> <p><u>Kohorte 5</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenem soliden Tumor mit genetischen Alterationen im RET-Gen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit Merkmalen der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen. - Patienten mit MTC, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen. - Patienten mit Multiple endokrine Neoplasie basierten Karzinomen (z. B. medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom) mit neuroendokrinen Merkmalen/neuroendokriner Differenzierung oder Patienten mit schwach differenzierten Schilddrüsentumoren mit anderen genetischen RET-Alterationen/RET-Mutationen, jeweils nach vorheriger Genehmigung durch den Sponsor. - Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist. <p><u>Kohorte 6</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten welche ansonsten für die Kohorten 1-5 geeignet wären, die einen oder mehrere andere(n) selektive(n) RET-Inhibitor(en) aufgrund von Intoleranz abgebrochen haben, nach vorheriger Zustimmung durch den Sponsor.
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Alterationen im RET-Gen können Implikationen für die Pathogenese von Krebszellen beim Menschen haben. Eine Aktivierung des RET-Gens ist z.B. durch Gen-Fusionen und/oder Mutationen möglich.</p> <p>Selpercatinib hat sowohl in vivo als auch in vitro starke Aktivität als hoch-potenter, selektiver RET-Inhibitor gezeigt. Deshalb wird angenommen, dass Patienten mit soliden Tumoren, die eine Alteration des RET-Gens aufweisen, von einer Behandlung mit Selpercatinib profitieren.</p>
Methoden		
3	Probanden/Patienten	Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17. Juni 2019, an 84 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hongkong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, der Schweiz, Taiwan und den USA.</p> <p>In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequentiell auf 9 Dosierungsstufen verteilt (zu den Dosierungsstufen siehe unter (12)). In Phase 2 begannen alle Patienten mit der MTD aus Phase 1 (d.h. 160 mg BID) und wurden basierend auf der vorliegenden RET-Alteration und Tumorindikation in die 5 Kohorten eingeteilt.</p> <p>Einschlusskriterien für Phase 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden soliden Tumor: <ul style="list-style-type: none"> ○ die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapie hatten ○ für die keine kurative Standardtherapie existierte ○ die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren oder ○ die Standardtherapien ablehnten • Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet; diese beinhaltete eine vorhergehende Therapie mit MKIs mit Aktivität gegenüber RET. • Anfänglich war der Nachweis einer genetischen Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich. • Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer genetischen Alteration (über ein zertifiziertes Labor) des RET-Gens verlangt (Translokation und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense Mutationen). Messbare oder nicht messbare Erkrankung gemmaß RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität) • Mindestalter: 18 Jahre (in einigen Zentren ist mit Genehmigung auch der Einschluss von Patienten ab 12 Jahren möglich) • ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky Performance Score ≥ 40% (Alter < 16 Jahre) • Lebenserwartung mindestens 3 Monate • Archiviertes Biopsiematerial verfügbar • Adäquate Blut-, Leber- und Nierenwerte • Patienten sind in der Lage, Tabletten zu schlucken • Empfängnisverhütung bei Männer und Frauen <p>Einschlusskriterien für Phase 2</p> <p>Die Einschlusskriterien für Phase 2 sind die gleichen wie für Phase 1, mit vereinzelt Modifikationen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für die Kohorten 1 bis 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesicherter Nachweis einer Alteration des RET-Gens im Tumorgewebe (nicht nur im Blut) Für Patienten mit einem MTC ist im Falle des Fehlens einer Gewebeprobe der Nachweis einer RET-Mutation in der Keimbahn ausreichend • Mindestens eine messbare Läsion anhand RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität), die nicht vorher bestrahlt wurde (es sei denn, ein Progress der bestrahlten Läsion(en) wurde radiografisch dokumentiert). <p>Für die Kohorten 1 und 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progress unter vorhergehender Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie. <p>Für die Kohorte 2 und 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine vorherige Standard-Erstlinien-Therapie <p>Für Kohorte 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monaten <p>Ausschlusskriterien für Phase 1 und Phase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (Patienten, die ansonsten geeignet wären, können nach Zustimmung durch den Sponsor in Kohorte 6 eingeschlossen werden) • Behandlung mit anderen Anti-Tumorthérapien vor Studienbeginn (< 2 Wochen) • Größere Operation innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Vorherige Strahlentherapie weniger als 4 Wochen vor Studienbeginn • Nicht abgeklungene Toxizitäten aus einer früheren Therapie • Symptomatischer primärer ZNS-Tumor, Metastasen, leptomeningeale Karzinomatose oder unbehandelte Rückenmarkskompression (Ausnahme: stabile neurologische Symptome und keine Operation und/oder Strahlentherapie in den letzten 28 Tagen) • Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung • Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen • Jegliche medizinische Indikation, die die gastrointestinale Absorption einschränkt • Unkontrollierte symptomatische <ul style="list-style-type: none"> a. Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>b. Hyperkalzämie oder Hypokalzämie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder Induktoren • Aktuelle Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren • Schwangerschaft oder Laktation • Andere aktive Tumorerkrankung • Überempfindlichkeit gegenüber jeglichem der Kapselbestandteile <p>Für die Kohorten 1 bis 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen eines weiteren identifizierten onkogenen Treibers
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten Selpercatinib in 28-Tages-Zyklen. In Phase 1 (Dosisescalation) betrug die Startdosis Selpercatinib 20 mg QD. Die Dosisescalation wurde fortgesetzt bis 240 mg BID. Das SRC entschied über die Dosierung für die Phase 2. Diese lag bei 160 mg BID.
5	Ziele	Ziel der Studie war es, das Sicherheitsprofil von Selpercatinib, die MTD von Selpercatinib für weitere klinische Untersuchungen sowie die Anti-Tumoraktivität und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu untersuchen.
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: Bestimmung der MTD von Selpercatinib / Empfohlene Dosierung von Selpercatinib für die Phase 2 • Phase 2: ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib ○ ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO ○ Pharmakokinetische Parameter • Phase 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ Objektive Ansprechrate (bestätigt durch den Prüfarzt) ○ Objektive Ansprechrate bezüglich ZNS ○ Bestes Gesamtansprechen ○ Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS) ○ Zeit bis zum Ansprechen ○ Krankheitskontrollrate ○ Progressionsfreies Überleben ○ Gesamtüberleben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Sicherheit und Verträglichkeit. Pharmakokinetische Parameter <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit • Veränderung der Serumentumormarker: <ul style="list-style-type: none"> ○ karzinoembryonales Antigen ○ Calcitonin (MTC) ○ Thyreoglobulin (für Patienten mit nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen) ○ adrenokortikotropes Hormon /Cortisol (für Patienten mit Morbus Cushing- im Zusammenhang mit ihrem Tumor) • Charakterisierung der RET-Fusionen und Mutationen mittels molekularer Tests, einschließlich NGS von Tumorbiopsien und frei zirkulierender DNA • Veränderung in der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Paediatric Quality of Life für Jugendliche, Paediatric Quality of Life für Kinder, Patient Bowel Diaries (nur MTC))
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Phase 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Dosisescalation in der Phase 1 wurde gemäß eines klassischen „3+3-Designs“ vorgenommen: Jeweils 3 bis 6 Patienten pro Dosis- wurden mit Selpercatinib 20 mg QD, 20 mg BID, 40 mg BID, 60 mg BID, 80 mg BID, 120 mg BID, 160 mg BID, 200 mg BID oder 240 mg BID behandelt. • Die Größe der Dosis-Kohorten konnten bis auf 15 Patienten erhöht werden, wenn das SRC die verabreichte Dosierung als sicher eingeschätzte. • Die Anzahl der Patienten in Phase 1 lag bei maximal 120 Patienten (~15 Patienten in 8 Kohorten), abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil <p>Phase 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorten 1 und 4: Geschätzte Fallzahl n = 55 basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von ORR \geq 50% (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall \geq 30% (klinisch relevanter Effekt)). • Kohorte 2: Geschätzte Fallzahl n = 59 basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von ORR \geq 55% (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall \geq 35% (=klinisch relevanter Effekt)). • Kohorte 3: Geschätzte Fallzahl n = 83 basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von ORR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥ 35% (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall ≥ 20% (klinisch relevanter Effekt)).</p> <ul style="list-style-type: none"> Mit Zustimmung des SRC war ein Einschluss von Patienten über die geschätzten Fallzahlen hinaus (n = 150) möglich, um Aussagen zu UEs mit niedriger Prävalenz zu ermöglichen.
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung (einarmlige Studie).
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> 17. Juni 2019 (Stand CSR). Für die Analyse zu diesem Datenschnitt wurde das Investigator Assessment als Basis für die Endpunkte zum Tumoransprechen herangezogen. 16. Dezember 2019. Die Daten aus dieser Interimsanalyse wurden im Laufe des Zulassungsverfahrens ebenfalls bei der EMA eingereicht und bilden die Grundlage der erteilten Zulassung. Daher basieren die im vorliegenden Dossier präsentierten Analysen ebenfalls auf diesem Datenschnitt. 30. März 2020. Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch. <p>Analyse-Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Safety Analysis Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhielten Dose Limiting Toxicity (DLT) Analysis Set: Alle Patienten der Phase 1 mit DLT innerhalb der ersten 28 Tage oder ohne DLT, aber mit vollständiger Evaluation der Sicherheit innerhalb der ersten 28 Tage und mindestens 75% der geplanten Dosis Patient Reported Outcomes Analysis Set: Alle behandelten Patienten mit Werten zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert Efficacy Analysis Set: entspricht dem Safety Analysis Set in den jeweiligen Kohorten der Phase 2 Response Analysis Set: Patienten im Safety Analysis Set mit mind. 6 Monate Follow-Up von der 1. Dosis Selpercatinib zum Zeitpunkt des Datenschnittes <p>Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Sicherheitsanalysen basierten auf dem Safety-Analysis Set, welches alle eingeschlossenen Patienten beinhaltete, die eine oder mehr Dosen von Selpercatinib erhalten haben. • Zusammenfassende Statistiken wurden verwendet um die Patienten Disposition, Demographie, andere Baseline Charakteristika und Dauer der Medikamenten Exposition darzustellen. • Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anderweitig beschrieben, auf dem Safety Analysis Set • In diesem Interim CSR wurden die ORR; DOR, BOR und das PFS basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes des jeweiligen Standorts berichtet. • Für das HRQoL wurden deskriptive Ergebnisse für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosis und Kohorte. • Deskriptive Statistiken der pharmakokinetischen Parameter wurden für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosierung und Kohorte. Details der pharmakokinetischen Parameter werden in einem separaten Pharmakokinetik Bericht (Appendix 16.2.5.1) dargestellt. • Um den Mechanismus einer erworbenen Resistenz zu untersuchen wurden Tumorgewebe, Blut, oder Knochenmarkspalten zum Zeitpunkt des Rückfalls angefordert, wenn möglich.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Die Studie teilt sich in folgende 2 Phasen auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 1 (Dosiseskulation) mit den Dosis-Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 mg QD (n = 6) ○ 20 mg BID (n = 10) ○ 40 mg BID (n = 16) ○ 60 mg BID (n = 12) ○ 80 mg BID (n = 18) ○ 120 mg BID (n = 18) ○ 160 mg BID (n = 24) ○ 200 mg BID (n = 6) ○ 240 mg BID (n = 3). <p>In einem weiteren Schritt wurden weitere 90 Patienten für eine erste Dosisexpansion eingeschlossen (Start-Dosis von 160 mg BID):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ NSCLC, RET-Fusion, MKI-vorbehandelt: n = 17 ○ NSCLC, RET-Fusion, MKI-naiv: n = 22 ○ MTC, RET-Mutiert, MKI-vorbehandelt: n = 19 ○ MTC, RET-Mutiert, MKI-naiv: n = 8

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ RET-Alteration, aber nicht-messbare Erkrankung oder anderer Tumor als MTC oder NSCLC: n = 24 ● Phase 2 (weitere Dosisexpansion): Es wurden weitere 328 Patienten in die oben beschriebenen Kohorten 1 bis 5 eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: n = 102 ○ Kohorte 2: n = 29 ○ Kohorte 3: n = 73 ○ Kohorte 4: n = 54 ○ Kohorte 5: n = 70 <p>Es wurden insgesamt 531 Patienten in die Studie aufgenommen. Diese teilen sich abschließend wie folgt auf die 5 Kohorten auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: n = 186 ○ Kohorte 2: n = 40 ○ Kohorte 3: n = 118 ○ Kohorte 4: n = 72 ○ Kohorte 5: n = 115 <p>Bis zum 17. Juni 2019 brachen 90 Patienten die Behandlung aus folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Krankheitsprogress (n = 46) ● Auftreten unerwünschter Ereignisse (n = 19) ● Non-Compliance (n = 1) ● Rücknahme der Einwilligung in die Studie (n = 9) ● Verstorben (n = 7) ● Andere Gründe (n = 8) <p>Bis zum 17. Juni 2019 brachen 61 Patienten die Studie aus folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rücknahme der Einwilligung in die Studie (n = 18) ● Verstorben (n = 42) ● Lost to Follow-Up (n = 1)
13	Aufnahme / Rekrutierung	Der erste Patient erhielt am 09. Mai 2017 die erste Dosis der Prüfpräparat. Die Studie ist aktuell noch laufend.
<p>BID: Zweimal täglich; BOR: Best Overall Response; CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); CYP: Cytochrom P450; DLT: Dose Limiting Toxicity; DOR: Duration of Response ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: Maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); ORR: Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); QD: einmal täglich; RANO: Response Assessment in Neuro-Oncology; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; SRC: Safety Review Committee; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND Statement [42].		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND dar.

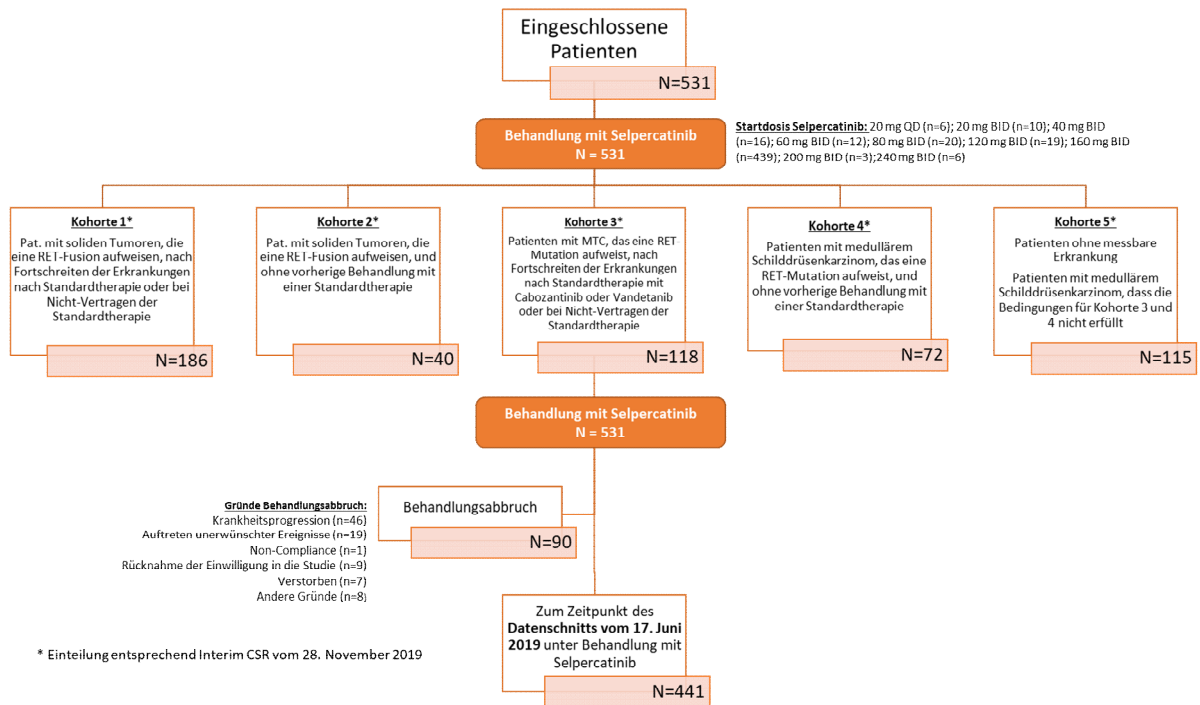


Abbildung 4-7 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 17. Juni 2019)

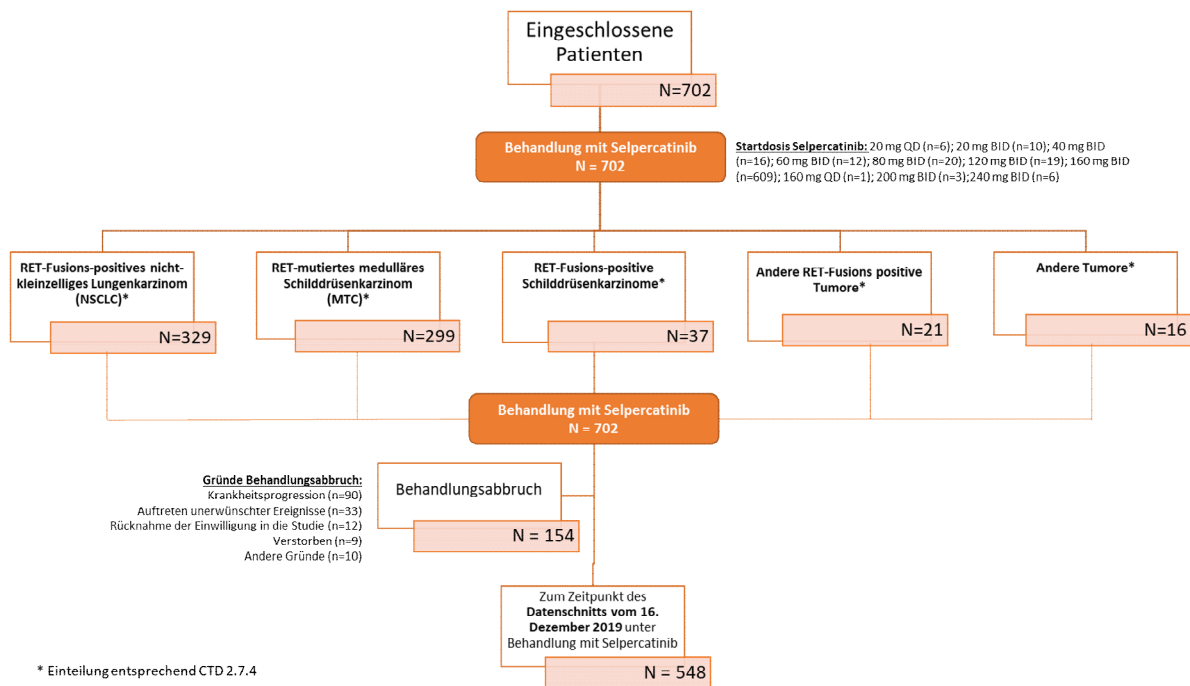


Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-84 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001

Studie: LIBRETTO-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation	Interim Clinical Study Report LOXO-RET-17001 (LIBRETTO-001) vom 28. November 2019.

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallele Gruppen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallele Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der Patienten war nicht möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der behandelnden Personen war nicht möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Phase 2 der LIBRETTO-001 Studie wurden die Patienten unabhängig vom Körpergewicht auf eine Startdosis von 160 mg BID eingestellt (siehe Anhang 4-K). Im Rahmen der Zulassung wurde ebenfalls eine Körpergewichts-unabhängige Startdosis von Selpercatinib von 160 mg BID angestrebt. Im Laufe des Zulassungsprozesses wurde eine Körpergewichts-basierte Dosierung eingeführt: Startdosis von 120 mg BID für Patienten < 50 kg und Startdosis von 160 mg BID für Patienten ≥ 50 kg Körpergewicht. Diese Anpassung erfolgte aufgrund pharmakokinetischer Befunde und allgemein

theoretischer Überlegungen zur dosisabhängigen Toxizität. Aus den Sicherheitsdaten zu Grad 3 oder 4 UE, schwerwiegenden UE und UE mit Todesfolge geht hervor, dass diese Ereignisse unter der niedrigeren und höheren Selpercatinib-Dosierung ähnlich häufig auftraten [34]. Dennoch kann eine potentielle Verzerrung nicht ausgeschlossen werden, welche sich teils aus der von der Zulassung abweichenden Vorgabe zur Körpergewichts-abhängigen Dosierung ergeben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Symptomatik (Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Funktion - globaler Gesundheitsstatus (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt: Sicherheit – unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich bei der LIBRETTO-001 um eine einarmige Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzauswertungen zur Symptomatik

Anhang 4-G1: Zusammenfassende Statistik zur Symptomatik

Tabelle 4-85 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.8 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	33.33
Standard Deviation	32.961
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 44.4
Min, Max	0.0, 88.9
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	22.22
Standard Deviation	9.072
Median	22.22
Q1, Q3	16.7, 27.8
Min, Max	11.1, 33.3
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	-5.56
Standard Deviation	19.245
Median	-11.11
Q1, Q3	-16.7, 5.6
Min, Max	-22.2, 22.2
Status [3]	
Improved	3 (75.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (25.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.8 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	26.67
Standard Deviation	9.938
Median	33.33
Q1, Q3	22.2, 33.3
Min, Max	11.1, 33.3
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	4.44
Standard Deviation	26.759
Median	-11.11
Q1, Q3	-11.1, 33.3
Min, Max	-22.2, 33.3
Status [3]	
Improved	3 (60.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	2 (40.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	28.89
Standard Deviation	20.184
Median	33.33
Q1, Q3	22.2, 33.3
Min, Max	0.0, 55.6
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	6.67
Standard Deviation	36.515
Median	-11.11
Q1, Q3	-11.1, 33.3
Min, Max	-33.3, 55.6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.8 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Status [3]	
Improved	3 (60.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	2 (40.0)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	22.22
Standard Deviation	22.222
Median	11.11
Q1, Q3	11.1, 33.3
Min, Max	11.1, 55.6
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	-5.56
Standard Deviation	19.245
Median	-5.56
Q1, Q3	-22.2, 11.1
Min, Max	-22.2, 11.1
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	2 (50.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	29.63
Standard Deviation	23.130
Median	22.22
Q1, Q3	11.1, 55.6
Min, Max	11.1, 55.6
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	3.70
Standard Deviation	23.130

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.8 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	11.11
Q1, Q3	-22.2, 22.2
Min, Max	-22.2, 22.2
Status [3]	
Improved	1 (33.3)
Stable	0 (0.0)
Worsened	2 (66.7)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	11.11
Standard Deviation	0.000
Median	11.11
Q1, Q3	11.1, 11.1
Min, Max	11.1, 11.1
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	-5.56
Standard Deviation	23.570
Median	-5.56
Q1, Q3	-22.2, 11.1
Min, Max	-22.2, 11.1
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (50.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	11.11
Standard Deviation	
Median	11.11
Q1, Q3	11.1, 11.1
Min, Max	11.1, 11.1

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.8 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	-22.22
Standard Deviation	
Median	-22.22
Q1, Q3	-22.2, -22.2
Min, Max	-22.2, -22.2
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.8 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.9 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	25.00
Standard Deviation	25.276
Median	25.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	20.83
Standard Deviation	8.333
Median	16.67
Q1, Q3	16.7, 25.0
Min, Max	16.7, 33.3
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	0.00
Standard Deviation	13.608
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 8.3
Min, Max	-16.7, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	2 (50.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	30.00
Standard Deviation	13.944

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.9 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	33.33
Q1, Q3	16.7, 33.3
Min, Max	16.7, 50.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	13.33
Standard Deviation	21.731
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	1 (20.0)
Worsened	3 (60.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	20.00
Standard Deviation	7.454
Median	16.67
Q1, Q3	16.7, 16.7
Min, Max	16.7, 33.3
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	3.33
Standard Deviation	21.731
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 16.7
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	1 (20.0)
Worsened	2 (40.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.9 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	0.000
Median	16.67
Q1, Q3	16.7, 16.7
Min, Max	16.7, 16.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	-4.17
Standard Deviation	15.957
Median	-8.33
Q1, Q3	-16.7, 8.3
Min, Max	-16.7, 16.7
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	16.67
Standard Deviation	16.667
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	-5.56
Standard Deviation	9.623
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-16.7, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.9 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	2 (66.7)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	0.000
Median	16.67
Q1, Q3	16.7, 16.7
Min, Max	16.7, 16.7
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	23.570
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 16.7
Min, Max	-16.7, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (50.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	16.67
Standard Deviation	
Median	16.67
Q1, Q3	16.7, 16.7
Min, Max	16.7, 16.7
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	-16.67
Standard Deviation	
Median	-16.67
Q1, Q3	-16.7, -16.7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.9 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	-16.7, -16.7
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.9 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.7 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	13.89
Standard Deviation	16.387
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	8.33
Standard Deviation	16.667
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	-4.17
Standard Deviation	28.464
Median	-8.33
Q1, Q3	-25.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	3.33

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.7 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Standard Deviation	7.454
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 16.7
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	-6.67
Standard Deviation	14.907
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	4 (80.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	6.67
Standard Deviation	9.129
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 16.7
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	-3.33
Standard Deviation	18.257
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.7 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	4.17
Standard Deviation	8.333
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 8.3
Min, Max	0.0, 16.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	-8.33
Standard Deviation	16.667
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	3 (75.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	-5.56
Standard Deviation	9.623
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-16.7, 0.0
Status [3]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.7 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Improved	1 (33.3)
Stable	2 (66.7)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	2 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	0.00
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	0.00
Median	0.00

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.7 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.7 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)

[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.
 [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.
 [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.10 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	33.33
Standard Deviation	29.814
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	19.245
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	-16.67
Standard Deviation	33.333
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	3 (75.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	33.33
Standard Deviation	23.570

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.10 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	6.67
Standard Deviation	36.515
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	26.67
Standard Deviation	14.907
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	0.00
Standard Deviation	23.570
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.10 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	19.245
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	-16.67
Standard Deviation	33.333
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	3 (75.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	44.44
Standard Deviation	50.918
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	11.11
Standard Deviation	19.245
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Status [3]	
Improved	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.10 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	2 (66.7)
Worsened	1 (33.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	23.570
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	2 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	33.33
Standard Deviation	
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3
Min, Max	33.3, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.10 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.10 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.11 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	38.89
Standard Deviation	25.092
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	33.333
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	-25.00
Standard Deviation	16.667
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, -16.7
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	3 (75.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	46.67
Standard Deviation	29.814

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.11 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	66.67
Q1, Q3	33.3, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	13.33
Standard Deviation	38.006
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	2 (40.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	33.33
Standard Deviation	23.570
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	0.00
Standard Deviation	23.570
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.11 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)

Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	50.00
Standard Deviation	43.033
Median	50.00
Q1, Q3	16.7, 83.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	8.33
Standard Deviation	31.914
Median	16.67
Q1, Q3	-16.7, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	2 (50.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	33.33
Standard Deviation	33.333
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	-11.11
Standard Deviation	19.245
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.11 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	2 (66.7)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	-33.33
Standard Deviation	0.000
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, -33.3
Min, Max	-33.3, -33.3
Status [3]	
Improved	2 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	33.33
Standard Deviation	33.33
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3
Min, Max	33.3, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	0.00
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.11 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.11 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-90 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.12 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	27.78
Standard Deviation	25.092
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	33.333
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	-8.33
Standard Deviation	31.914
Median	-16.67
Q1, Q3	-33.3, 16.7
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	20.00
Standard Deviation	29.814

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.12 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	0.00
Standard Deviation	40.825
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	33.33
Standard Deviation	33.333
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	13.33
Standard Deviation	44.721
Median	33.33
Q1, Q3	-33.3, 33.3
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	3 (60.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.12 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)

Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	19.245
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	-8.33
Standard Deviation	31.914
Median	-16.67
Q1, Q3	-33.3, 16.7
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	33.33
Standard Deviation	33.333
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	11.11
Standard Deviation	50.918
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 66.7
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	1 (33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.12 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	1 (33.3)
Worsened	1 (33.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	23.570
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	47.140
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (50.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	-33.33
Standard Deviation	
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, -33.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.12 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	-33.3, -33.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.12 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.13 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	22.22
Standard Deviation	27.217
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	41.67
Standard Deviation	41.944
Median	33.33
Q1, Q3	16.7, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	25.00
Standard Deviation	50.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 50.0
Min, Max	0.0, 100.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	3 (75.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	26.67
Standard Deviation	43.461

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.13 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	13.33
Standard Deviation	50.553
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	53.33
Standard Deviation	44.721
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	40.00
Standard Deviation	43.461
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	3 (60.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.13 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	25.00
Standard Deviation	31.914
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 50.0
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	8.33
Standard Deviation	41.944
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 33.3
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	2 (50.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	-22.22
Standard Deviation	19.245
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	2 (66.7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.13 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	1 (33.3)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	23.570
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	2 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	0.00
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	-33.33
Standard Deviation	-33.33
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, -33.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.13 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	-33.3, -33.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.13 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.14 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	5.56
Standard Deviation	13.608
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	33.33
Standard Deviation	47.140
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	25.00
Standard Deviation	56.928
Median	16.67
Q1, Q3	-16.7, 66.7
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	2 (50.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	20.00
Standard Deviation	44.721

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.14 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	13.33
Standard Deviation	50.553
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	46.67
Standard Deviation	50.553
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	40.00
Standard Deviation	54.772
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	2 (40.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.14 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	25.00
Standard Deviation	31.914
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 50.0
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	16.67
Standard Deviation	43.033
Median	16.67
Q1, Q3	-16.7, 50.0
Min, Max	-33.3, 66.7
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	2 (50.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	33.33
Standard Deviation	57.735
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	22.22
Standard Deviation	69.389
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 100.0
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	1 (33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.14 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	1 (33.3)
Worsened	1 (33.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	23.570
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	2 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	0.00
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	-33.33
Standard Deviation	-33.33
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, -33.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.14 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	-33.3, -33.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.14 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC
	(N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	4 (66,7)
Zensierte Patienten, n (%)	2 (33,3)
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,9 [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,3 [1,87; NE]
Schmerzen	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,7 [1,87; NE]
Übelkeit und Erbrechen	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Dyspnoe	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,75; NE]
Schlaflosigkeit	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Verschlechterung, n (%)	4 (66,7)
Zensierte Patienten, n (%)	2 (33,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,9 [1,87; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,3 [3,71; NE]
Appetitverlust	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,6 [1,81; NE]
Verstopfung	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,6 [1,91; NE]
Diarrhoe	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation C – TC
	(N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G3: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-94 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set*

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{ab}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	7,3 [1,87; NE]
Schmerzen	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,75; NE]
Übelkeit und Erbrechen	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,59; NE]
Dyspnoe	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,75; NE]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,75; NE]
Appetitverlust	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Verstopfung	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]
Diarrhoe	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,91; NE]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation C – TC (N') (N = 15)
<p>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet. Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G4: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

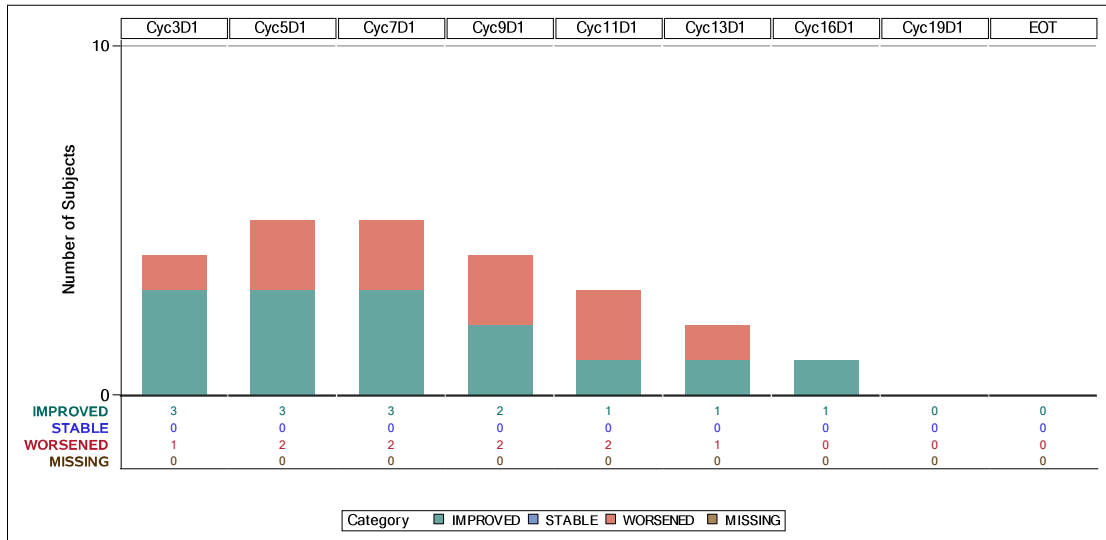


Abbildung 4-9 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

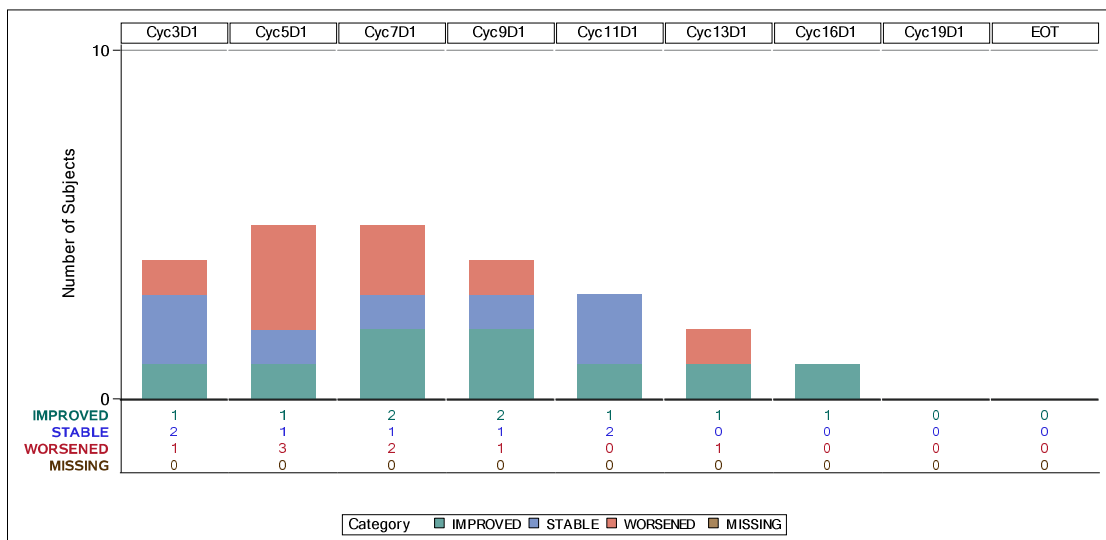


Abbildung 4-10 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

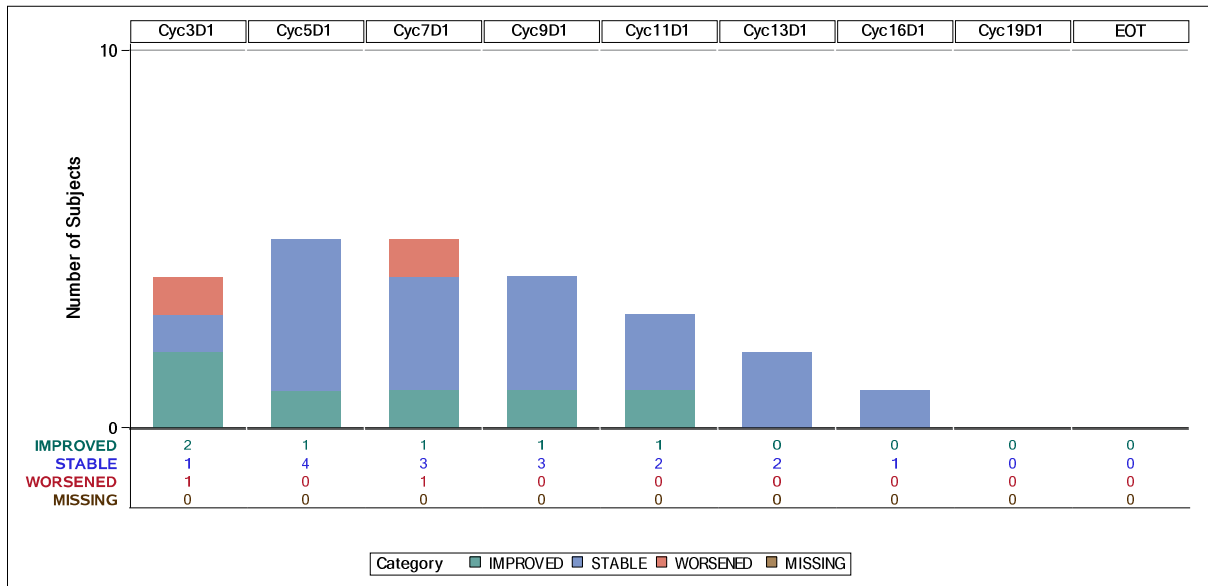


Abbildung 4-11 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

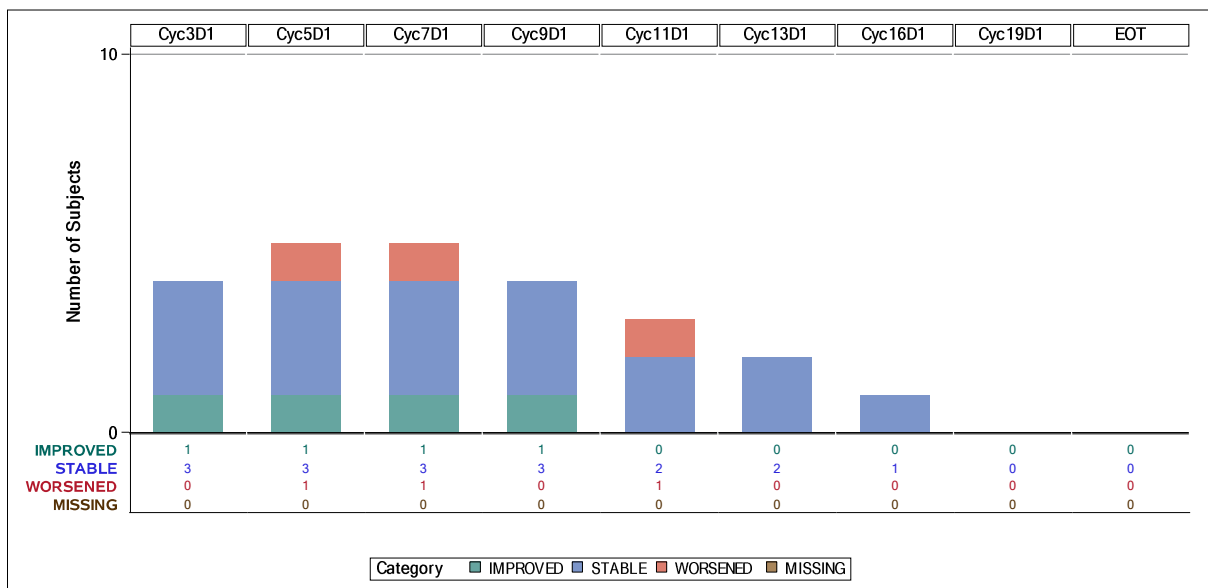


Abbildung 4-12 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

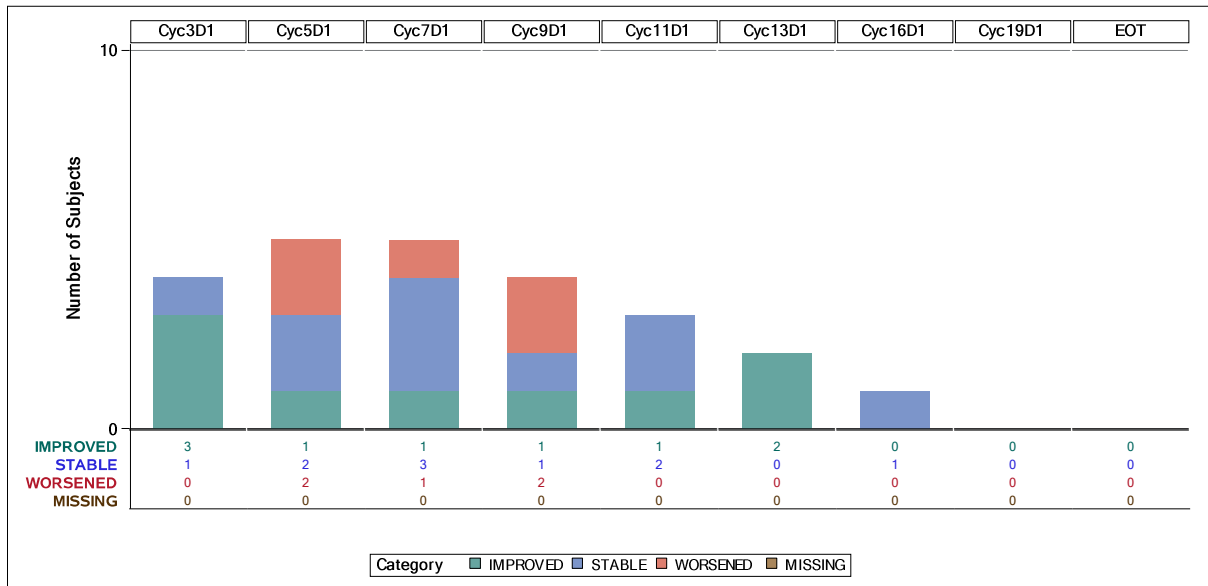


Abbildung 4-13 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

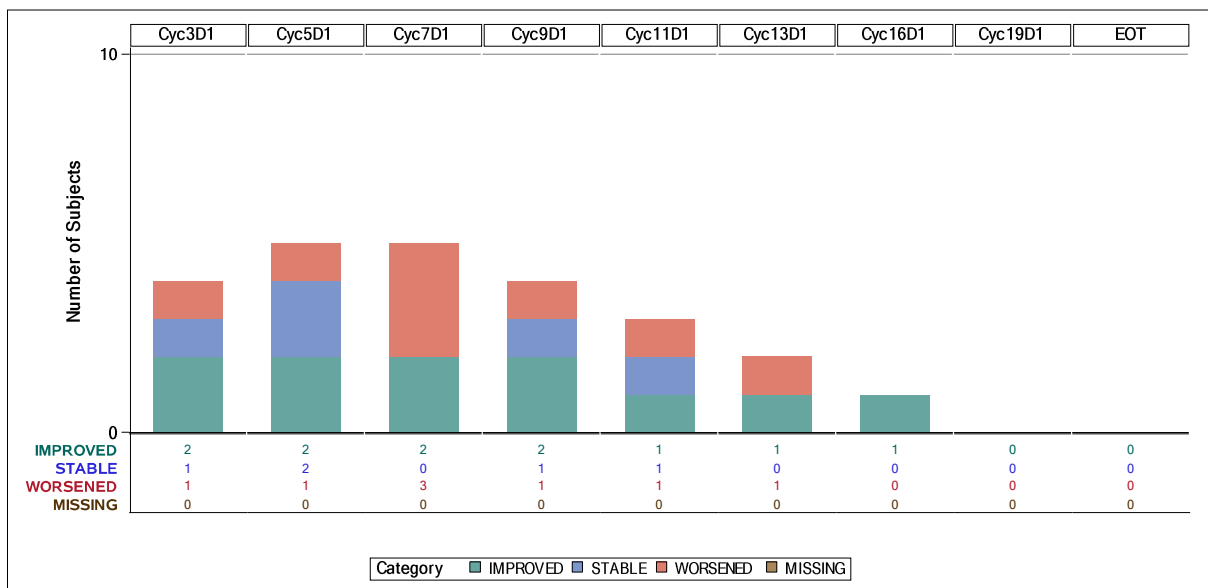


Abbildung 4-14 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

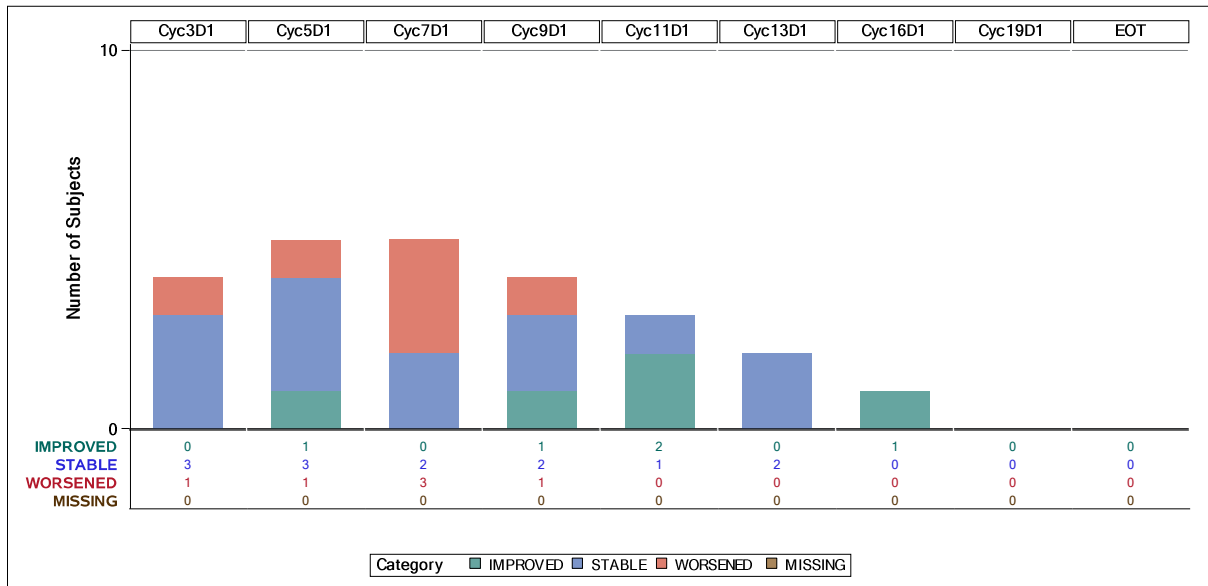


Abbildung 4-15 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

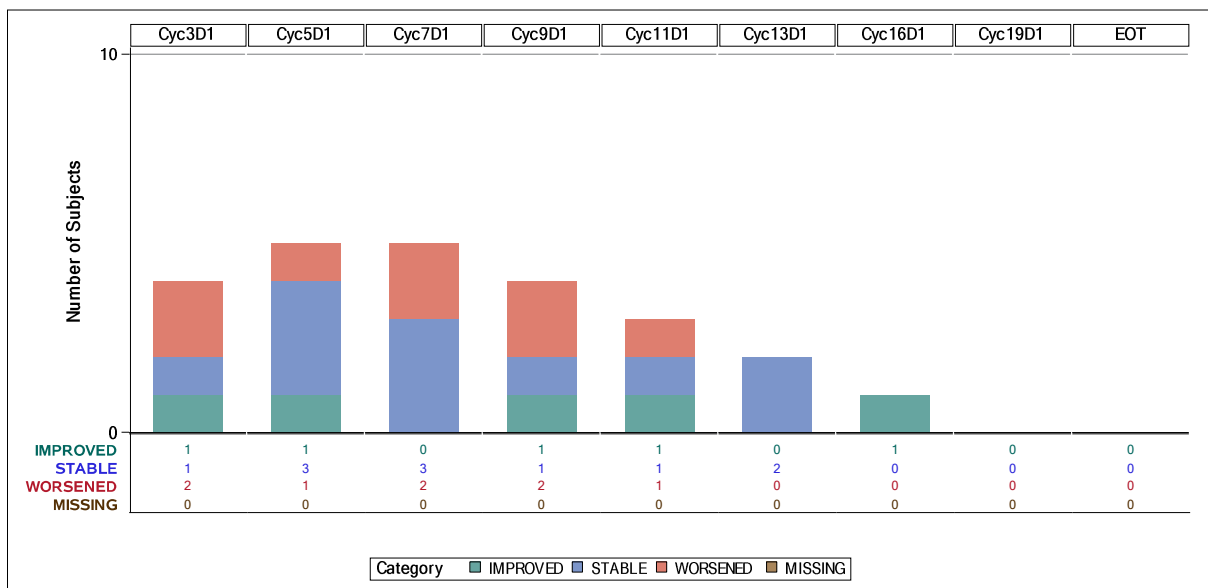


Abbildung 4-16 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G5: Veränderung der einzelnen Symptomscores der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

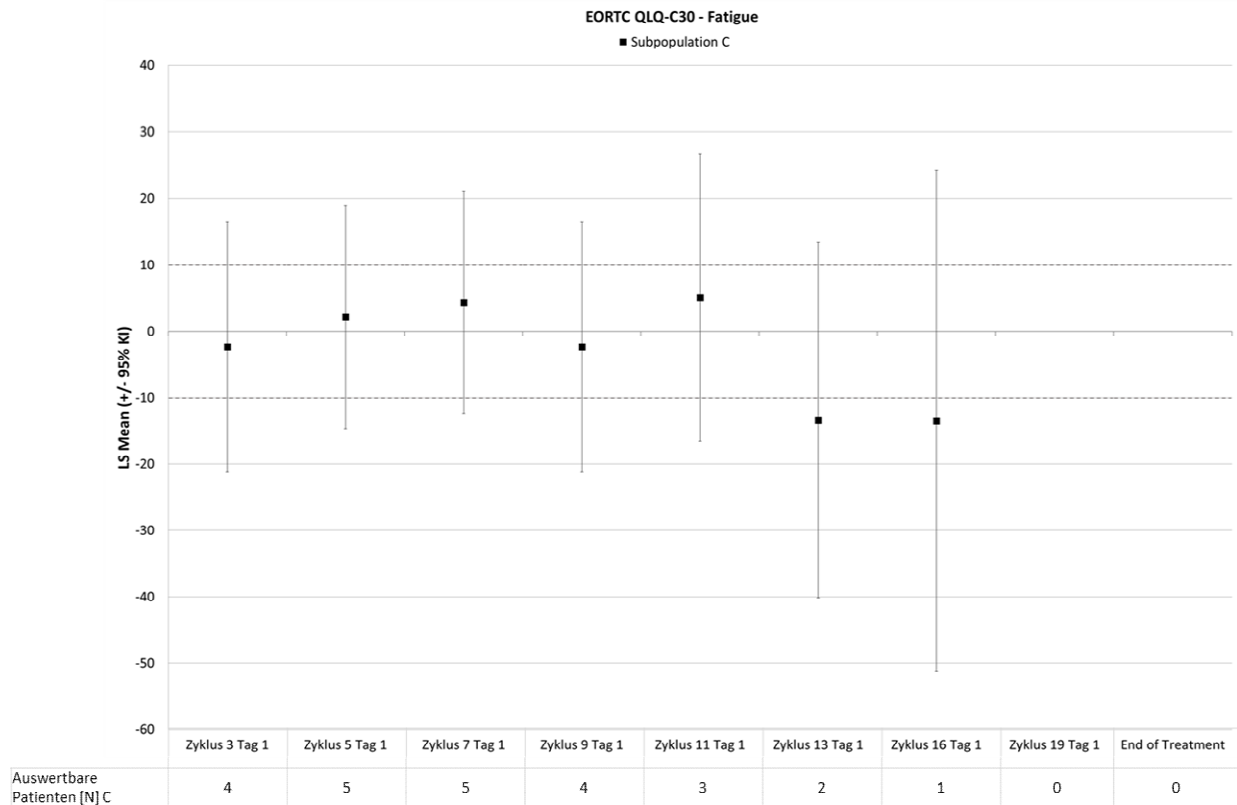


Abbildung 4-17 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

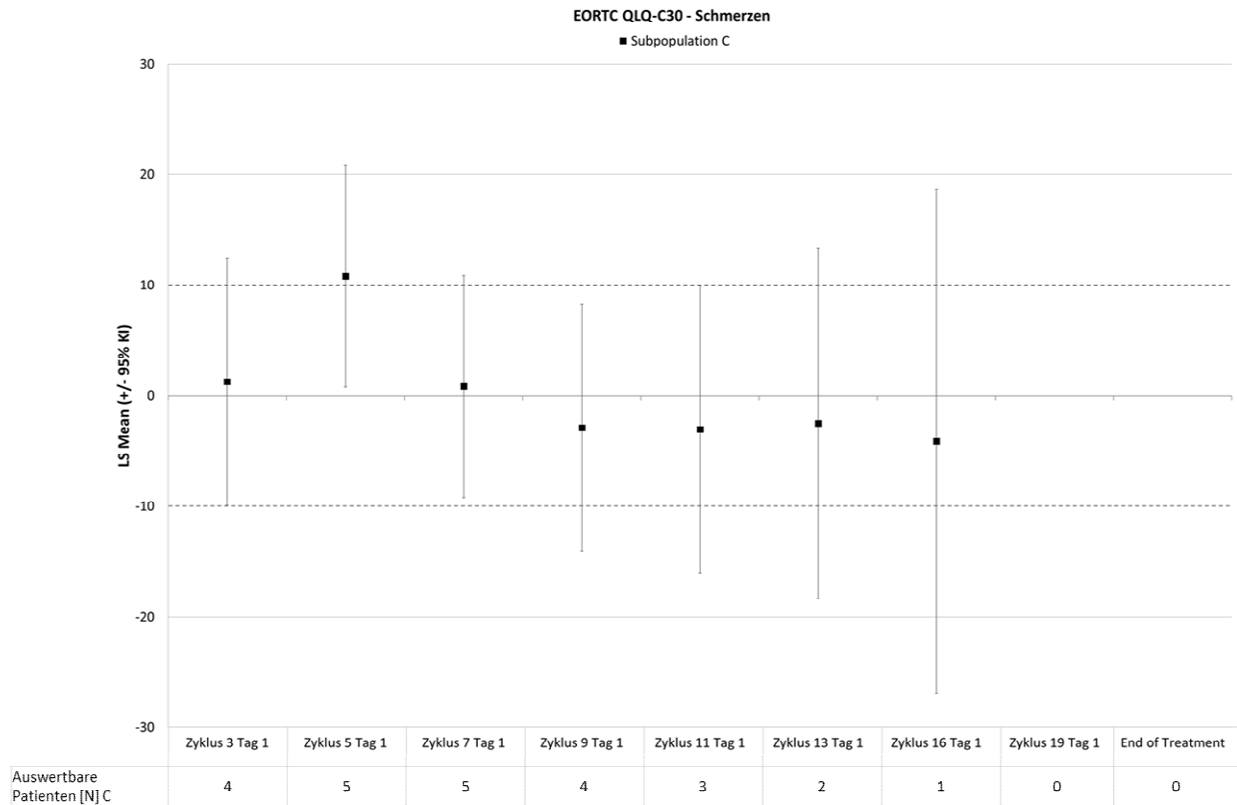


Abbildung 4-18 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

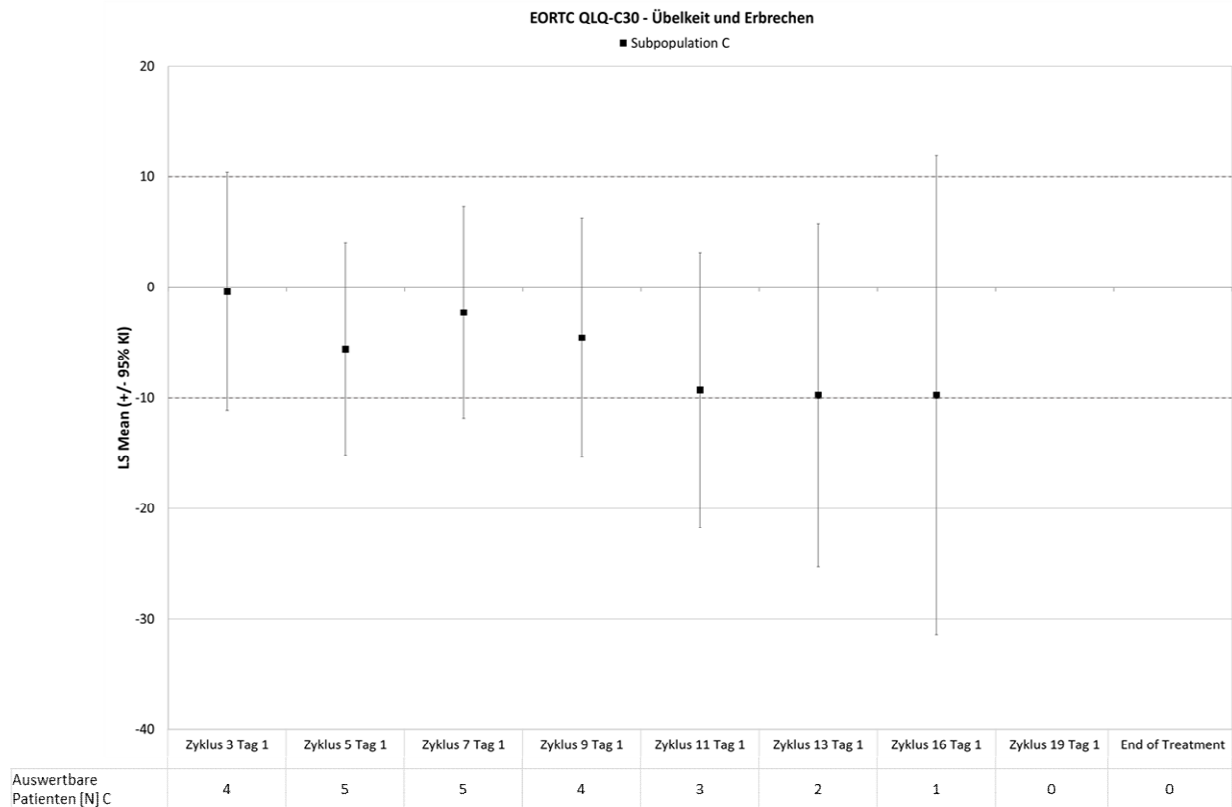


Abbildung 4-19 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

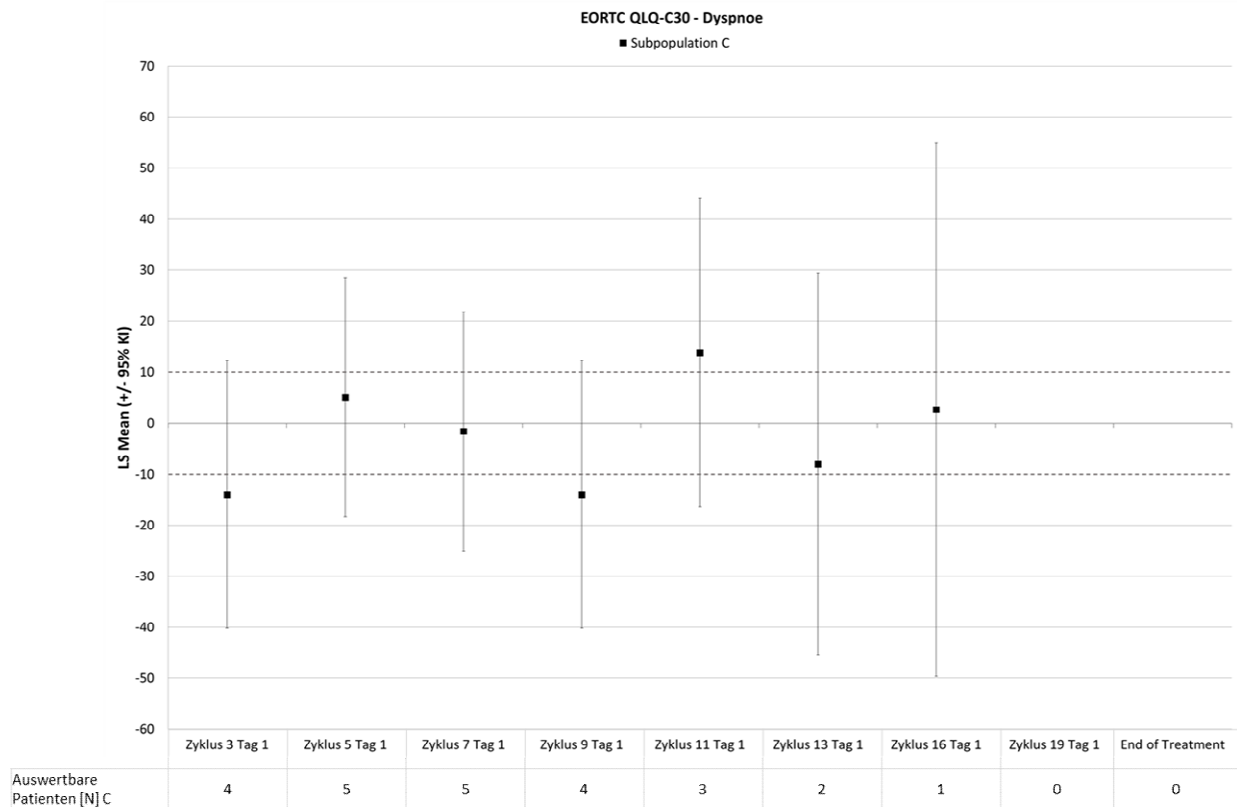


Abbildung 4-20 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

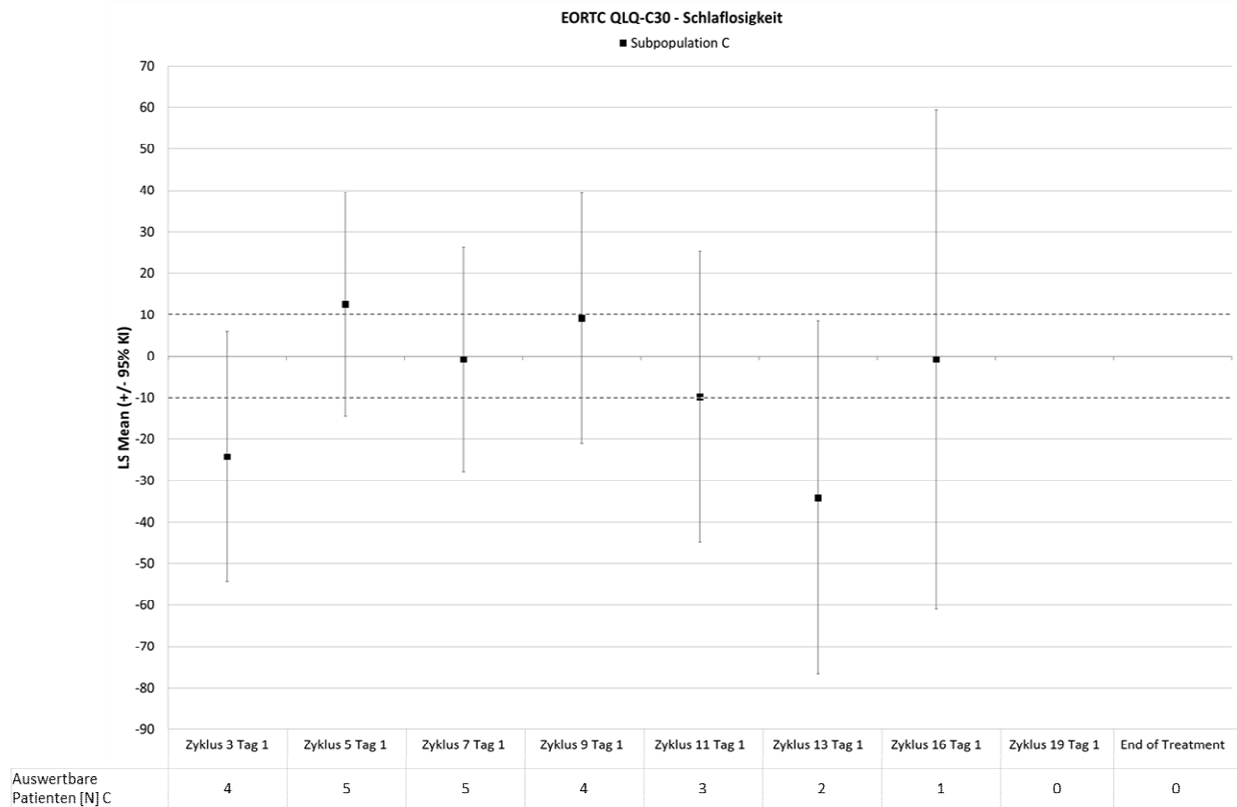


Abbildung 4-21 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

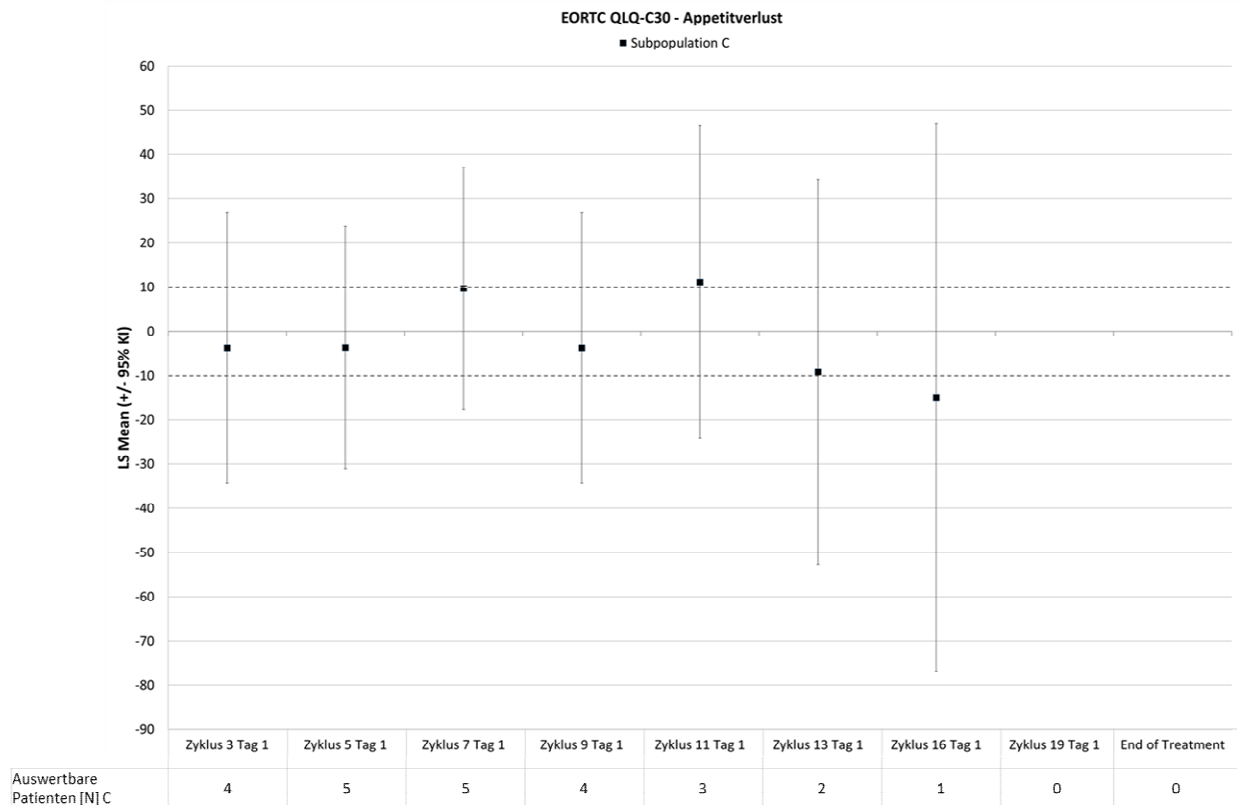


Abbildung 4-22 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

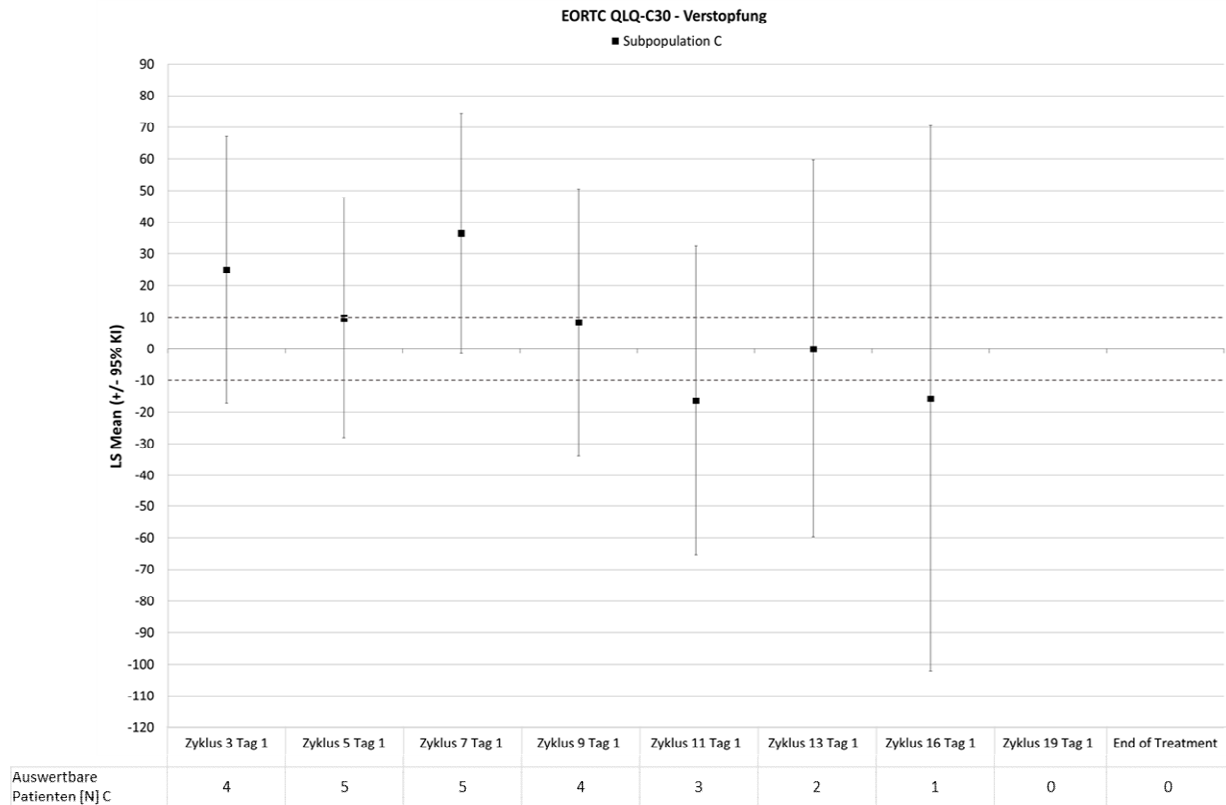


Abbildung 4-23 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

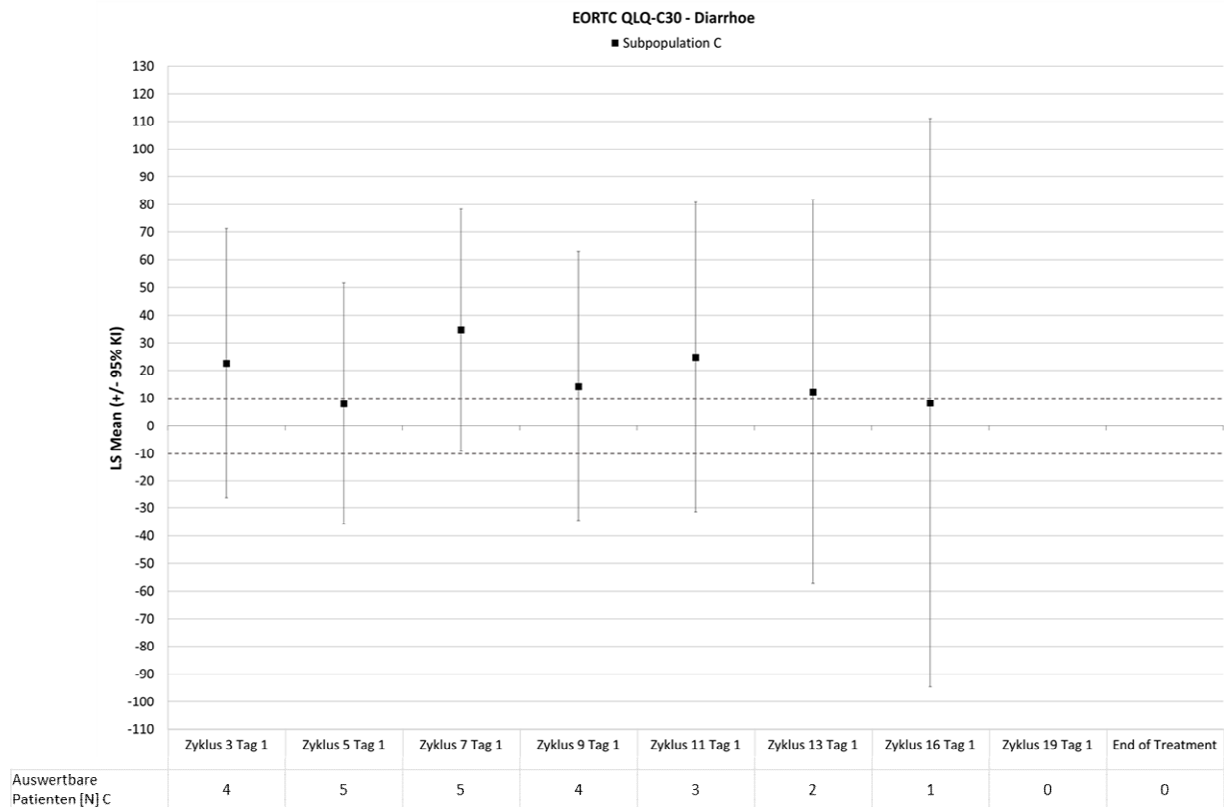


Abbildung 4-24 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhoe gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G6: Kaplan-Meier Kurven zur Morbidität - Symptomatik

Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set*).

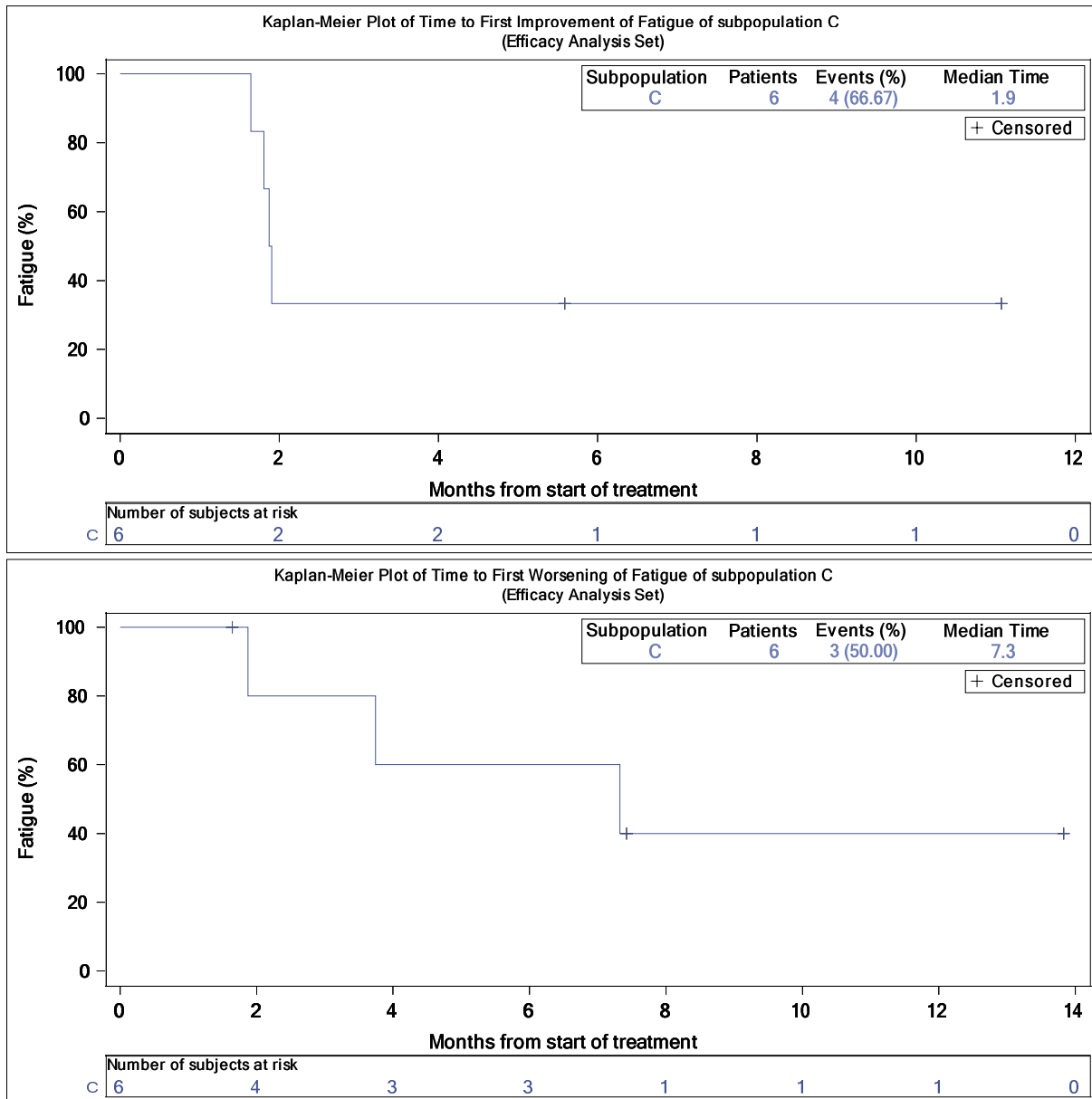
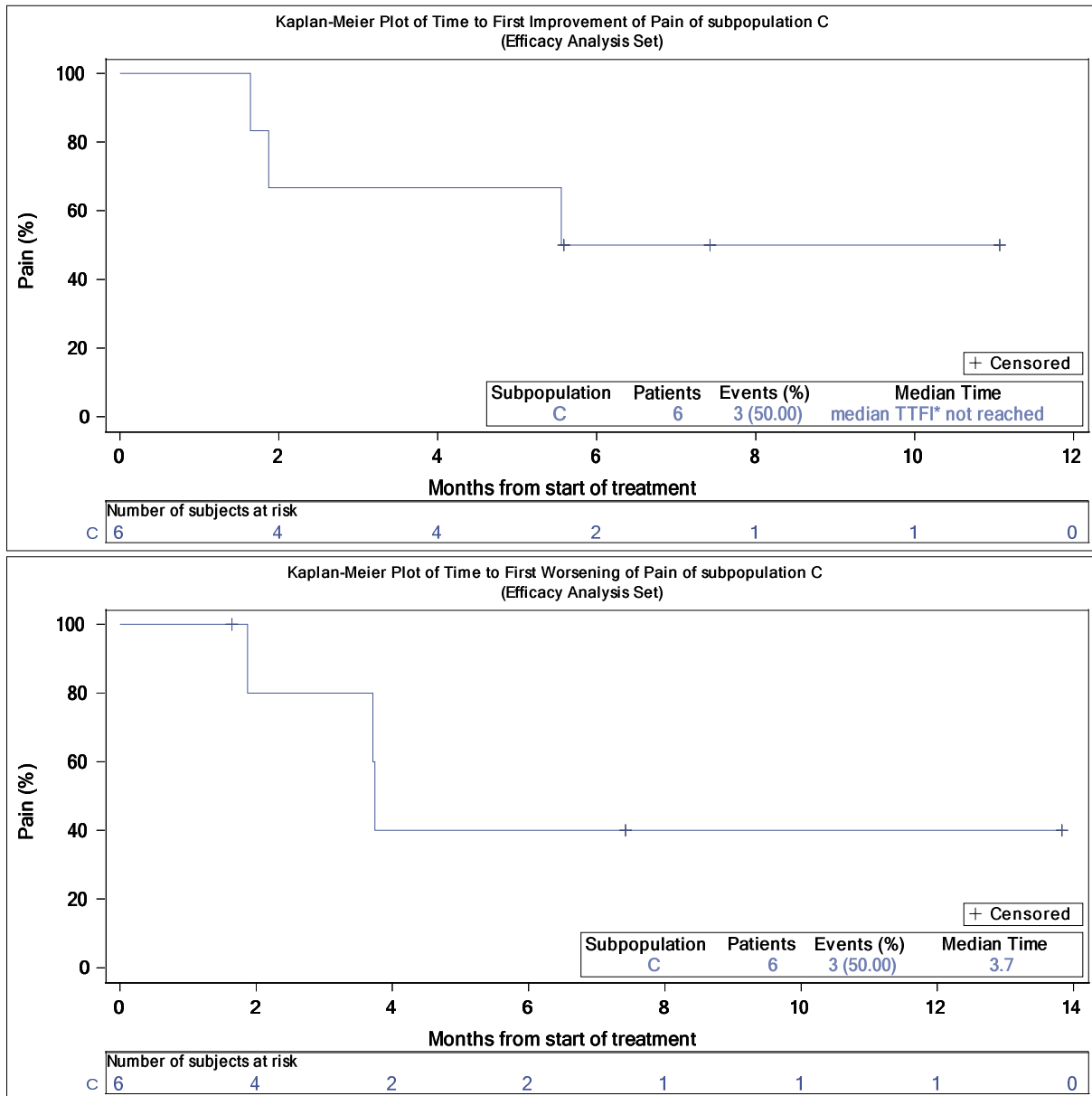


Abbildung 4-25 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

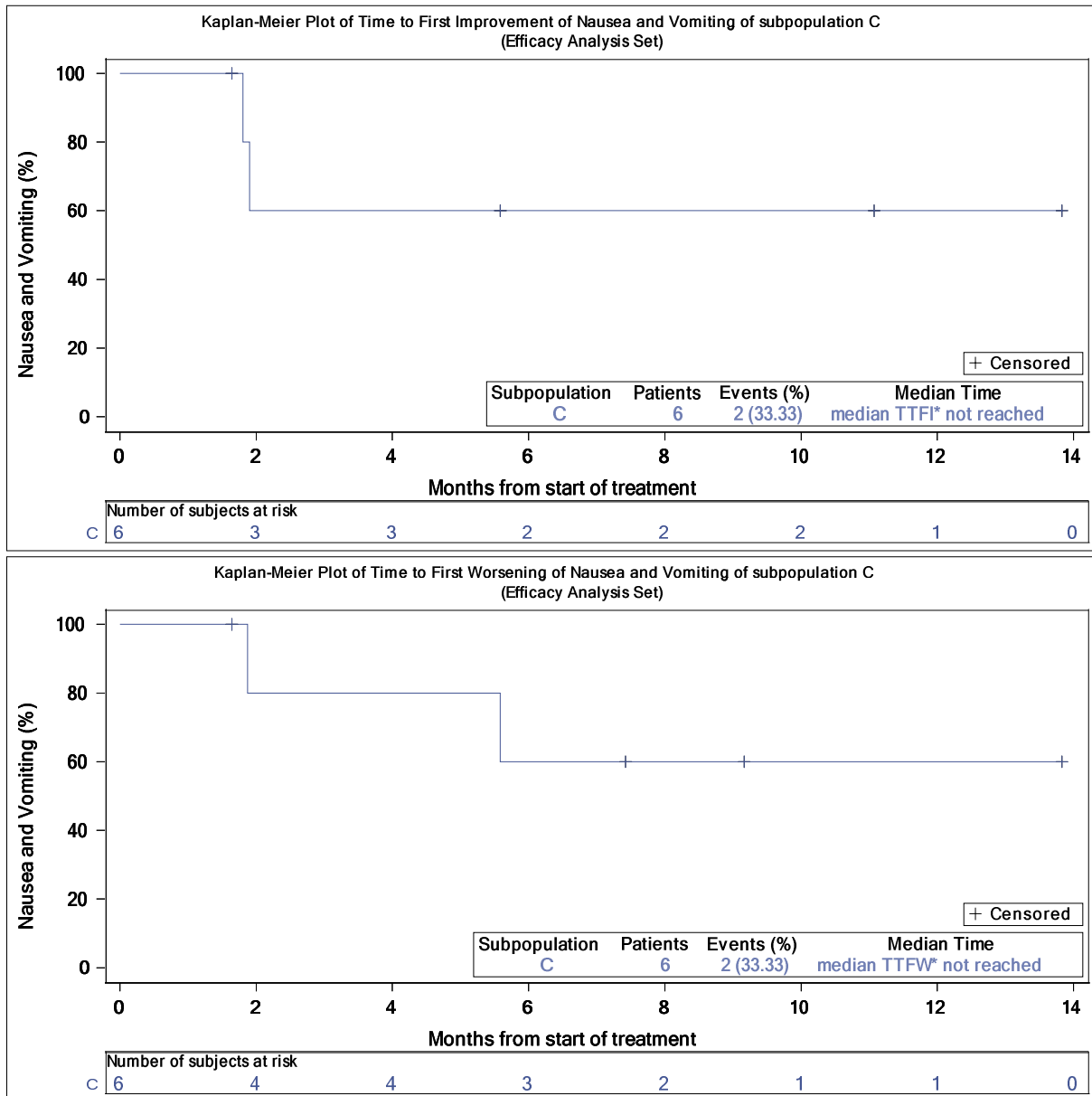
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-26 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

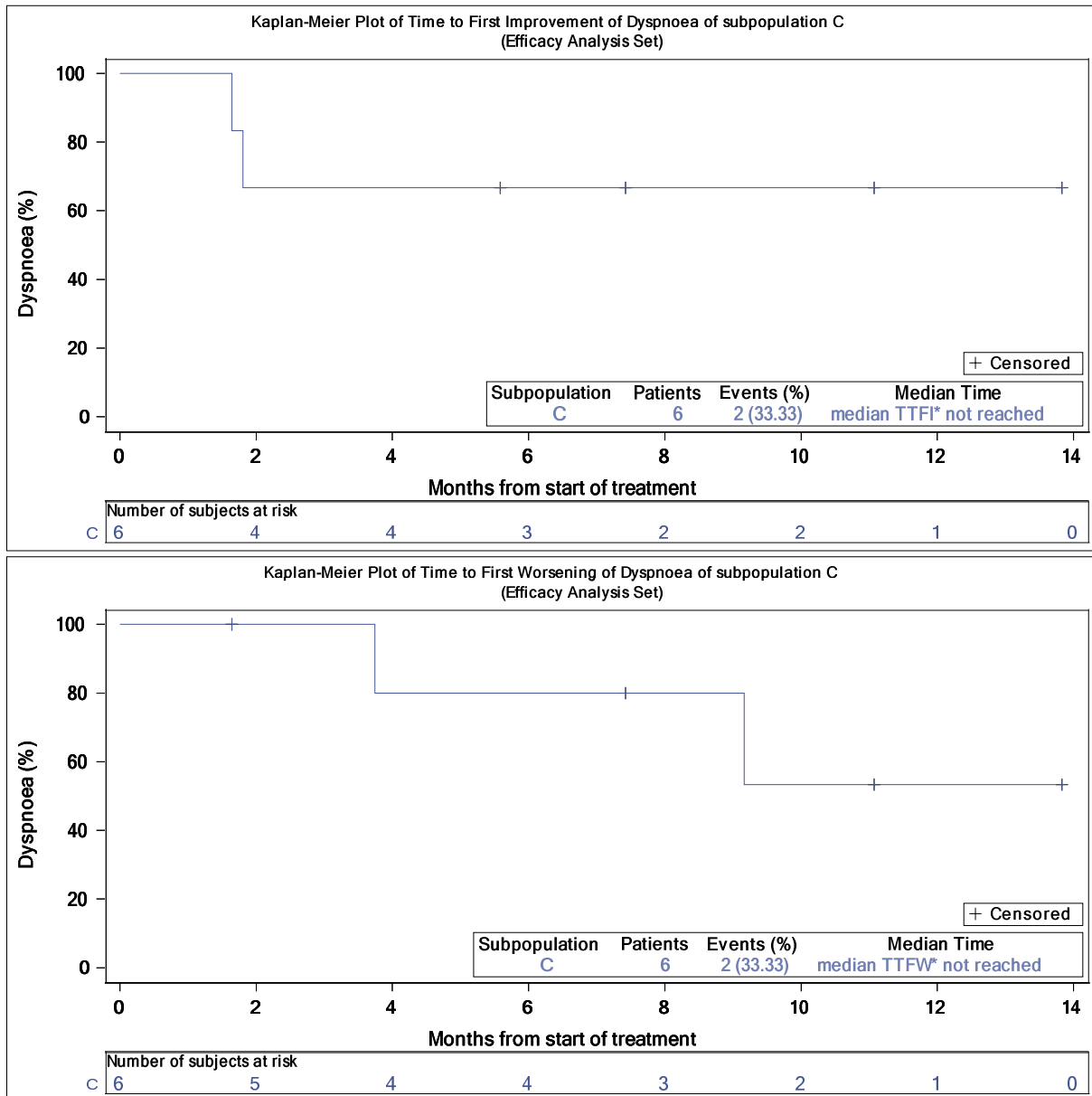
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-27 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-28 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

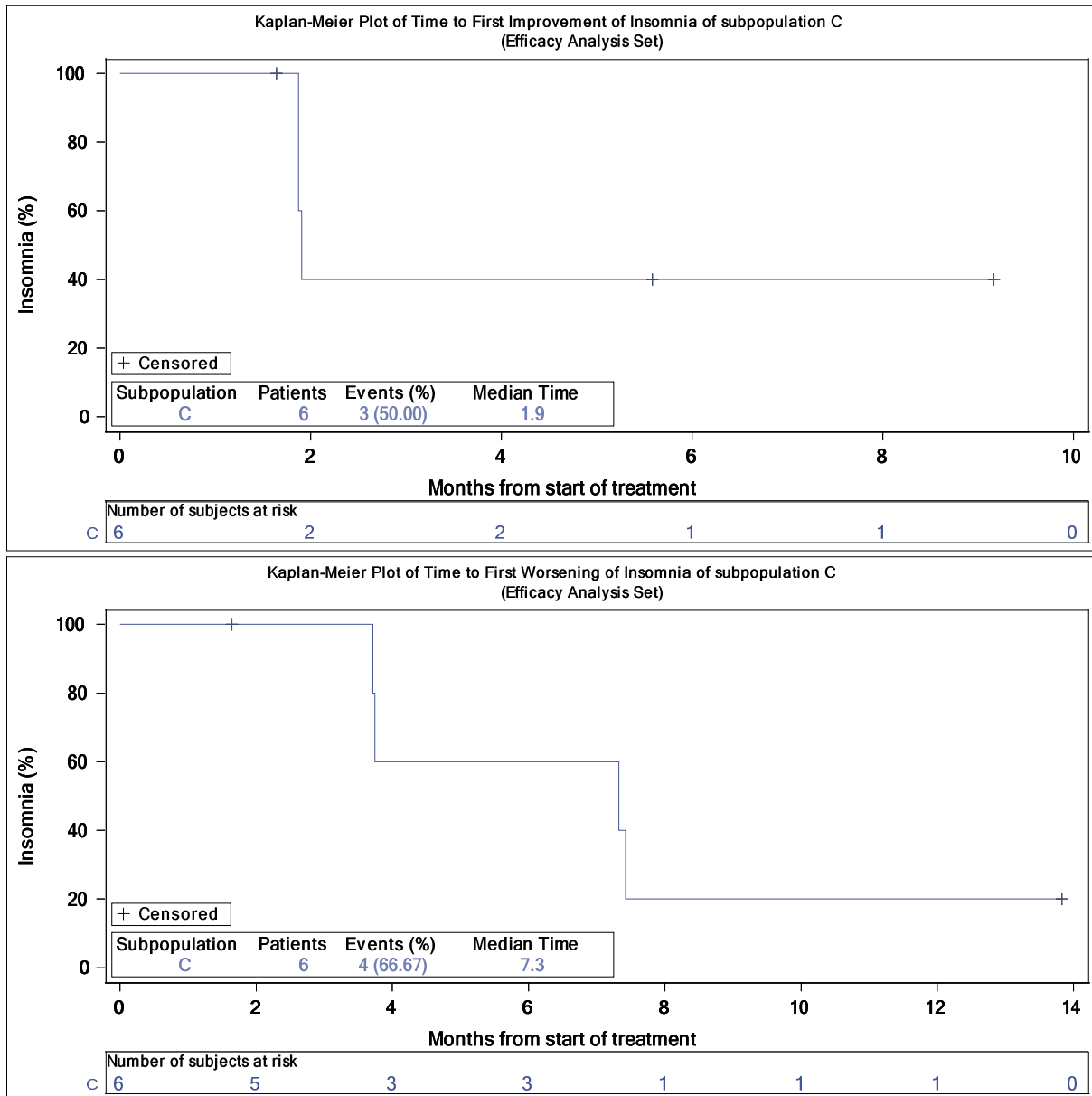
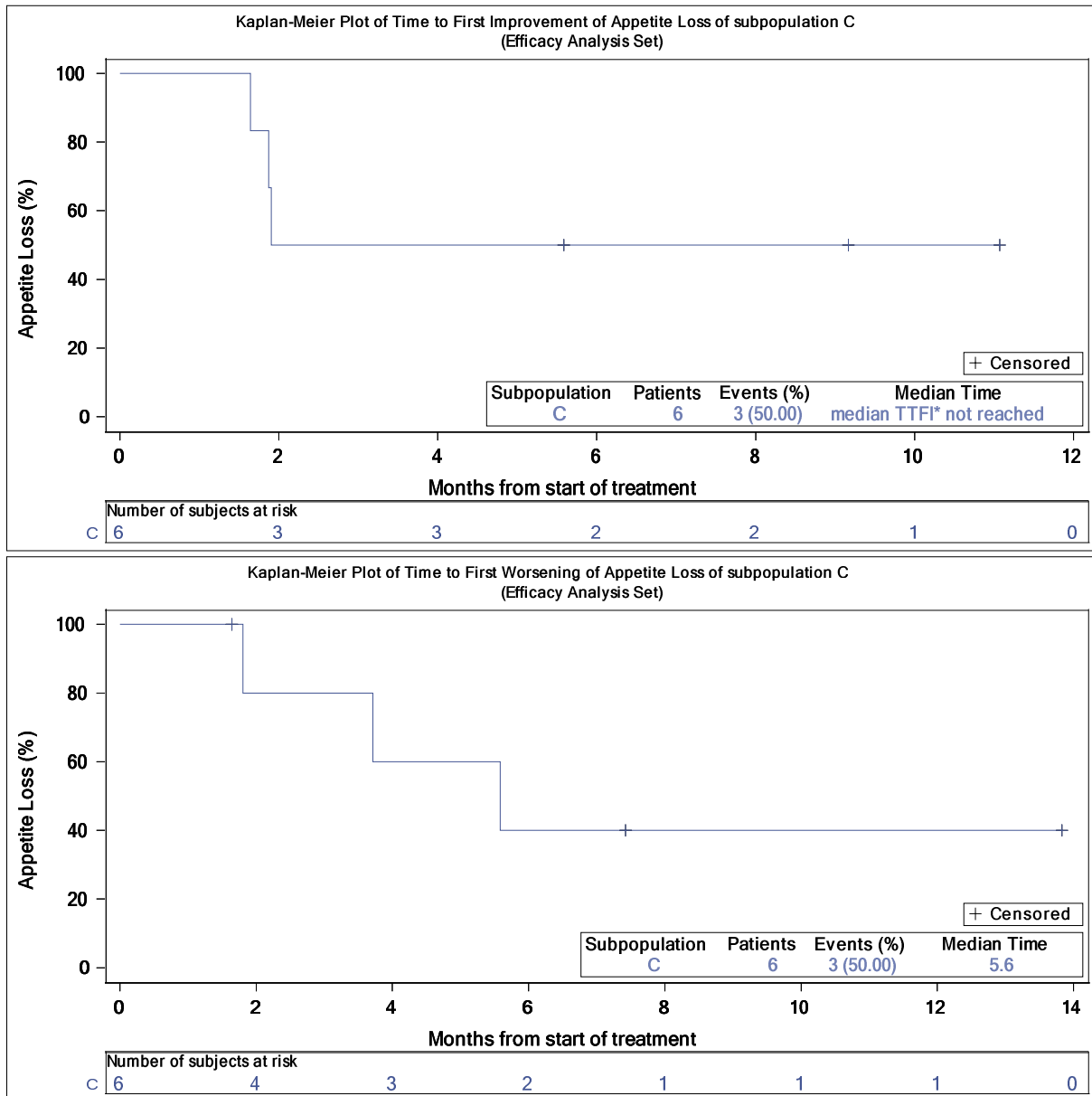


Abbildung 4-29 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

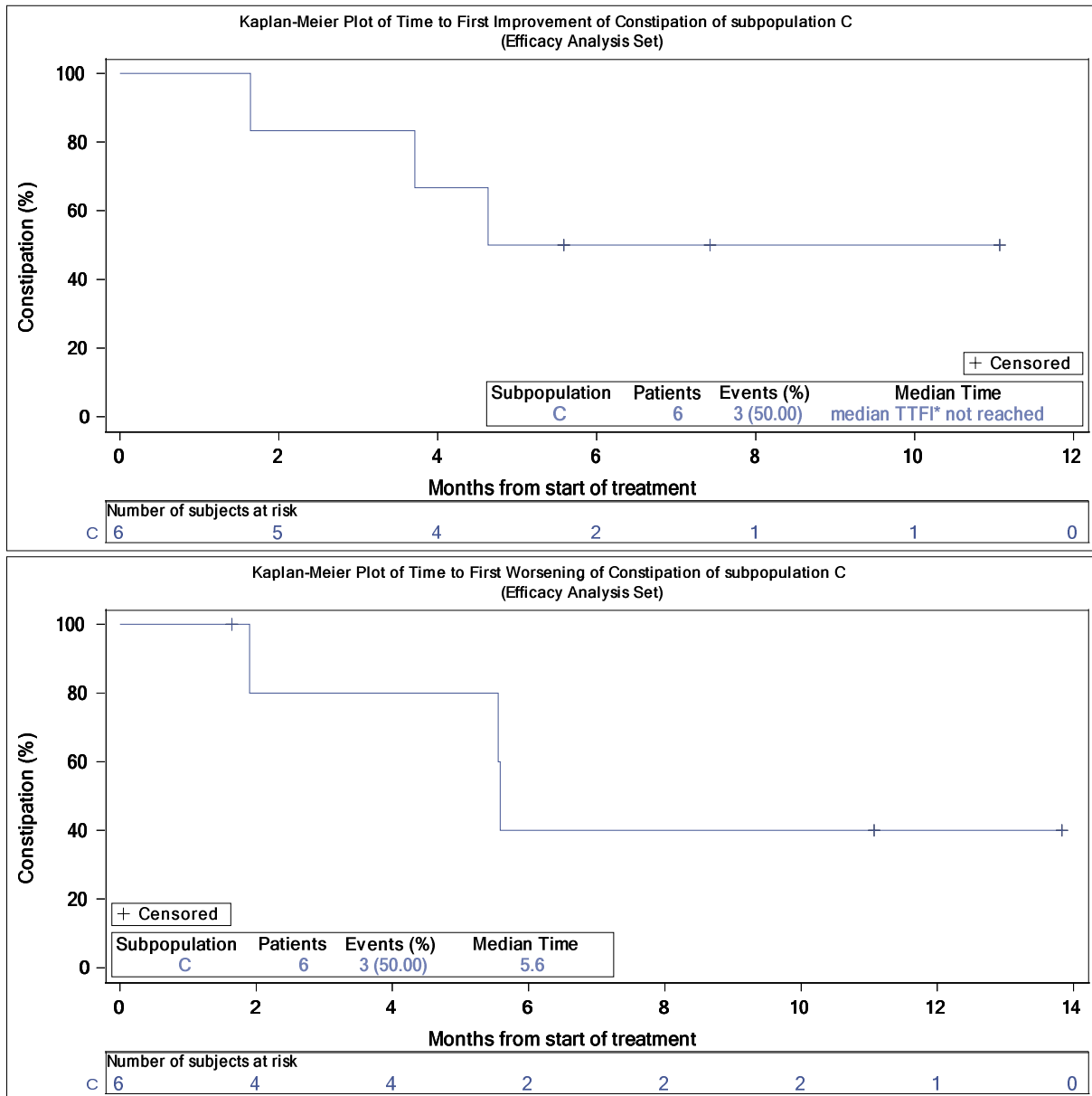
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-30 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

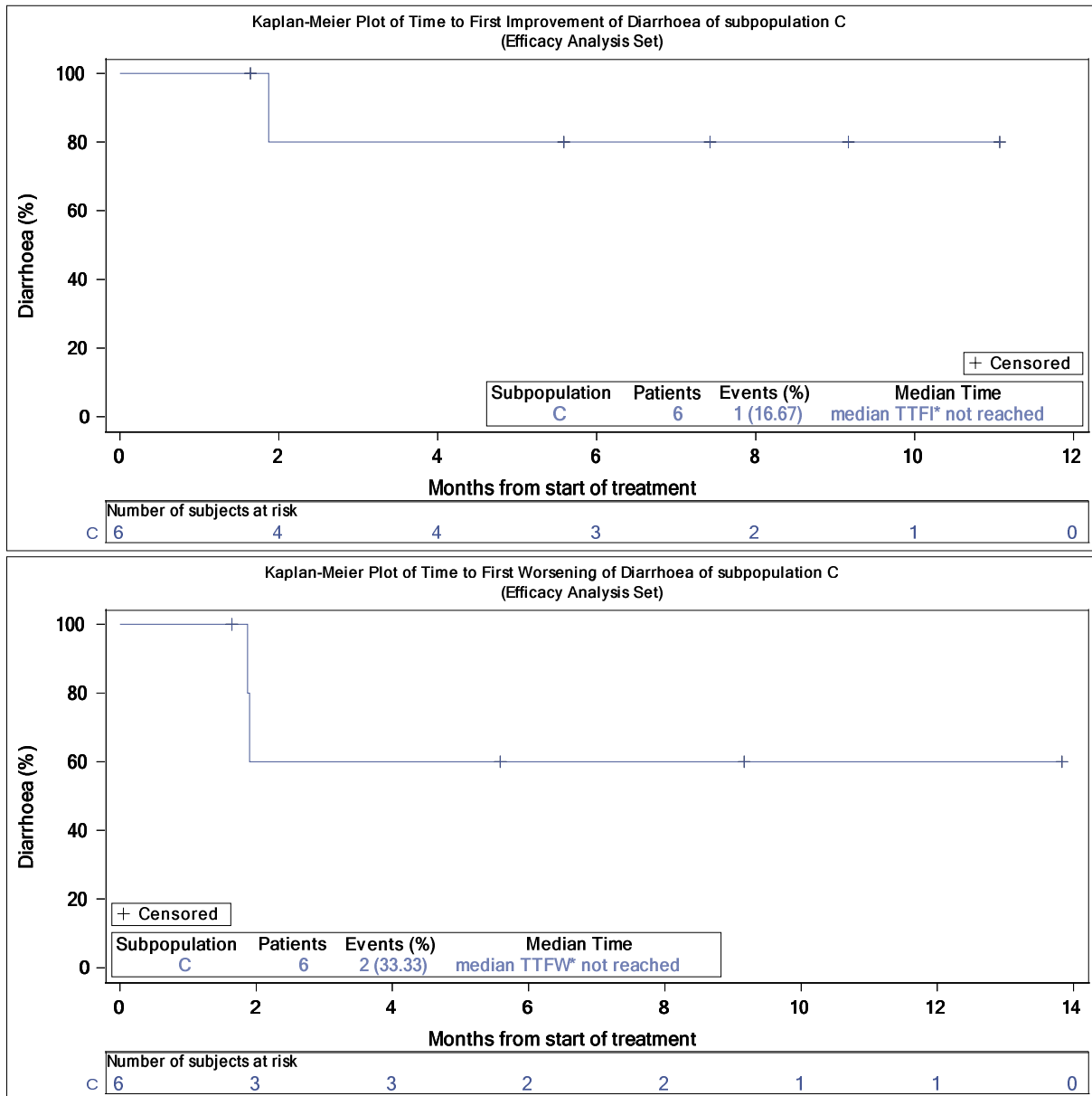
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-31 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



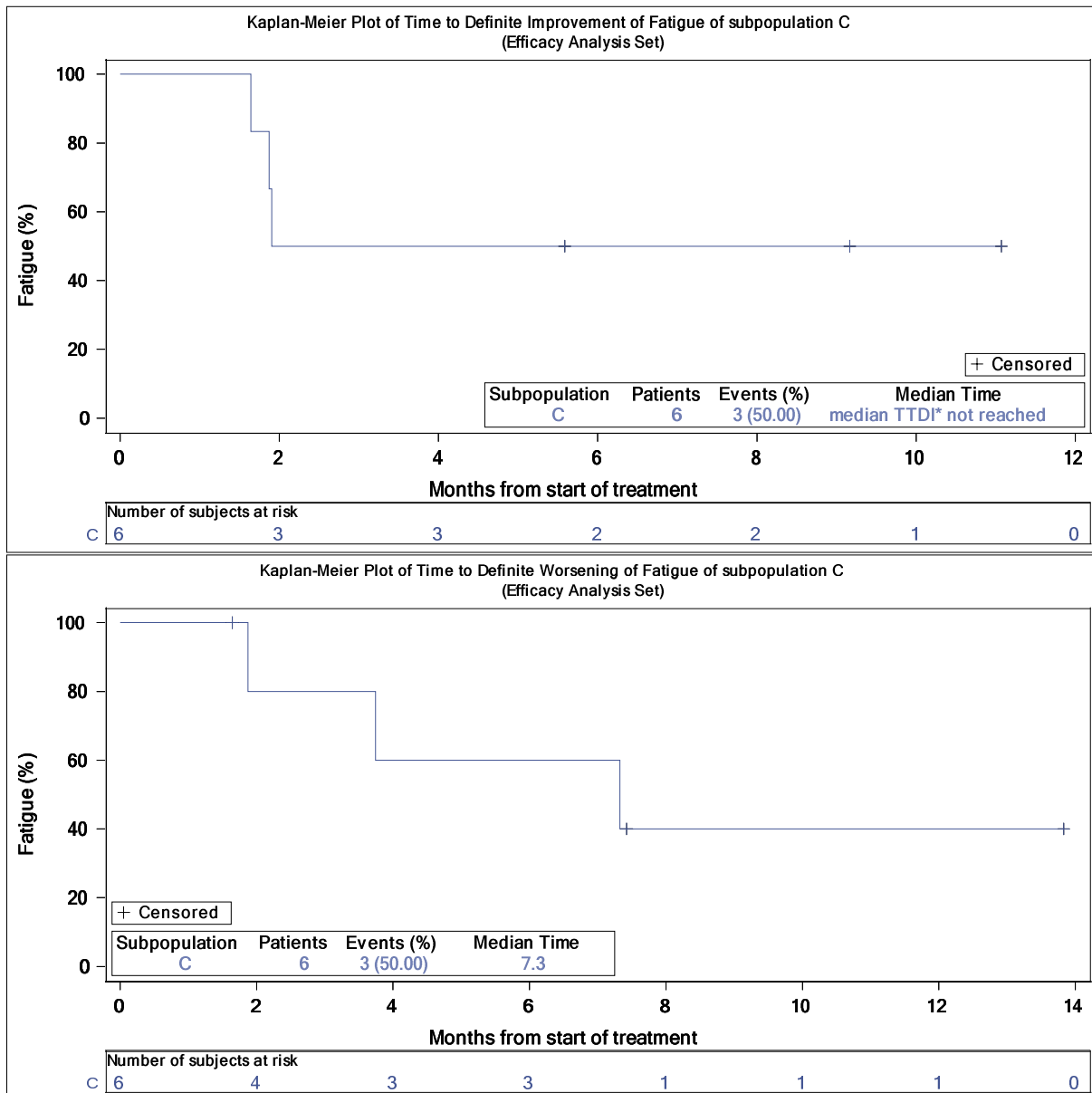
TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-32 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

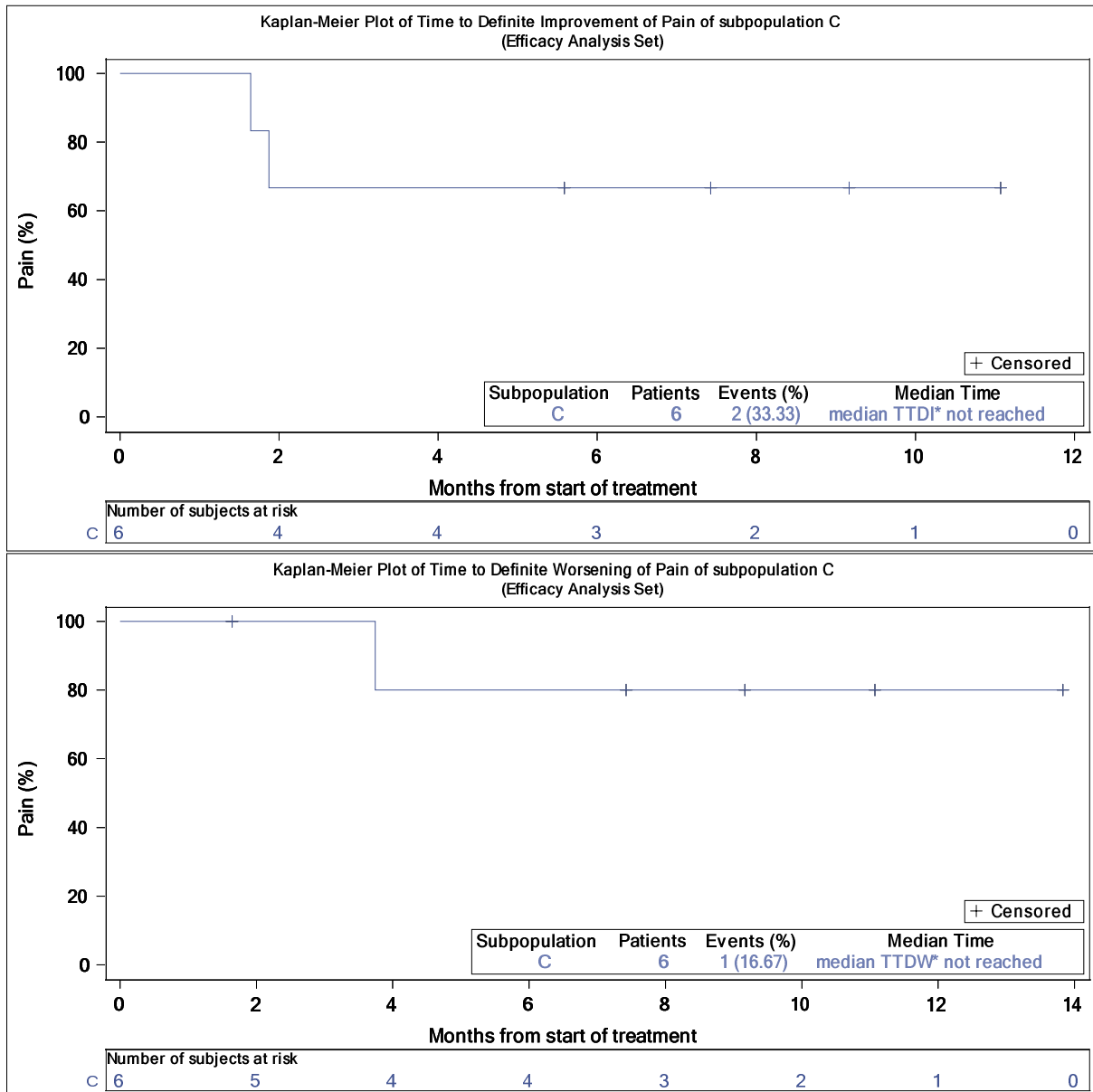
Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set*).



TTDI = Time-to-Definite Improvement

Abbildung 4-33 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

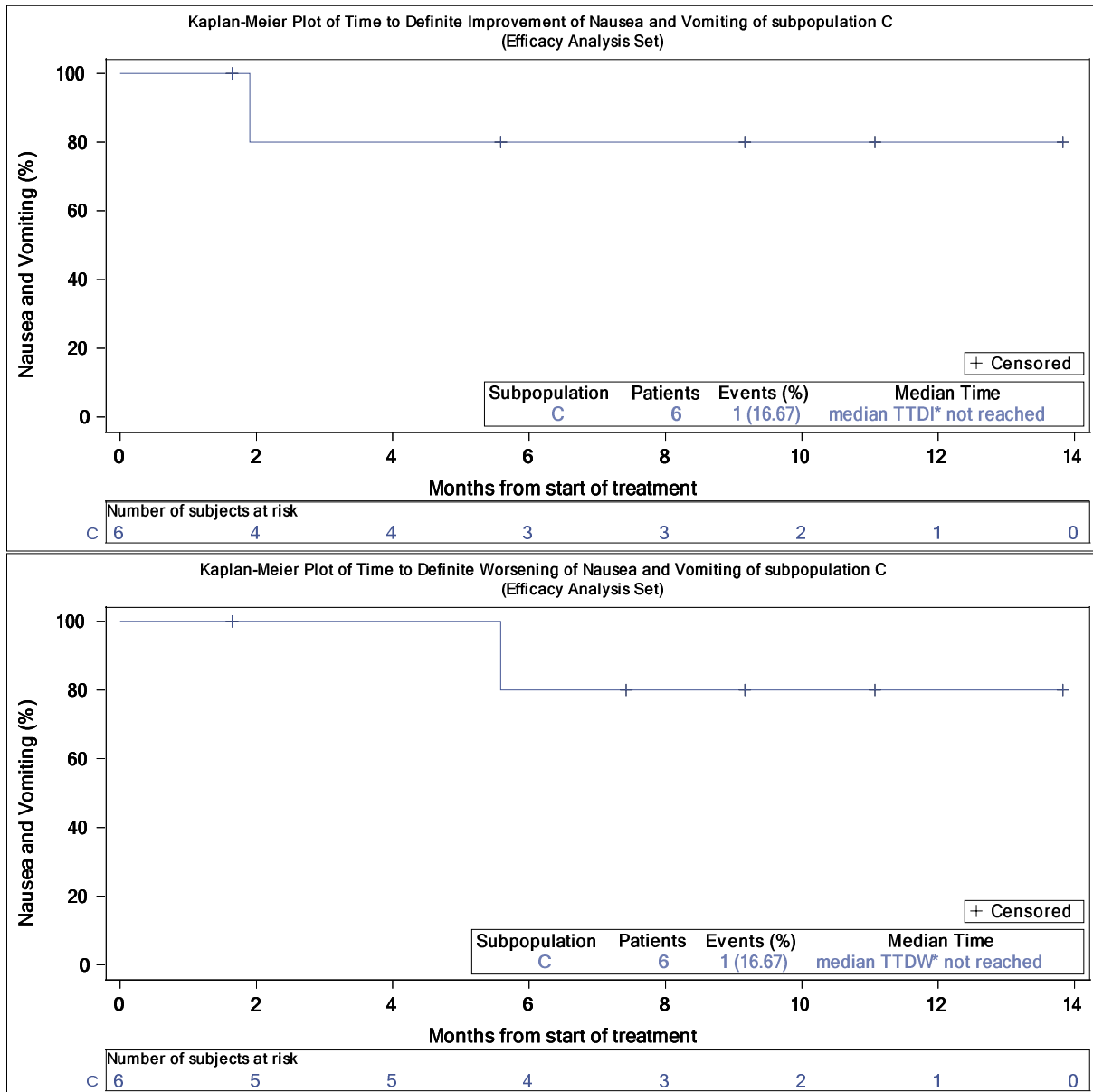
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-34 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

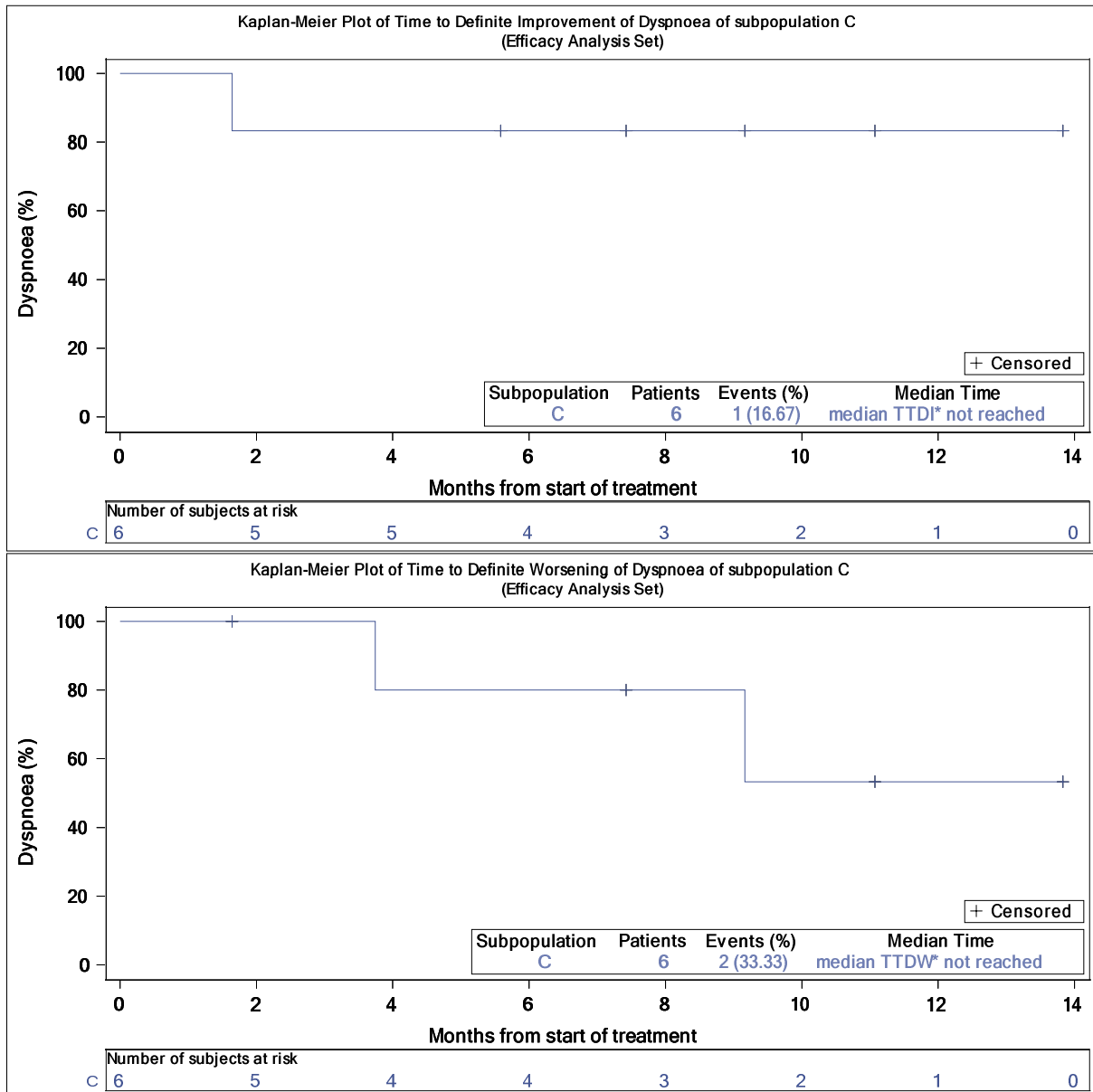
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-35 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

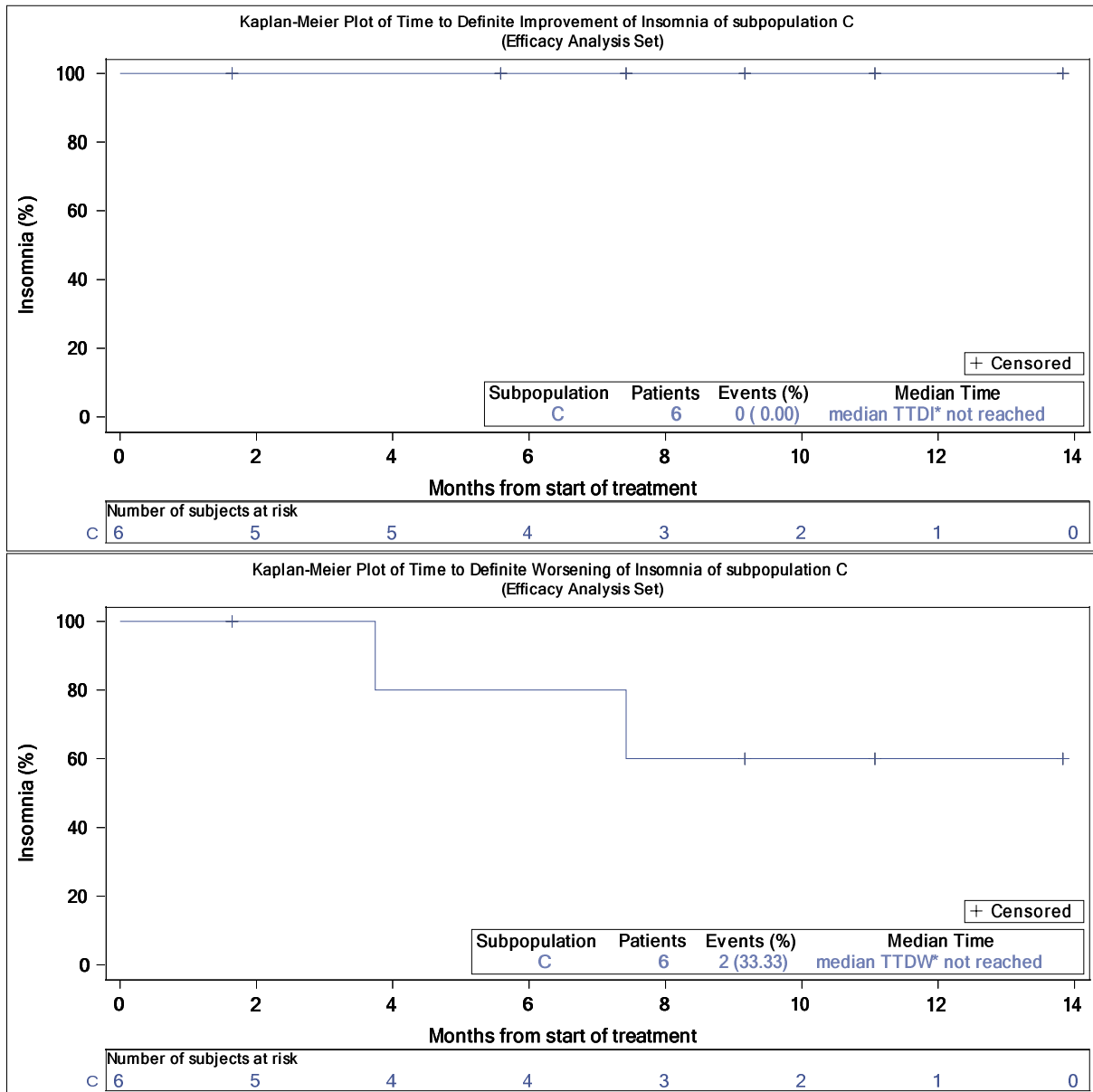
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-36 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

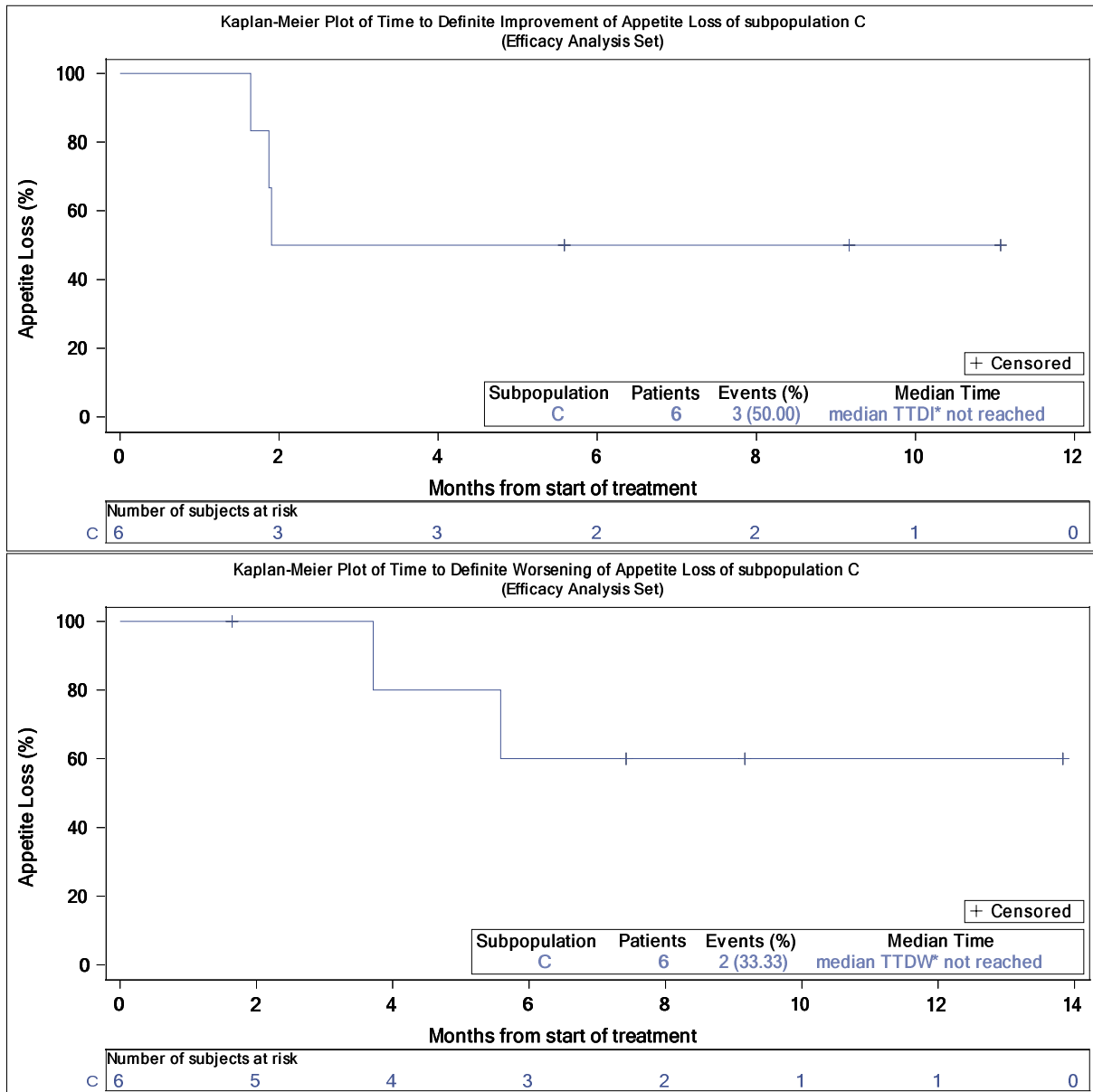
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-37 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

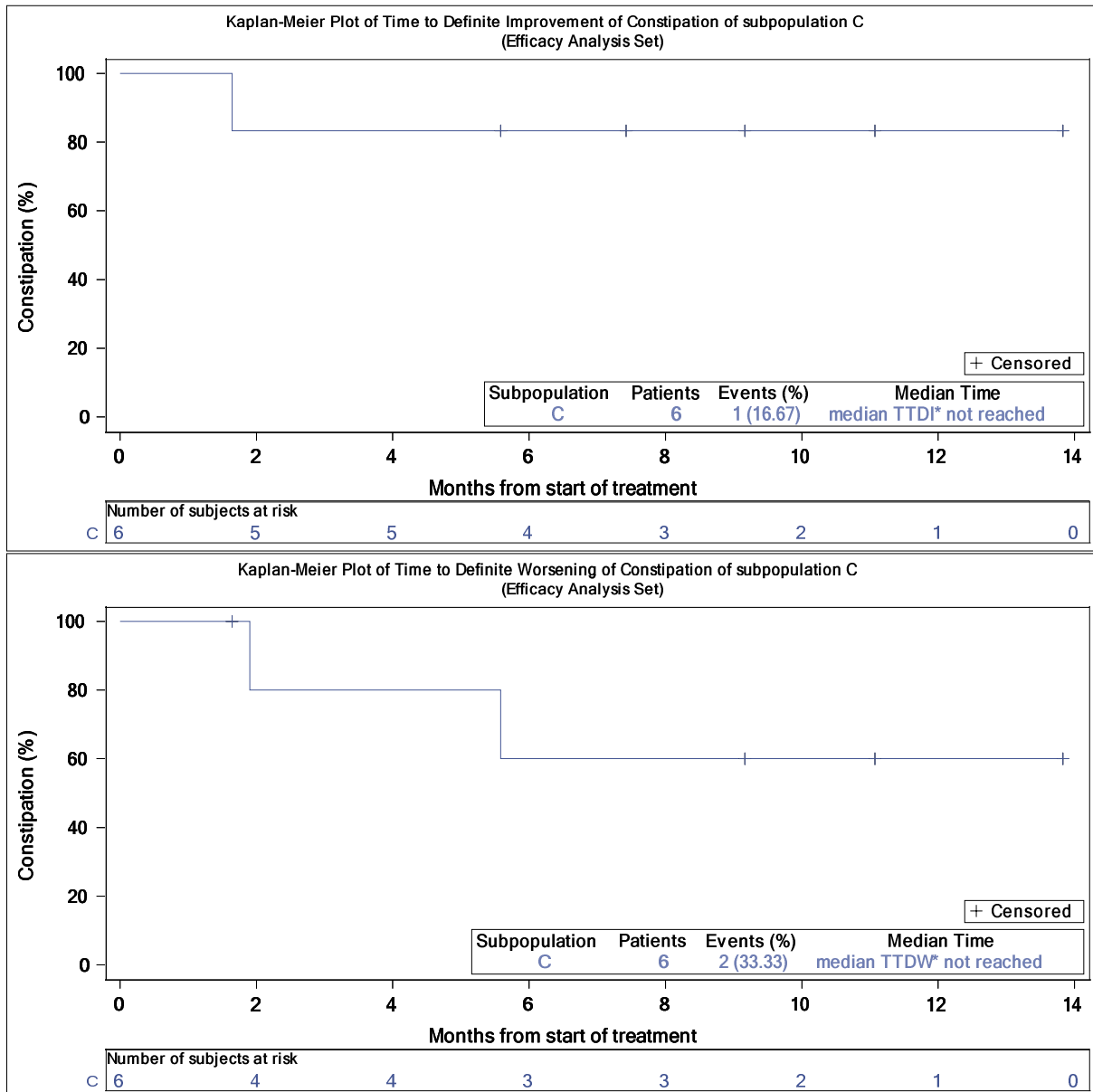
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-38 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

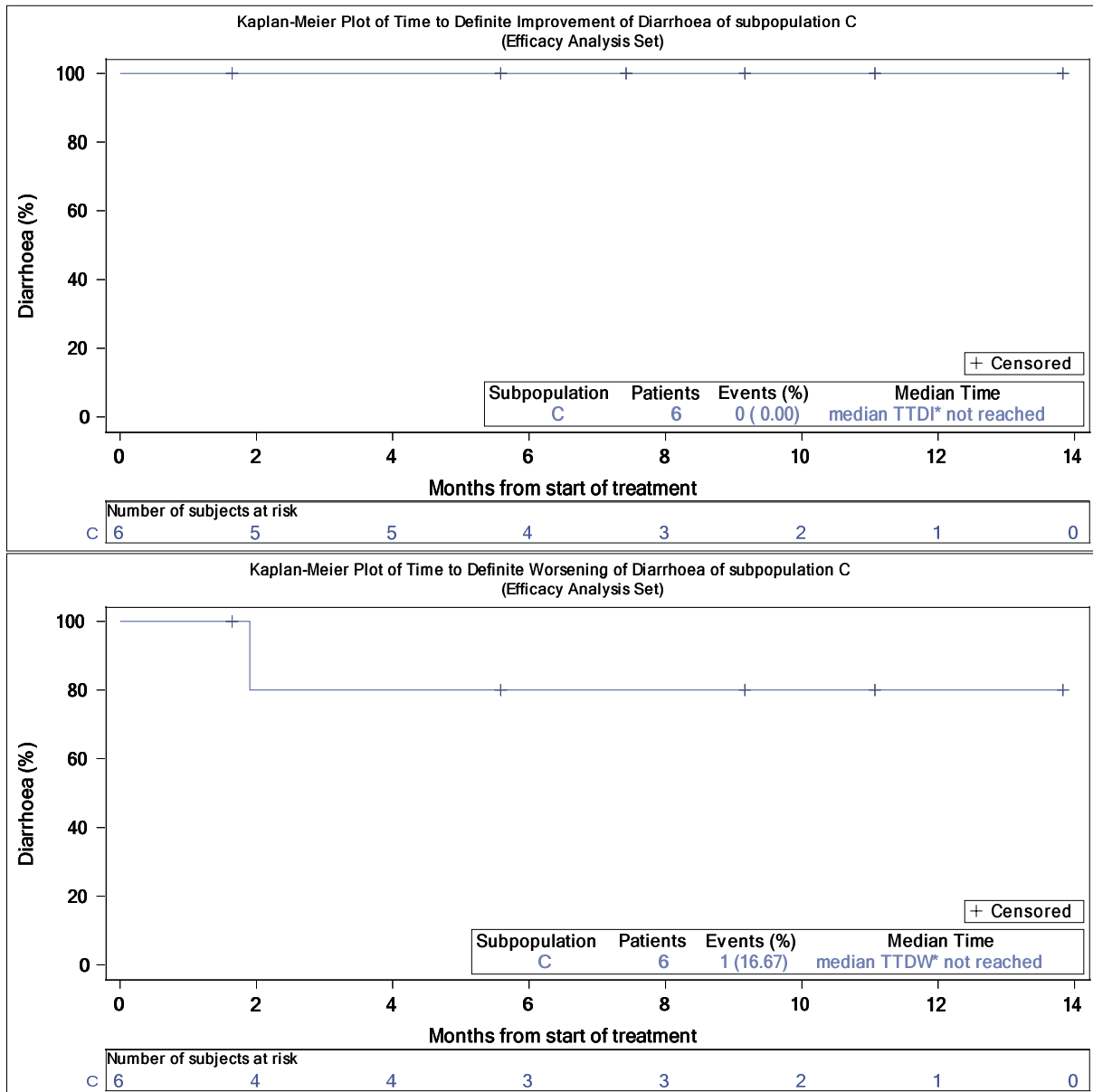
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-39 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-40 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Anhang 4-H: Zusatzauswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Anhang 4-H1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-95 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.1 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	68.06
Standard Deviation	23.814
Median	70.83
Q1, Q3	50.0, 83.3
Min, Max	33.3, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	70.83
Standard Deviation	25.000
Median	83.33
Q1, Q3	58.3, 83.3
Min, Max	33.3, 83.3
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	2.08
Standard Deviation	27.534
Median	4.17
Q1, Q3	-16.7, 20.8
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (25.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.1 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	2 (50.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	4
Mean	68.75
Standard Deviation	14.232
Median	70.83
Q1, Q3	58.3, 79.2
Min, Max	50.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	4
Mean	-6.25
Standard Deviation	28.362
Median	-12.50
Q1, Q3	-25.0, 12.5
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	2 (50.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	71.67
Standard Deviation	11.180
Median	66.67
Q1, Q3	66.7, 83.3
Min, Max	58.3, 83.3
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	-3.33
Standard Deviation	26.745
Median	0.00
Q1, Q3	-25.0, 8.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.1 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	2 (40.0)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	81.25
Standard Deviation	4.167
Median	83.33
Q1, Q3	79.2, 83.3
Min, Max	75.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	12.50
Standard Deviation	14.434
Median	8.33
Q1, Q3	4.2, 20.8
Min, Max	0.0, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	3 (75.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	69.44
Standard Deviation	12.729
Median	66.67
Q1, Q3	58.3, 83.3
Min, Max	58.3, 83.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.1 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	2.78
Standard Deviation	26.788
Median	-8.33
Q1, Q3	-16.7, 33.3
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (33.3)
Stable	1 (33.3)
Worsened	1 (33.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	79.17
Standard Deviation	5.893
Median	79.17
Q1, Q3	75.0, 83.3
Min, Max	75.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	12.50
Standard Deviation	29.463
Median	12.50
Q1, Q3	-8.3, 33.3
Min, Max	-8.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	83.33
Standard Deviation	
Median	83.33
Q1, Q3	83.3, 83.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.1 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	83.3, 83.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	33.33
Standard Deviation	
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3
Min, Max	33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.1 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Tabelle 4-96 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.2 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	75.56
Standard Deviation	23.349
Median	76.67
Q1, Q3	60.0, 100.0
Min, Max	40.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	87.50
Standard Deviation	11.667
Median	88.33
Q1, Q3	78.3, 96.7
Min, Max	73.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	9.17
Standard Deviation	6.310
Median	11.67
Q1, Q3	5.0, 13.3
Min, Max	0.0, 13.3
Status [3]	
Improved	3 (75.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	81.33
Standard Deviation	11.926

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.2 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	80.00
Q1, Q3	73.3, 93.3
Min, Max	66.7, 93.3
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	-1.33
Standard Deviation	14.453
Median	-6.67
Q1, Q3	-6.7, 13.3
Min, Max	-20.0, 13.3
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	84.00
Standard Deviation	12.111
Median	80.00
Q1, Q3	73.3, 93.3
Min, Max	73.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	1.33
Standard Deviation	13.663
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3
Min, Max	-20.0, 13.3
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	1 (20.0)

T14.2.6.1.2 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	88.33
Standard Deviation	11.386
Median	90.00
Q1, Q3	80.0, 96.7
Min, Max	73.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	10.00
Standard Deviation	6.667
Median	13.33
Q1, Q3	6.7, 13.3
Min, Max	0.0, 13.3
Status [3]	
Improved	3 (75.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	75.56
Standard Deviation	16.777
Median	73.33
Q1, Q3	60.0, 93.3
Min, Max	60.0, 93.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	4.44
Standard Deviation	7.698
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3
Min, Max	0.0, 13.3
Status [3]	
Improved	1 (33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.2 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	2 (66.7)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	83.33
Standard Deviation	14.142
Median	83.33
Q1, Q3	73.3, 93.3
Min, Max	73.3, 93.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	6.67
Standard Deviation	9.428
Median	6.67
Q1, Q3	0.0, 13.3
Min, Max	0.0, 13.3
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	93.33
Standard Deviation	
Median	93.33
Q1, Q3	93.3, 93.3
Min, Max	93.3, 93.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	13.33
Standard Deviation	
Median	13.33
Q1, Q3	13.3, 13.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.2 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	13.3, 13.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.2 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Tabelle 4-97 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.3 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	75.00
Standard Deviation	30.732
Median	87.50
Q1, Q3	50.0, 100.0
Min, Max	25.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	79.17
Standard Deviation	25.909
Median	87.50
Q1, Q3	62.5, 95.8
Min, Max	41.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	-2.08
Standard Deviation	7.979
Median	-4.17
Q1, Q3	-8.3, 4.2
Min, Max	-8.3, 8.3
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	4 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	78.33
Standard Deviation	28.626

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.3 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	91.67
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	-6.67
Standard Deviation	19.003
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-33.3, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	2 (40.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	75.00
Standard Deviation	26.352
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 91.7
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	-10.00
Standard Deviation	14.907
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	2 (40.0)

T14.2.6.1.3 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	81.25
Standard Deviation	32.185
Median	95.83
Q1, Q3	62.5, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	0.00
Standard Deviation	13.608
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 8.3
Min, Max	-16.7, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	2 (50.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	72.22
Standard Deviation	33.679
Median	91.67
Q1, Q3	33.3, 91.7
Min, Max	33.3, 91.7
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	-2.78
Standard Deviation	12.729
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 8.3
Min, Max	-16.7, 8.3
Status [3]	
Improved	0 (0.0)

T14.2.6.1.3 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	2 (66.7)
Worsened	1 (33.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	100.00
Standard Deviation	0.000
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	12.50
Standard Deviation	5.893
Median	12.50
Q1, Q3	8.3, 16.7
Min, Max	8.3, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	75.00
Standard Deviation	
Median	75.00
Q1, Q3	75.0, 75.0
Min, Max	75.0, 75.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	-16.67
Standard Deviation	
Median	-16.67
Q1, Q3	-16.7, -16.7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.3 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	-16.7, -16.7
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (100.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.3 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-98 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.4 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	69.44
Standard Deviation	37.143
Median	75.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	87.50
Standard Deviation	25.000
Median	100.00
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	8.33
Standard Deviation	21.517
Median	8.33
Q1, Q3	-8.3, 25.0
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	86.67
Standard Deviation	21.731

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.4 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	100.00
Q1, Q3	83.3, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	3.33
Standard Deviation	18.257
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	86.67
Standard Deviation	18.257
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	3.33
Standard Deviation	24.721
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	1 (20.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.4 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	87.50
Standard Deviation	15.957
Median	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	8.33
Standard Deviation	21.517
Median	8.33
Q1, Q3	-8.3, 25.0
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	83.33
Standard Deviation	16.667
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	5.56
Standard Deviation	25.459
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 33.3
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.4 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	1 (33.3)
Worsened	1 (33.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	100.00
Standard Deviation	0.000
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	23.570
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	100.00
Standard Deviation	
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	33.33
Standard Deviation	
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.4 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.4 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-99 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.5 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	80.56
Standard Deviation	19.484
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	79.17
Standard Deviation	15.957
Median	75.00
Q1, Q3	66.7, 91.7
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	0.00
Standard Deviation	13.608
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 8.3
Min, Max	-16.7, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	2 (50.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	83.33
Standard Deviation	16.667

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.5 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	0.00
Standard Deviation	20.412
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 16.7
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	1 (20.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	80.00
Standard Deviation	18.257
Median	66.67
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	-3.33
Standard Deviation	21.731
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 16.7
Min, Max	-33.3, 16.7
Status [3]	
Improved	2 (40.0)
Stable	1 (20.0)
Worsened	2 (40.0)

T14.2.6.1.5 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	83.33
Standard Deviation	23.570
Median	91.67
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	4.17
Standard Deviation	8.333
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 8.3
Min, Max	0.0, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (25.0)
Stable	3 (75.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	72.22
Standard Deviation	19.245
Median	83.33
Q1, Q3	50.0, 83.3
Min, Max	50.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	0.00
Standard Deviation	0.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.5 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	3 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
 Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	91.67
Standard Deviation	11.785
Median	91.67
Q1, Q3	83.3, 100.0
Min, Max	83.3, 100.0
 Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	8.33
Standard Deviation	11.785
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 16.7
 Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
 Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	100.00
Standard Deviation	
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0
 Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	16.67
Standard Deviation	
Median	16.67
Q1, Q3	16.7, 16.7

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.5 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	16.7, 16.7
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.5 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Tabelle 4-100 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.6 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	6
Mean	72.22
Standard Deviation	34.427
Median	83.33
Q1, Q3	50.0, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	87.50
Standard Deviation	15.957
Median	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	4
Mean	8.33
Standard Deviation	21.517
Median	8.33
Q1, Q3	-8.3, 25.0
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	1 (25.0)
Worsened	1 (25.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	76.67
Standard Deviation	32.489

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.6 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Median	100.00
Q1, Q3	50.0, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	5
Mean	-6.67
Standard Deviation	30.277
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	2 (40.0)
Worsened	2 (40.0)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	83.33
Standard Deviation	23.570
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	5
Mean	0.00
Standard Deviation	23.570
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (20.0)
Stable	3 (60.0)
Worsened	1 (20.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.6 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
<hr/>	
Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	91.67
Standard Deviation	16.667
Median	100.00
Q1, Q3	83.3, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	4
Mean	12.50
Standard Deviation	15.957
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 25.0
Min, Max	0.0, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (50.0)
Stable	2 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	88.89
Standard Deviation	19.245
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	3
Mean	16.67
Standard Deviation	16.667
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (66.7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.6 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Stable	1 (33.3)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	100.00
Standard Deviation	0.000
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	2
Mean	16.67
Standard Deviation	23.570
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	100.00
Standard Deviation	100.00
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	100.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	1
Mean	33.33
Standard Deviation	33.33
Median	33.33
Q1, Q3	33.3, 33.3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.6 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Min, Max	33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	0
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

T14.2.6.1.6 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	C (N=6)
Mean	
Standard Deviation	
Median	
Q1, Q3	
Min, Max	
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292. [2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment. [3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Anhang 4-H2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation C – TC (N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Verschlechterung, n (%)	4 (66,7)
Zensierte Patienten, n (%)	2 (33,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	4,6 [1,64; NE]
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Physische Funktion	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Verschlechterung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	1,9 [1,81; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,75; NE]
Emotionale Funktion	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,71; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,8 [3,71; NE]
Rollenfunktion	6
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,81; NE]

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation C – TC	
	(N')	(N = 15)
Kognitive Funktion	6	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	2 (33,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)	
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate)	NE	
[95%-KI] ^{a,b}	[1,81; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)	NE	
[95%-KI] ^{a,b}	[1,64; NE]	
Soziale Funktion	6	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	2 (33,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)	
Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate)	NE	
[95%-KI] ^{a,b}	[1,81; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate)	NE	
[95%-KI] ^{a,b}	[1,64; NE]	

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation C (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.
b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.
Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.
Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Anhang 4-H3: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation C – TC (N') (N = 15)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Physische Funktion	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (16,7)
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,75; NE]
Emotionale Funktion	6
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	0
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	3 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	3 (50,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,8 [3,71; NE]

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation C – TC	(N' = 15)
Rollenfunktion	6	
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	0	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Kognitive Funktion	6	
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verbesserung, n (%)	0	
Zensierte Patienten, n (%)	6 (100,0)	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (33,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	4 (66,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]	
Soziale Funktion	6	
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verbesserung, n (%)	1 (16,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (16,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	5 (83,3)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,87; NE]	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [1,64; NE]	

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
MID: Minimal Important Difference; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der
Subpopulation C (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und
mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: nicht schätzbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.

a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.

b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.

Anhaltende Verbesserung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte
gegenüber Baseline ohne folgenden Anstieg des Scores über die MID von 10 Punkten.

Anhaltende Verschlechterung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10
Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten.

Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen
der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw.

Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.

Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem
Datenschnitt erhalten haben.

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des
Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Anhang 4-H4: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala des EORTC QLQ-C30

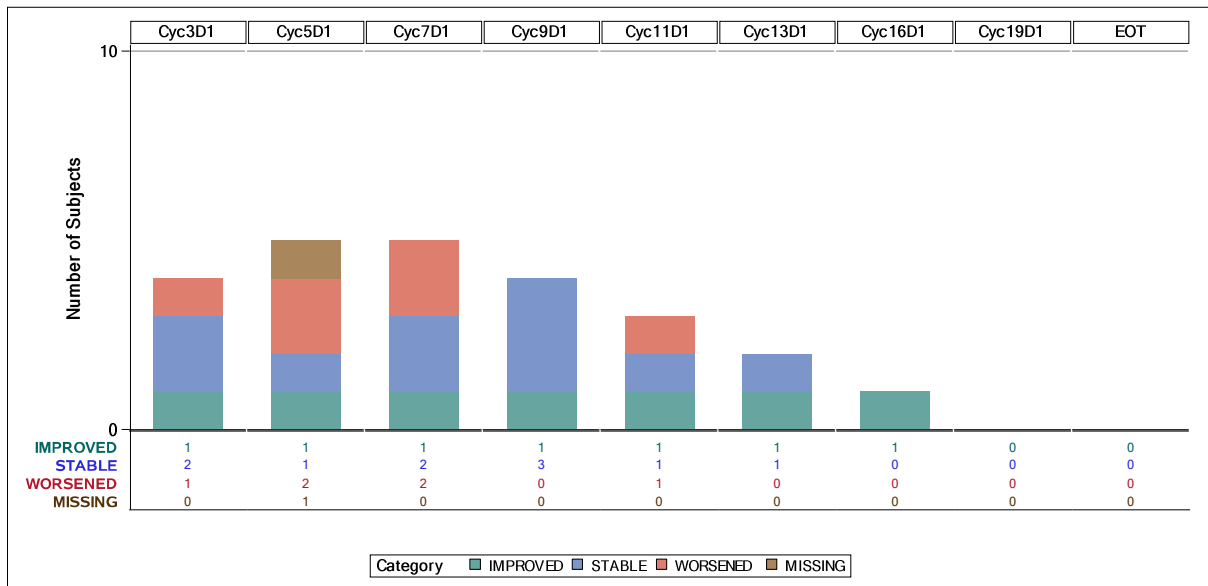


Abbildung 4-41 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

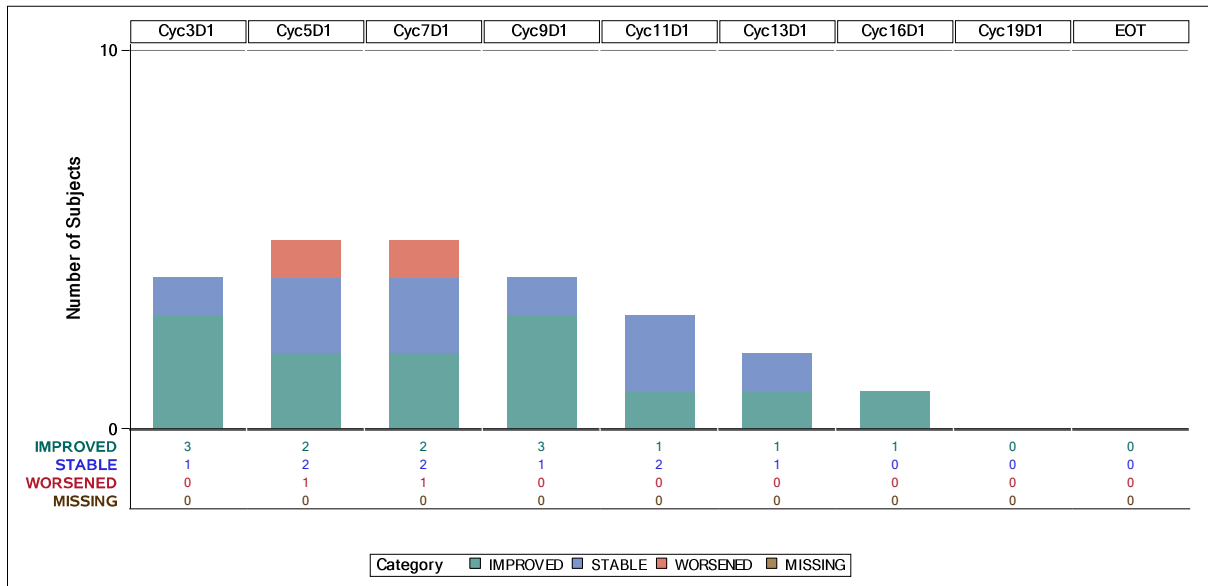


Abbildung 4-42 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

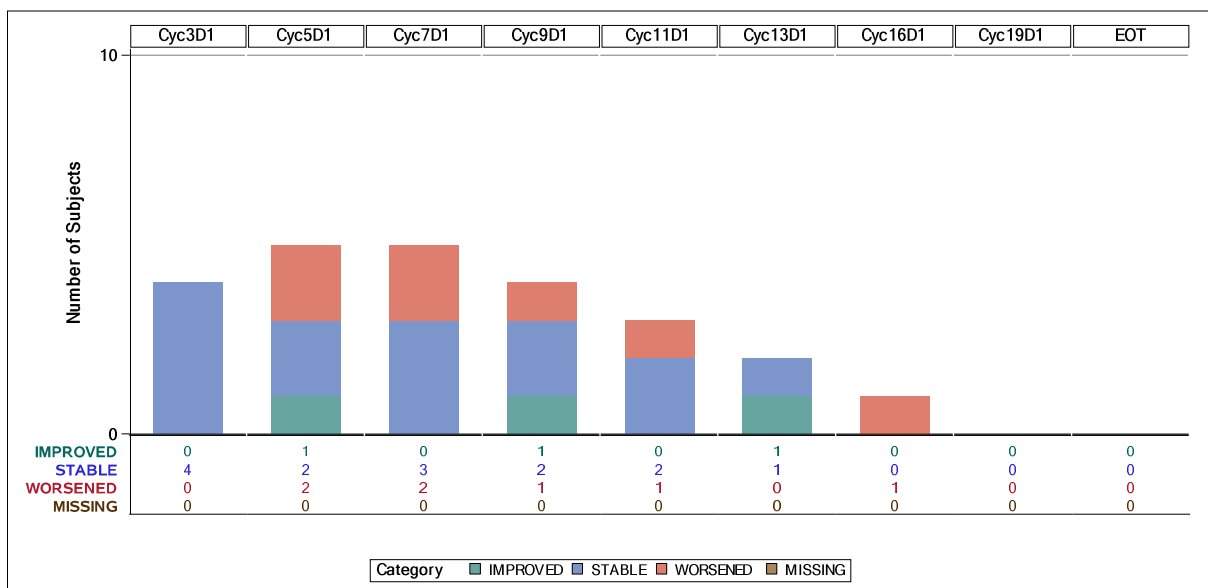


Abbildung 4-43 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

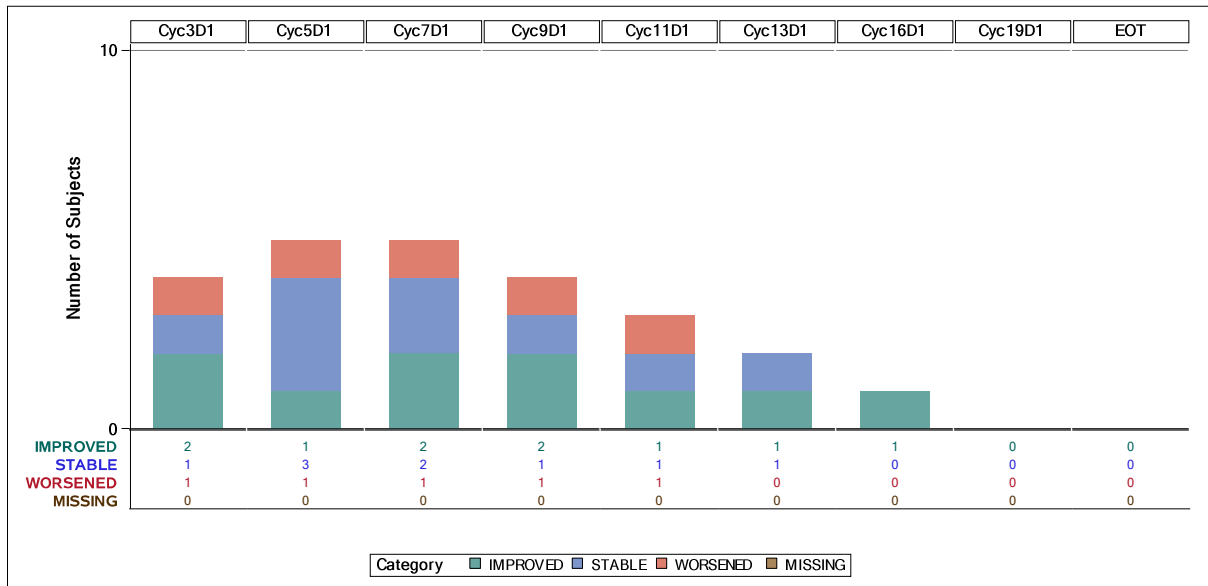


Abbildung 4-44 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

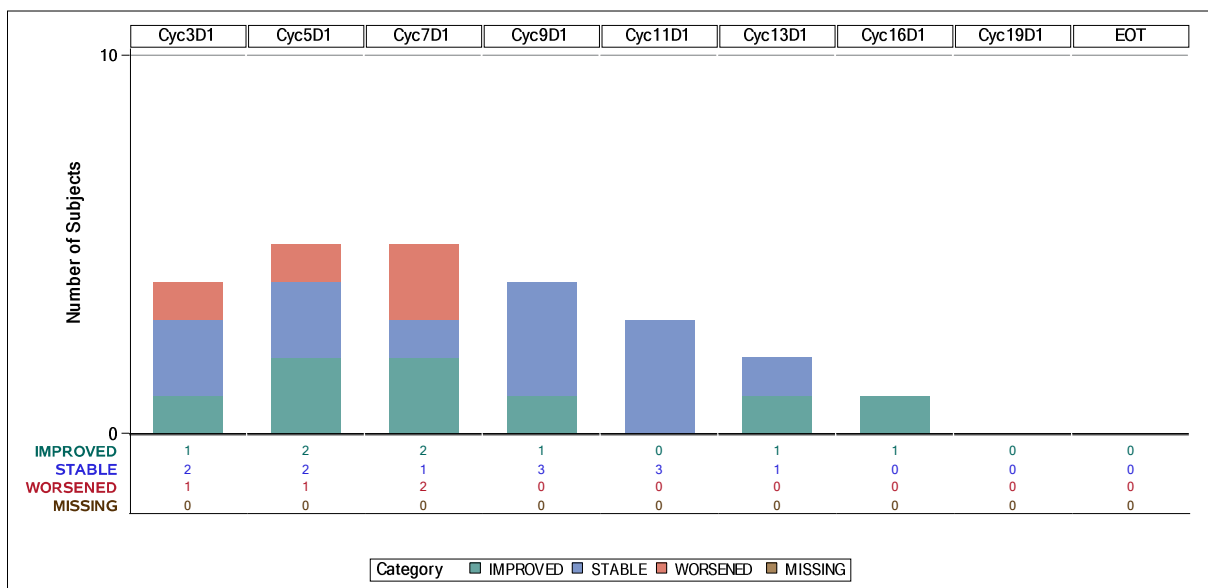


Abbildung 4-45 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

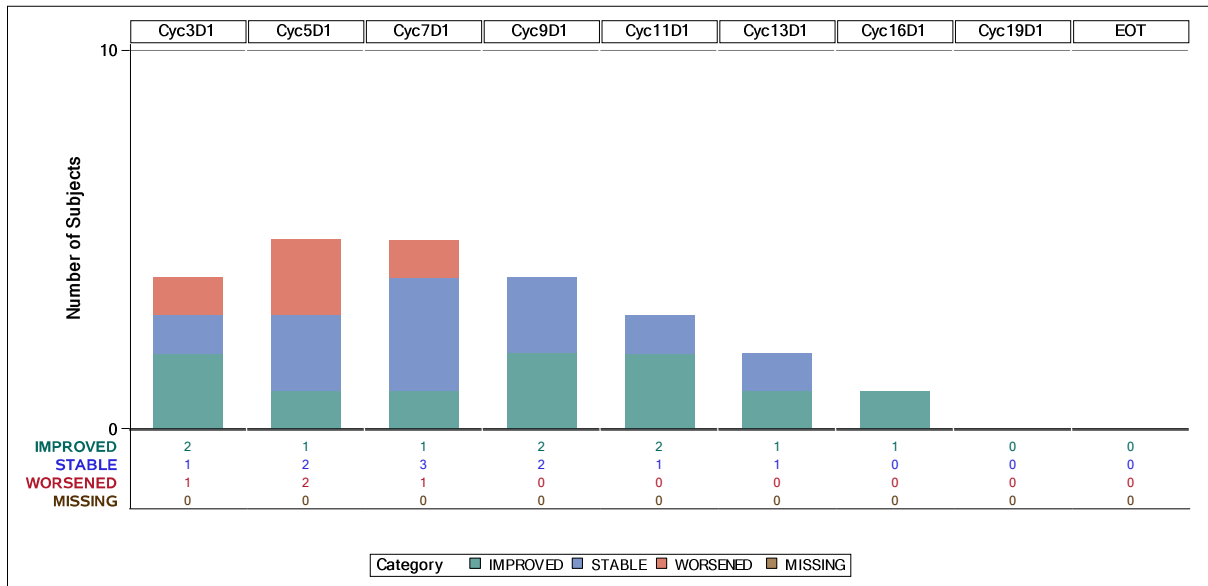


Abbildung 4-46 (Anhang): Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

Anhang 4-H5: Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

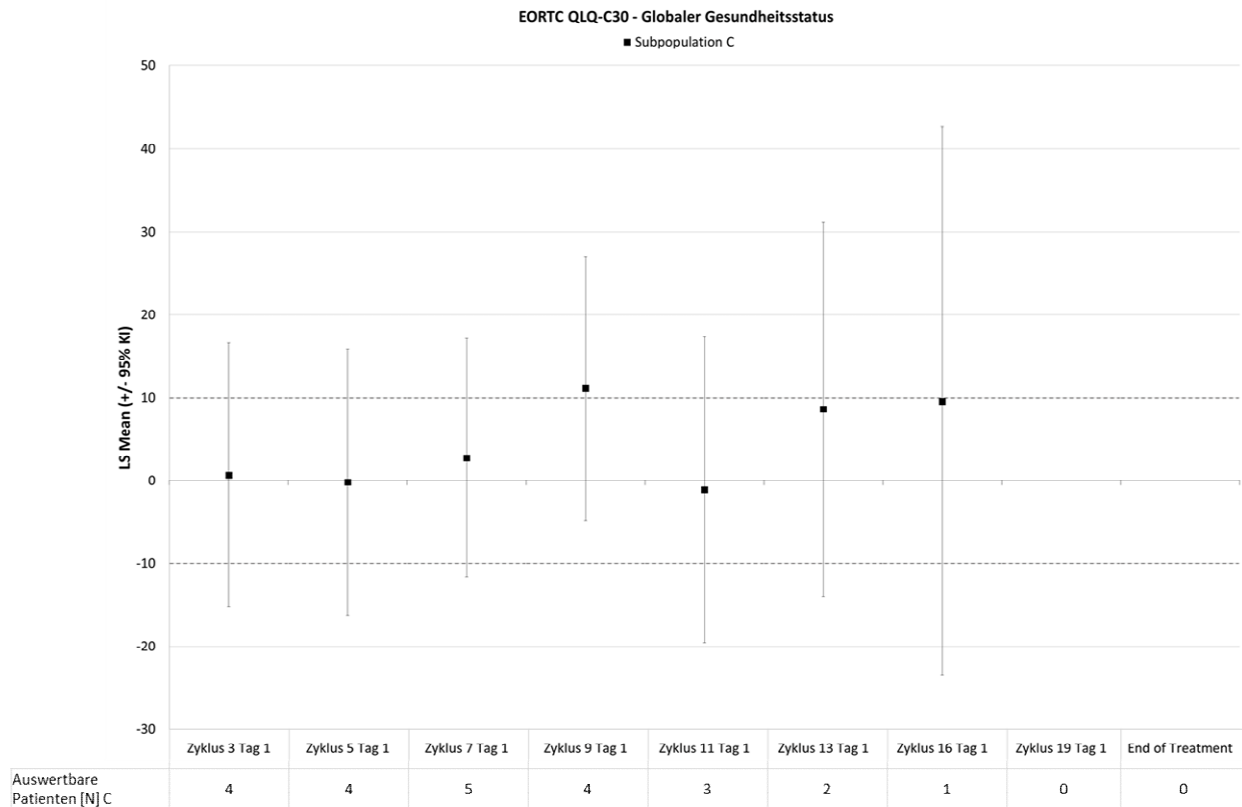


Abbildung 4-47 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

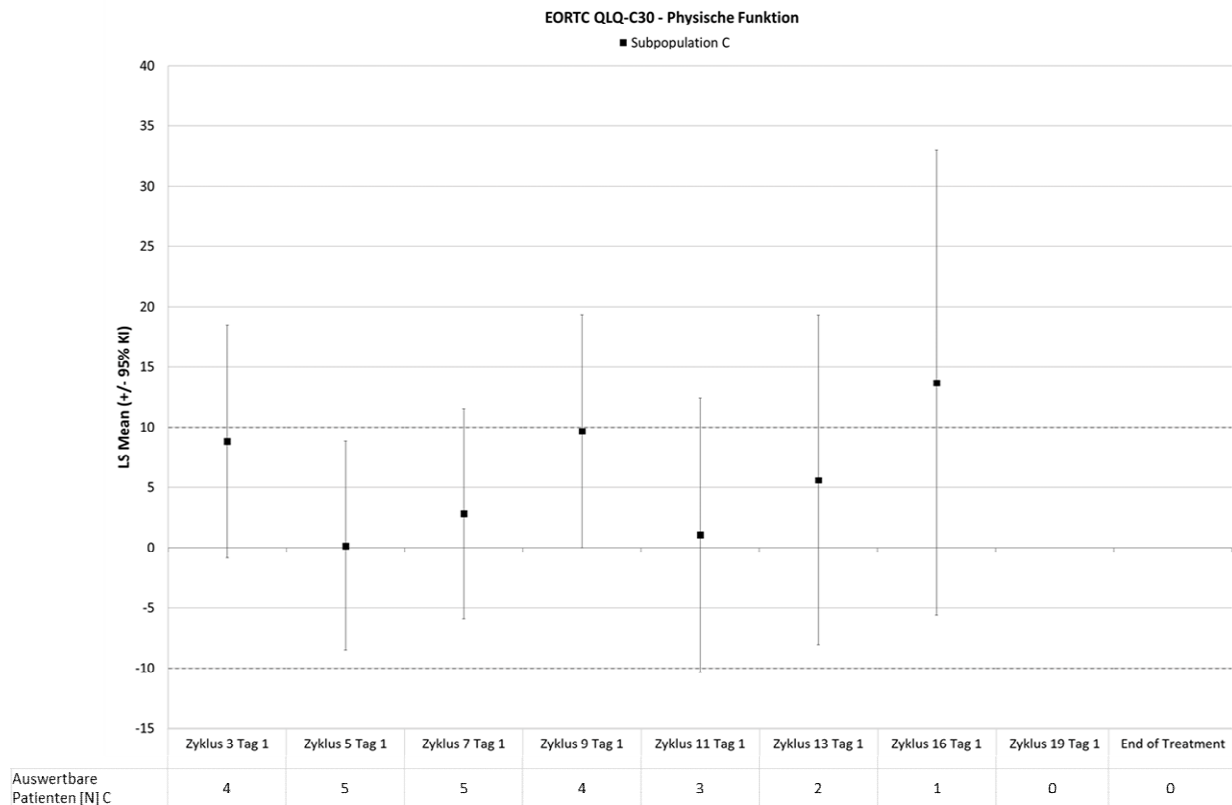


Abbildung 4-48 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

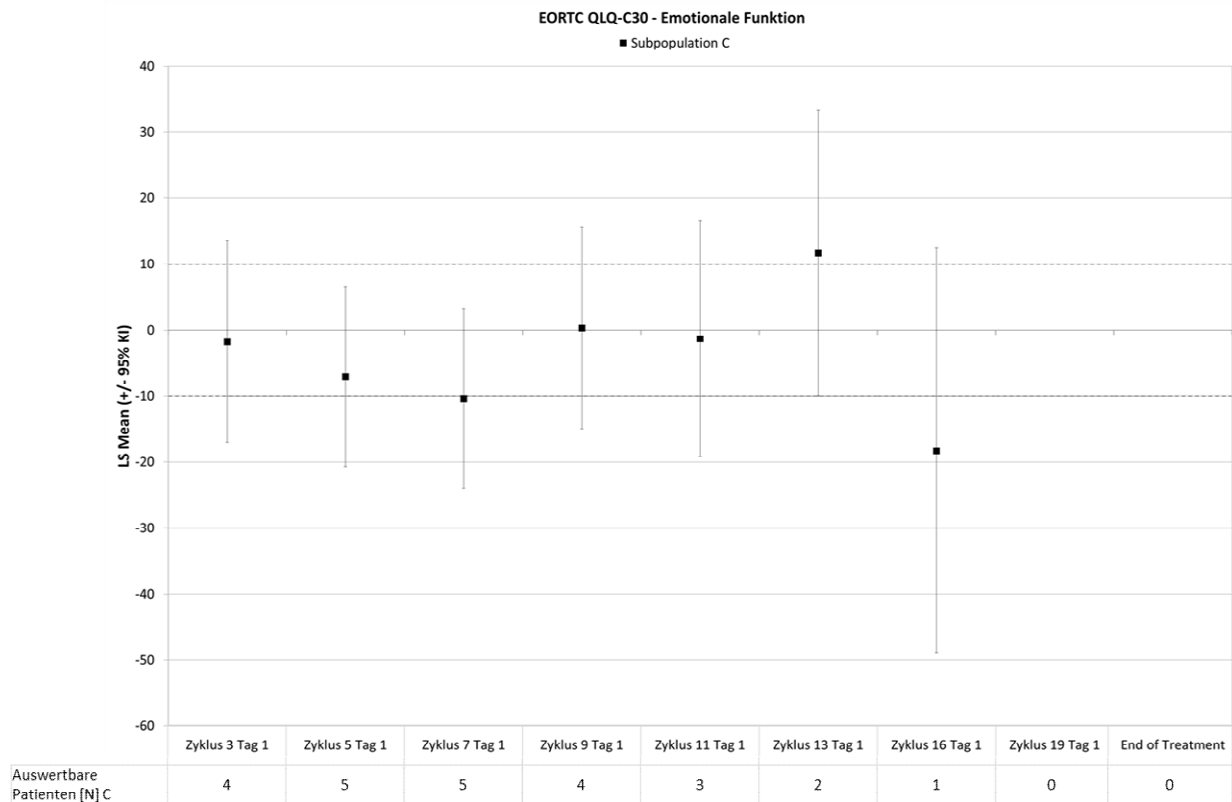


Abbildung 4-49 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

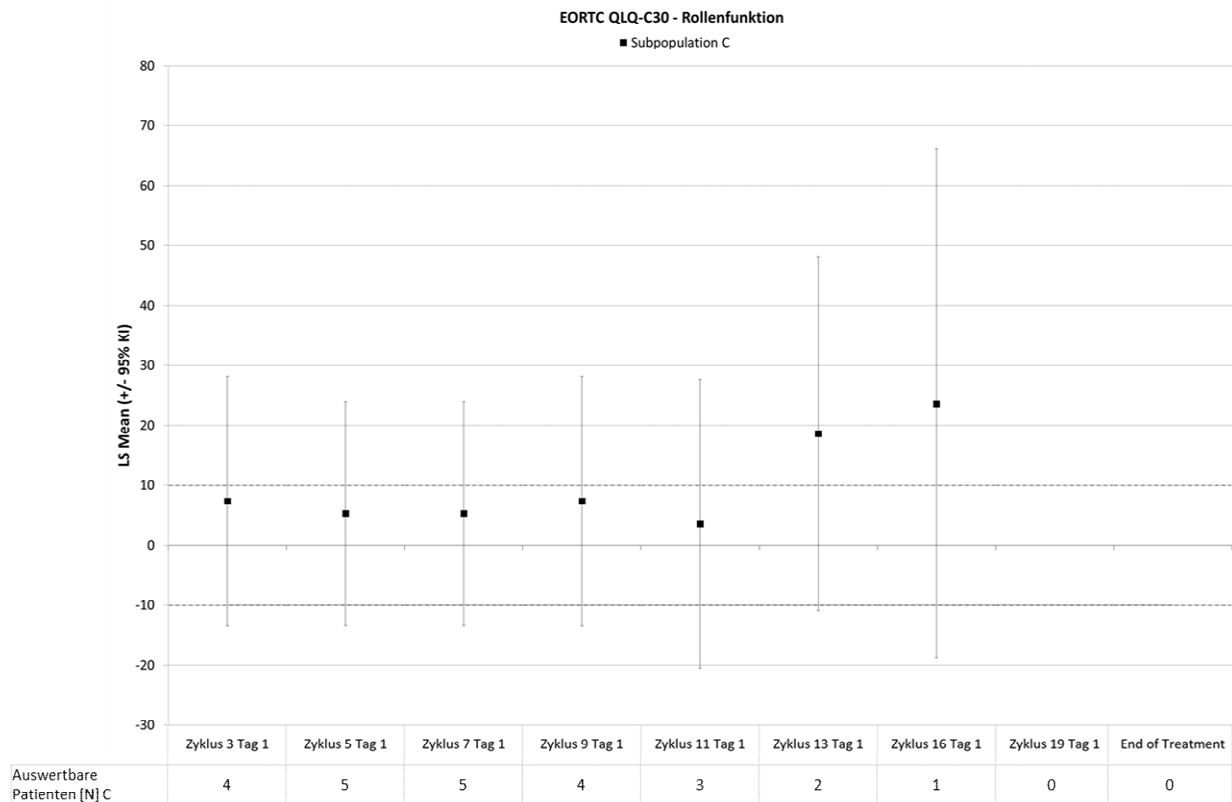


Abbildung 4-50 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

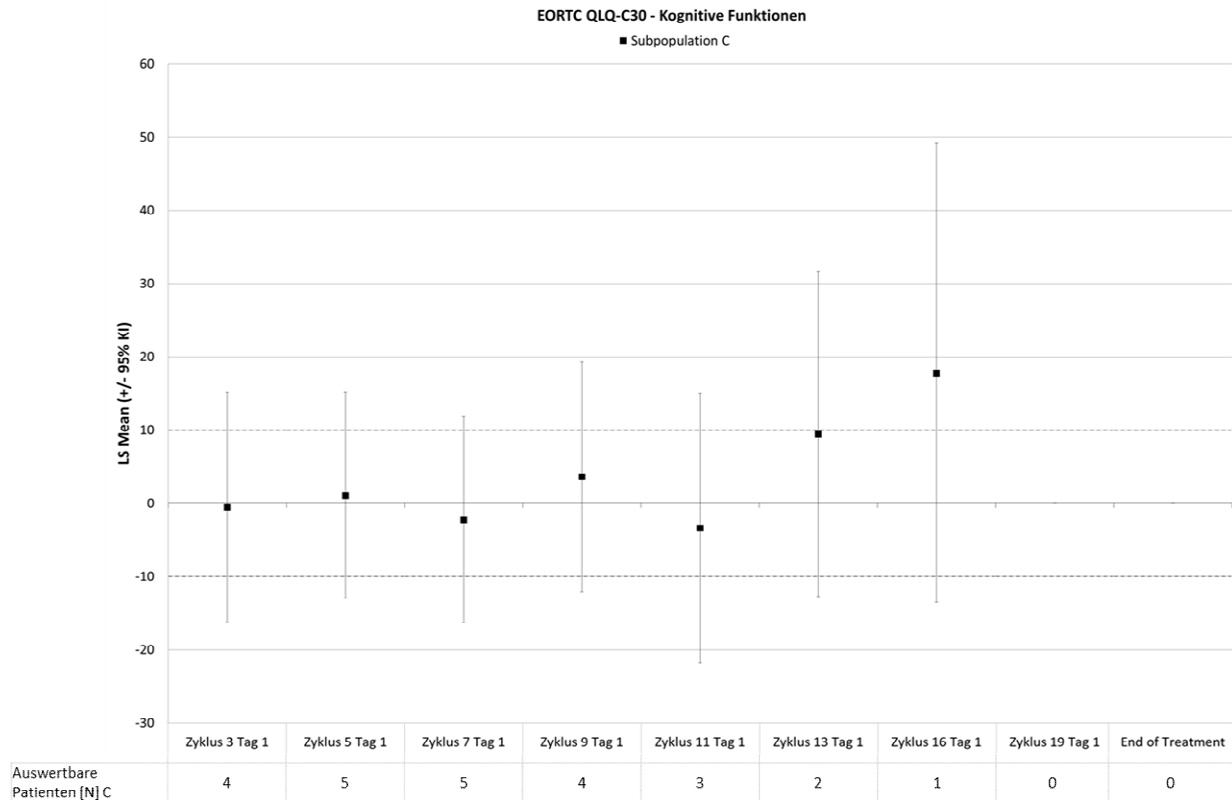


Abbildung 4-51 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

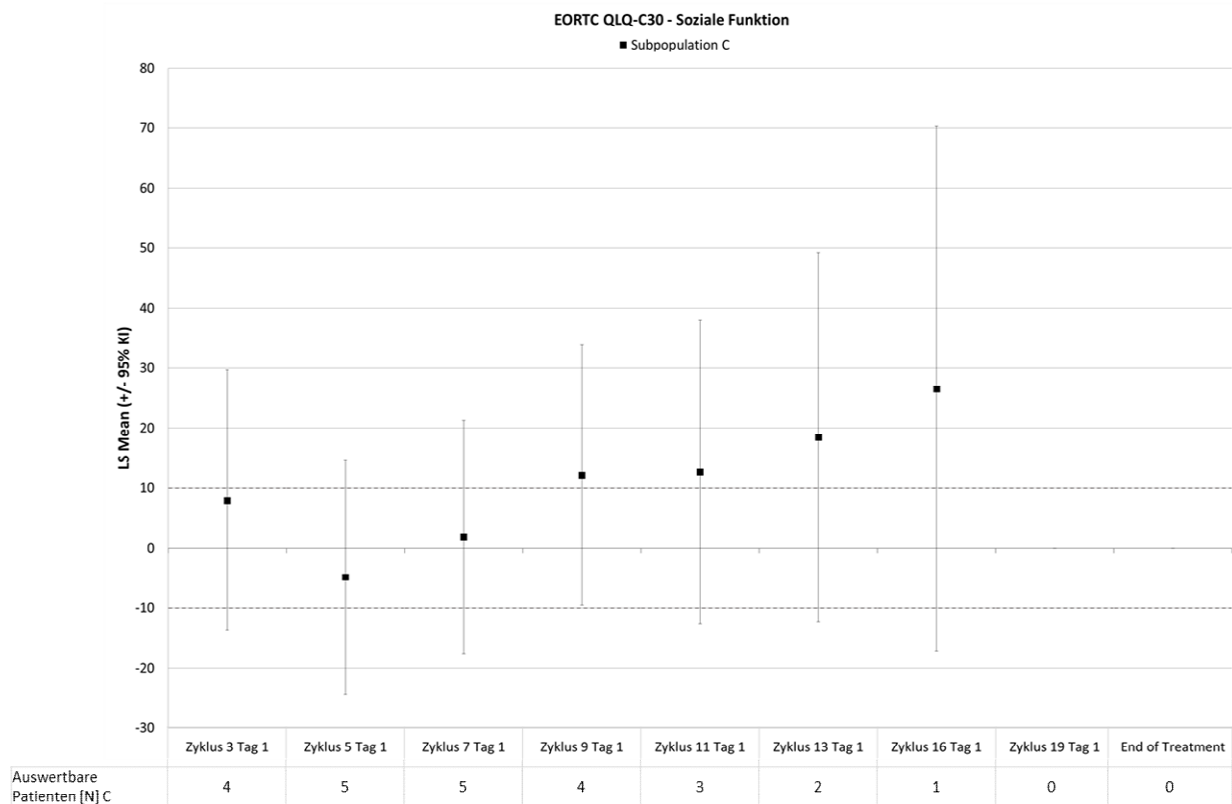


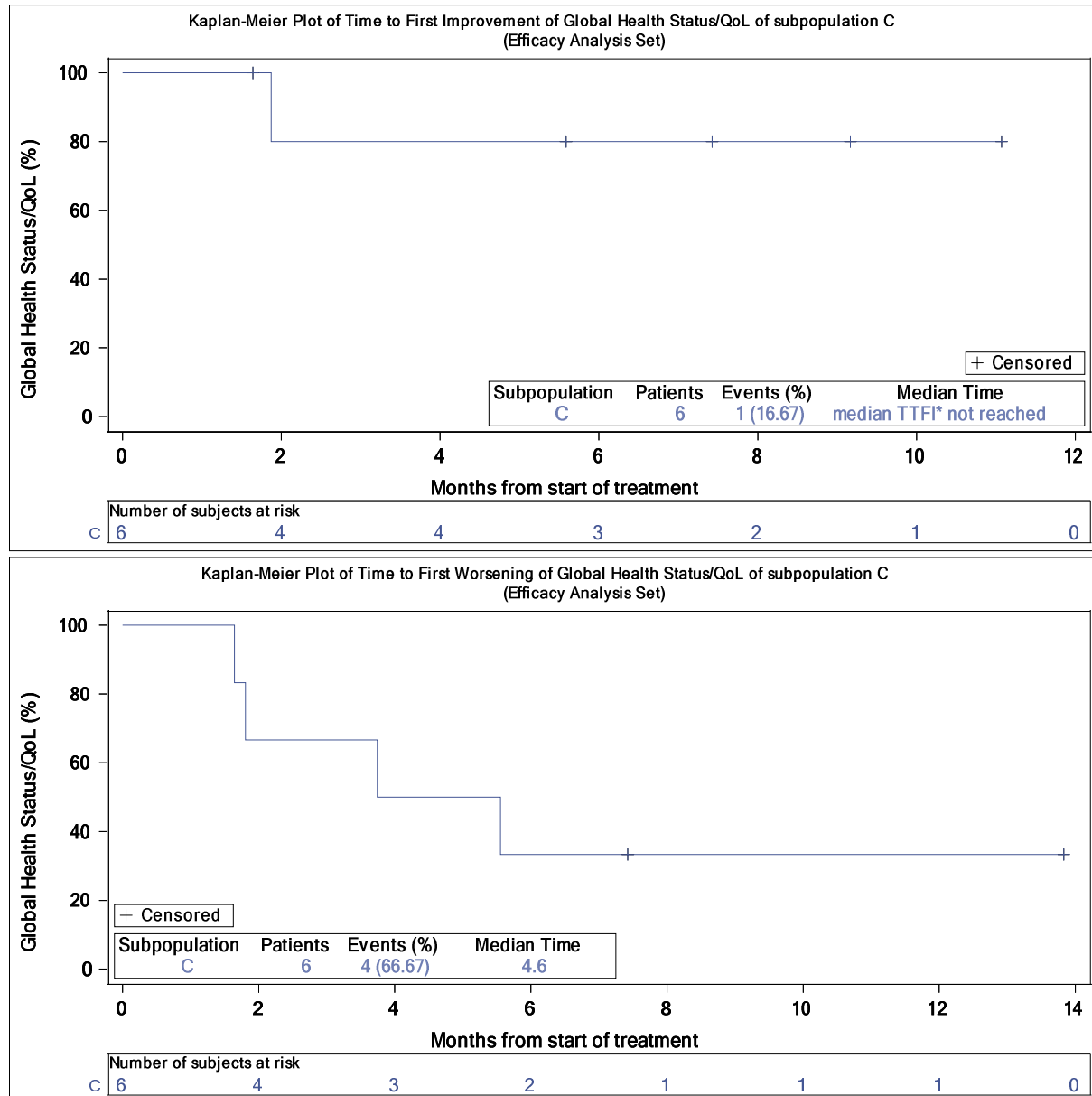
Abbildung 4-52 (Anhang): Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Anhang 4-H6: Kaplan-Meier Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

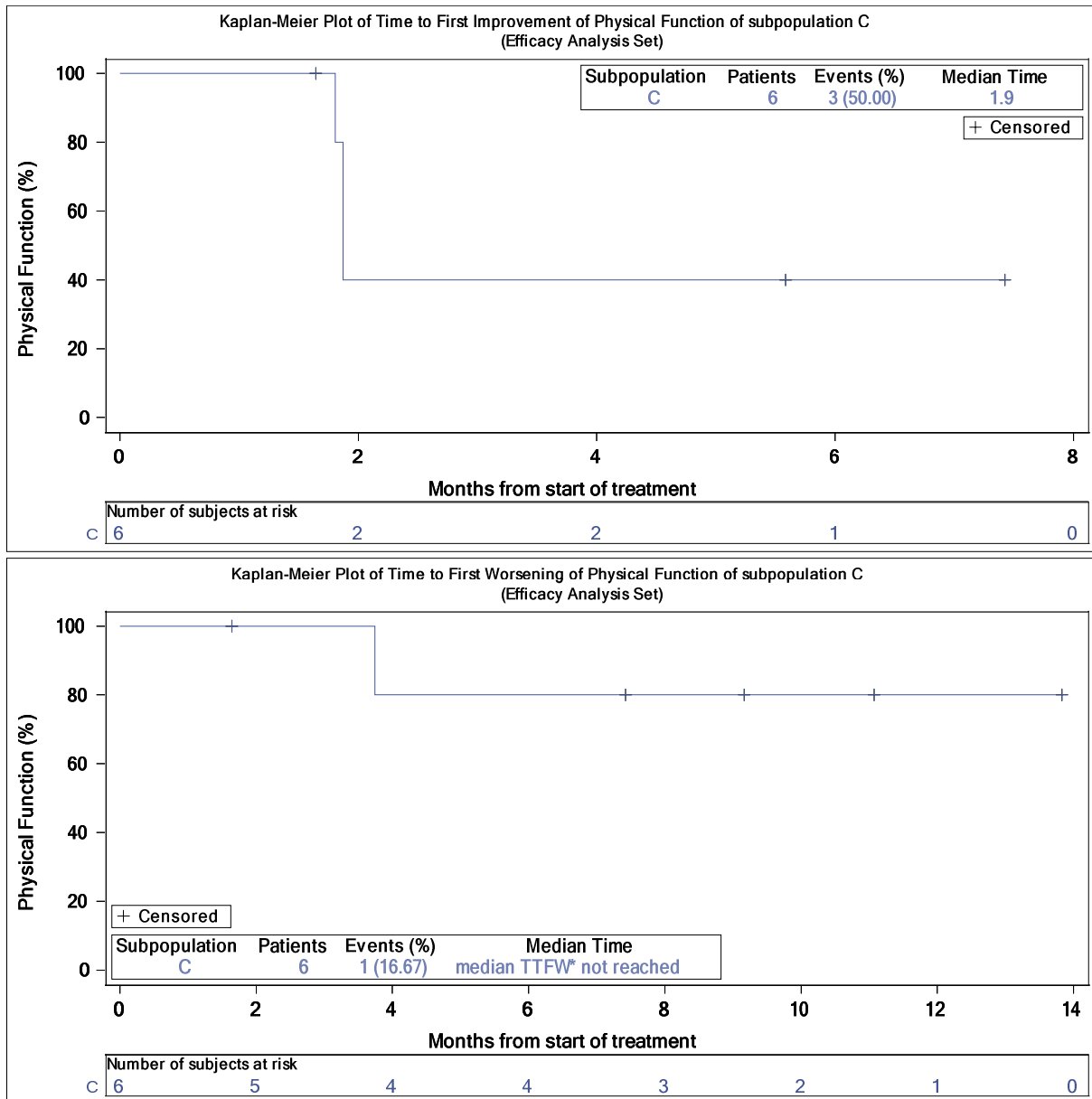
Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set*).



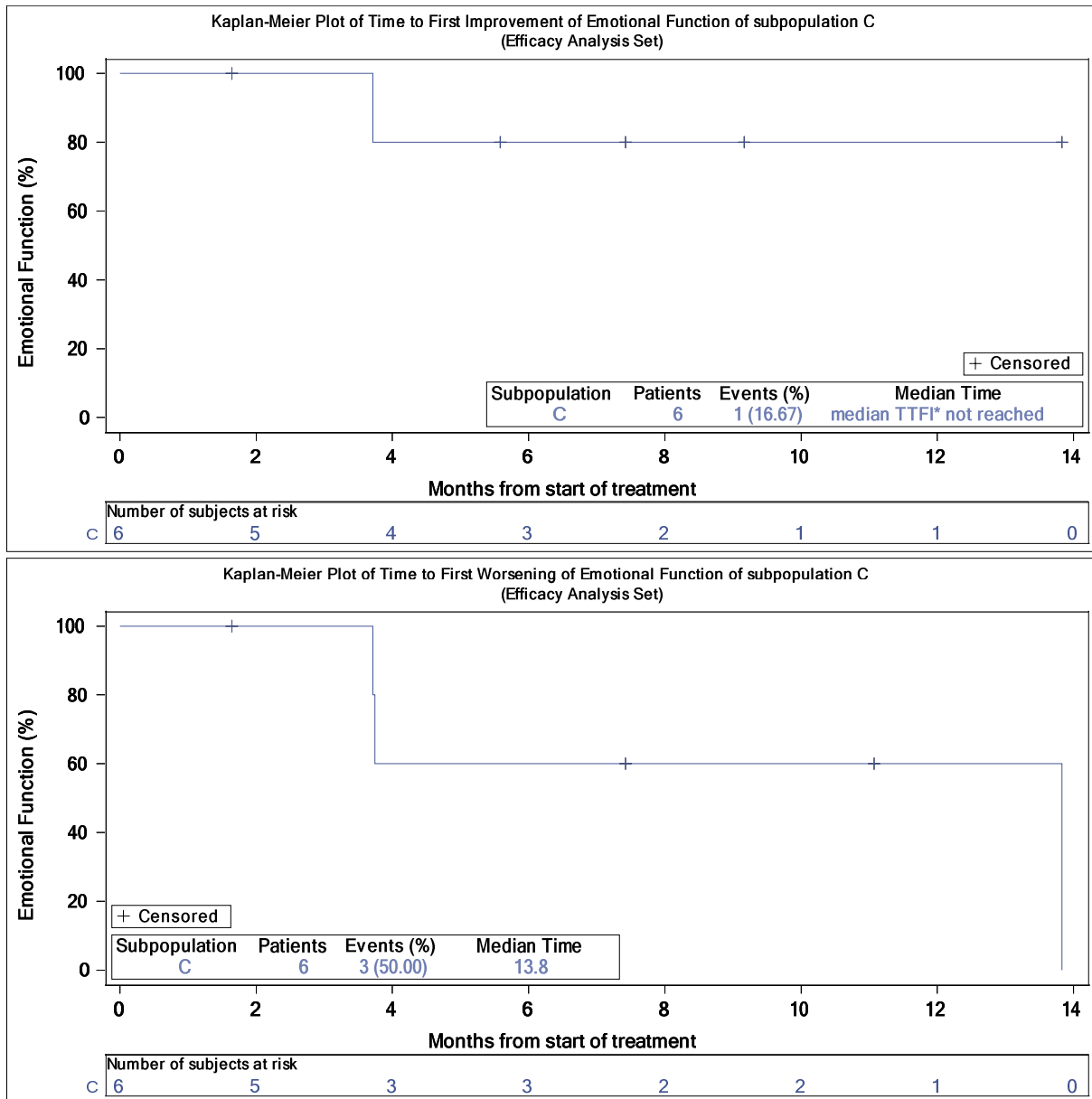
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



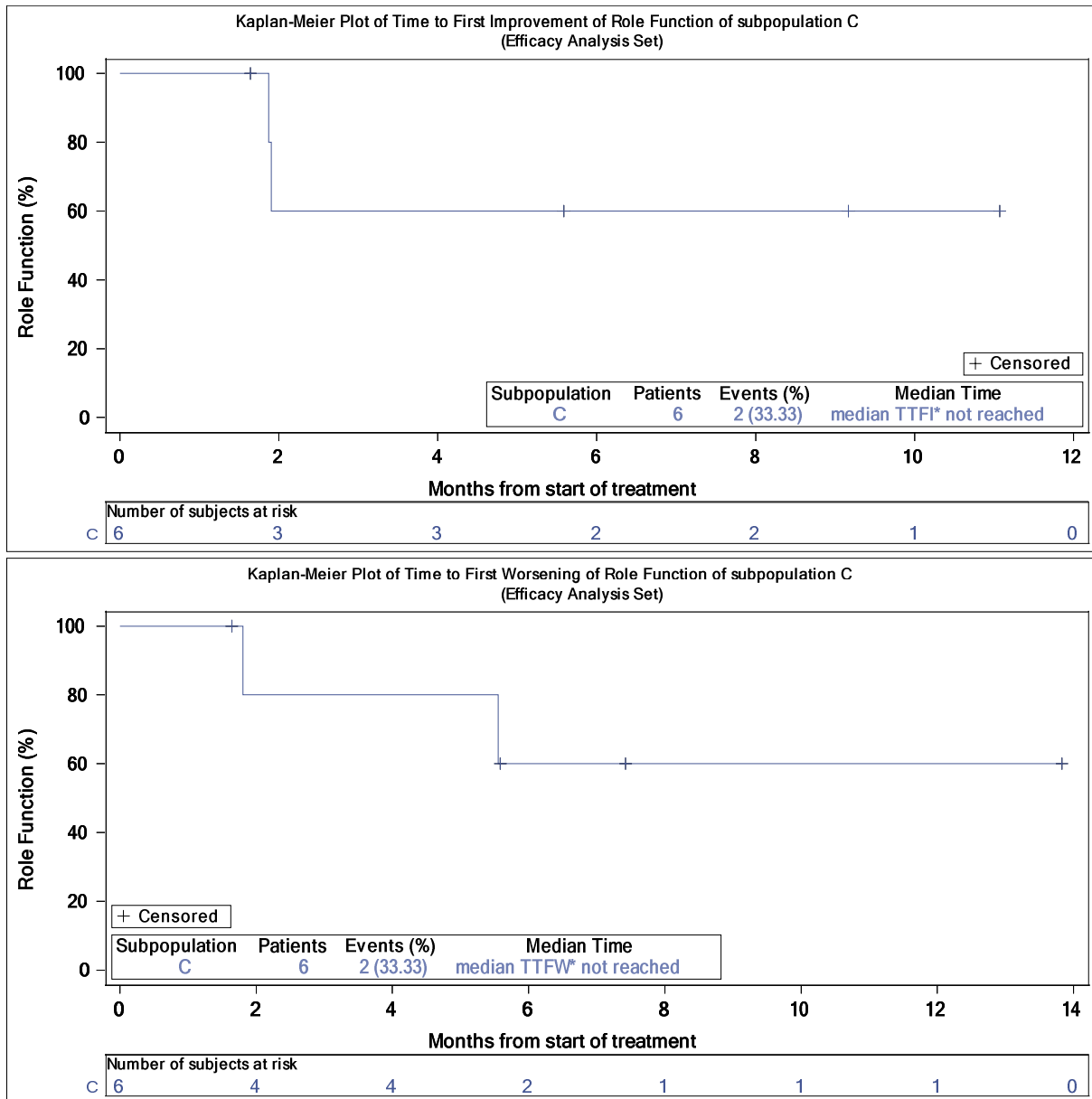
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der physischen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



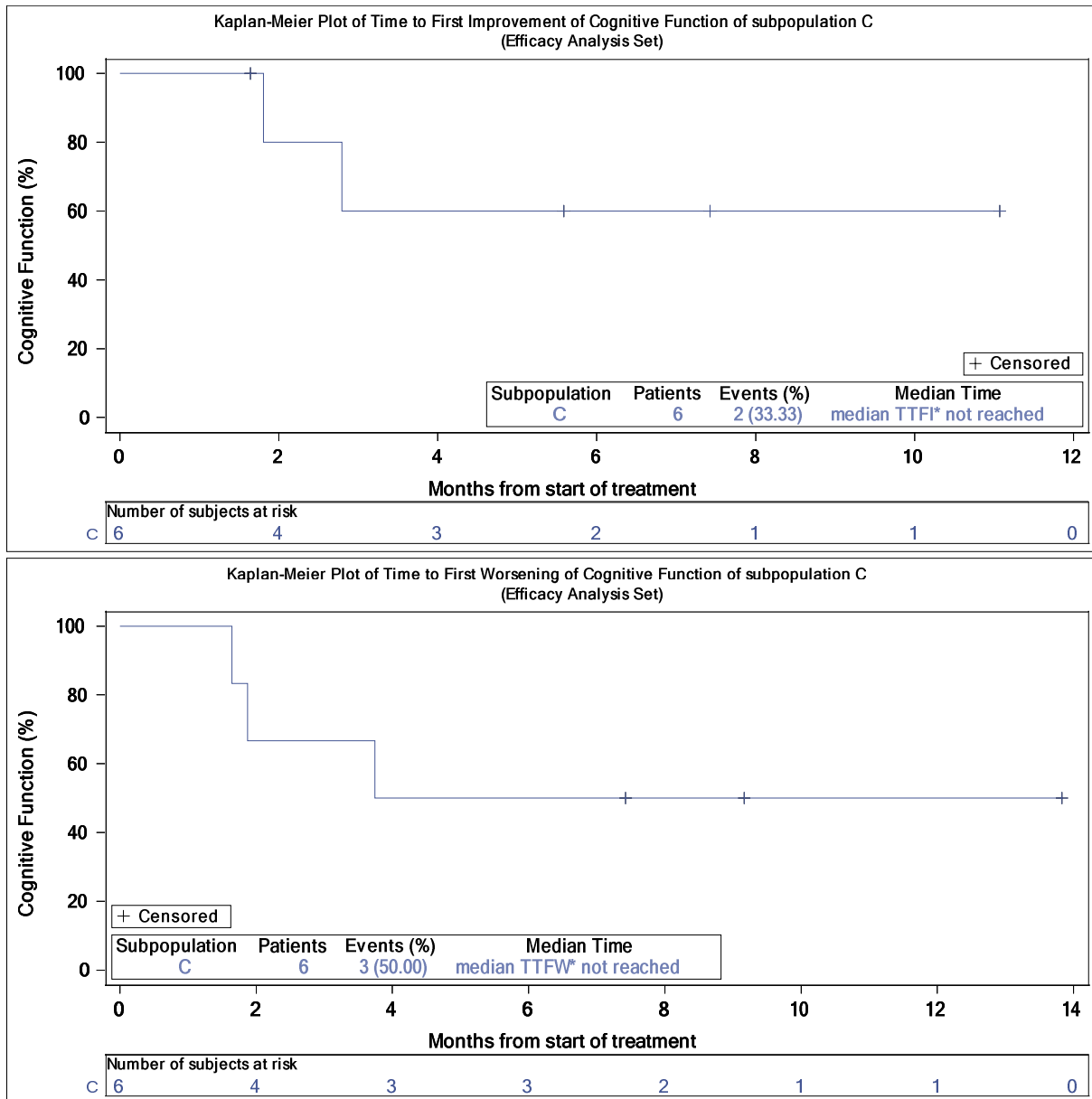
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der emotionalen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



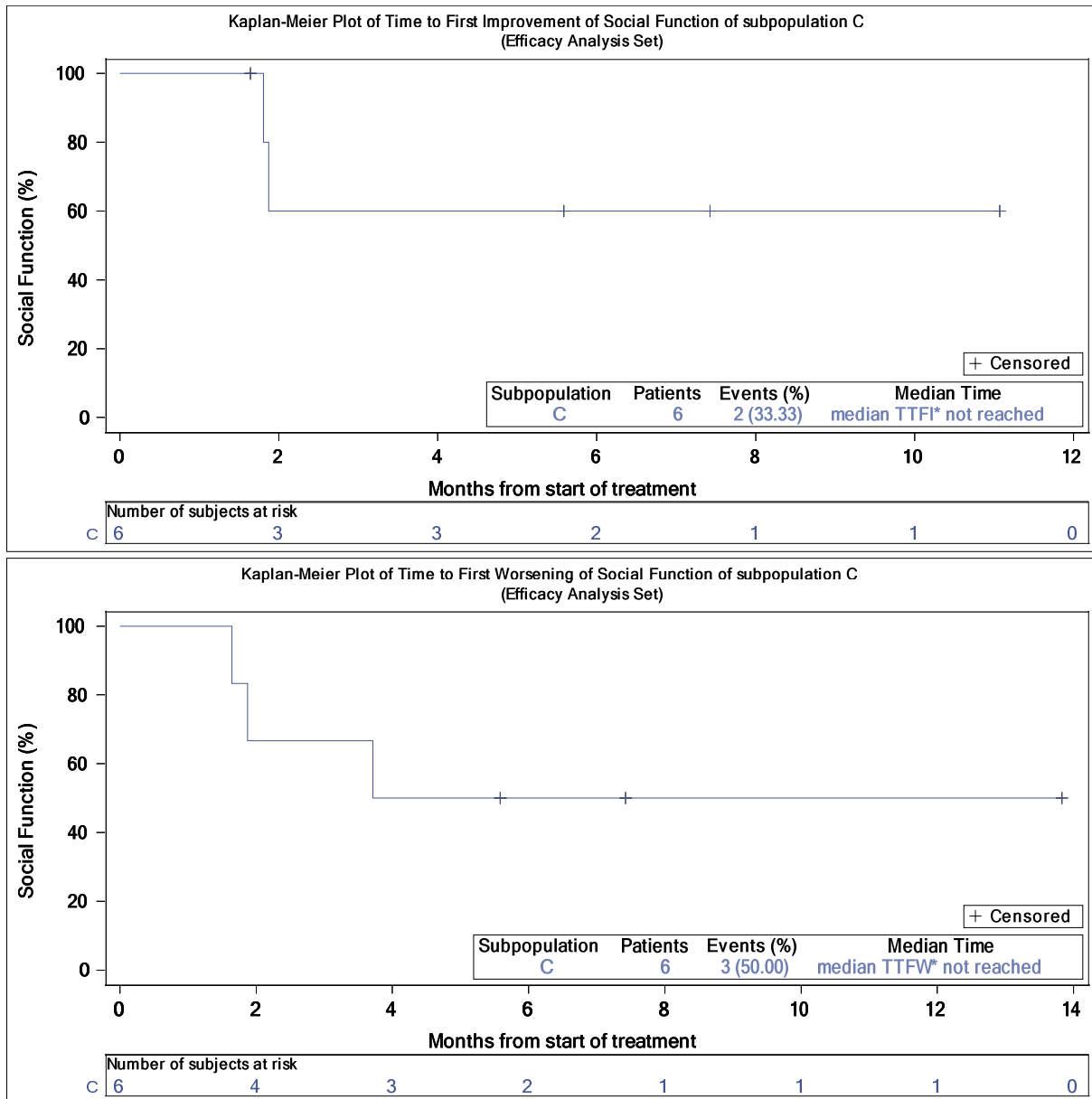
TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

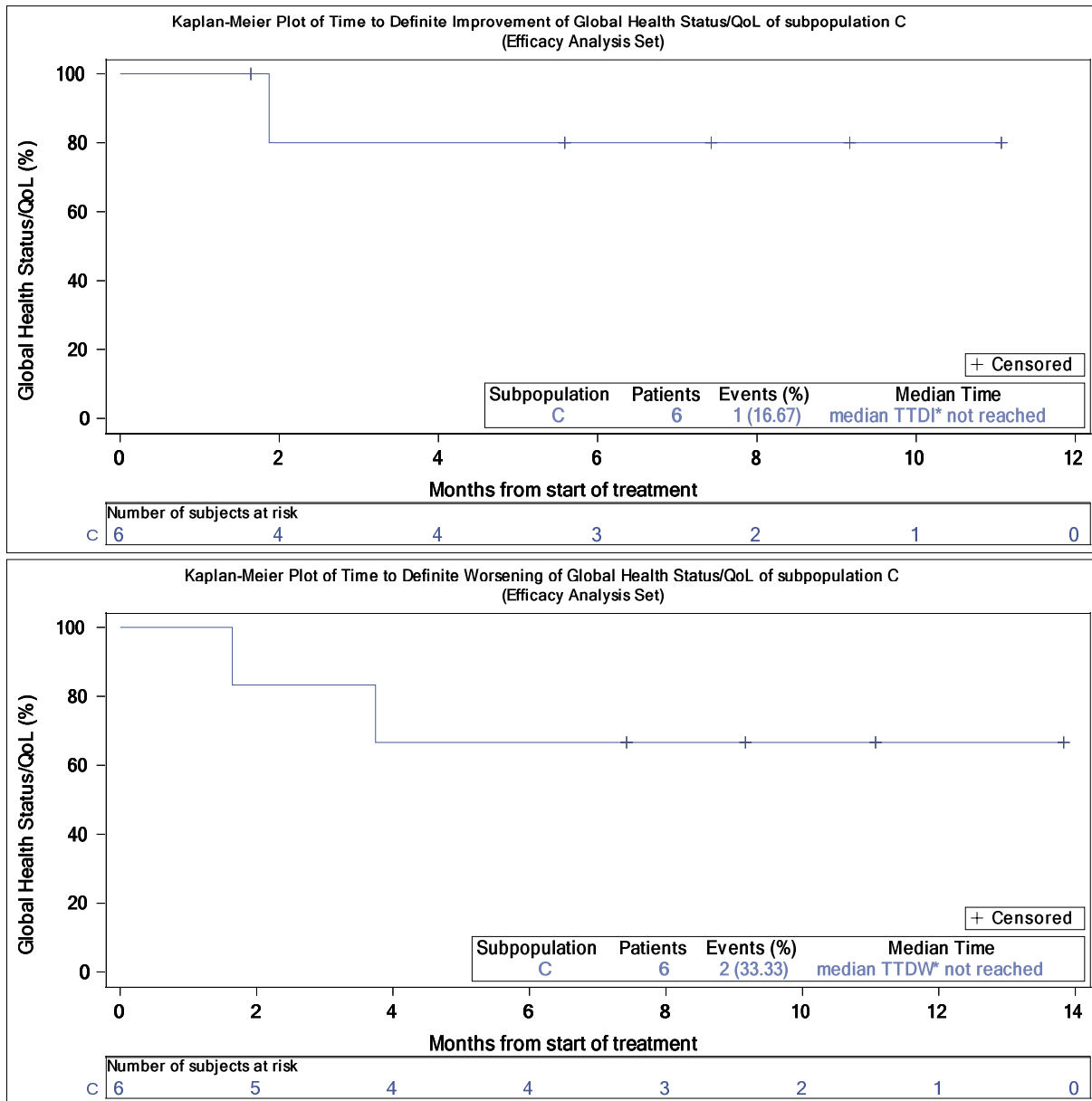


TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

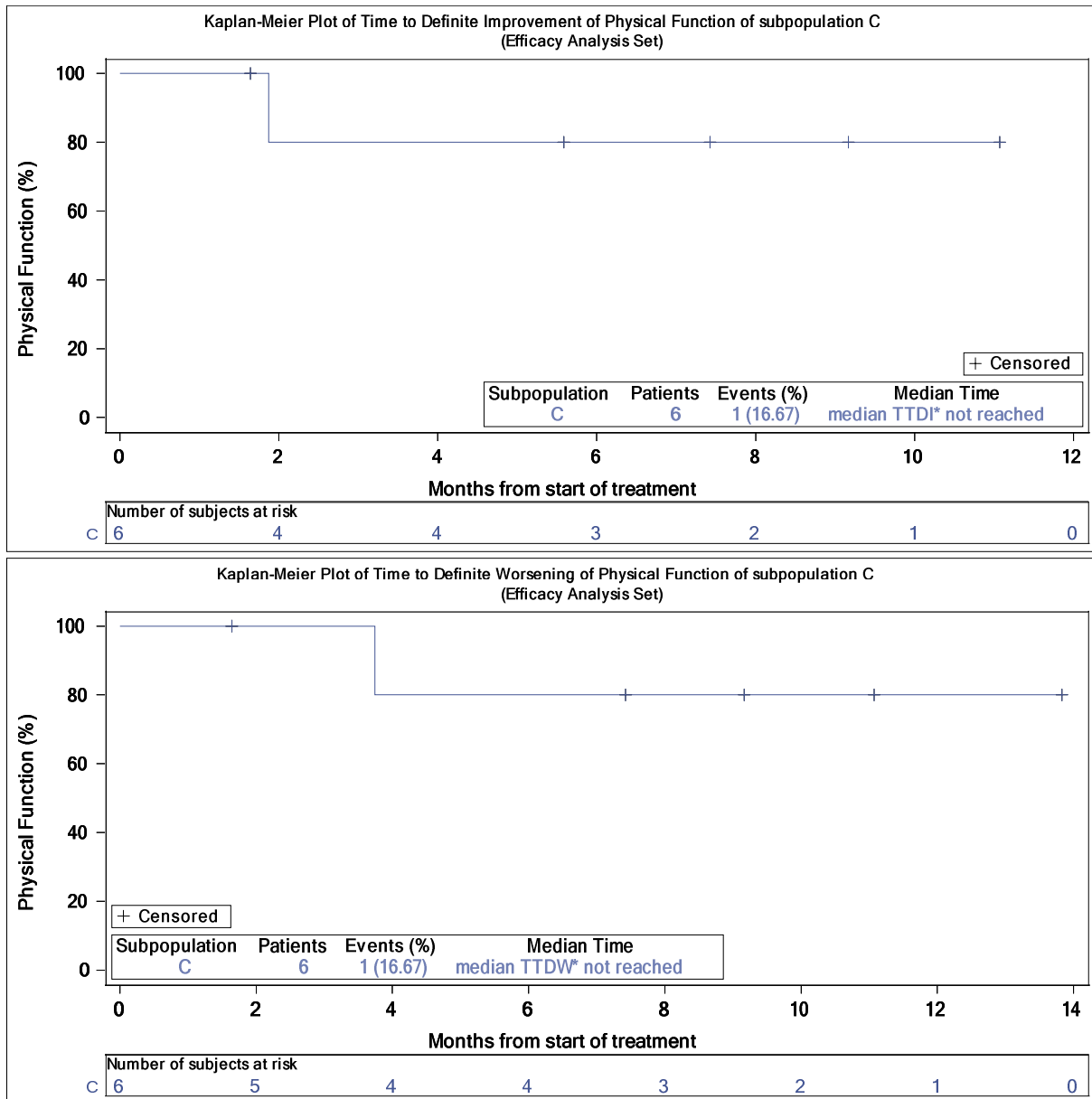
Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set*).



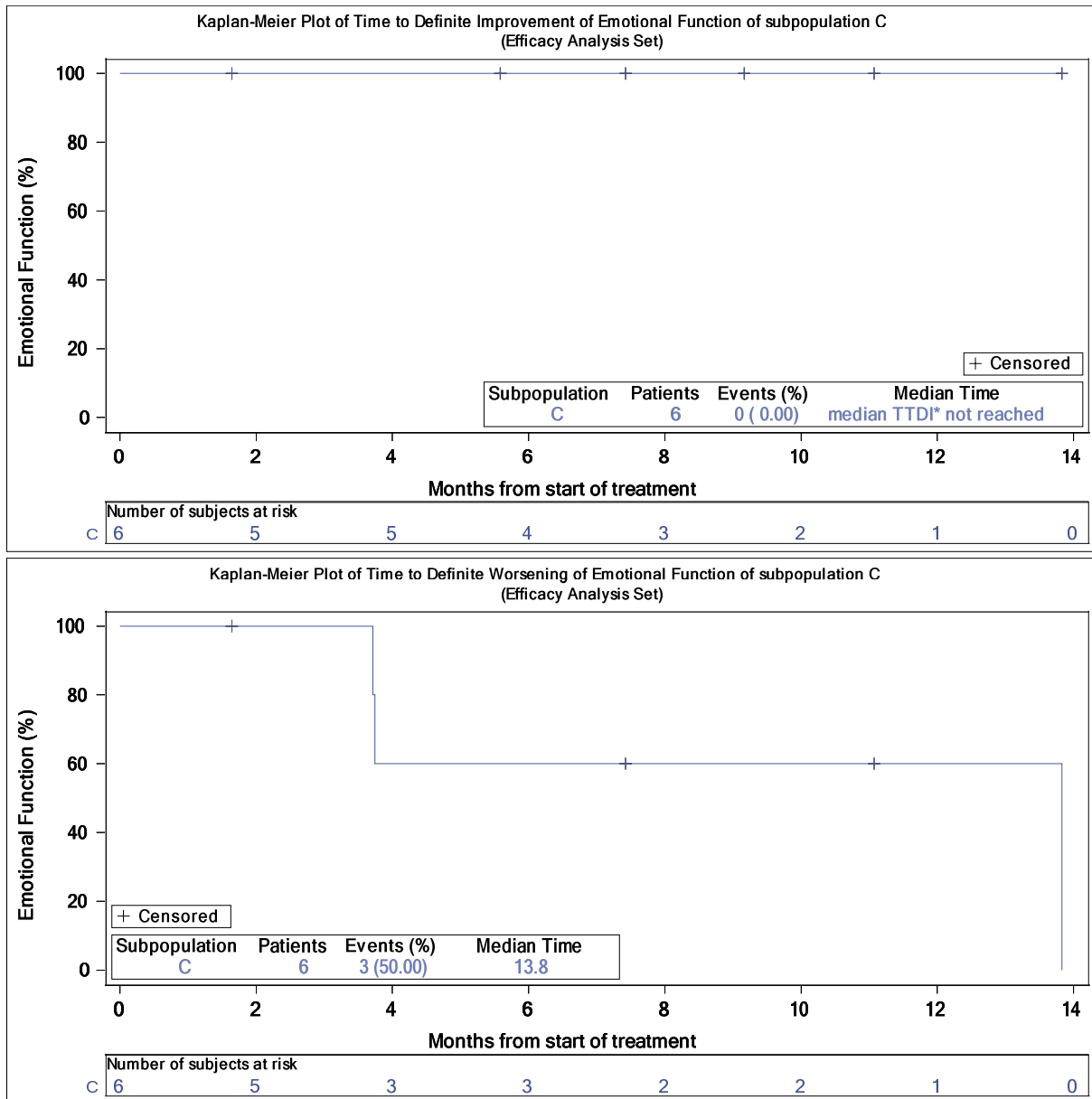
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



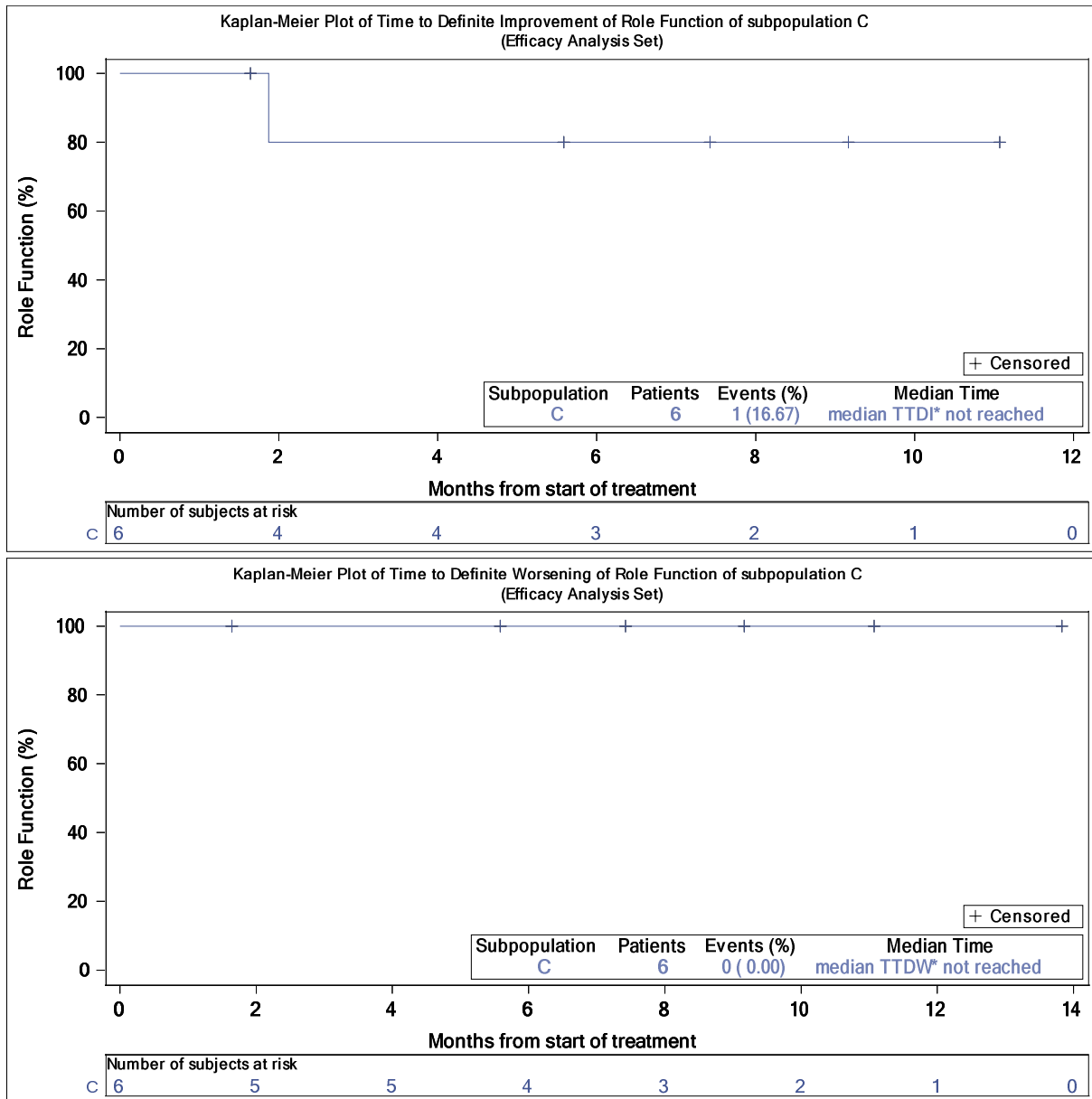
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-60 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der physischen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



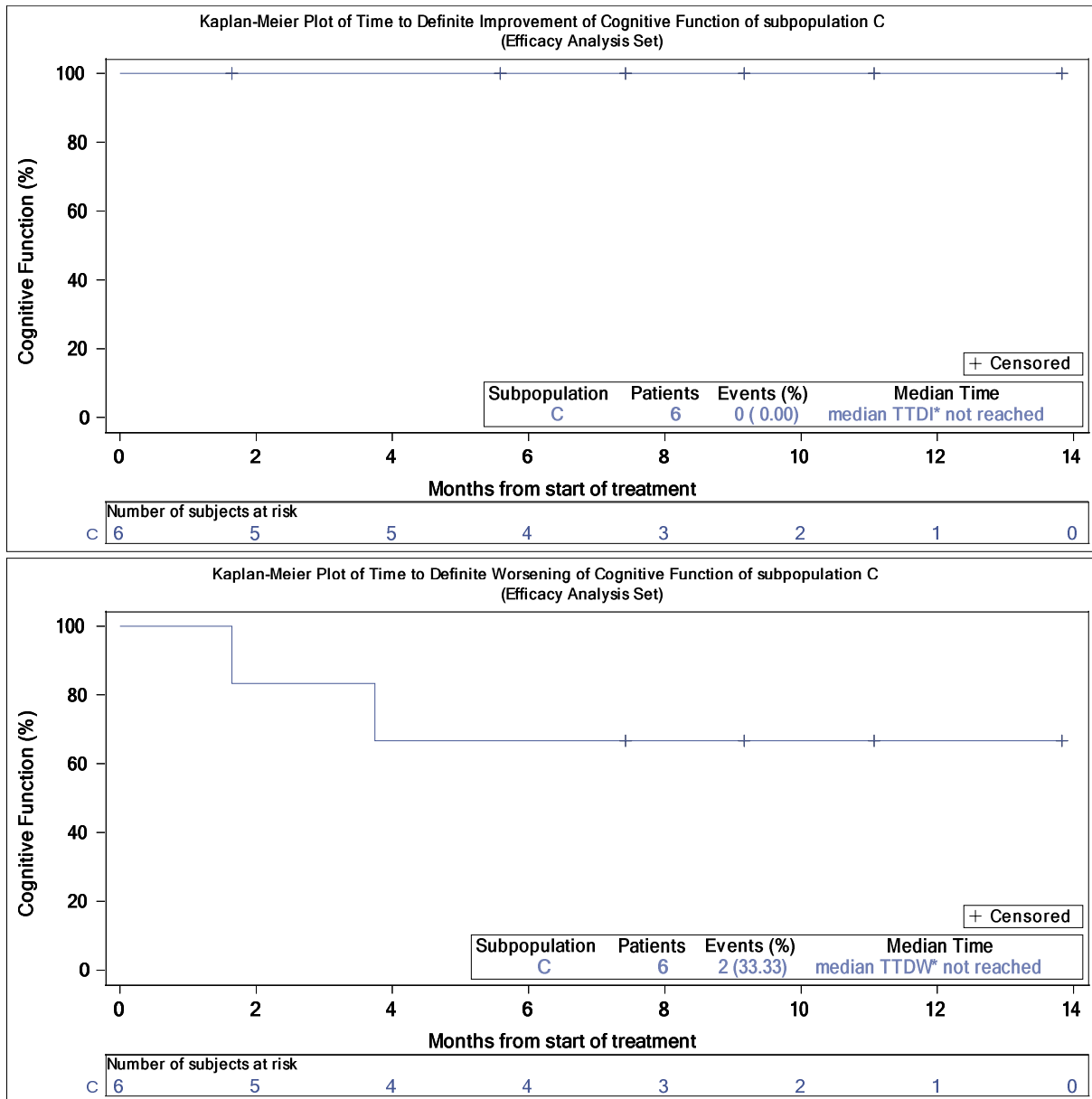
TTDI = Time-to-Definite Improvement

Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der emotionalen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



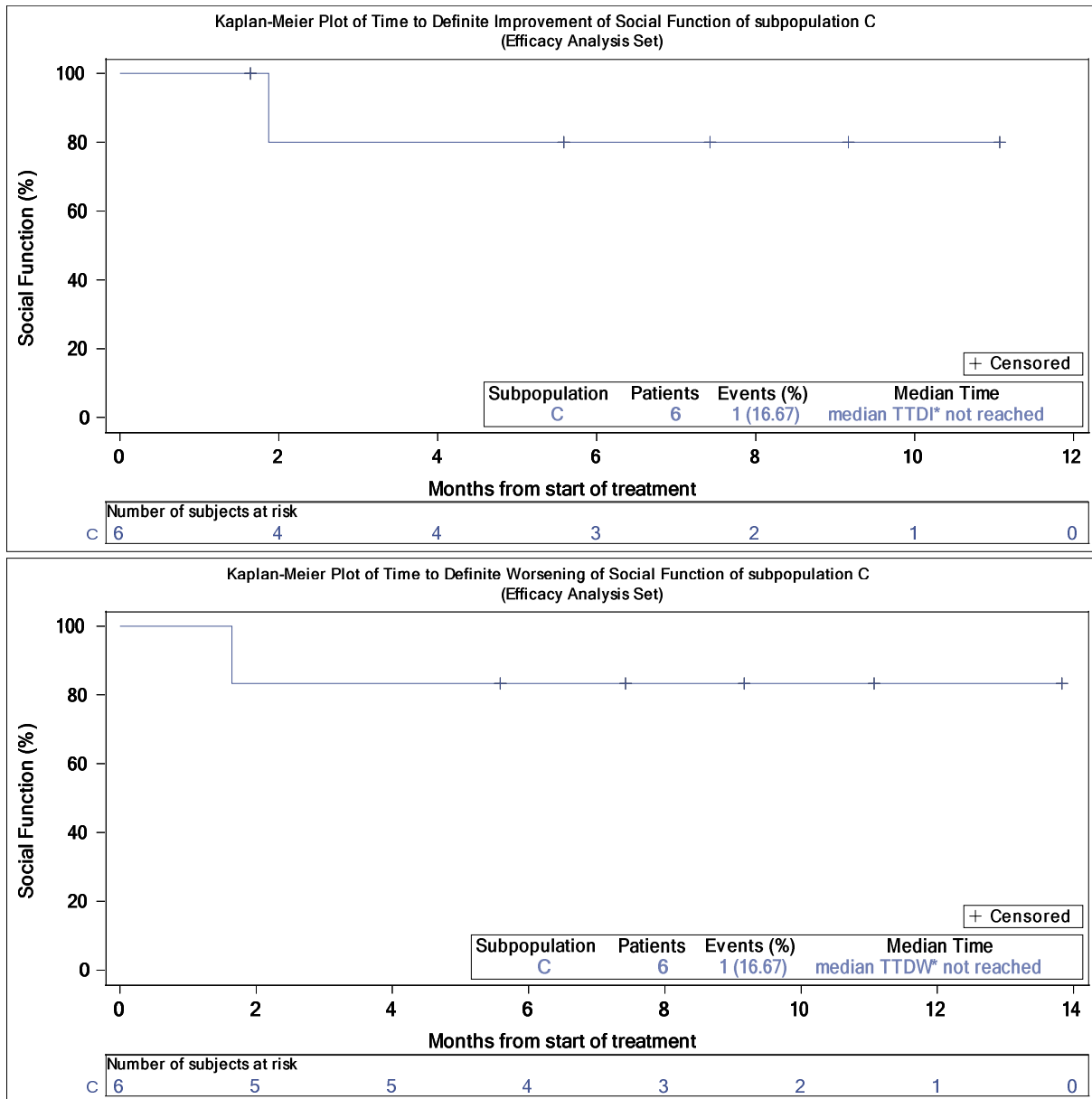
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Anhang 4-I: Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn, zu jeder Visite und zum Ende der Behandlung

Veränderung der einzelnen Symptomscores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

Tabelle 4-103 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.53 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 33.33 (32.96)	4 -2.33 (-21.14, 16.47)
CYCLE 5 DAY 1		5 2.14 (-14.66, 18.95)
CYCLE 7 DAY 1		5 4.36 (-12.44, 21.17)
CYCLE 9 DAY 1		4 -2.33 (-21.14, 16.47)
CYCLE 11 DAY 1		3 5.08 (-16.58, 26.75)
CYCLE 13 DAY 1		2 -13.38 (-40.13, 13.36)
CYCLE 16 DAY 1		1 -13.48 (-51.18, 24.23)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-104 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.54 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 25.00 (25.28)	4 1.26 (-9.94, 12.45)
CYCLE 5 DAY 1		5 10.82 (0.78, 20.87)
CYCLE 7 DAY 1		5 0.82 (-9.22, 10.87)
CYCLE 9 DAY 1		4 -2.91 (-14.11, 8.29)
CYCLE 11 DAY 1		3 -3.05 (-16.00, 9.91)
CYCLE 13 DAY 1		2 -2.51 (-18.36, 13.34)
CYCLE 16 DAY 1		1 -4.12 (-26.92, 18.69)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-105 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.52 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 13.89 (16.39)	4 -0.40 (-11.19, 10.38)
CYCLE 5 DAY 1		5 -5.61 (-15.20, 3.97)
CYCLE 7 DAY 1		5 -2.28 (-11.87, 7.31)
CYCLE 9 DAY 1		4 -4.57 (-15.35, 6.21)
CYCLE 11 DAY 1		3 -9.32 (-21.75, 3.11)
CYCLE 13 DAY 1		2 -9.78 (-25.28, 5.71)
CYCLE 16 DAY 1		1 -9.78 (-31.45, 11.89)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-106 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.55 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	6 33.33 (29.81)	4 -13.98 (-40.20, 12.24)
CYCLE 5 DAY 1		5 5.06 (-18.36, 28.47)
CYCLE 7 DAY 1		5 -1.61 (-25.03, 21.80)
CYCLE 9 DAY 1		4 -13.98 (-40.20, 12.24)
CYCLE 11 DAY 1		3 13.80 (-16.46, 44.05)
CYCLE 13 DAY 1		2 -8.06 (-45.47, 29.35)
CYCLE 16 DAY 1		1 2.69 (-49.65, 55.02)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.

Tabelle 4-107 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.56 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 38.89 (25.09)	4 -24.21 (-54.42, 5.99)
CYCLE 5 DAY 1		5 12.55 (-14.50, 39.59)
CYCLE 7 DAY 1		5 -0.79 (-27.84, 26.26)
CYCLE 9 DAY 1		4 9.12 (-21.08, 39.33)
CYCLE 11 DAY 1		3 -9.80 (-44.86, 25.27)
CYCLE 13 DAY 1		2 -34.12 (-76.73, 8.49)
CYCLE 16 DAY 1		1 -0.79 (-60.97, 59.39)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-108 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.57 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite Loss by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 27.78 (25.09)	4 -3.75 (-34.42, 26.93)
CYCLE 5 DAY 1		5 -3.67 (-31.09, 23.75)
CYCLE 7 DAY 1		5 9.66 (-17.76, 37.09)
CYCLE 9 DAY 1		4 -3.75 (-34.42, 26.93)
CYCLE 11 DAY 1		3 11.11 (-24.21, 46.44)
CYCLE 13 DAY 1		2 -9.17 (-52.68, 34.33)
CYCLE 16 DAY 1		1 -14.99 (-76.84, 46.87)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-109 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.58 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 22.22 (27.22)	4 25.00 (-17.21, 67.21)
CYCLE 5 DAY 1		5 9.82 (-28.10, 47.74)
CYCLE 7 DAY 1		5 36.49 (-1.43, 74.41)
CYCLE 9 DAY 1		4 8.33 (-33.87, 50.54)
CYCLE 11 DAY 1		3 -16.37 (-65.47, 32.73)
CYCLE 13 DAY 1		2 0.00 (-59.69, 59.69)
CYCLE 16 DAY 1		1 -15.77 (-102.1, 70.52)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-110 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.59 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	6 5.56 (13.61)	4 22.55 (-26.11, 71.21)
CYCLE 5 DAY 1		5 7.95 (-35.75, 51.65)
CYCLE 7 DAY 1		5 34.62 (-9.08, 78.32)
CYCLE 9 DAY 1		4 14.22 (-34.44, 62.88)
CYCLE 11 DAY 1		3 24.67 (-31.51, 80.85)
CYCLE 13 DAY 1		2 12.23 (-57.22, 81.69)
CYCLE 16 DAY 1		1 8.26 (-94.54, 111.06)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.

Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

Tabelle 4-111 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.46 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 68.06 (23.81)	4 0.68 (-15.25, 16.60)
CYCLE 5 DAY 1		4 -0.19 (-16.27, 15.88)
CYCLE 7 DAY 1		5 2.72 (-11.69, 17.14)
CYCLE 9 DAY 1		4 11.09 (-4.83, 27.02)
CYCLE 11 DAY 1		3 -1.12 (-19.55, 17.32)
CYCLE 13 DAY 1		2 8.61 (-13.95, 31.16)
CYCLE 16 DAY 1		1 9.54 (-23.50, 42.59)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-112 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.47 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	6 75.56 (23.35)	4 8.82 (-0.83, 18.46)
CYCLE 5 DAY 1		5 0.14 (-8.54, 8.83)
CYCLE 7 DAY 1		5 2.81 (-5.87, 11.49)
CYCLE 9 DAY 1		4 9.65 (0.01, 19.29)
CYCLE 11 DAY 1		3 1.05 (-10.33, 12.42)
CYCLE 13 DAY 1		2 5.61 (-8.04, 19.26)
CYCLE 16 DAY 1		1 13.68 (-5.60, 32.97)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.

Tabelle 4-113 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.48 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 75.00 (30.73)	4 -1.77 (-17.04, 13.51)
CYCLE 5 DAY 1		5 -7.03 (-20.71, 6.64)
CYCLE 7 DAY 1		5 -10.37 (-24.04, 3.30)
CYCLE 9 DAY 1		4 0.32 (-14.96, 15.59)
CYCLE 11 DAY 1		3 -1.32 (-19.18, 16.53)
CYCLE 13 DAY 1		2 11.68 (-9.97, 33.32)
CYCLE 16 DAY 1		1 -18.25 (-48.93, 12.44)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-114 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30
Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –
Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.49 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	6 69.44 (37.14)	4 7.36 (-13.49, 28.22)
CYCLE 5 DAY 1		5 5.27 (-13.44, 23.98)
CYCLE 7 DAY 1		5 5.27 (-13.44, 23.98)
CYCLE 9 DAY 1		4 7.36 (-13.49, 28.22)
CYCLE 11 DAY 1		3 3.62 (-20.50, 27.74)
CYCLE 13 DAY 1		2 18.60 (-10.91, 48.12)
CYCLE 16 DAY 1		1 23.65 (-18.81, 66.11)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.

Tabelle 4-115 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.50 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	6 80.56 (19.48)	4 -0.56 (-16.24, 15.12)
CYCLE 5 DAY 1		5 1.12 (-12.93, 15.17)
CYCLE 7 DAY 1		5 -2.21 (-16.27, 11.84)
CYCLE 9 DAY 1		4 3.61 (-12.07, 19.28)
CYCLE 11 DAY 1		3 -3.36 (-21.73, 15.01)
CYCLE 13 DAY 1		2 9.45 (-12.73, 31.64)
CYCLE 16 DAY 1		1 17.79 (-13.56, 49.14)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-116 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

T14.2.6.1.51 EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits (MMRM) Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- C -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	6 72.22 (34.43)	4 7.97 (-13.72, 29.67)
CYCLE 5 DAY 1		5 -4.87 (-24.33, 14.59)
CYCLE 7 DAY 1		5 1.80 (-17.66, 21.26)
CYCLE 9 DAY 1		4 12.14 (-9.55, 33.83)
CYCLE 11 DAY 1		3 12.71 (-12.56, 37.97)
CYCLE 13 DAY 1		2 18.47 (-12.25, 49.18)
CYCLE 16 DAY 1		1 26.49 (-17.27, 70.25)
CYCLE 19 DAY 1		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		0 N.E (N.E, N.E)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.

Anhang 4-J: Zusatzauswertungen zur Sicherheit**Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff***UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten*

Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

System Organ Class Preferred Term	C (N=19) n (%)
Patients with TEAEs	19 (100)
Gastrointestinal disorders	18 (94.7)
Constipation	9 (47.4)
Diarrhoea	9 (47.4)
Dry mouth	8 (42.1)
Nausea	6 (31.6)
Dysphagia	4 (21.1)
Gastrooesophageal reflux disease	4 (21.1)
Vomiting	4 (21.1)
Abdominal discomfort	2 (10.5)
Abdominal distension	2 (10.5)
Abdominal pain	2 (10.5)
Abdominal pain upper	2 (10.5)
Flatulence	2 (10.5)
Inguinal hernia	2 (10.5)
Stomatitis	2 (10.5)
General disorders and administration site conditions	15 (78.9)
Fatigue	8 (42.1)
Pyrexia	4 (21.1)
Chest discomfort	3 (15.8)
Oedema peripheral	3 (15.8)
Axillary pain	2 (10.5)
Chills	2 (10.5)
Non-cardiac chest pain	2 (10.5)
Investigations	15 (78.9)
Alanine aminotransferase increased	5 (26.3)
Aspartate aminotransferase increased	5 (26.3)
Weight increased	5 (26.3)
Blood bilirubin increased	3 (15.8)
Blood cholesterol increased	3 (15.8)
Blood creatinine increased	3 (15.8)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (10.5)
Electrocardiogram QT prolonged	2 (10.5)
Weight decreased	2 (10.5)
Metabolism and nutrition disorders	14 (73.7)
Decreased appetite	4 (21.1)
Hyperglycaemia	4 (21.1)
Hypomagnesaemia	4 (21.1)
Hypocalcaemia	3 (15.8)
Hyponatraemia	3 (15.8)
Hyperkalaemia	2 (10.5)
Hypernatraemia	2 (10.5)
Hyperphosphataemia	2 (10.5)
Hypokalaemia	2 (10.5)
Hypophosphataemia	2 (10.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (63.2)
Arthralgia	4 (21.1)
Muscular weakness	4 (21.1)

Table 14.4.2.55 Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off: >=10% of patients) Safety Analysis Set by Subpopulation C	
System Organ Class Preferred Term	C (N=19) n (%)
Back pain	3 (15.8)
Musculoskeletal chest pain	3 (15.8)
Musculoskeletal pain	3 (15.8)
Myalgia	3 (15.8)
Muscle spasms	2 (10.5)
Neck pain	2 (10.5)
Pain in extremity	2 (10.5)
Nervous system disorders	11 (57.9)
Headache	3 (15.8)
Dysgeusia	2 (10.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (57.9)
Dysphonia	4 (21.1)
Dyspnoea	4 (21.1)
Cough	3 (15.8)
Oropharyngeal pain	2 (10.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (57.9)
Dry skin	3 (15.8)
Rash	3 (15.8)
Rash maculo-papular	2 (10.5)
Infections and infestations	8 (42.1)
Lung infection	2 (10.5)
Sinusitis	2 (10.5)
Urinary tract infection	2 (10.5)
Vascular disorders	8 (42.1)
Hypertension	6 (31.6)
Blood and lymphatic system disorders	6 (31.6)
Thrombocytopenia	5 (26.3)
Leukopenia	4 (21.1)
Lymphopenia	2 (10.5)
Psychiatric disorders	5 (26.3)
Insomnia	2 (10.5)
Cardiac disorders	4 (21.1)
Atrial fibrillation	2 (10.5)
Eye disorders	4 (21.1)
Dry eye	2 (10.5)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (15.8)
Fall	2 (10.5)
Renal and urinary disorders	3 (15.8)
Reproductive system and breast disorders	2 (10.5)

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are defined as adverse events that start on or after the first administration of LOXO-292.

Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version21.0).

Adverse events are sorted in descending frequency.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Table 14.4.2.61 Proportions of patients with Severe AE (CTCAE grade ≥ 3) by SOC and PT (cut-off: $\geq 5\%$ of patients) Safety Analysis Set by Subpopulation C	
System Organ Class Preferred Term	C (N=19) n (%)
Patients with TEAEs	13 (68.4)
Gastrointestinal disorders	6 (31.6)
Dysphagia	2 (10.5)
Abdominal pain	1 (5.3)
Diarrhoea	1 (5.3)
Gastric haemorrhage	1 (5.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (5.3)
Vomiting	1 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	4 (21.1)
Hyponatraemia	3 (15.8)
Hyperglycaemia	1 (5.3)
Hypophosphataemia	1 (5.3)
Vascular disorders	4 (21.1)
Hypertension	4 (21.1)
Investigations	3 (15.8)
Alanine aminotransferase increased	1 (5.3)
Aspartate aminotransferase increased	1 (5.3)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (5.3)
Neutrophil count decreased	1 (5.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15.8)
Dyspnoea	3 (15.8)
Haemoptysis	1 (5.3)
Pulmonary embolism	1 (5.3)
Blood and lymphatic system disorders	2 (10.5)
Febrile neutropenia	1 (5.3)
Leukopenia	1 (5.3)
Neutropenia	1 (5.3)
Thrombocytopenia	1 (5.3)
General disorders and administration site conditions	2 (10.5)
Fatigue	1 (5.3)
Malaise	1 (5.3)
Infections and infestations	1 (5.3)
Lung infection	1 (5.3)
Sepsis	1 (5.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5.3)
Femur fracture	1 (5.3)
Spinal fracture	1 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.3)
Pain in extremity	1 (5.3)
Psychiatric disorders	1 (5.3)
Confusional state	1 (5.3)

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator. Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are defined as adverse events that start on or after the first administration of LOXO-292. Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0). Adverse events are sorted in descending frequency.

Tabelle 4-119 (Anhang): Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Table 14.4.2.67 Proportions of patients with Serious AE by SOC and PT (cut-off: $\geq 5\%$ of patients) Safety Analysis Set by Subpopulation C	
System Organ Class Preferred Term	C (N=19) n (%)
Patients with TEAEs	7 (36.8)
Gastrointestinal disorders	4 (21.1)
Dysphagia	2 (10.5)
Abdominal pain	1 (5.3)
Gastric haemorrhage	1 (5.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (5.3)
Vomiting	1 (5.3)
Cardiac disorders	2 (10.5)
Accelerated idioventricular rhythm	1 (5.3)
Atrial fibrillation	1 (5.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (10.5)
Dyspnoea	2 (10.5)
Haemoptysis	1 (5.3)
Hypoxia	1 (5.3)
Blood and lymphatic system disorders	1 (5.3)
Febrile neutropenia	1 (5.3)
Ear and labyrinth disorders	1 (5.3)
Vertigo	1 (5.3)
General disorders and administration site conditions	1 (5.3)
Gait disturbance	1 (5.3)
Pyrexia	1 (5.3)
Infections and infestations	1 (5.3)
Lung infection	1 (5.3)
Sepsis	1 (5.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5.3)
Femur fracture	1 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	1 (5.3)
Hyponatraemia	1 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.3)
Pain in extremity	1 (5.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5.3)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (5.3)
Psychiatric disorders	1 (5.3)
Confusional state	1 (5.3)

Percentage is calculated using the number of patients in the column heading as the denominator. Treatment-emergent Adverse Events (TEAEs) are defined as adverse events that start on or after the first administration of LOXO-292. Reported adverse event terms were coded using MedDRA (version 21.0). Adverse events are sorted in descending frequency.

Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur DosierungTabelle 4-120 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation C, Safety Analysis Set

Gewicht	Startdosis			Gesamt
	160 mg BID	120 mg BID	andere	
< 50 kg	1 (5,3%)	1 (5,3%)	0 (0,0%)	2 (10,5%)
≥ 50 kg	11 (57,9%)	0 (0,0%)	6 (31,6%)	17 (89,5%)
Gesamt	12 (63,2%)	1 (5,3%)	6 (31,6%)	19 (100,0%)

Tabelle 4-121 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation C, Efficacy Analysis Set

Gewicht	Startdosis			Gesamt
	160 mg BID	120 mg BID	andere	
< 50 kg	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)
≥ 50 kg	7 (46,7%)	0 (0,0%)	6 (40,0%)	13 (86,7%)
Gesamt	8 (53,3%)	1 (6,7%)	6 (40,0%)	15 (100,0%)

Anhang 4-L: LIBRETTO-001 - Auswertungen zum Datenschnitt vom 30. März 2020