

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

Selpercatinib (Retsevmo[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4B

*Fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach
Cabozantinib und/oder Vandetanib*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	19
Abkürzungsverzeichnis	26
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	30
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	31
4.2 Methodik	49
4.2.1 Fragestellung	49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	51
4.2.3 Informationsbeschaffung	57
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	65
4.2.5.3 Meta-Analysen	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	79
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	80
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	90
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	93
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	93
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	97
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	99

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	99
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	99
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	100
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	100
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	100
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	101
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	103
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	103
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	103
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	103
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	104
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	104
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	106
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	106
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	106
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	106
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	107
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	108
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	109
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	110
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	112
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	112
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	131
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	133
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	136
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	140
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	147
4.3.2.3.3.5	Morbidität: Diarrhö – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	175
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion – globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	183
4.3.2.3.3.7	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	205
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	213

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	213
4.3.2.4	Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	215
4.3.2.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	215
4.3.2.4.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	216
4.3.2.4.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	217
4.3.2.4.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	219
4.3.2.4.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	222
4.3.2.4.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	223
4.3.2.4.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	224
4.3.2.4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	224
4.3.2.4.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	248
4.3.2.4.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche	250
4.3.2.4.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben	252
4.3.2.4.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben	270
4.3.2.4.3.3	Morbidität: Tumoransprechen	283
4.3.2.4.3.4	Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse	288
4.3.2.4.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	295
4.3.2.4.3.6	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	295
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	300
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	300
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	302
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	314
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	315
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	315
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	315
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	316
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	316
4.6	Referenzliste.....	317
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	326
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	332
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	336
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	345

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien.....	368
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	438
Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zur Symptomatik	473
Anhang 4-H : Zusatzauswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	524
Anhang 4-I : Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn, zu jeder Visite und zum Ende der Behandlung.....	562
Anhang 4-J : Zusatzauswertungen zur Sicherheit	576
Anhang 4-K : Zusatzauswertungen zur Dosierung.....	579
Anhang 4-L : Auswertungen zum Datenschnitt vom 30. März 2020	580

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	32
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	33
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für indirekte Vergleiche	34
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)	36
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen.....	43
Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib.....	50
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib	51
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib	53
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-10: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der LIBRETTO-001 Studie.....	67
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-24 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	98
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	99
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	100
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	101
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	101
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	102
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	102
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	104
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	104
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	105
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	105
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-39: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Subpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	122
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Subpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	125
Tabelle 4-44: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Safety Analysis Set.....	128
Tabelle 4-45: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	129
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	131
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	133
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001	133
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	134
Tabelle 4-51: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	136
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	137
Tabelle 4-53: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	137
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	140
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	141
Tabelle 4-56: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	142
Tabelle 4-57: Ergebnisse für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	143
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	143

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	146
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	147
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	148
Tabelle 4-62: Compliance Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	149
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	150
Tabelle 4-64: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik	151
Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	152
Tabelle 4-66: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Fatigue gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	153
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	155
Tabelle 4-68: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schmerzen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	156
Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	158
Tabelle 4-70: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	159
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	

aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	161
Tabelle 4-72: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Dyspnoe gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	162
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	164
Tabelle 4-74: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schlaflosigkeit gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	165
Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	167
Tabelle 4-76: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Appetitverlust gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	168
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	170
Tabelle 4-78: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Verstopfung gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	171
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	173
Tabelle 4-80: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Diarrhö gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set.....	174
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Diarrhö – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	176

Tabelle 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Diarrhö in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	177
Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für das Bowel Diary in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	177
Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung der Diarrhö und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö gemessen anhand des Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	179
Tabelle 4-85: Operationalisierung von Funktion - globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	183
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	184
Tabelle 4-87: Übersichtstabelle für die Analysen zur Lebensqualität	185
Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	186
Tabelle 4-89: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	188
Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	190
Tabelle 4-91: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die physische Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	191
Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	193
Tabelle 4-93: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	194
Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion gemessen anhand des EORTC QLQ-	

C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	196
Tabelle 4-95: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	197
Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	199
Tabelle 4-97: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	200
Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	201
Tabelle 4-99: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	203
Tabelle 4-100: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)	205
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	206
Tabelle 4-102: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	207
Tabelle 4-103: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit in Anhang 4-J	207
Tabelle 4-104: Ergebnisse für häufige 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	208
Tabelle 4-105: Ergebnisse für häufige 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	209
Tabelle 4-106: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 5\%$ PT aus weiteren Untersuchungen mit dem	

zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	210
Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	210
Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	212
Tabelle 4-109: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	213
Tabelle 4-110: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	216
Tabelle 4-111: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	217
Tabelle 4-112: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	219
Tabelle 4-113: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	222
Tabelle 4-114: Studienpool – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	223
Tabelle 4-115: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	225
Tabelle 4-116: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	231
Tabelle 4-117: Charakterisierung der Subpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set)	233
Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Cabozantinib).....	236
Tabelle 4-119: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Vandetanib (1)).....	237
Tabelle 4-120: Charakterisierung der Subpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Vandetanib (2)).....	239
Tabelle 4-121: Beschreibung der Teilpopulation der Patienten mit MTC und RET-Mutation und Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank <i>Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen</i> (Datenschnitt: 30. Oktober 2020)	247
Tabelle 4-122: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	248

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	250
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	252
Tabelle 4-125: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	253
Tabelle 4-126: Vergleich des Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	256
Tabelle 4-127: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 1) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	259
Tabelle 4-128: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 2) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	261
Tabelle 4-129: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	263
Tabelle 4-130: Vergleich der Überlebensraten – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	265
Tabelle 4-131: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 1) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	266
Tabelle 4-132: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 2) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	267
Tabelle 4-133: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	268
Tabelle 4-134: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	270
Tabelle 4-135: Gegenüberstellung des berichteten medianen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	272
Tabelle 4-136: Vergleich des progressionsfreien Überlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	274
Tabelle 4-137: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	277
Tabelle 4-138: Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	279
Tabelle 4-139: Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) ..	281
Tabelle 4-140: Operationalisierung von Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	283
Tabelle 4-141: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	285
Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	285

Tabelle 4-143: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen für Patienten mit MTC und Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank <i>Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen</i> (Datenschnitt: 30. Oktober 2020).....	287
Tabelle 4-144: Operationalisierung von Sicherheit – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	288
Tabelle 4-145: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	290
Tabelle 4-146: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	290
Tabelle 4-147: Ergebnisse für therapiebezogene unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	291
Tabelle 4-148: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	291
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	292
Tabelle 4-150: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse Diarrhö und Hypertonie – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	292
Tabelle 4-151: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	296
Tabelle 4-152: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001.....	303
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen.....	310
Tabelle 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	315
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001	369
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAM	379
Tabelle 4-157: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kurzrock et al. 2011	391
Tabelle 4-158: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robinson et al. 2010....	395
Tabelle 4-159: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wells et a. 2010.....	401
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wells et al. 2012.....	407
Tabelle 4-161: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fox et al. 2013.....	428
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001	439
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXAM	455
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kurzrock <i>et al.</i> , 2012.....	458

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robinson et al. 2010	461
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wells et al. 2010	464
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wells et al. 2012	467
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fox et al. 2013	470
Tabelle 4-169 (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.....	473
Tabelle 4-170 (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.....	477
Tabelle 4-171 (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	481
Tabelle 4-172 (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.....	485
Tabelle 4-173 (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.....	489
Tabelle 4-174 (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.....	493
Tabelle 4-175 (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.....	497
Tabelle 4-176 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	501
Tabelle 4-177 (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*	505

Tabelle 4-178 (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.....	524
Tabelle 4-179 (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.....	528
Tabelle 4-180 (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.....	532
Tabelle 4-181 (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.....	536
Tabelle 4-182 (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.....	540
Tabelle 4-183 (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.....	544
Tabelle 4-184 (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*	548
Tabelle 4-185 (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.....	562
Tabelle 4-186 (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.....	563
Tabelle 4-187 (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	564
Tabelle 4-188 (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.....	565
Tabelle 4-189 (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.....	566

Tabelle 4-190 (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.....	567
Tabelle 4-191 (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.....	568
Tabelle 4-192 (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.....	569
Tabelle 4-193 (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.....	570
Tabelle 4-194 (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.....	571
Tabelle 4-195 (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.....	572
Tabelle 4-196 (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.....	573
Tabelle 4-197 (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.....	574
Tabelle 4-198 (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.....	575
Tabelle 4-199 (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.....	576
Tabelle 4-200 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei \geq 10 Patienten und mit einer Inzidenz \geq 1% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set	577

Tabelle 4-201 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation B, Safety Analysis Set 579

Tabelle 4-202 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation B, Efficacy Analysis Set..... 579

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation B; Efficacy Analysis Set	135
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation B; Efficacy Analysis Set.....	139
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) – Subpopulation B; Efficacy Analysis Set *	145
Abbildung 4-6: 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 *	153
Abbildung 4-7: 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	154
Abbildung 4-8: 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 *	156
Abbildung 4-9: 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.....	157
Abbildung 4-10: 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*	159
Abbildung 4-11: 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.....	160
Abbildung 4-12: 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 *	162

Abbildung 4-13: 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.....	163
Abbildung 4-14: 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*	165
Abbildung 4-15: 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.....	166
Abbildung 4-16: 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*	168
Abbildung 4-17: 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.....	169
Abbildung 4-18: 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*	171
Abbildung 4-19: 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.....	172
Abbildung 4-20: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*	174
Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	175
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	180
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer der Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	181
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	181
Abbildung 4-25: 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*	188

Abbildung 4-26: 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.....	189
Abbildung 4-27: 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*	191
Abbildung 4-28: 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.....	192
Abbildung 4-29: 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*	194
Abbildung 4-30: 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.....	195
Abbildung 4-31: 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*	197
Abbildung 4-32: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set	198
Abbildung 4-33: 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*	200
Abbildung 4-34: 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.....	201
Abbildung 4-35: 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*	203
Abbildung 4-36: 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.....	204
Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche	218
Abbildung 4-38: Flussdiagramm der Suche im Suchportal der WHO – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche	219

Abbildung 4-39: Patientenfluss in der dargestellten Analyse basierend auf dem Register und der Biobank <i>Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen</i> (Patienten mit MTC, Datenschnitt: 30. Oktober 2020).....	246
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	257
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 1) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	260
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 2) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	261
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 3) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	264
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)	275
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)...	278
Abbildung 4-46 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 17. Juni 2019).....	378
Abbildung 4-47 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)	378
Abbildung 4-48 (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*	507
Abbildung 4-49 (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*	509
Abbildung 4-50 (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*	510
Abbildung 4-51 (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*	511
Abbildung 4-52 (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*	512

Abbildung 4-53 (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*	513
Abbildung 4-54 (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*	514
Abbildung 4-55 (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*	515
Abbildung 4-56 (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*	516
Abbildung 4-57 (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*	517
Abbildung 4-58 (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*	518
Abbildung 4-59 (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*	519
Abbildung 4-60 (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*	520
Abbildung 4-61 (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*	521

Abbildung 4-62 (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*	522
Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö 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*	523
Abbildung 4-64 (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*	550
Abbildung 4-65 (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*	551
Abbildung 4-66 (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*	552
Abbildung 4-67 (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*	553
Abbildung 4-68 (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*	554
Abbildung 4-69 (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*	555
Abbildung 4-70 (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*	556
Abbildung 4-71 (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*	557

Abbildung 4-72 (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*	558
Abbildung 4-73 (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*	559
Abbildung 4-74 (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*	560
Abbildung 4-75 (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*	561

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
AST	Aspartataminotransferase
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BID	Zweimal täglich
BOR	Best Overall Response
BPI	Brief Pain Inventory
BSA	Körperoberfläche
BSC	Best Supportive Care
CEA	Carcinoembryonalen Antigen
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	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTN	Calcitonin
CYP	Cytochrom P450
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierenden Toxizität
DOI	Duration of Improvement
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
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)
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACIT-D	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Diarrhea
FACIT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
L	Leucin
LS	Least Squares
M	Methionin
max	Maximum
MDASI	MD Anderson Symptom Inventory
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MID	Minimally Important Difference
min	Minimum
MKI	Multikinase-Inhibitor
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model of Repeated Measurement
mRECIST	modifizierten Measurable Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
MUGA	multi-gated acquisition scan
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht schätzbar
NGS	Next-Generation-Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate)

OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD1/PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Receptor/Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PH-Modell	Proportional Hazard-Modell
PK	Pharmakokinetik
PP	Protokoll Population
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	patientenberichteter Zielgrößen (Patient Reported Outcome)
PS	Performance Status
PT	Preferred Terms (nach MedDRA)
PTT	partiellen Thromboplastinzeit
pU	Pharmazeutisches Unternehmen
QD	Einmal täglich
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RET	Rearranged During Transfection
RR	Relatives Risiko
SAG	Scientific Advisory Group
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SD*	SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SHC	Src homology 2 domain containing
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklassen (System Organ Class [nach MedDRA])
SRC	Safety Review Committee
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STIDAT	Systemic Therapy Induced Diarrhea Assessment Tool
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Threonin
TDPS	Time to Decline in Patient WHO Performance Status

TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TKI	Thyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTDI	Time-to-Definite Improvement
TTFW	Time-to-First Worsening
TWP	Zeit bis zur Schmerzprogression (Time-to-Worsening of Pain)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
ULRR	oberes Limit des Referenzwertes
V	Valin
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR2	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
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, Cabozantinib und Vandetanib in dem Anwendungsgebiet Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem *RET* (*RET* – REarranged during Transfection)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (Subpopulation B).

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 Zweckmäßige 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 RCT (Randomized Controlled Trial) 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	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem <i>RET</i> -mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (Subpopulation B)	Patientenpopulation entspricht nicht der Subpopulation B
2	Intervention	Selpercatinib gemäß Zulassung	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Best-Supportive-Care Oder Cabozantinib ^a Oder Vandetanib ^a	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)
<p>a: Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Abschnitt 3.1.2 in Modul 3B.</p> <p>MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection.</p>			

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	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (Subpopulation B)	Patientenpopulation entspricht nicht der Subpopulation B
2	Intervention	Selpercatinib gemäß Zulassung	Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener 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)
MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.			

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für indirekte Vergleiche

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) benötigen	Abweichende Patientenpopulation
2	Behandlung	Cabozantinib Oder Vandetanib Oder Best-Supportive-Care	Abweichende Behandlung
3	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener 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	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, unsystematische Übersichtsarbeit)
MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection			

Die in diesem Dossier dargestellte Evidenz zu Selpercatinib für das betrachtete Anwendungsgebiet basiert auf der Selpercatinib-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; EU-CTR 2017-000800-59). LIBRETTO-001 ist eine laufende, internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie an Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, welche genetische Veränderungen im RET-Gen aufweisen.

Außerdem wurden über eine systematische Literaturrecherche 6 Studien zur ZVT für einen indirekten Vergleich identifiziert: EXAM [1-4], Kurzrock et al. 2011 [5], Robinson et al. 2010 [6], Wells et al. 2010 [7], Wells et al. 2012 [8; 9] und Fox et al. 2013 [10-12].

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

Die LIBRETTO-001 Studie wurde auf Basis der Angaben des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP), des klinischen Studienprotokolls (Clinical Study Protocol, CSP) und des klinischen Studienberichts (Clinical Study Report, CSR) beschrieben. Als offene Studie ist die Studie LIBRETTO-001 nach §11 (3) des zweiten Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamer 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 von demografischen Merkmalen und Krankheitsmerkmalen der Studienpopulationen mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der LIBRETTO-001 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche bergen ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Interventionen herangezogen werden und angenommen wird, die Patienten der einzelnen Studien hätten sich in der gleichen Studie befunden.

Aus den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 und unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich kann in der Gesamtschau ein Zusatznutzen abgeleitet werden, der aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf einem Anhaltspunkt basiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Subpopulation aus LIBRETTO-001, die die Patienten entsprechend des betrachteten Anwendungsgebietes berücksichtigt, wird im Folgenden als Subpopulation B (N = 150, Safety Analysis Set) bezeichnet. Die Patienten der Subpopulation B sind etwa 60% Männer. Mehr als 89% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Im Hinblick auf das Alter ist ungefähr zwei Drittel der Patienten jünger als 65 Jahre; das mediane Alter liegt bei 58 Jahren. Gemäß den Populationskriterien waren alle Patienten mit Multikinase-Inhibitoren vorbehandelt; 55,3% der Patienten hatten bereits Cabozantinib und 79,3% der Patienten bereits Vandetanib bekommen.

Zusätzlich zu den Daten der Studie LIBRETTO-001 werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen.

Ergebnisse aus Studie LIBRETTO-001

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

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation B MTC
Endpunkte zur Wirksamkeit (Efficacy Analysis Set, N=124)	
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben ^a	NE
1-Jahres-Überlebensrate	87,5% [95%-KI: 79,6; 92,4]
2-Jahres-Überlebensrate	80,7 % [95%-KI: 70,2; 87,9]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben ^a	NE [95%-KI: 24,4; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	76,4 % [95%-KI: 66,2; 83,9]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	70,7% [95%-KI: 59,1; 79,6]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates	67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen ^{a,b}	3,5 Monate [95%-KI: 1,9; 3,7]
Mediane Dauer des Ansprechens ^{a,b}	NE [95%-KI: 19,1; NE]
EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	27 (40,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (14,9)
Schmerzen (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	28 (41,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (10,4)
Übelkeit und Erbrechen (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (19,4)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation B MTC
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (4,5)
Dyspnoe (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (23,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (7,5)
Schlaflosigkeit (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	18 (26,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (10,4)
Appetitverlust (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (32,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	9 (13,4)
Verstopfung (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (13,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (9,0)
Diarrhö (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	35 (52,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (6,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI]	3,7 [1,9; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [13,9; NE]
Diarrhö – Bowel Diary (N'=42)	
Patienten mit Verbesserung der Diarrhö, n (%)	27 (64,3)
Patienten mit Verschlechterung der Diarrhö, n (%)	8 (19,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI]	0,5 [0,3; 5,6]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
Endpunkte zur Lebensqualität (Efficacy Analysis Set, N=124)	
EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (32,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (7,5)
Physische Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (23,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (9,0)
Emotionale Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (20,9)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation B MTC
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (6,0)
Rollenfunktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	19 (28,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (4,5)
Kognitive Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	12 (17,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (14,9)
Soziale Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	23 (34,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (11,9)
Endpunkte zur Sicherheit (Safety Analysis Set, N=150)	
<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>	
<i>Gesamtraten</i>	
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	149 (99,3)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)	88 (58,7)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	52 (34,7)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (4,7)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>	
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	39 (26,0)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (0,7)
Hypertonie, n (%)	55 (36,7)
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (Efficacy Analysis Set bzw. Safety Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire C30.</p> <p>a: Median (Monate) b: bezogen auf die Responder Alle Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.</p>	

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 MTC ist die Verlängerung des Lebens eines Patienten ein herausragendes Therapieziel.

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 87,5% [95%-Konfidenzintervall (KI): 79,6; 92,4] und die 2-Jahres-Überlebensrate 80,7% [95%-KI: 70,2; 87,9]. Es verstarben 18 Patienten (14,5%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Mehrheit der Patienten am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress (n = 86 [69,4%]), 19 Patienten (15,3%) wiesen einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 8 Patienten (6,5%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 97 Patienten (78,2%) zensiert. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nicht erreicht (Nicht erreicht (NE) [95%-KI: 24,4; NE]).

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese bei 89,6% [95%-KI: 82,4; 94,0]. Die 1-Jahres-Rate lag bei 76,4% [95%-KI: 66,2; 83,9], und die 2-Jahres-Rate bei 70,7% [59,1; 79,6].

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 (Komplettes Ansprechen [Complete Response, CR]+Partielles Ansprechen [Partial Response, PR]) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9].

Bezogen auf das beste Gesamtansprechen hatten gemäß Einschätzung des Independent Review Committee (IRC) 4,0% der Patienten ein CR, 63,7% ein PR und 25,0% eine stabile Erkrankung (Stable Disease, SD). 21,8% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen. Basierend auf diesen Werten betrug die Krankheitskontrollrate 89,5% [95%-KI: 82,7; 94,3].

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,5 Monate [95%-KI: 1,9; 3,7]. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht.

Symptomatik

Patienten mit fortgeschrittenem MTC zeigen krankheitsspezifische Symptome wie Dyspnoe, Knochenschmerzen und Diarrhö. Die Erhebung der Symptomatik aus Patientenperspektive erfolgt anhand des Manuals des Core Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30). Beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 handelt es sich um einen validierten generischen Onkologie-spezifischen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten.

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast (Angaben jeweils als Mittelwert (MW) [Standardabweichung, Standard Deviation, STD]): Diarrhö (43,94 [37,05]), Fatigue (42,70 [27,92]), Schmerzen (34,08 [31,71]), Dyspnoe (28,36 [30,29]) und Übelkeit / Erbrechen (10,45 [17,85]).

Die Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung der Diarrhö (52,2%), Fatigue (40,3%) und Schmerzen (41,8%), jeweils unter Berücksichtigung der klinischen Relevanzschwellen. Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 3,7 Monaten erreicht. Außerdem war zu beobachten, dass die Mehrheit der Patienten zu den einzelnen Visiten für jede der untersuchten Symptomskalen gegenüber Baseline zumindest stabil blieben.

Diarrhö gemäß Bowel Diary

Das Auftreten von Diarrhö ist ein typisches Symptom des fortgeschrittenen MTC. Im Rahmen der LIBRETTO-001 Studie wird das Auftreten von Durchfällen für Patienten mit fortgeschrittenem MTC zusätzlich zum EORTC mittels des patientenberichteten Bowel Diary erhoben. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des standardisierten und validierten Fragebogens Systemic Therapy Induced Diarrhea Assessment Tool (STIDAT).

Knapp zwei Drittel der Patienten erreichten eine Verbesserung der Diarrhö (im Vergleich zu 19% der Patienten mit einer Verschlechterung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei nur 0,5 Monaten [95%-KI: 0,3; 5,6]. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde nicht erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde basierend auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Die Daten wurden in Analogie zur Symptomatik ausgewertet.

Zu Baseline zeigte sich insbesondere für die physische Funktion eine klinisch relevante Beeinträchtigung (MW = 74,83; STD = 22,23).

Für ca. ein Viertel der Patienten verbesserte sich anhaltend die physische Funktion. Darüber hinaus zeigte ein hoher Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion (34,2%), des globalen Gesundheitsstatus (32,8%) und der Rollenfunktion (28,4%).

Sicherheit

Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei 149 Patienten (99,3%) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. 88 Patienten (58,7%) hatten 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. 70 Patienten (46,7%) wiesen ein UE vom CTCAE-Grad 3, 13 Patienten (8,7% aller Patienten) zeigten ein UE der Kategorie CTCAE-Grad 4 und 5 Patienten (3,3% aller Patienten) hatten ein Grad 5 UE (nach Preferred Terms [PT]: Herzstillstand, Blutung nach einem Eingriff, Haemoptoe, Herniation des Gehirns, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes). Bei 52 Patienten (34,7%) traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf; jedoch bestand nur bei 7 Patienten (4,7%) ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war gering (4,7%). Die Abbrüche erfolgten aufgrund folgender UE nach PT (jeweils bei einem Patienten): Abdominalschmerz, Pneumatosis intestinalis, Pneumonie, Sepsis, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Plattenepithelkarzinom sowie Hautulkus.

Die hohe Rate jeglicher UE ist bei einer schweren Erkrankung wie dem MTC zu erwarten. Allerdings sind die UE in der Regel beherrschbar, wie sich auch in der geringen Abbruchrate widerspiegelt. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Medikation neigten die Patienten dazu, sich zu erholen und später mit der Behandlung fortzufahren.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT

Die Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) mit den höchsten Inzidenzen an UE ($\geq 30\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (76,7%), Untersuchungen (70,7%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (62,0%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (61,3%), Erkrankungen des Nervensystems (58,7%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (54,0%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (52,7%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (52,7%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (50,0%), Gefäßerkrankungen (43,3%) sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege (30,0%).

Die häufigsten UE nach PT ($\geq 20\%$ der Patienten) waren Hypertonie (35,3%), Diarrhö (32,7%), Verstopfung (31,3%), Übelkeit (27,3%), Oedem peripher (27,3%), Fatigue (26,7%), Mundtrockenheit (26,0%), Kopfschmerzen (24,0%), Aspartataminotransferase (AST) erhöht (22,7%), Abdominalschmerz (21,3%), ALT erhöht (20,7%), Kreatinin im Blut erhöht (20,7%) und Dyspnoe (20,7%).

Schwere unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 58,7% mindestens ein schweres UE. Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen ($\geq 5\%$ der Patienten) waren Gefäßerkrankungen (18,0%), Untersuchungen (16,7%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (16,7%), Infektionen und parasitäre

Erkrankungen (12,0%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,0%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8,0%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,0%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6,0%) und Erkrankungen des Nervensystems (5,3%).

Die häufigsten schweren UE nach PT ($\geq 5\%$ der Patienten), die nicht als Laborparameter zu klassifizieren waren, waren Hypertonie (16,0%), Gewicht erhöht (5,3%) und Lymphopenie (5,3%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 34,7% mindestens ein SUE. Nur bei 7 Patienten (4,7%) wurde ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat angenommen. Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an SUE ($\geq 5\%$ der Patienten) waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10,7%) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,3%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (6,0%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,0%). Es traten keine SUE nach PT bei mindestens 5% der Patienten auf.

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

Zu den AESI für Selpercatinib zählen AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie.

AST bzw. ALT erhöht

AST bzw. ALT erhöht trat bei etwa einem Viertel der Patienten auf ($n = 39$, 26,0%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der großen Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3 ; $n = 32$, 21,3%). Es traten einige Fälle einer CTCAE-Grad ≥ 3 Erhöhung von AST bzw. ALT auf ($n = 7$, 4,7%). Bei einem Patienten (0,7%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Ein Patient (0,7%) brach 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 einsetzte (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 1 Patienten (0,7%) auf, die Ausprägung war hierbei schwer (CTCAE-Grad ≥ 3). Durch eine Implementierung einer Dosismodifizierungsstrategie in

Verbindung mit einer Steroidtherapie konnte dieser Patient die Therapie fortsetzen. Das AESI wird in der Fachinformation unter Nennung der Dosismodifikationsstrategie adressiert.

Bei keinem Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft und kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Im Rahmen der Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 wurde festgestellt, dass das AESI mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehende Arzneimittelüberempfindlichkeit zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftrat (im Median nach 1,6 Wochen). Patienten mit diesem AESI zeigen eine Gruppe von Symptomen, zu denen ein makulo-papulöser Ausschlag zählte, dem oftmals Fieber vorausging und der mit Arthralgien oder Myalgien verbunden war. Diesen Symptomen folgte häufig eine Erniedrigung der Thrombozytenzahl und/oder ein Anstieg der Transaminasen, oder, in selteneren Fällen, eine Erniedrigung des Blutdrucks, Tachykardie und/oder ein Anstieg des Kreatinins.

Hypertonie

Gut ein Drittel der Patienten war von Hypertonie betroffen (n = 55, 36,7%). Dabei war die Hypertonie bei gut der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 30, 20,0%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad ≥ 3; n = 25, 16,7%). Bei 3 Patienten (2,0%) wurden die hypertensiven Ereignisse als schwerwiegend eingestuft. 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 zu behandeln.

Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche deuten darauf hin, dass Selpercatinib den ZVT in den Endpunkten Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS), Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) und Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen überlegen ist (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
Endpunkte zur Wirksamkeit		
Mortalität		
Gesamtüberleben	vs. Cabozantinib:	HR [95%-KI] = 0,66 [0,36; 1,23]; p = 0,191

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

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
	vs. BSC:	HR [95%-KI] = 0,31 [0,17; 0,57]; p < 0,001
1-Jahres-Überlebensrate	vs. Cabozantinib:	87,5% vs. 84,5% RR [95%-KI] = 1,04 [0,92; 1,17]; p = 0,544
	vs. BSC:	87,5% vs. 69,8% RR [95%-KI] = 1,25 [1,03; 1,56]; p = 0,01
2-Jahres-Überlebensrate	vs. Cabozantinib:	80,7% vs. 66,1% RR [95%-KI] = 1,22 [1,01; 1,44]; p = 0,03
	vs. BSC:	80,7% vs. 40,9% RR [95%-KI] = 1,97 [1,40; 2,90]; p < 0,001
Morbidität		
<i>Progressionsfreies Überleben</i>		
Progressionsfreies Überleben	vs. Cabozantinib: vs. BSC:	HR [95%-KI] = 0,24 [0,16; 0,38]; p < 0,001 HR [95%-KI] = 0,11 [0,07; 0,18]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Cabozantinib^a:	76,4% vs. 54,4% RR [95%-KI] = 1,40 [1,16; 1,73]; p < 0,001
	vs. BSC^a:	76,4% vs. 12,2% RR [95%-KI] = 6,26 [3,09; 11,42]; p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Cabozantinib^a:	70,7% vs. 0%
	vs. BSC^a:	70,7% vs. 0%
<i>Tumoransprechen</i>		
Objektive Ansprechrates ^b	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	67,7% 0% bis 16% 27,0 bis 32,0% 15,8 bis 51,8%
Endpunkte zur Sicherheit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>		
<i>Gesamtraten^b</i>		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	99,3% 90,9% bis 94,5% 100,0% 94,7% bis 100,0%
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	58,7% 24,2% bis 37,6% 76,2% 31,6% bis 80,0%
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	34,7% 13,1% bis 22,9% 42,1% 21,1% bis 36,7%

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	4,7% 3,0% bis 8,3% 15,4% 12,1% bis 23,3%
<p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mind. 24 Monaten.</p> <p>b: Aufgrund der Heterogenität des Studienpools, insbesondere in Bezug auf die Beobachtungsdauer, wurde auf die Berechnung von Effektschätzern verzichtet.</p> <p>Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.</p>		

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit BSC (Hazard Ratio (HR) = 0,31 [95%-KI: 0,17; 0,57]; $p < 0,001$; 2-Jahres-Überlebensrate: Relatives Risiko (RR) = 1,97 [95%-KI: 1,40; 2,90]; $p < 0,001$). Die Daten deuten zudem auf eine tendenzielle Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib (HR = 0,66 [95%-KI: 0,36; 1,23]; $p = 0,191$; 2-Jahres-Überlebensrate: RR = 1,22 [95%-KI: 1,01; 1,44]; $p = 0,03$) hin; dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten in der Studie EXAM nicht vorbehandelt war und zu erwarten ist, dass der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte. Daten für einen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich von Selpercatinib mit Vandetanib standen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht zur Verfügung.

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber einer Behandlung mit BSC (HR = 0,11 [95%-KI: 0,07; 0,18]; $p < 0,001$) als auch gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib (HR = 0,24 [95%-KI: 0,16; 0,38]; $p < 0,001$). Daten für einen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich von Selpercatinib mit Vandetanib standen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nicht zur Verfügung.

Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. So liegt das ORR in der Studie LIBRETTO-001 (Subpopulation B) bei 67,7%, für BSC liegt das ORR lediglich zwischen 0% und 16%. In den Studien zu Cabozantinib und Vandetanib wurden Ansprechraten zwischen 15,8% und 51,8% beobachtet. Zwar sind die Effekte in den Studien zu Cabozantinib und Vandetanib sehr heterogen, der Unterschied zu Selpercatinib ist jedoch deutlich.

Die Gegenüberstellung der Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse deutet des Weiteren darauf hin, dass Selpercatinib hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist. Im Vergleich mit Cabozantinib ist die Rate an unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Selpercatinib geringer (76,2% vs. 58,7% bzw. 42,1% vs. 34,7%). Für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen deuten die

Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib und Vandetanib. Die Rate an Behandlungsabbrüchen in der Subpopulation B der LIBRETTO-001 Studie lag bei 4,7%, dagegen wurde in Studien mit Cabozantinib und Vandetanib Raten zwischen 12,1% und 23,3% beobachtet. Die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind mit denen unter BSC im nicht-adjustierten indirekten Vergleich vergleichbar (4,7% vs. 3,0 bzw. 8,3%).

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das MTC stellt mit 3 - 5% einen geringen Anteil an den Schilddrüsenkarzinomen dar. Weniger als 500 Patienten werden in Deutschland jährlich neu mit einem MTC diagnostiziert, es handelt sich also um eine sehr seltene Tumorentität. Ein wichtiger onkogener Treiber für das MTC ist das mutierte RET-Gen. Veränderungen im RET-Gen liegen in den meisten MTC vor, sowohl bei hereditären als auch bei somatischen Formen.

Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation haben tendenziell eine schlechte Prognose und die Symptomlast ist teils erheblich. Das metastasierte MTC wird als unheilbar erachtet, wobei Patienten mit Fernmetastasen nach Diagnosestellung eine 5-Jahres-Überlebensrate von 37% aufweisen. Bisher waren nur Vandetanib und Cabozantinib für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC zugelassen. Für Patienten, die ein Therapieversagen auf Vandetanib und/oder Cabozantinib aufweisen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation ggü. diesen Arzneimitteln haben, gab es keine weiteren Therapieoptionen. Mit Selpercatinib ist nun der erste RET-spezifische, niedermolekulare und oral-verfügbare Inhibitor für die zielgerichtete Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC zugelassen, deren Tumor eine Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase aufweist, und die zuvor mit Vandetanib und/oder Cabozantinib behandelt wurden.

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 LIBRETTO-001 Studie wurde zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 87,5% beobachtet (2-Jahres-Überlebensrate: 80,7%). Auch die Höhe der progressionsfreien Überlebensrate ist klinisch relevant: die 6-Monatsrate des PFS betrug 89,6% und die 2-Jahresrate 70,7%. Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich deutet darauf hin, dass Selpercatinib sowohl beim Gesamtüberleben als auch dem progressionsfreien Überleben den ZVT BSC und Cabozantinib überlegen ist.

Die hohe Wirksamkeit spiegelt sich auch in einer hohen Rate von Patienten mit objektivem Tumorsprechen wider (67,7%). Das Ansprechen auf die Behandlung mit Selpercatinib erfolgte relativ schnell, die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 3,5 Monate. Die Gegenüberstellung der Ansprechraten deutet darauf hin, dass Selpercatinib in Bezug auf die Ansprechraten den ZVT BSC, Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist.

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 wurde basierend auf Patienten, die zuvor eine oder mehrere Therapielinien mit Cabozantinib und/oder Vandetanib durchlaufen sind, durchgeführt. Die Analyse ergab, dass knapp 75% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufweisen als unter der unmittelbar vorherigen Therapie. Unter dieser erreichten nur 13 (10,5%) der in diesem intraindividuellen Vergleich betrachteten 124 Patienten eine PR, kein Patient erzielte eine CR. Unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib erreichten von diesen 124 Patienten 84 (67,7%) eine PR oder CR. Dies ist insbesondere bedeutsam vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit MTC, die mit Multikinase-Inhibitoren (MKI) behandelt wurden, unter weiteren MKI-Folgetherapien ein geringeres Tumorausprechen und kürzeres medianes PFS beobachtet wurden. Dieser intraindividuelle Vergleich untermauert die Beobachtung, dass Selpercatinib Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist.

Zusätzlich zu den hohen Gesamt- und progressionsfreien Überlebensraten und zum Tumorausprechen zeigte ein großer Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem MTC nach Vorbehandlung mit MKI in der LIBRETTO-001 Studie eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Diarrhö (52,2% der Patienten), der Schmerzen (41,8% der Patienten) und der Fatigue (40,3% der Patienten). Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 3,7 Monaten erreicht. Außerdem war zu beobachten, dass die Mehrheit der Patienten zu den einzelnen Visiten für jede der untersuchten Symptomskalen eine klinisch relevante Verbesserung des Symptoms aufwiesen oder gegenüber Baseline stabil blieben.

Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich der physischen Funktion, des globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion und der sozialen Funktion waren bei jeweils circa einem Viertel der Patienten stabil verbessert. Darüber hinaus zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion (34,2%), des globalen Gesundheitsstatus (32,8%) und der Rollenfunktion (28,4%).

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 erholten sich in der Regel die Patienten und konnten mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine geringe Behandlungsabbruchrate beobachtet. Die Gegenüberstellung der Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse deutet an, dass Selpercatinib mit einer niedrigeren Rate an Behandlungsabbrüchen, Cabozantinib bzw. Vandetanib überlegen ist. Zudem sind die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen im nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit denen unter BSC vergleichbar.

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 des MTC und des Mangels an Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Obwohl es sich um teils stark vorbehandelte Patienten handelt, ist unter Selpercatinib eine hohe Ansprechrate verbunden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten, wobei Selpercatinib sowohl den MKI-basierten Therapien als auch Best Supportive Care überlegen scheint. Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterstreicht darüber hinaus die Verträglichkeit von Selpercatinib.

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 ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit [13]:

- fortgeschrittenem *RET*-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, 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 (siehe Modul 4C)

Selpercatinib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit [13]:

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

Im vorliegenden Modul 4B wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib bei Erwachsenen 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, bewertet. Dieses Anwendungsgebiet wird im Folgenden als fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib bezeichnet.

Für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet die in Tabelle 4-6 angegebene ZVT berücksichtigt.

Tabelle 4-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie beim fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib

Anwendungsgebiet (Subpopulation B)	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Best Supportive Care oder <i>Cabozantinib^a</i> oder <i>Vandetanib^a</i>
a: Die <i>kursiv dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie</i> wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Abschnitt 3.1.2 in Modul 3B MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.	

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib für das in Tabelle 4-6 aufgeführte Anwendungsgebiet erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 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 gehören u.a. (Punkt-)Mutationen des für die RET-Rezeptor-Tyrosinkinase kodierenden DNA-Abschnitts. Derartige Mutationen liegen bei 56% bis 75% der Patienten mit MTC vor (siehe Modul 3B, Abschnitt 3.2.4).

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib bei fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation 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.

Studien mit Selpercatinib

Nachfolgend werden in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

Auswahl randomisierter kontrollierter Studien (RCT)

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

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (Subpopulation B)	A1 Patientenpopulation entspricht nicht der Subpopulation B
2	Intervention	E2 Selpercatinib gemäß Zulassung	A2 Abweichende Intervention
3	Vergleichstherapien	E3 Best-Supportive-Care	A3 Abweichende Vergleichstherapie

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		Oder Cabozantinib ^a Oder Vandetanib ^a	
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)
<p>a: Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Abschnitt 3.1.2 in Modul 3B. MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection.</p>			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung wurden im Einklang mit dem Wortlaut des Zulassungstexts nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen, umfasste (Subpopulation B) [13]. Die häufigsten Mutationen beim MTC sind Punktmutationen [14; 15].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung wurden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Selpercatinib im Einklang mit den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [13].

Vergleichstherapie

Aus den zwei Beratungsgesprächen mit dem G-BA am 12. September 2019 bzw. 11. März 2020 gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Beratungsanforderungen 2019-B-131 bzw. 2020-B-001) ergibt sich als zweckmäßige Vergleichstherapie für das betrachtete Anwendungsgebiet Best Supportive Care. Zu den Zielen der Best Supportive Care gehören die Erhaltung der Mobilität, Symptomlinderung und eine Optimierung der Ernährung. Wo erforderlich, werden Diarrhö, Schmerzen und Fatigue behandelt und die Hautpflege unterstützt. Knochenmetastasen können medikamentös behandelt werden. Aus Sicht des pU kommen Cabozantinib und Vandetanib ebenfalls als ZVT in Frage. Eine entsprechende Erläuterung dazu findet sich in Modul 3B, Abschnitt 3.2.1.

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 [16].

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 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen (Subpopulation B)	A1 Patientenpopulation entspricht nicht der Subpopulation B
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)

MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl weiterer Untersuchungen waren für Intervention, Endpunkte, Studiendauer und den Publikationstyp identisch zu denjenigen zur Auswahl von RCT. Ausnahmen bilden die Kriterien die zweckmäßige Vergleichstherapie und das Studiendesign betreffend. Bezüglich dieser beiden Kriterien wurden keine spezifischen Einschränkungen vorgenommen.

Studien mit Vergleichstherapien

Für das betrachtete Anwendungsgebiet liegt keine RCT zu Selpercatinib vor (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Daher wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs eruiert. Es wurde dafür eine Suche nach Studien mit der ZVT (BSC, Cabozantinib und Vandetanib) 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 4-9 aufgeführt.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	E1 Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)	A1 Abweichende Patientenpopulation
2	Intervention	E2 Best-Supportive-Care Oder Cabozantinib ^a Oder Vandetanib ^a	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, unsystematische Übersichtsarbeit)
<p>a: Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Abschnitt 3.1.2 in Modul 3B.</p> <p>MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.</p>			

Patientenpopulation

Es werden nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation umfasste. Eine zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, steht mit Selpercatinib erst seit kurzem zur Verfügung, daher wurde RET als Treibermutation und die Wirksamkeit der Blockade von RET in klinischen Studien bisher nur in geringem Umfang analysiert. Um die Chance zu erhöhen, über die Literaturrecherche historische Kontrollen zu identifizieren, wurden bei der Literaturrecherche zu Studien für indirekte Vergleiche auf eine Einschränkung auf die Therapielinie verzichtet. Eine sich daraus möglicherweise ergebende Heterogenität der Studien wird nachfolgend bei der Beschreibung eines indirekten Vergleiches entsprechend diskutiert.

Intervention

Aus den zwei Beratungsgesprächen mit dem G-BA am 12. September 2019 bzw. 11. März 2020 gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderungen 2019-B-131 bzw. 2020-B-001) und dem Schreiben des G-BA vom 10.02.2021 ergibt sich als zweckmäßige Vergleichstherapie für das betrachtete Anwendungsgebiet Best Supportive Care. Zu den Zielen der Best Supportive Care gehören die Erhaltung der Mobilität, Symptomlinderung und eine Optimierung der Ernährung. Wo erforderlich, werden Diarrhö, Schmerzen und Fatigue behandelt und die Hautpflege unterstützt. Knochenmetastasen können medikamentös behandelt werden. Aus Sicht des pU kommen Cabozantinib und Vandetanib ebenfalls als ZVT in Frage. Eine entsprechende Erläuterung dazu findet sich in Modul 3B, Abschnitt 3.2.1.

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 [16].

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

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 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach Studien für indirekte Vergleiche 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 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf die Verwendung von Blöcken für das Anwendungsgebiet und den Studientyp verzichtet. Für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche wurde ein Anwendungsgebietsblock verwendet. Auf eine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps bei der Suche nach Studien für indirekte Vergleiche 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 wurde am 23. Februar 2021 durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche nach Studien für indirekte Vergleiche 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/arszneimittel-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 Studien mit Selpercatinib mit dem zu bewertenden Arzneimittel folgende Suchbegriffe verwendet:

Selpercatinib, LOXO-292, LOXO 292 und LOXO292

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

Pro Register wurde für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche eine Strategie verwendet, die sowohl das Anwendungsgebiet (Subpopulation B) als auch die Vergleichstherapien abfragt. Die Suche erfolgte am 23. Februar 2021 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Da das Suchportal der World Health Organization (WHO) in der Basis-Suche keine komplexen Suchanfragen zulässt, wurden 12 getrennte Suchen zur Population und zur Intervention durchgeführt. Anschließend wurden mittels EndNote X8 Duplikate ausgeschlossen. Die Bewertung der verbliebenen Treffer ist in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Suche in Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und im 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. Eine Dokumentation der Suchstrategien in diesen Datenbanken wurde nicht vorgenommen.

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 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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens 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 der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe für ihre Exklusion ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss 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 LIBRETTO-001 Studie wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Hierzu wurden die Angaben aus dem CSP, dem SAP und dem CSR miteinander verglichen [17-21].

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.

Das Verzerrungspotenzial der für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien wurde lediglich auf Studienebene systematisch untersucht. Als Informationsquelle dienen die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. alle weiteren öffentlichen Quellen wie Studienregistereinträge oder Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, soweit diese für die identifizierten Studien zur Verfügung stehen. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Basis der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

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.

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.

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 4B wird die in Abschnitt 4.3.2.3.1 für die frühe Nutzenbewertung als relevant identifizierte LIBRETTO-001 Studie für die Beantwortung der Fragestellung auf Basis der Angaben der SAP, des CSP und des CSR sowie weiterführender Analysen beschrieben [17-21].

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich (Studien mit der Vergleichstherapie) erfolgt mit Hilfe des TREND Statements für einarmige Studien bzw. des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements für RCT (siehe Anhang 4-E). Als Informationsquelle dienen die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen bzw. alle weiteren öffentlichen Quellen wie Studienregistereinträge oder Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V, soweit diese für die identifizierten Studien zur Verfügung stehen.

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 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.

Der folgende Abschnitt bezieht sich lediglich auf die Darstellung der Studie LIBRETTO-001. Entsprechende Details zu den im Abschnitt 4.3.2.4 beschriebenen nicht-adjustierten indirekten Vergleichen werden in Abschnitt 4.2.5.6 diskutiert.

Die für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib beim fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation als relevant identifizierte LIBRETTO-001 Studie wird bezüglich Dauer, Patientenfluss, Ort und Zeitraum der Durchführung sowie der primären und sekundären Endpunkte beschrieben (siehe Abschnitt 4.3.2).

Zur Charakterisierung der Patientenpopulation 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

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

Vorthérapien

- 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
- Vorliegen von Diarrhö bei Baseline

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 4-10).

Tabelle 4-10: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der LIBRETTO-001 Studie

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		•		
Diarrhö ^c		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Funktion - globaler Gesundheitsstatus ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				•
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^d , SOC und PT ^e				•
<small>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; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</small>				

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Zielgröße				
Endpunkt				
<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 die Zeit bis zur ersten und zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen.</p> <p>c: Ermittelt anhand des Bowel Diary; beinhaltet die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö.</p> <p>d: AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie gemäß Clinical Overview [22].</p> <p>e: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden in Anhang 4-J dargestellt</p>				

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

Mortalität – Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird in der LIBRETTO-001 Studie 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 LIBRETTO-001 Studie als sekundärer Endpunkt erfasst.

Weitere Details zur Auswertung des Gesamtüberlebens finden sich in Tabelle 4-48.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem fortgeschrittenen MTC. 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 LIBRETTO-001 Studie 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. 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 [23].

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

Weitere Details zur Auswertung des progressionsfreien Überlebens finden sich in Tabelle 4-51.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als patientenrelevant angesehen. Die Patientenrelevanz ist auch dadurch nachvollziehbar, dass bei MTC Patienten die Lebensqualität über Monate oder Jahre aufrechterhalten werden kann, wenn weder ein Krankheitsprogress noch eine symptomatische Erkrankung vorliegen [24]. Im Rahmen einer systematischen Fragebogenentwicklung stuften Schilddrüsenkrebspatienten aus acht Ländern (Deutschland, Österreich, Niederlande, UK, Polen, Italien, Portugal und Japan) 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 [25; 26].

Das progressionsfreie Überleben zählt beim fortgeschrittenen MTC neben dem Gesamtüberleben, dem krankheitsspezifischen Überleben und der Lebensqualität seit vielen Jahren zu den klinisch relevanten Endpunkten [27].

Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für den Patienten [28]. Eine vergleichbare Bewertung erfolgte auch im Rahmen der Guideline Revision durch die Gruppe der wissenschaftlichen Berater des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Scientific Advisory Group, SAG). 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 [29].

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

Morbidität - Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wird in der LIBRETTO-001 Studie 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 komplette Ansprechen, das partielle Ansprechen, die stabile Erkrankung und den Krankheitsprogress (Progressive Disease, PD). Die Bewertung erfolgt zwischen dem Datum der ersten Gabe des Prüfpräparats und dem Datum des dokumentierten Krankheitsprogresses 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 der Phase 2 Teils der LIBRETTO-001 Studie 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 LIBRETTO-001 Studie als sekundärer Endpunkt erfasst.

- Objektive Ansprechrare

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

Die objektive Ansprechrare 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 des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogresses. 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 LIBRETTO-001 Studie als sekundärer Endpunkt erfasst.

Weitere Details zur Auswertung des Tumorsprechens finden sich in Tabelle 4-54.

Das Tumorsprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrare 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 Ansprechrate 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 Ansprechrate ergibt sich aus der Kombination von Höhe und Dauer des Ansprechens [30].

Morbidität – Symptomatik

Die Symptomatik wird 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 [31; 32]. Der EORTC QLQ-C30 wird regelmäßig zur Untersuchung von Symptomen und der Lebensqualität bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom eingesetzt [25]. In der LIBRETTO-001 Studie 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) und Übelkeit und Erbrechen (Symptomskala mit 2 Fragen) sowie Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten (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 [32].

Die Symptomatik wurde 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]) [33; 34]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt.

Weitere Details zur Auswertung der Symptomatik finden sich in Tabelle 4-60.

Im Hinblick auf Endpunkte zur Symptomatik sieht der G-BA in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Schmerzen, Atembeschwerden (z.B. Dyspnoe, Husten), Diarrhö sowie Heiserkeit und Schluckstörungen als patientenrelevant an [35].

Morbidität – Diarrhö

Das Auftreten von Diarrhö ist ein typisches Symptom des fortgeschrittenen MTC. Die Diarrhö ist dabei häufig schwer therapierbar. Im Hinblick auf die Lebensqualität stellt dieses Symptom eine Belastung und bezüglich des körperlichen Zustands eine Schwächung dar [36; 37].

Im Rahmen der LIBRETTO-001 Studie wird das Auftreten von Durchfällen für Patienten mit fortgeschrittenem MTC mittels des patientenberichteten Bowel Diary erhoben. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des standardisierten und validierten Fragebogens STIDAT [38]. Das bei der LIBRETTO-001 Studie eingesetzte Bowel Diary besteht aus 11 Fragen bezüglich der Häufigkeit und Schwere der Diarrhö und der vom Patienten empfundenen Unannehmlichkeiten. Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen wurde nur die Frage 1 des Diary herangezogen, welche die Anzahl der Patienten mit Durchfällen sowie die Schwere der Durchfälle berücksichtigt. Die Kategorien der Symptomschwere sind hierbei vorgegeben als „keine Diarrhö“, „leichte Diarrhö“, „mittelschwere Diarrhö“ und „schwere Diarrhö“.

Die Diarrhö wird anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö (definiert als jede schrittweise Verbesserung (z.B. leichte zu keiner Diarrhö, mittelschwere zu leichte oder keine Diarrhö, schwere zu mittelschwere, leichte oder keine Diarrhö))
- Dauer der Verbesserung der Diarrhö
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö (definiert als jede schrittweise Verschlechterung (z.B. keine zu leichte, mittelschwere oder schwere Diarrhö, leichte zu mittelschwere oder schwere Diarrhö, mittelschwere zu schwere Diarrhö))

Weitere Details zur Auswertung des Endpunkts Diarrhö finden sich in Tabelle 4-81.

Wie bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt, erachtet der G-BA die Diarrhö als patientenrelevanten Endpunkt [35].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionen / globaler Gesundheitsstatus

Beim fortgeschrittenen MTC kann es je nach Lokalisation der Metastasen zu Symptomen wie Dyspnoe und Knochenschmerzen kommen, zudem ist die Erkrankung häufig mit Diarrhö assoziiert. Diese Symptome haben potenziell einen Einfluss auf die Lebensqualität, insbesondere das Auftreten von Durchfällen kann sehr belastend für die Patienten sein [24; 25; 37; 39; 40]). 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 [33; 34]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt.

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-85.

Die Verwendung eines Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Endpunkt erachtet [35].

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 [35].

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 [19; 20].

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 [19].

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 kausalem Zusammenhang mit des Prüfpräparats 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 [19].

Unerwünschte Ereignisse werden anhand des MedDRA (Version 21.0) 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 [19].

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 [20].

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 [19]

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 in Anhang 4-J eine Darstellung der UE nach Organsystem und Einzelereignissen (als SOC) und PT nach MedDRA) basierend auf folgenden Schwellenwerten (gemäß VerFO vom 16. Dezember 2020 [16]):

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende unerwünschte AESI wurden basierend auf theoretischen Überlegungen zur RET-Biologie, zur präklinischen Toxizität und zu den Sicherheitsdaten der laufenden LIBRETTO-001 Studie analysiert [22].

- AST bzw. ALT erhöht
- Überempfindlichkeit
- Hypertonie

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten sind in Tabelle 4-100 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 EORTC QLQ-C30 Fragebogens wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, die den Fragebogen bei der entsprechenden Visite ausgefüllt hatten, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren.

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 [41]:

- 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.

Bei der Auswertung des Bowel Diary wurden fehlende Angaben nicht berücksichtigt und es fand keine Imputation statt.

Für die Analyse der Veränderung der EORTC QLQ-C30 Scores gegenüber Baseline wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model of Repeated Measurements, 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 LIBRETTO-001 Studie [32; 41] mittels Kaplan-Meier Methode durchgeführt [41; 42]. Nähere Details zu den Ereigniszeitanalysen und zur Berechnung der zugehörigen Konfidenzintervalle sind den Operationalisierungs-Tabellen in Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen.

Analysepopulation

Für die Analysen des vorliegenden Moduls 4B wurden erwachsene und pädiatrische Patienten (ab 12 Jahren) mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation betrachtet. Konform mit der Durchführung der LIBRETTO-001 Studie 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.

Da die LIBRETTO-001 Studienpopulation auch Cabozantinib- und Vandetanib-naive Patienten umfasst, wurden diese für die vorliegende Nutzenbewertung von der statistischen Analysepopulation ausgeschlossen, um nur Daten von Patienten gemäß Zulassung in die Auswertung einfließen zu lassen. Die Subpopulation aus LIBRETTO-001, die die Patienten entsprechend des betrachteten Anwendungsgebietes berücksichtigt, wird im Folgenden als **Subpopulation B** bezeichnet.

Die Sicherheitsanalysen wurden basierend auf dem Safety Analysis Set durchgeführt. Das Safety Analysis Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hatten [20].

Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit dem Efficacy Analysis Set durchgeführt. Das Efficacy Analysis Set setzte sich aus Patienten des entsprechenden 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 Tumorsprechen 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 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.

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.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analysis. 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-analysis. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Bezüglich Metaanalysen im Zusammenhang mit indirekten Vergleichen siehe Abschnitt 4.2.5.6.

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.

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

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.

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 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). [43-46]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.*

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.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair 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 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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Folgenden werden zusätzlich zu den Daten der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 indirekte Vergleiche präsentiert. Da es sich bei LIBRETTO-001 um eine Phase-1/2-Studie ohne Vergleichsarm handelt, können keine adjustierten indirekten Vergleiche über einen Brückenkomparator durchgeführt werden. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse von nicht-adjustierten indirekten Vergleichen dargestellt, also Vergleiche, bei denen einzelne Studienarme verschiedener Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Interventionen herangezogen werden.

Eine zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, steht mit Selpercatinib erst seit kurzem zur Verfügung, daher wurde RET als Treibermutation und die Wirksamkeit der Blockade von RET in klinischen Studien bisher nur in geringem Umfang analysiert. Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der LIBRETTO-001 Studie mit der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC, Cabozantinib oder Vandetanib) zu vergleichen.

Die zur Verfügung stehenden Quellen der über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit den Vergleichstherapien berichten lediglich eine Auswahl an Endpunkten. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der Studie LIBRETTO-001 erhoben wurden als auch aus den zur Verfügung stehenden Quellen für die identifizierten Studien mit den Vergleichstherapien für Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation entnommen werden können. Für alle Sicherheitsendpunkte wurde in den Studien mit den Vergleichstherapien nachträglich auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Jeder der identifizierten Studien zu den Vergleichstherapien wurden die Daten aus der Studie LIBRETTO-001 (Subpopulation B) gegenübergestellt und, eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien vorausgesetzt, ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durch das Berechnen geeigneter Effektmaße durchgeführt.

Für die dichotomen Endpunkte, die über die Anzahl und den Anteil an Patienten mit einem Ereignis in den Quellen für die Studien mit der Vergleichstherapie beschrieben sind, wird für den Vergleich als Effektmaß das Relative Risiko (RR) gewählt. Für Ereigniszeitanalysen werden zum einen die medianen Ereigniszeiten gegenübergestellt und außerdem den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit der Vergleichstherapie die Kaplan-Meier-Kurven, soweit verfügbar, entnommen und digitalisiert (mit R 3.6.0). Daraus wurden dann die zugrundeliegenden patientenindividuellen Daten nach der von Guyot et al. beschriebenen Methode ermittelt [47]. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt. Dafür wurden die Daten aus der LIBRETTO-001 einmal ungewichtet und zusätzlich über die Propensity Score Methode [48] gewichtet, um die Unterschiede in den Baseline-Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Gewicht, ECOG-Status, Raucherstatus und vorliegende RET-Mutation) zwischen den Studien zu berücksichtigen, für die Analyse herangezogen. Der Vergleich von Selpercatinib mit der Vergleichstherapie erfolgt in Form von Hazard Ratios (HR) basierend auf einem Cox-Modell und dem Log-Rank-Test.

Die Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien wurde anhand der publizierten Informationen vorgenommen. Es werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Bezug auf Population und Methodik der einzelnen eingeschlossenen Studien sowie deren potenzielle Auswirkungen auf Ergebnisse ausführlich diskutiert. Diese Diskussion schließt auch die Prüfung der Homogenität der Ergebnisse ein. Über verschiedene Sensitivitätsanalysen werden, soweit möglich, mögliche Unterschiede der Studien adressiert und so die Robustheit der Analysen überprüft.

Die zur Verfügung stehenden Quellen der über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit den Vergleichstherapien berichten häufig keine Subgruppenanalysen. Wurden in den eingeschlossenen Publikationen Subgruppenanalysen berichtet, so stellten die Patienten mit einer RET-Mutation bereits eine Subgruppe dar. Für die Patienten mit vorliegender RET-Mutation wurden keine weiterführenden Subgruppenanalysen berichtet. Daher kann für den dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich keine Subgruppenanalyse ergänzt werden.

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 4-11: 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
LIBRETTO-531 (J2G-MC-JZJB)	nein	ja	laufend	05/2017 - laufend	Selpercatinib, Cabozantinib oder Vandetanib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Die Tabelle 4-11 hat den Stand 23. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LIBRETTO-531	A7

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.

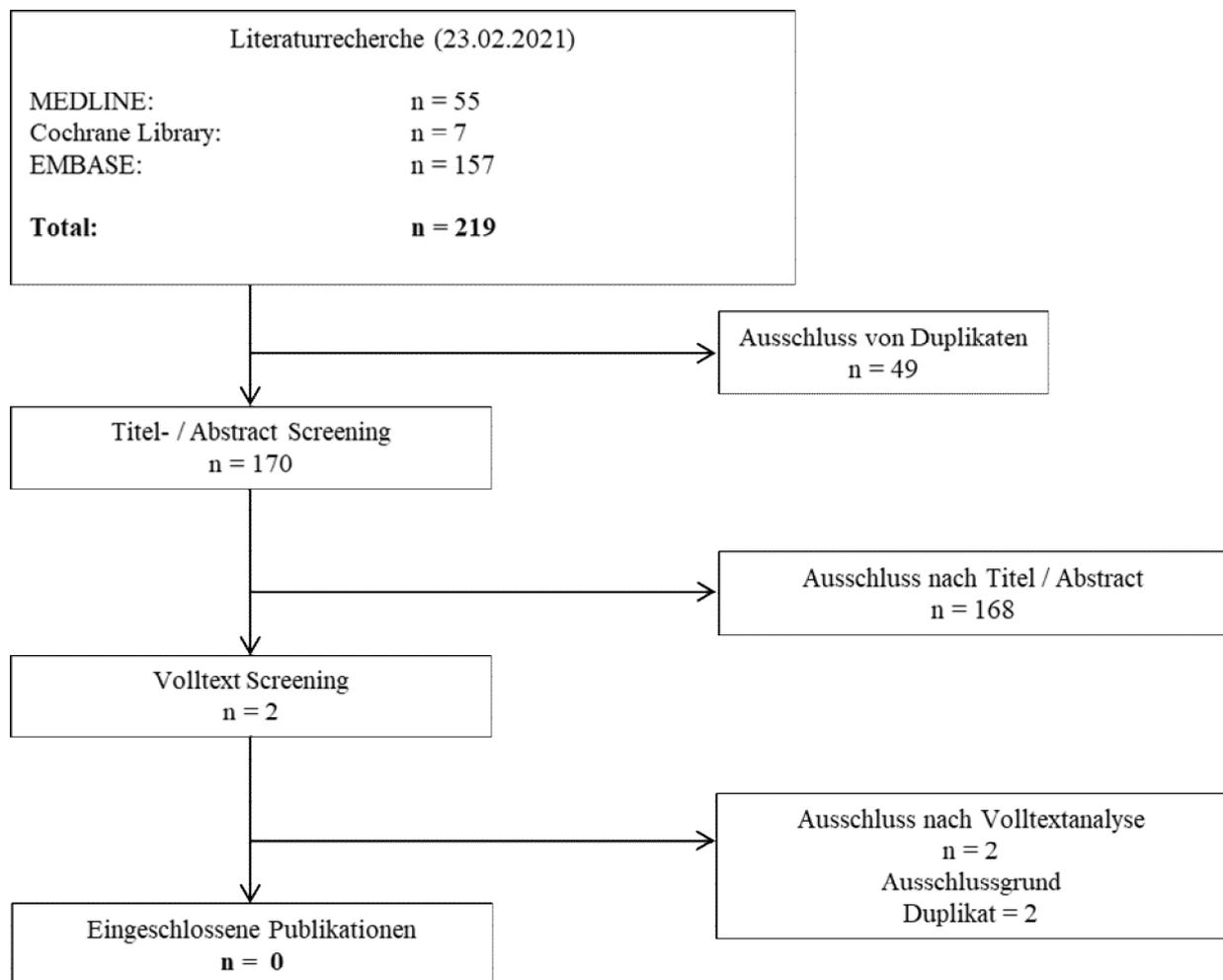


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 168 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Die zwei verbliebenen Treffer konnte als Duplikate zur Studienregisterrecherche ausgeschlossen werden. Keine Studie erfüllte die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien. Die Recherche wurde einmal durchgeführt. Bei der Sichtung der Treffer wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

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 4-11) 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 4-13: 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)
LIBRETTO-531 ^b	ct.gov: NCT04211337 EU-CTR: 2019-001978-28 ICTRP: NCT04211337, 2019-001978-28	ja	nein	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.

b: Die Studie LIBRETTO-531 wurde in der Tabelle aufgeführt, da es sich um eine laufende Studie handelt. Formal erfüllt die Studie jedoch Ausschlusskriterium A7, da bislang keine Studienergebnisse vorliegen.

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.

Die Tabelle 4-13 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 4-11) 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 4-14: 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 zum zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Die Tabelle 4-14 hat den Stand 24. 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 4-15: 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						
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 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie LIBRETTO-001 sowie der indirekten Vergleiche, die anhand der Daten dieser Studie durchgeführt wurden, sind in Abschnitt 4.3.2.3 und Abschnitt 4.3.2.4 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: 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, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24 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 4-25 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 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
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 4-26: 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 4-31: 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 4-32: 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 4-33: 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 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 4-35: 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 4-35 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.

Die Tabelle 4-35 hat den Stand 23. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: 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.

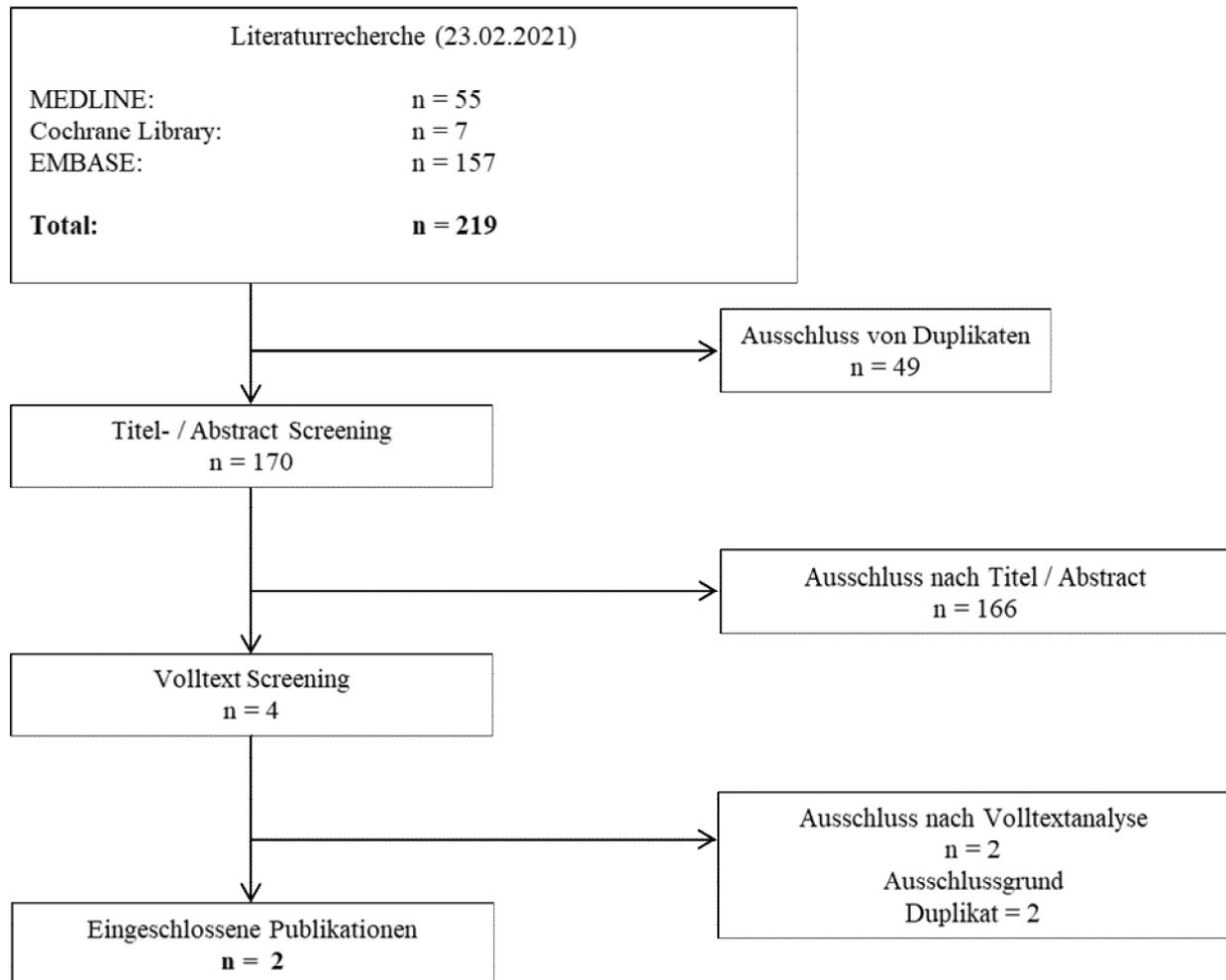


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-35) 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 4-37: 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 [49] EU-CTR 2017-000800-59 [50] ICTRP NCT03157128 [51]	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 4-37 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.

4.3.2.3.1.4 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 4-35) 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 4-38: 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 4-38 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 4-38 ist der 24. 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 4-39: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserter 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 [20]	ja [19]	ja [52-54]
<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.

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

Tabelle 4-40: 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 randomisierten 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 Krankheits-progress, 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 2019: 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 maximal tolerierbaren Dosis (MTD) und der empfohlenen Phase 2 Dosis. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrate. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrate (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre Endpunkte^d:</i> Ermittlung der/des

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

	objektiven Ansprechrate (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, Krankheitskontrollrate, 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: Dosisescalation 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 4-155 entnommen werden.</p>	

Tabelle 4-41: 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“ [19]. 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 LIBRETTO-001 Studie beschrieben, und im Anschluss daran folgt eine Beschreibung der Subpopulationen B, welche Gegenstand des vorliegenden Moduls 4B 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 MTC 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 UK).

LIBRETTO-001 – Phase 1

Zielsetzung (Phase 1)

In Phase 1 der LIBRETTO-001 Studie 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 Multikinase-Inhibitoren 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 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 im Anhang 4-G, Tabelle 4-155.

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 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 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 (allgemein und bezogen auf das zentrale Nervensystem), die Zeit bis zum Ansprechen, die Krankheitskontrollrate, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Lebensqualität wird im Rahmen der explorativen Endpunkte erfasst.

Weitere sekundäre und explorative Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-155 im Anhang 4-G 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 MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 4: Patienten mit fortgeschrittenen MTC 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 MTC, 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 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.

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 MTC und einer RET-Mutation, von der nicht bekannt ist, ob sie aktivierend ist, oder Patienten mit MTC, 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 PCR oder Next-Generation-Sequencing (NGS) nachgewiesen wurde (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) als einzige Nachweis-Methode ist für die Phase 1 Dosisescalation 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 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 MTC 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 vereinzelten 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 MTC 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 sein 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-Erstlinientherapie.

Kohorte 4:

- Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monate.

Behandlung mit der Prüfpräparat

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 LIBRETTO-001 Studie 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 Datenschnitts 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 von 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 B (fortgeschrittenes MTC mit RET-Mutation)

Das vorliegende Modul 4B thematisiert den Einsatz von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit [13]:

- **fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.**

Folglich wurden für die in diesem Modul dargestellten Analysen aus der gesamten Studienpopulation nur erwachsene Patienten und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC und bestehender RET-Mutation berücksichtigt, die bereits eine vorherige Therapie mit Cabozantinib und/oder Vandetanib erhielten. Konform mit der Durchführung der LIBRETTO-001 Studie und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen.

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

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 150 Patienten die oben genannten Kriterien (im Safety Analysis Set eingeschlossen). Hiervon erhielten 140 Patienten (93,3%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 33 Patienten (22,0%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogress (n = 18; 12,0%) und unerwünschten Ereignissen (n = 7; 4,7%). 25 Patienten (16,7%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: 18 Patienten (12,0%) verstarben, 6 Patienten (4,0%) zogen ihre Einwilligung zurück, 1 Patient (0,7%) gilt als Lost to Follow-Up.

Für das Efficacy Analysis Set ergaben sich folgende Zahlen:

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 124 Patienten die oben genannten Kriterien und hatten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten. Hiervon erhielten 114 Patienten (91,9%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 32 Patienten (25,8%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogress (n = 17; 13,7%) und unerwünschten Ereignissen (n = 7; 5,6%). 25 Patienten (20,2%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: 18 Patienten (14,5%) verstarben, 6 Patienten (4,8%) zogen ihre Einwilligung zurück, 1 Patient (0,8%) gilt als Lost to Follow-Up.

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019) - Subpopulation B

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des Safety Analysis Sets und Efficacy Analysis Sets der Subpopulation B sind in Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 dargestellt. Im Folgenden werden zunächst die Daten des Safety Analysis Sets (alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hatten) und im Anschluss daran diejenigen des Efficacy Analysis Sets (Patienten des Safety Analysis Sets, welche die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben) dargestellt.

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

Merkmal	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=150)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	96 (64,0)
Weiblich	54 (36,0)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	134 (89,3)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,3)
Asiaten	2 (1,3)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)
Andere	11 (7,3)
Fehlend	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	101 (67,3)
Europa	38 (25,3)
Rest der Welt	11 (7,3)
Altersgruppen, n (%)	
< 18 Jahre	1 (0,7)
18 bis < 45 Jahre	29 (19,3)
45 bis < 65 Jahre	67 (44,7)
65 bis < 75 Jahre	37 (24,7)
≥ 75 Jahre	16 (10,7)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	150
Mittelwert (STD)	56,6 (15,42)
Median (min–max)	58,0 (17-90)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	150
Mittelwert (STD)	71,1 (20,41)
Median (min–max)	67,5 (37-177)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	19 (12,7)
≥ 50 kg	131 (87,3)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	40 (26,7)
1	99 (66,0)
2	11 (7,3)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	1 (0,7)
II	1 (0,7)
III	6 (4,0)
IV	139 (92,7)
Fehlend	3 (2,0)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	150
Mittelwert (STD)	103,6 (100,57)
Median (min–max)	70,5 (3-603)

Merkmal	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=150)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	148 (98,7)
Nein	2 (1,3)
Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline^a, n (%)	
Ja	11 (7,3)
Nein	139 (92,7)
Vortherapien	
Vorhergehende systemische Therapie, n (%)	
Ja	150 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Art der vorhergehenden systemischen Therapie^b, n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	150 (100,0)
- Cabozantinib	83 (55,3)
- Vandetanib	119 (79,3)
- Sorafenib	9 (6,0)
- Lenvatinib	15 (10,0)
- Andere MKI	20 (13,3)
Chemotherapie	16 (10,7)
PD1/PD-L1-Inhibitoren	11 (7,3)
Selektive RET Inhibitoren	1 (0,7)
Andere systemische Therapie	21 (14,0)
Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien, n (%)	
0	0 (0,0)
1-2	107 (71,3)
3 oder mehr	43 (28,7)
Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien	
Anzahl der Patienten	150
Mittelwert (STD)	2,1 (1,38)
Median (min–max)	2,0 (1-8)
Vorhergehende Strahlentherapie, n (%)	
Ja	82 (54,7)
Nein	68 (45,3)
Vorhergehende krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	135 (90,0)
Nein	15 (10,0)
RET-Status	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Mutation	150 (100,0)
- M918T	98 (65,3)
- V804 M/L	8 (5,3)
- Extrazelluläre Cystein Mutation	24 (16,0)
- Andere	20 (13,3)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	117 (78,0)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	5 (3,3)
PCR	21 (14,0)
FISH	0 (0,0)
Andere	7 (4,7)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^c, n (%)	
Ja	148 (98,7)

Merkmal	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=150)
Nein	2 (1,3)
Tumorlast in mm^d	
Anzahl der Patienten	148
Mittelwert (STD)	68,1 (43,54)
Median (min–max)	57,0 (10-191)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Ja	93 (62,0)
Nein	57 (38,0)
<p>CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; L: Leucin; M: Methionin; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NGS: Next-Generation-Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); T: Threonin; V: Valin; 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 im Safety Analysis Set der Subpopulation B weisen mit etwa 60% einen etwas höheren Anteil an Männern auf. Mehr als 89% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Es wurden 25,3% der Patienten in europäischen Ländern rekrutiert. Im Hinblick auf das Alter ist ungefähr zwei Drittel der Patienten jünger als 65 Jahre; das mediane Alter liegt bei 58 Jahren. Ein pädiatrischer Patient ist in der Subpopulation B eingeschlossen. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben 26,7% der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 auf und 66,0% der Patienten einen ECOG Performance Status von 1; die übrigen Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2.

Betrachtet man die Erkrankungshistorie, so wurde die Krankheit bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten erst im Stadium IV diagnostiziert. Die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose lag bei 103,6 Monaten (Median ca. 71 Monate). Fast alle Patienten litten bei Baseline an metastasierter Erkrankung. Bei Baseline wiesen 7,3% der Patienten Metastasen im ZNS auf.

Betrachtet man die Vortherapien, so hatte sich die große Mehrheit der Patienten einer krebbsbedingten Operation unterzogen. Gut die Hälfte der Patienten (54,7%) wurden mit Strahlentherapie vorbehandelt. Gemäß den Populations-Kriterien waren alle Patienten mit systemischen Therapien vorbehandelt; im Mittel erhielten die Patienten zuvor 2 systemische Therapien. Alle Patienten waren mit Multikinase-Inhibitoren vorbehandelt; 55,3% der Patienten hatten bereits Cabozantinib und 79,3% der Patienten bereits Vandetanib bekommen. Nur wenige Patienten hatten sich zuvor einer Chemotherapie unterzogen. Eine Vorbehandlung mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren wiesen ebenfalls nur wenige Patienten auf.

Im Einklang mit dem Label wiesen alle Patienten eine RET-Mutation auf. Am häufigsten lag die M918T Mutation vor (bei etwa 60% der Patienten), gefolgt von der extrazellulären Cystein Mutation (bei knapp 20% der Patienten).

Ca. 60% der Patienten litten bei Baseline an Diarrhö.

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

Merkmal	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=124)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	81 (65,3)
Weiblich	43 (34,7)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	111 (89,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,6)
Asiaten	1 (0,8)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,8)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)
Andere	9 (7,3)
Fehlend	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	89 (71,8)
Europa	25 (20,2)
Rest der Welt	10 (8,1)
Altersgruppen, n (%)	
< 18 Jahre	1 (0,8)
18 bis < 45 Jahre	21 (16,9)
45 bis < 65 Jahre	59 (47,6)
65 bis < 75 Jahre	32 (25,8)
≥ 75 Jahre	11 (8,9)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	56,8 (14,58)
Median (min–max)	57,5 (17-90)
Gewicht in kg	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	72,2 (20,45)
Median (min–max)	70,2 (37-177)
Gewicht nach Kategorie, n (%)	
< 50 kg	13 (10,5)
≥ 50 kg	111 (89,5)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	31 (25,0)
1	84 (67,7)
2	9 (7,3)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	1 (0,8)

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation B – MTC (N=124)
II	0 (0,0)
III	3 (2,4)
IV	117 (94,4)
Fehlend	3 (2,4)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	92,7 (89,04)
Median (min–max)	61,9 (3-455)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	123 (99,2)
Nein	1 (0,8)
Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline^a, n (%)	
Ja	9 (7,3)
Nein	115 (92,7)
Vortherapien	
Vorhergehende systemische Therapie, n (%)	
Ja	124 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Art der vorhergehenden systemischen Therapie^b, n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	124 (100,0)
- Cabozantinib	72 (58,1)
- Vandetanib	96 (77,4)
- Sorafenib	6 (4,8)
- Lenvatinib	12 (9,7)
- Andere MKI	16 (12,9)
Chemotherapie	15 (12,1)
PD1/PD-L1 Inhibitoren	11 (8,9)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	18 (14,5)
Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien, n (%)	
0	0 (0,0)
1-2	89 (71,8)
3 oder mehr	35 (28,2)
Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	2,1 (1,44)
Median (min–max)	2,0 (1-8)
Vorhergehende Strahlentherapie, n (%)	
Ja	67 (54,0)
Nein	57 (46,0)
Vorhergehende Krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	112 (90,3)
Nein	12 (9,7)
RET-Alterationsstatus	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Mutation	124 (100,0)
- M918T	78 (62,9)
- V804 M/L	8 (6,5)
- Extrazelluläre Cystein Mutation	21 (16,9)
- Andere	17 (13,7)

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation B – MTC (N=124)
Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)	
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	98 (79,0)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	4 (3,2)
PCR	17 (13,7)
FISH	0 (0,0)
Andere	5 (4,0)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^c, n (%)	
Ja	122 (98,4)
Nein	2 (1,6)
Tumorlast in mm^d	
Anzahl der Patienten	122
Mittelwert (STD)	70,0 (43,13)
Median (min–max)	57,8 (10-190)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Ja	77 (62,1)
Nein	47 (37,9)
Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, MW (STD)	
Fatigue	(N ^e = 67) 42,70 (27,92)
Schmerzen	(N ^e = 67) 34,08 (31,71)
Übelkeit und Erbrechen	(N ^e = 67) 10,45 (17,85)
Dyspnoe	(N ^e = 67) 28,36 (30,29)
Schlaflosigkeit	(N ^e = 67) 36,82 (31,32)
Appetitverlust	(N ^e = 67) 27,36 (31,74)
Verstopfung	(N ^e = 67) 10,45 (24,07)
Diarrhö	(N ^e = 66) 43,94 (37,05)
Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, MW (STD)	
Globaler Gesundheitsstatus	(N ^e = 66) 59,72 (23,09)
Physische Funktion	(N ^e = 67) 74,83 (22,23)
Emotionale Funktion	(N ^e = 66) 75,84 (23,60)
Rollenfunktion	(N ^e = 67) 64,93 (32,06)
Kognitive Funktion	(N ^e = 66) 78,28 (25,98)
Soziale Funktion	(N ^e = 66) 67,93 (28,69)

Merkmal	Selpercatinib Subpopulation B – MTC (N=124)
<p>CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; L: Leucin; M: Methionin; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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, N'); NGS: Next-Generation-Sequencing; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); T: Threonin; V: Valin; 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 im Efficacy Analysis Set der Subpopulation B wiesen sehr ähnliche Charakteristika auf wie die Patienten im Safety Analysis Set. Lediglich in der mittleren Zeit seit der Erstdiagnose unterschied sich das Efficacy Analysis Set der Subpopulation B mit 92,7 Monaten vom Safety Analysis Set der Subpopulation B mit 103,6 Monaten.

Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019)

Die Behandlungsdauer der Patienten in Monaten ist für das Safety Analysis Set und Efficacy Analysis Set der Subpopulation B in Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45 dargestellt.

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

Behandlungsdauer in Monaten	Selpercatinib Subpopulation B – MTC
Anzahl der Patienten	150
Mittelwert (STD)	11,0 (7,24)
Median (min–max)	9,95 (0,20-29,86)
max: Maximum; min: Minimum; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; STD: Standardabweichung (Standard Deviation).	

Die mittlere Behandlungsdauer für die Patienten des Safety Analysis Sets der Subpopulation B lag bei 11 Monaten.

Tabelle 4-45: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC
Behandlungsdauer in Monaten	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	12,6 (6,88)
Median (min–max)	12,02 (0,20-29,86)
max: Maximum; min: Minimum; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; STD: Standardabweichung (Standard Deviation).	

Die mittlere Behandlungsdauer für die Patienten des Efficacy Analysis Sets der Subpopulation B lag bei 12,6 Monaten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Geschlecht, Alter und eingesetzte systemische Behandlungen dargestellt. Hierfür werden die Patientencharakteristika der Subpopulation B der LIBRETTO-001 mit den Patientencharakteristika von MTC-Patienten in Deutschland verglichen. Die allgemeine Population der Patienten mit MTC in Deutschland kann sich von der Zielpopulation von Selpercatinib (MTC-Patienten mit RET-Mutation) unterscheiden. Aufgrund der Tatsache, dass keine spezifischen Daten zu MTC-Patienten mit RET-Mutation in Deutschland vorliegen und der hohen Rate an RET-Mutationen bei MTC-Patienten (56% bis 75% [55-59], zur Berechnung siehe Modul 3B), wird ein solcher Vergleich dennoch durchgeführt. Zudem wurde für die Beurteilung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext die geografische Lage der Studienzentren berücksichtigt.

In einer aktuellen Register-Analyse aus Deutschland, die auf 48 systemisch behandelten MTC-Patienten [60] beruht, wird ein höherer Anteil von Männern (69%) im Vergleich zu Frauen berichtet, was dem Anteil im Safety und Efficacy Analysis Set im vorliegenden Modul entspricht (zwischen 64% bzw. 65%).

Das mediane Alter von MTC-Patienten zu Beginn einer systemischen Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor in Deutschland wird in der Register-Analyse mit 56 Jahren berichtet [60], was in etwa dem medianen Alter der Patienten im Safety und Efficacy Analysis Set (58 Jahre) entspricht. Das leicht höhere mediane Alter kann durch die bereits bestehende Vorbehandlung der Patienten im vorliegenden Modul erklärt werden.

Die meisten Patienten im Safety und Efficacy Analysis Set haben Vandetanib als systemische Vortherapie oder als eine der systemischen Vortherapien erhalten. Auch zwei Registeranalysen aus Deutschland ist zu entnehmen, dass Vandetanib in den meisten Fällen als systemische Erstlinientherapie bei MTC-Patienten eingesetzt wird [60; 61].

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung von einzelnen Merkmalen der Studienpopulation mit MTC-Patienten in Deutschland, keinem bestehenden Grund zur Annahme, dass die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten nicht mit der deutschen Zielpopulation übereinstimmen würden, und einer Beteiligung von deutschen und europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz) ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der LIBRETTO-001 auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die beobachteten Effekte sind auch in der klinischen Routineversorgung in vergleichbarer Größenordnung zu erwarten.

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 4-46: 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 LIBRETTO-001 Studie 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 ≥ 50 kg Körpergewicht. Diese Anpassung erfolgte aufgrund pharmakokinetischer Befunde und allgemein theoretischer Überlegungen zu dosisabhängigen Toxizität. Aus den Sicherheitsdaten zu Grad 3 oder 4 UE, SUE und UE mit Todesfolge geht hervor, dass diese Ereignisse unter der niedrigeren und höheren Selpercatinib-Dosierung ähnlich häufig auftraten [62]. 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 4-47: 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		•		
Diarrhö ^c		•		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Funktion - globaler Gesundheitsstatus ^b			•	
Sicherheit				
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				•
Schwere UE (Grad ≥ 3)				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI ^d , SOC und PT ^e				•
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. 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.				

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Studie				
Zielgröße				
Endpunkt				
<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: Ermittelt anhand des Bowel Diary; beinhaltet die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö.</p> <p>d: AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit, Hypertonie</p> <p>e: 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 4-48: 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 und ≥ 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 des Kaplan-Meier Schätzers des „Potential Follow-up“ bestimmt [63].</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 4-49: 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 LIBRETTO-001 Studie 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.

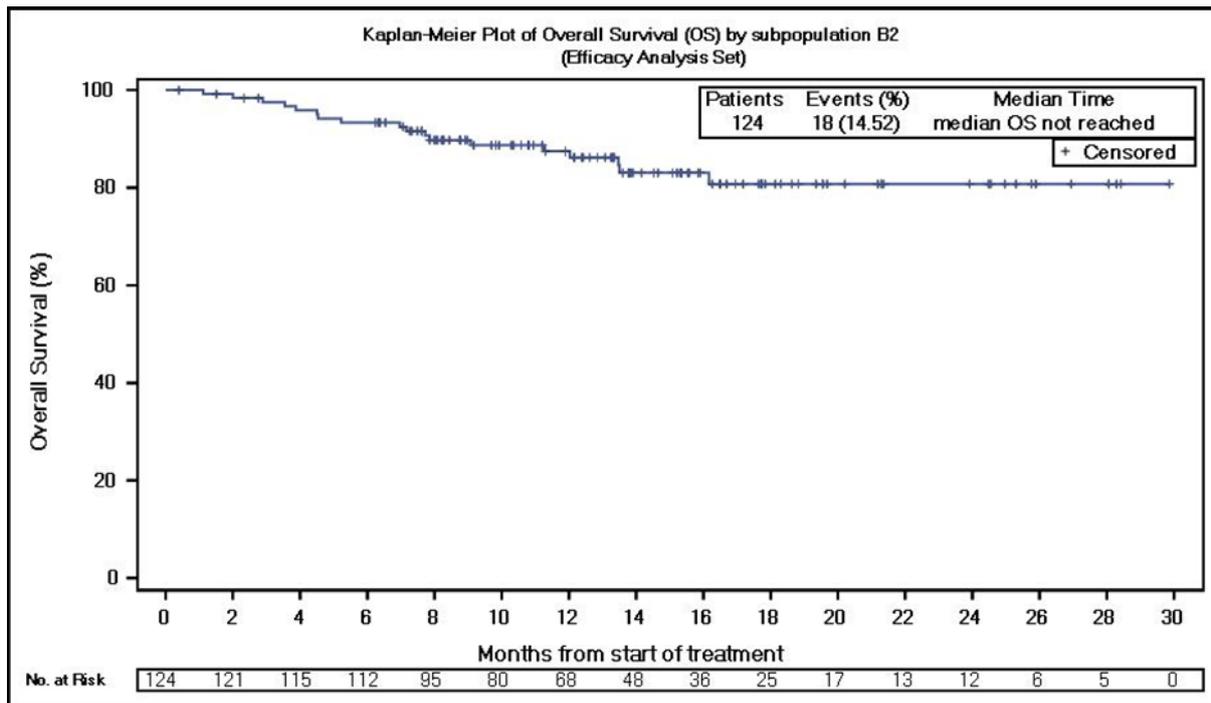
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=124)
Gesamtüberleben	
Überlebensstatus ^a , n (%)	
Tot	18 (14,5)
Lebend	106 (85,5)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] ^{b,c}	NE [NE; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] ^{b,c}	
≥ 12 Monate	87,5 [79,6; 92,4]
≥ 24 Monate	80,7 [70,2; 87,9]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^b	13,8
KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar. 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 verstarben 18 Patienten (14,5%). Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 87,5% [95%-KI: 79,6; 92,4], die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 80,7% [95%-KI: 70,2; 87,9].

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



OS = Gesamtüberleben (Overall Survival)

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

Die Ergebnisse der Überlebensraten zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind für Subpopulation B sehr ähnlich zu den hier dargestellten Ergebnissen zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

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 4-51: Operationalisierung von progressionsfreies 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 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 [63].</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 4-52: 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 LIBRETTO-001 Studie 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 4-53: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

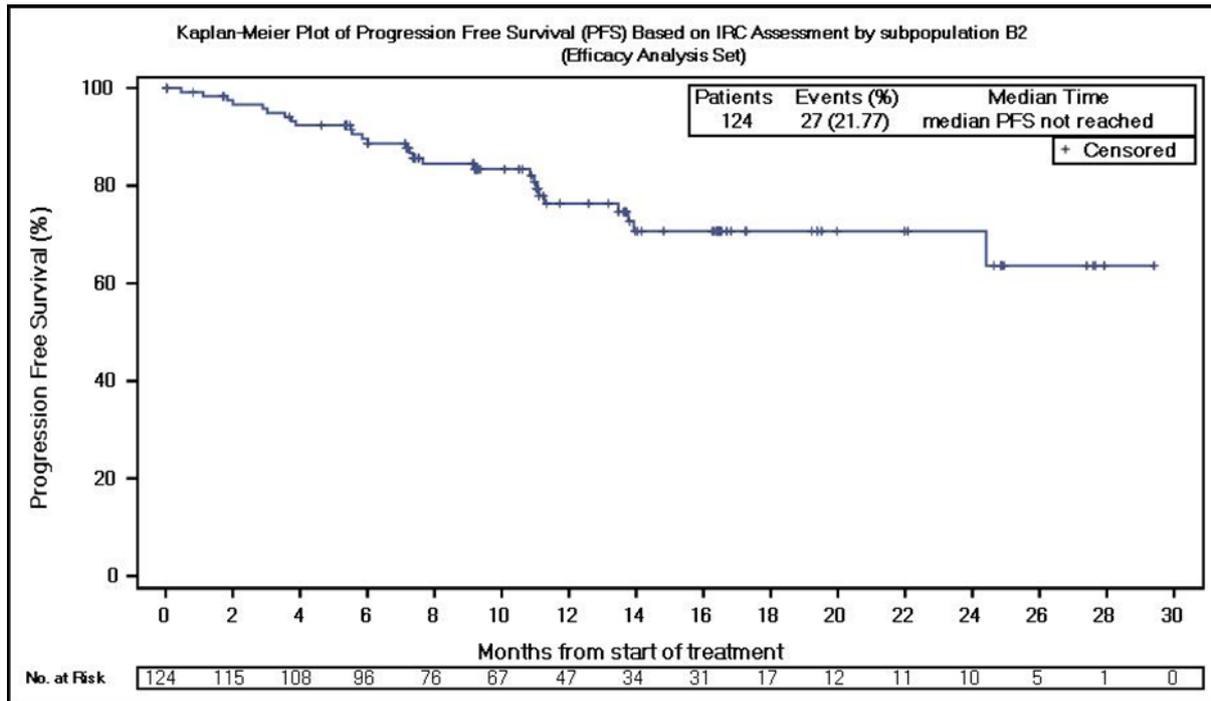
Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=124)
Progressionsfreies Überleben	
Progressionsstatus ^{a,b} , n (%)	
Progression	19 (15,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	8 (6,5)
Zensiert	97 (78,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^c	86 (69,4)
Anschl. Krebstherapie oder krebssbedingte Operation ohne Progress ^c	5 (4,0)

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=124)
Abbruch der Studie ohne Progress ^c	6 (4,8)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] ^{d,e}	NE [24,4; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] ^{d,e}	
≥ 6 Monate	89,6 [82,4; 94,0]
≥ 12 Monate	76,4 [66,2; 83,9]
≥ 24 Monate	70,7 [59,1; 79,6]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) ^d	11,7
IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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. 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 des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 19 Patienten (15,3%) einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 8 Patienten (6,5%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 97 Patienten (78,2%) zensiert; die Mehrheit der Patienten war am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress (n = 86; 69,4%). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nicht erreicht.

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese bei 89,6% [95%-KI: 82,4; 94,0]. Die 1-Jahres-Rate lag bei 76,4% [95%-KI: 66,2; 83,9], und die 1-Jahres-Rate bei 70,7% [59,1; 79,6].

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



PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

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

Die Ergebnisse der progressionsfreien Überlebensraten zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind für Subpopulation B 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 4.3.2.3.2.1.

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 4-54: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Tumoransprechen wurde 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 kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (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 komplettem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung 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.</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 kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (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 des ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogresses 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. • 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 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, diese mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>
<p>CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SD: stabile Erkrankung; 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 4-55: 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 LIBRETTO-001 Studie 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 4-56: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B – MTC (N=124)
Bestes Gesamtansprechen^a, n (%)	
Komplettes Ansprechen (CR)	5 (4,0)
Partielles Ansprechen (PR)	79 (63,7)
Stabile Erkrankung (SD)	31 (25,0)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	27 (21,8)
Progressive Erkrankung (PD)	2 (1,6)
Nicht auswertbar	7 (5,6)
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)^b, n (%)	
Krankheitskontrollrate [95%-KI] ^c	111 (89,5) [82,7; 94,3]

CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom;
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.

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 Krankheitsprogresses.
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 fünf Patienten (4,0%) ein komplettes Ansprechen (CR) vor, bei 63,7% der Patienten ein partielles Ansprechen (PR) und bei 25,0% der Patienten eine stabile Erkrankung (SD). 21,8% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen. Zwei Patienten hatten einen Krankheitsprogress (PD) und für sieben Patienten war das beste Gesamtansprechen nicht auswertbar.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts lag die Krankheitskontrollrate bei 89,5% [95%-KI: 82,7; 94,3].

Objektive Ansprechrare

Tabelle 4-57: 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 B – MTC (N=124)
Objektive Ansprechrare (CR+PR)^a, n (%)	
Objektive Ansprechrare [95%-KI] ^b	84 (67,7) [58,8; 75,9]
CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); PR: partielles Ansprechen. a: Die objektive Ansprechrare (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem kompletten 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 betrug 67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9].

Dauer des Ansprechens

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

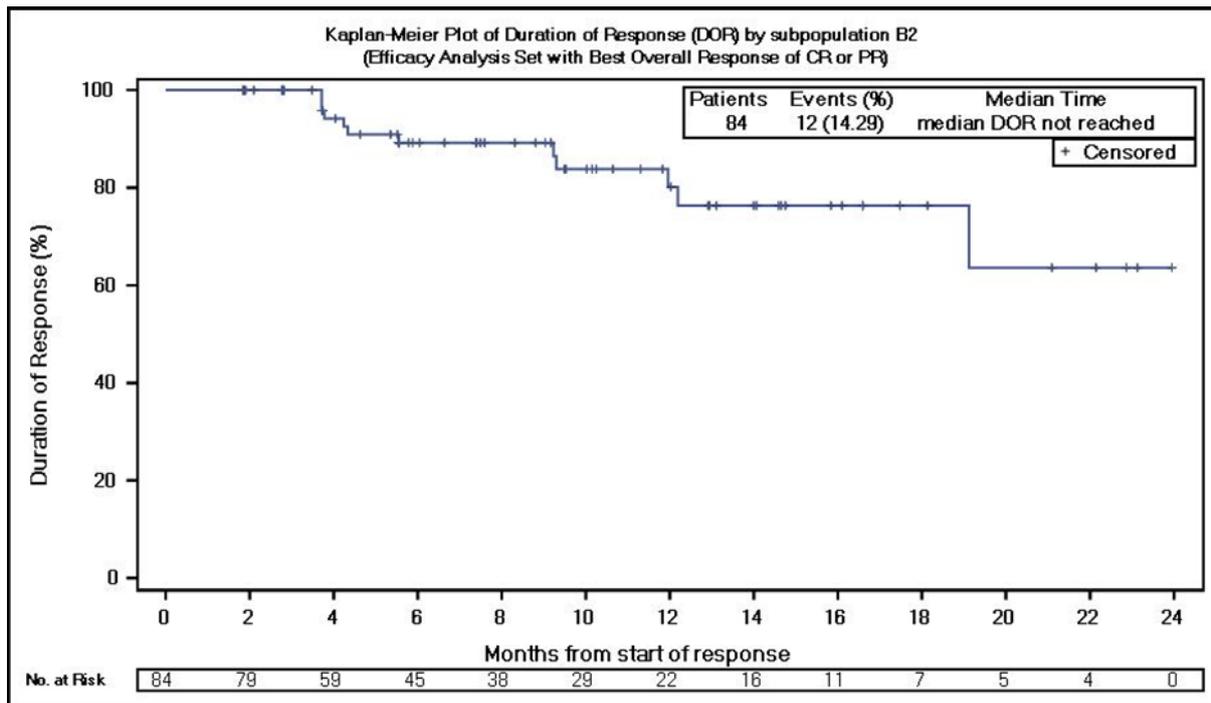
Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation B – MTC (N=124)
Patienten mit Ansprechen, n ^{a,b}	84
Status des Ansprechens, n (%)^{c,d}	
Progression	12 (14,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)
Zensiert	72 (85,7)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress ^e	70 (83,3)

	Selpercatinib
Endpunkt	Subpopulation B – MTC (N=124)
Anschl. Krebstherapie oder krebssbedingte Operation ohne Progress ^e	2 (2,4)
Abbruch der Studie ohne Progress ^e	0 (0,0)
Dauer des Ansprechens	
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate), [95% KI] ^{a,d,f,g}	NE [19,1; NE]
Beobachtete Dauer des Ansprechens nach Kategorie, n (%) ^{a,d}	
< 6 Monate	39 (46,4)
≥ 6 bis < 12 Monate	23 (27,4)
≥ 12 bis < 18 Monate	15 (17,9)
≥ 18 bis < 24 Monate	7 (8,3)
<p>KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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.</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>	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erlitten in der Subpopulation B 12 Patienten (14,3%) einen Krankheitsprogress. Bis zum selben Zeitpunkt verstarb kein Patient mit Ansprechen ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde die Dauer des Ansprechens für 72 Patienten mit Ansprechen (85,7%) zensiert. Fast alle zensierten Patienten waren am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress.

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht.

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



DOR = Duration-of-Response

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) – Subpopulation B; Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten mit bestätigtem CR oder PR als bestes Gesamtansprechen berücksichtigt.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-59: 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 B – MTC (N=124)
Patienten mit Ansprechen ^{a,b} , n	84
Zeit bis zum Ansprechen	
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) ^c , [95%-KI]	3,5 [1,9; 3,7]
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie ^c , n (%)	
< 2 Monate	34 (40,5)
≥ 2 und < 4 Monate	25 (29,8)
≥ 4 und < 6 Monate	12 (14,3)
≥ 6 und < 9 Monate	5 (6,0)
≥ 9 Monate	8 (9,5)

KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
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 komplettem 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.

34 Patienten (40,5%) zeigten innerhalb der ersten 2 Monate ein Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,5 Monaten [95%-KI: 1,9; 3,7].

Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 hinsichtlich der objektiven Ansprechrate und der Zeit bis zum Ansprechen sind für Subpopulation B 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 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.4 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 4-60: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebungszeitpunkte waren 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 sollte 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 hatten, füllten 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 bzw. 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 bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Symptomscores um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse). <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 Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 wurden 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 den Rücklaufquoten bezogen auf die Studienvsiten 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 EORTC QLQ-C30 Fragebogens 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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik 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 LIBRETTO-001 Studie 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.

In der Subpopulation B hatten 67 von 124 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ($N' = 67$). Zu Baseline betrug die Compliance Rate für den Fragebogen 67 von 124 Patienten (54%). Patienten, die zu Baseline den Fragebogen ausfüllten, erzielten bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte eine Rücklaufquote von durchgängig mindestens 80% (Tabelle 4-63).

Die Compliance Rate und die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Compliance Rate für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N'=67) (N=124)
Gesamtrate ^a über alle Zeitpunkte	369/400 (92,3)
Compliance-Rate ^b pro geplante Visite	
Baseline	67/124 (54,0)
Zyklus 3, Tag 1	61/124 (49,2)
Zyklus 5, Tag 1	62/124 (50,0)
Zyklus 7, Tag 1	57/124 (46,0)
Zyklus 9, Tag 1	50/124 (40,3)
Zyklus 11, Tag 1	35/124 (28,2)
Zyklus 13, Tag 1	25/124 (20,2)
Zyklus 16, Tag 1	8/124 (6,5)
Zyklus 19, Tag 1	1/124 (0,8)
Visite bei Ende der Behandlung	3/124 (2,4)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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; a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird. 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, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfmedikation mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N'=67) (N=124)
Gesamtrate über alle Zeitpunkte ^a	369/400 (92,3)
Rücklaufquote pro geplanter Visite^b	
Baseline	67/67 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	61/66 (92,4)
Zyklus 5, Tag 1	62/64 (96,9)
Zyklus 7, Tag 1	57/63 (90,5)
Zyklus 9, Tag 1	50/53 (94,3)
Zyklus 11, Tag 1	35/39 (89,7)
Zyklus 13, Tag 1	25/28 (89,3)
Zyklus 16, Tag 1	8/10 (80,0)
Zyklus 19, Tag 1	1/1 (100,0)
Visite bei Ende der Behandlung	3/9 (33,3)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; 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: Quality of Life Questionnaire C30. a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird. b: 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. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.	

Aufgrund der Compliance Rate, der hohen Zahl an Zensierungen, sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

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.

In den folgenden Abschnitten werden die im Folgenden aufgelisteten Analysen gezeigt. Die Darstellung erfolgt hierbei aufgeteilt nach den einzelnen Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30:

- Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30
- Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Symptomscores des EORTC QLQ-C30 sowie

- Veränderung der einzelnen Symptomscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline.

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.

Folgende weitere Analysen zur Symptomatik finden sich im Anhang:

Tabelle 4-64: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik

Analyse	Subpopulation B
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-169 (Anhang) bis Tabelle 4-176 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-177 (Anhang) Abbildung 4-48 (Anhang) bis Abbildung 4-55 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-65 bis Tabelle 4-80 Abbildung 4-56 (Anhang) bis Abbildung 4-63 (Anhang)
Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Symptomscores des EORTC QLQ-C30	Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-20 (gerade Zahlen)
Mittlere Veränderung der einzelnen Symptomscores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Tabelle 4-185 (Anhang) bis Tabelle 4-192 (Anhang) Abbildung 4-7 bis Abbildung 4-21 (ungerade Zahlen)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.	

Symptomlast zu Baseline gemäß Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast [64] (Angaben jeweils als MW [STD]): Diarrhö (43,94 [37,05]), Fatigue (42,70 [27,92]), Schmerzen (34,08 [31,71]), Dyspnoe (28,36 [30,29]) und Übelkeit und Erbrechen (10,45 [17,85]); siehe Tabelle 4-43.

Symptomskala Fatigue

Für die Symptomskala Fatigue berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 27) als Verschlechterung (n = 10); 40,3% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Über drei Viertel der Patienten hatten im Zeitverlauf über alle Zyklen eine klinisch relevante Verbesserung der Fatigue oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag die mittlere Veränderung gegenüber Baseline von Behandlungszyklus 3 bis 13 im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue 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 B - MTC (N'=67) (N=124)	
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen		
Fatigue		
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verbesserung, n (%)	27 (40,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	40 (59,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [3,7; NE]	
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	10 (14,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	57 (85,1)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>		

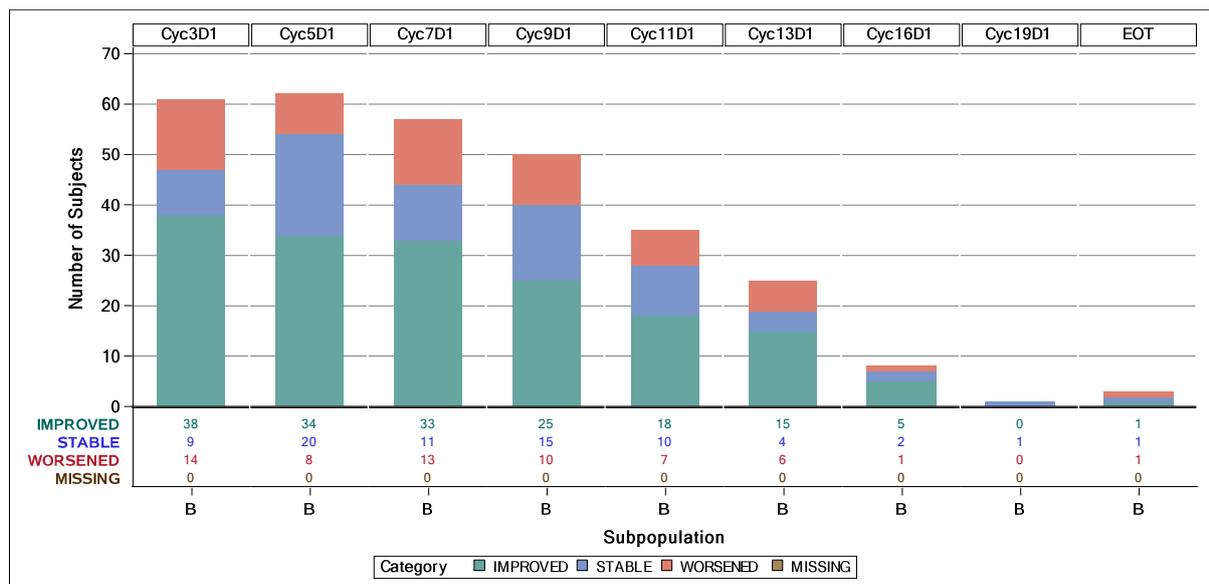


Abbildung 4-6: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-66: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Fatigue gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Fatigue						
Subpopulation B	77,05	87,10	77,19	80,00	80,00	76,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren.

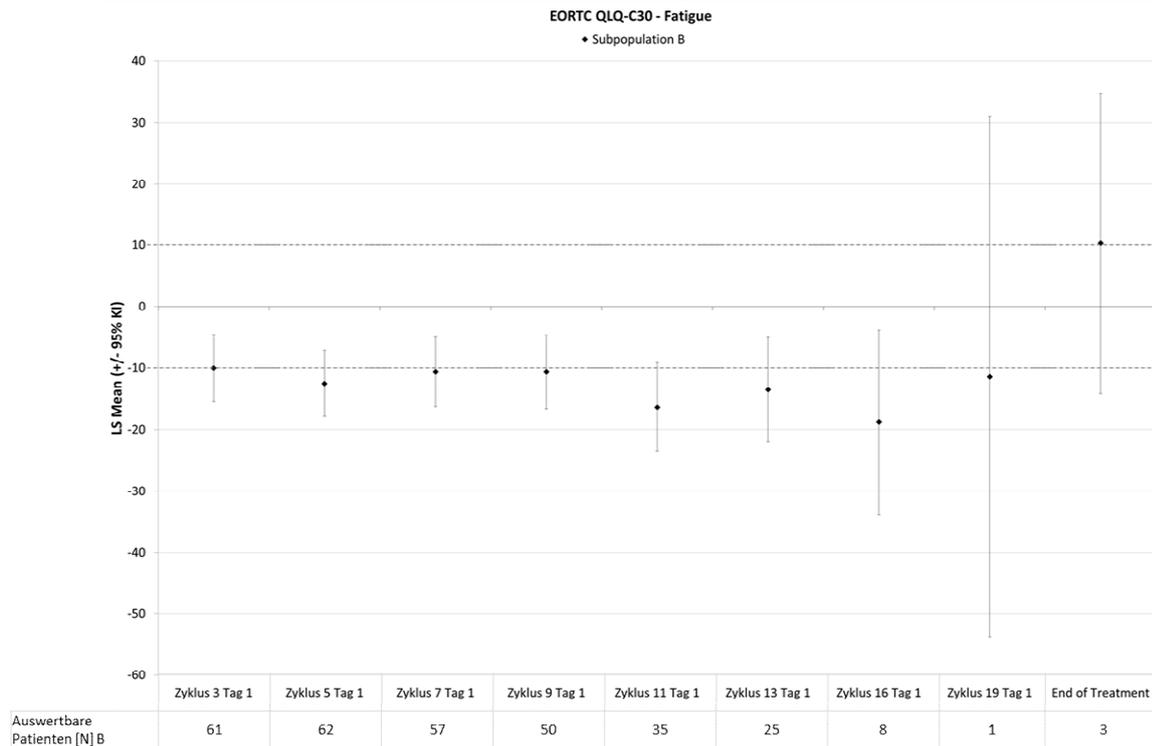


Abbildung 4-7: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Schmerzen

Für die Symptomskala Schmerzen berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 28) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 7); 41,8% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Über drei Viertel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag die mittlere Veränderung gegenüber Baseline bis Behandlungszyklus 16 im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schmerzen	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	28 (41,8)
Zensierte Patienten, n (%)	39 (58,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	13,7 [3,0; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	7 (10,4)
Zensierte Patienten, n (%)	60 (89,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. .</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

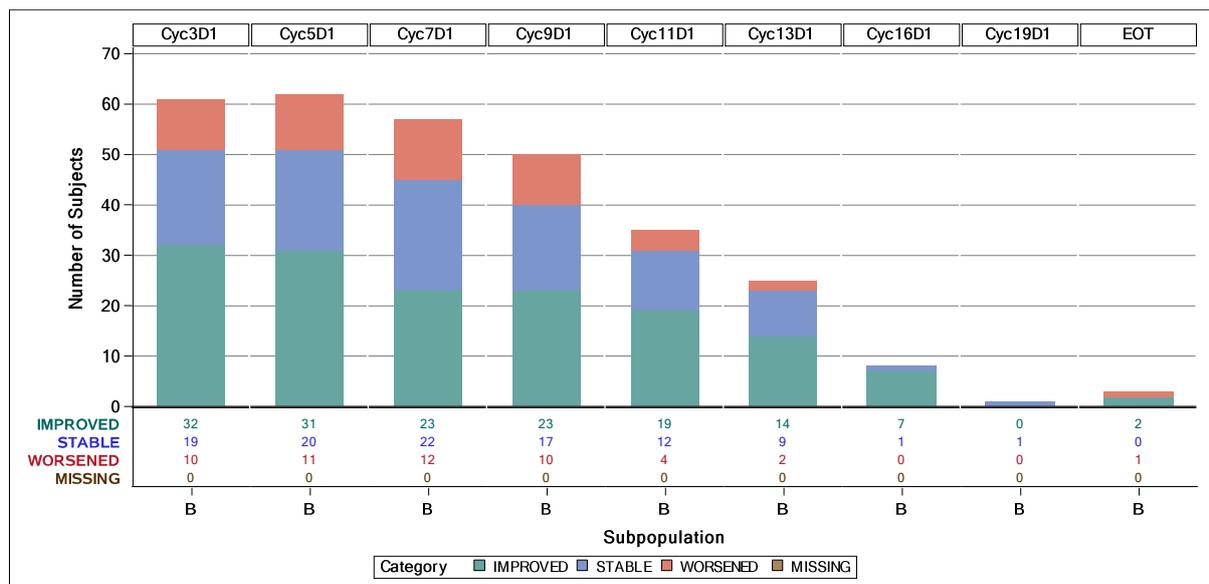


Abbildung 4-8: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-68: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schmerzen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Schmerzen						
Subpopulation B	83,61	82,26	78,95	80,00	88,57	92,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

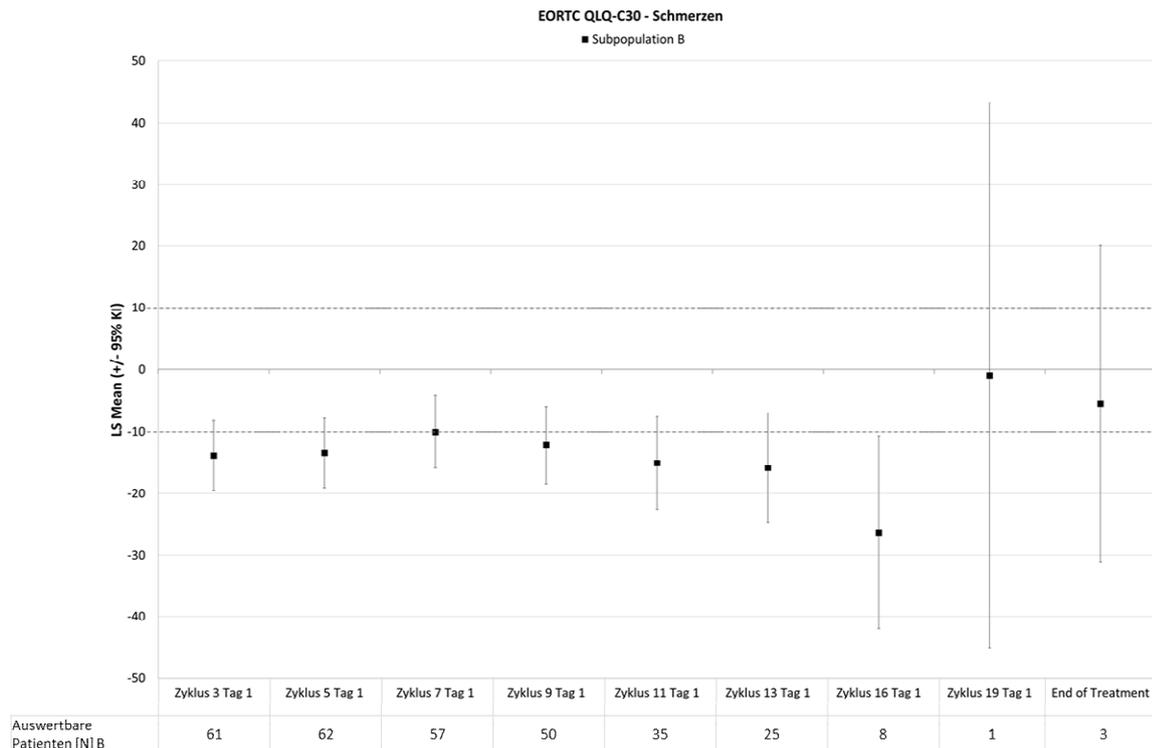


Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 13) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 3); 19,4% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Über vier Fünftel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Übelkeit und Erbrechen	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	13 (19,4)
Zensierte Patienten, n (%)	54 (80,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	3 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	64 (95,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (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>	

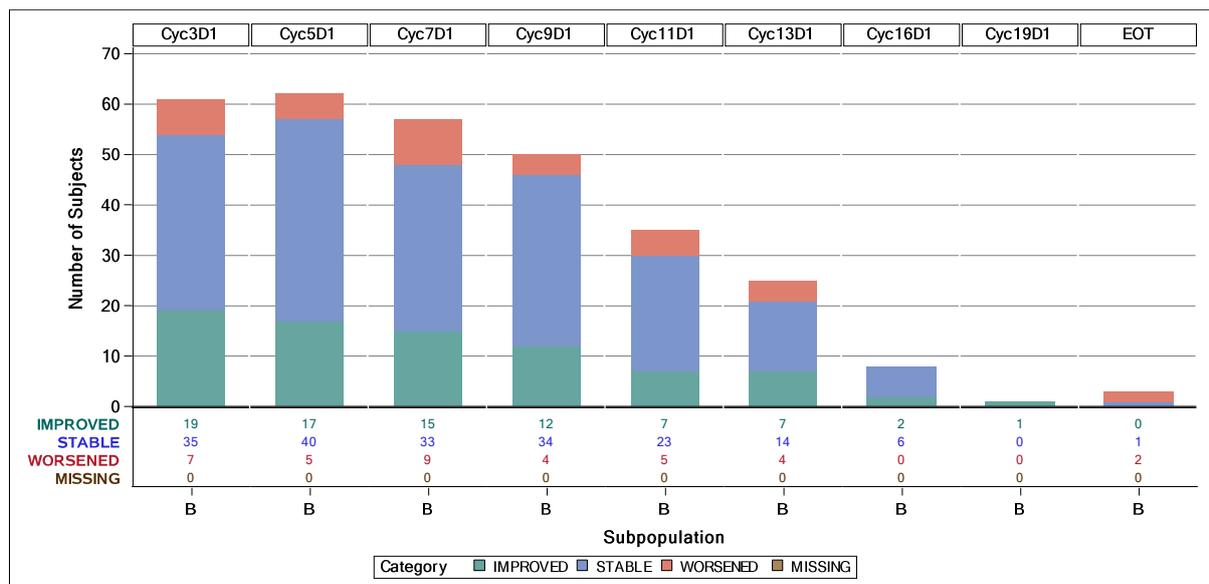


Abbildung 4-10: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-70: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Übelkeit und Erbrechen						
Subpopulation B	88,52	91,94	84,21	92,00	85,71	84,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

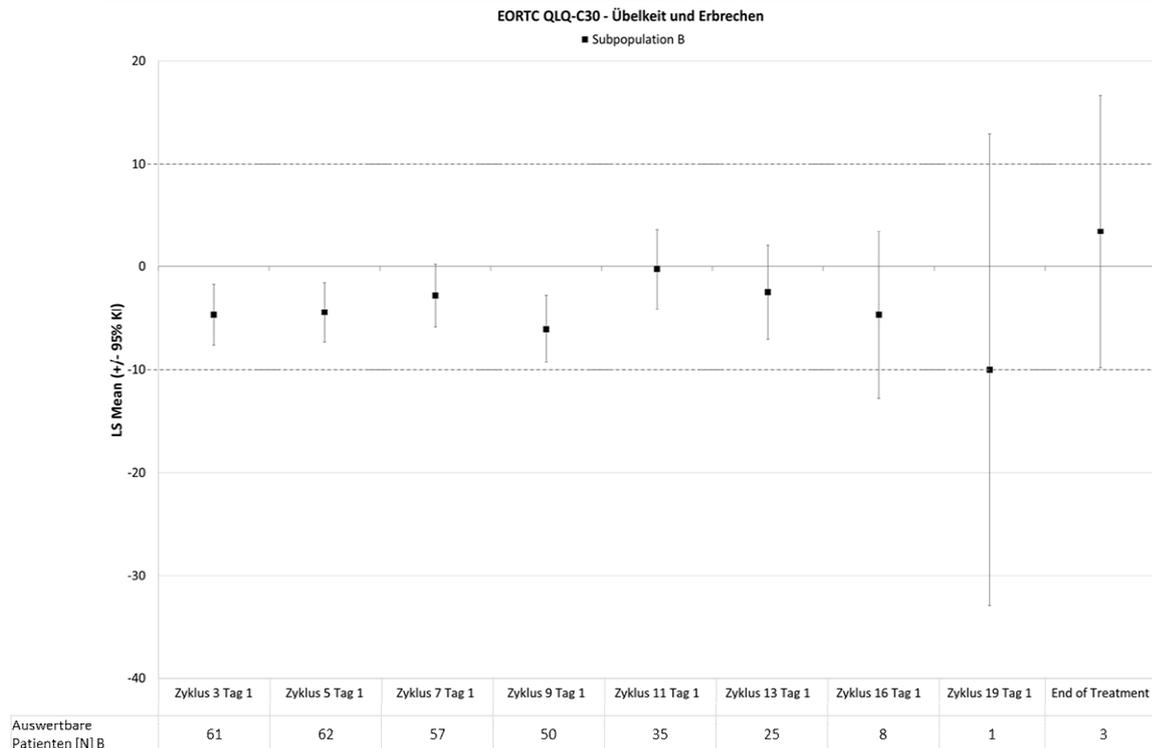


Abbildung 4-11: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Dyspnoe

Für die Symptomskala Dyspnoe berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 16) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 5); 23,9% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Über vier Fünftel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Dyspnoe	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	16 (23,9)
Zensierte Patienten, n (%)	51 (76,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	5 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)	62 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. .</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

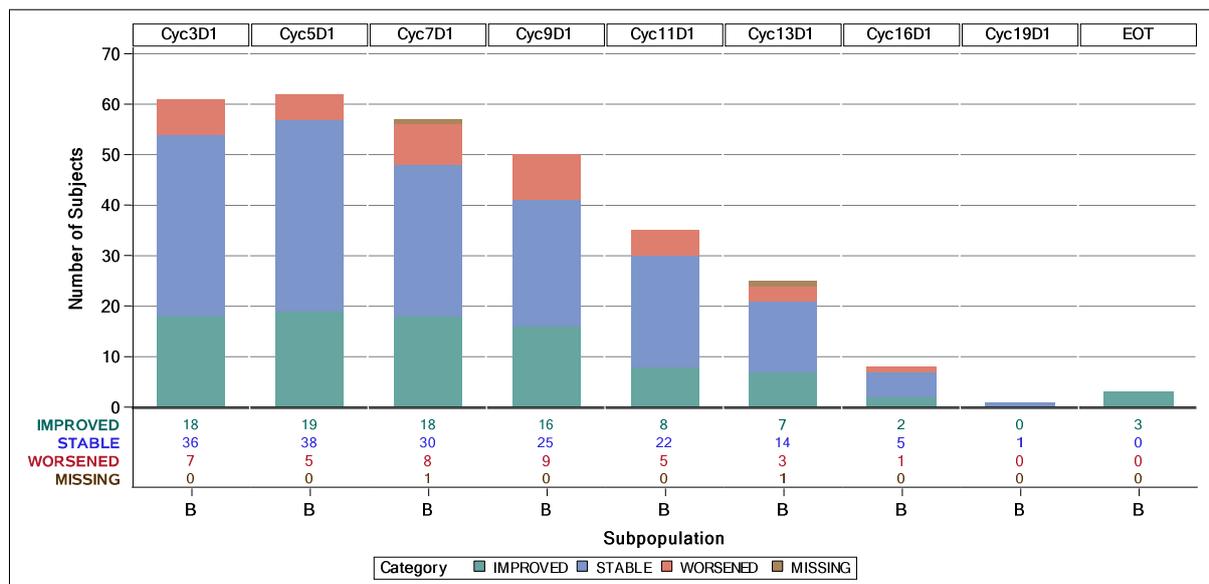


Abbildung 4-12: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-72: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Dyspnoe gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Dyspnoe						
Subpopulation B	88,52	91,94	85,71	82,00	85,71	87,50

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

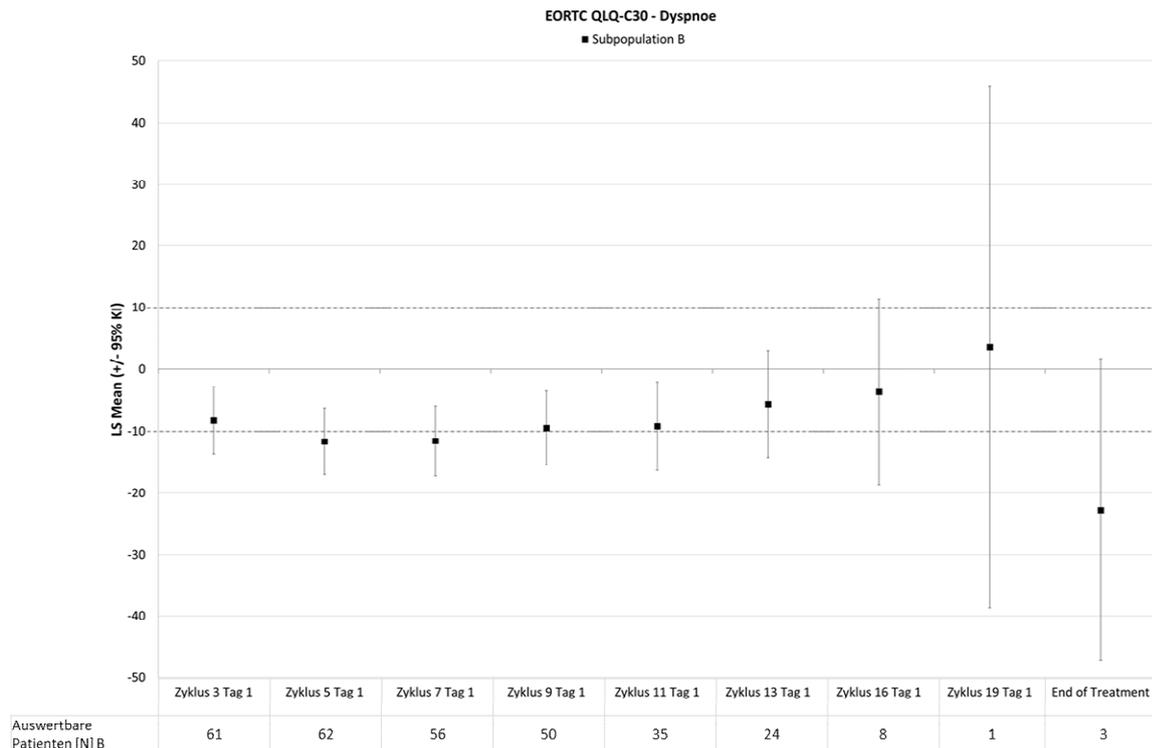


Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Schlaflosigkeit

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 18) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 7); 26,9% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Über vier Fünftel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag die mittlere Veränderung gegenüber Baseline über alle Behandlungszyklen im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Schlaflosigkeit	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	18 (26,9)
Zensierte Patienten, n (%)	49 (73,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	7 (10,4)
Zensierte Patienten, n (%)	60 (89,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

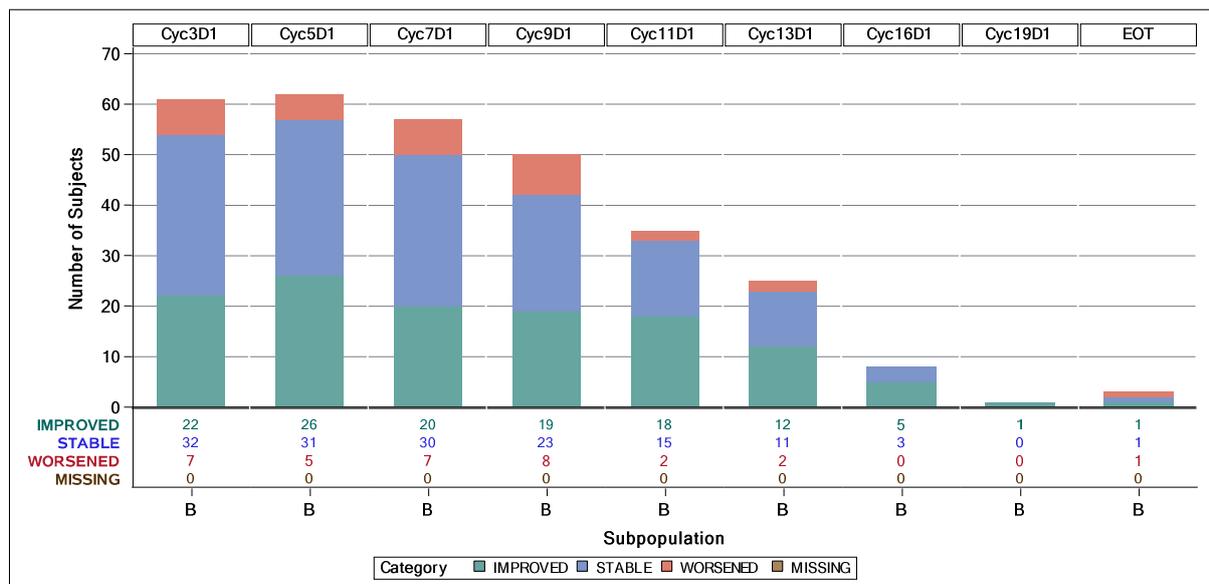


Abbildung 4-14: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-74: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Schlaflosigkeit gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Schlaflosigkeit						
Subpopulation B	88,52	91,94	87,72	84,00	94,29	92,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

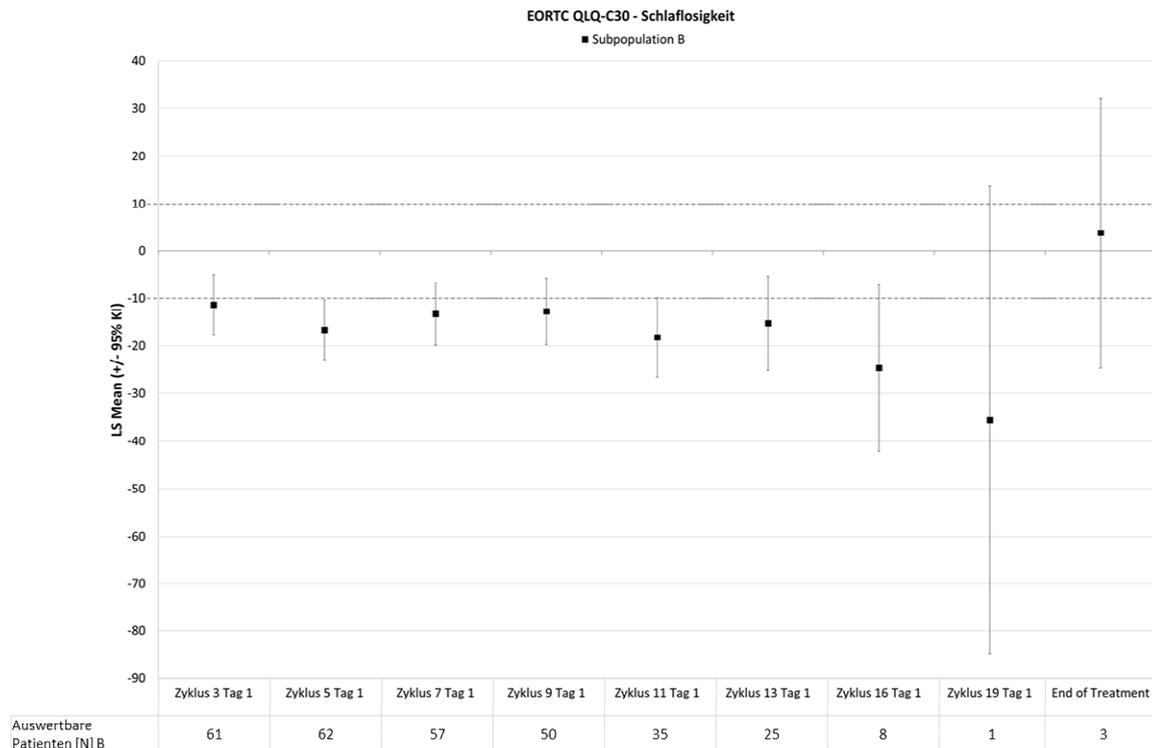


Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Appetitverlust

Für die Symptomskala Appetitverlust berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 22) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 9); 32,8% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Über 80% der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag der Wert für die Veränderung gegenüber Baseline über alle Behandlungszyklen hinweg im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Appetitverlust	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	22 (32,8)
Zensierte Patienten, n (%)	45 (67,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	9 (13,4)
Zensierte Patienten, n (%)	58 (86,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,6; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. .</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

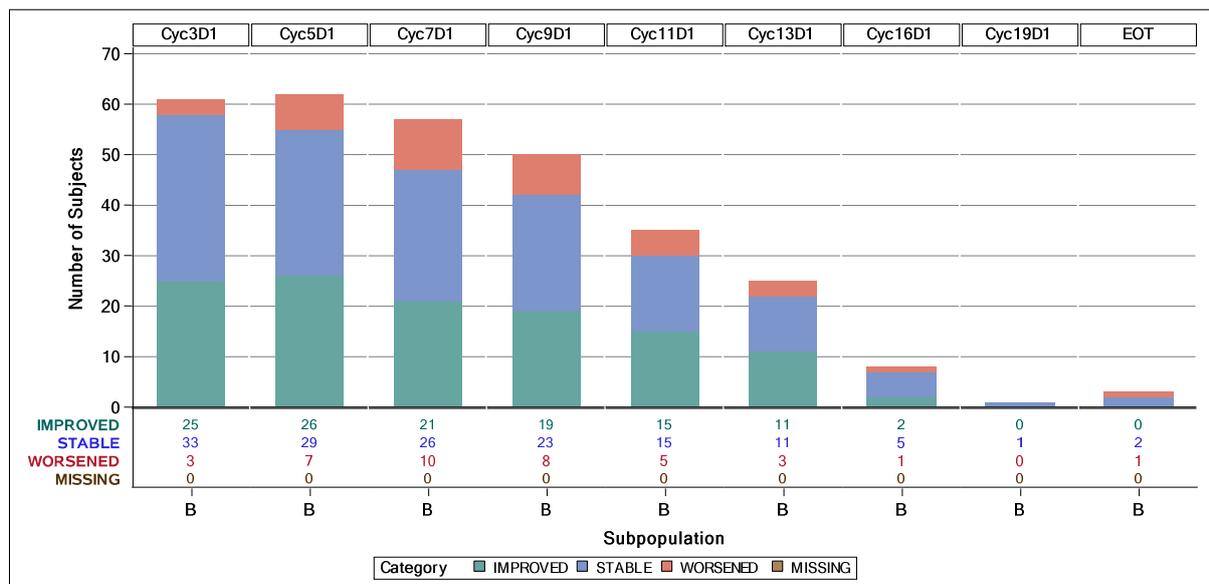


Abbildung 4-16: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-76: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Appetitverlust gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Appetitverlust						
Subpopulation B	95,08	88,71	82,46	84,00	85,71	88,00
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

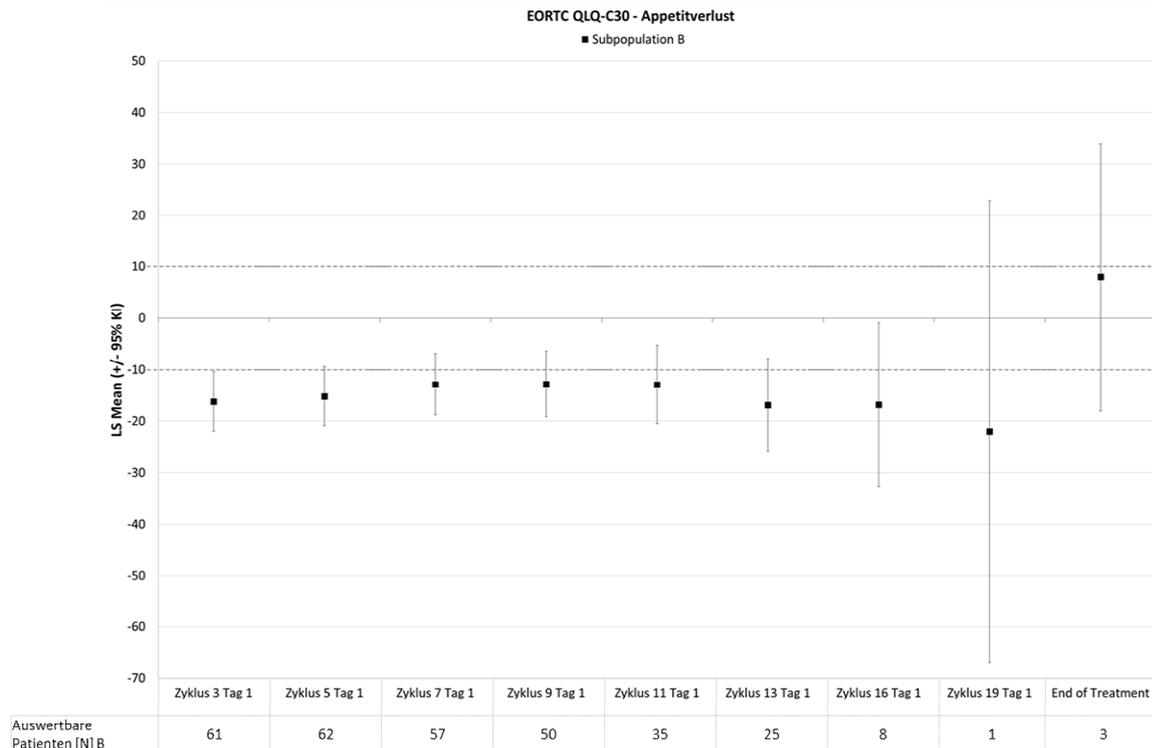


Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Verstopfung

Für die Symptomskala Verstopfung berichteten etwas mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 9) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 6); 13,4% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Mehr als drei Viertel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Verstopfung	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	9 (13,4)
Zensierte Patienten, n (%)	58 (86,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	6 (9,0)
Zensierte Patienten, n (%)	61 (91,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. .</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

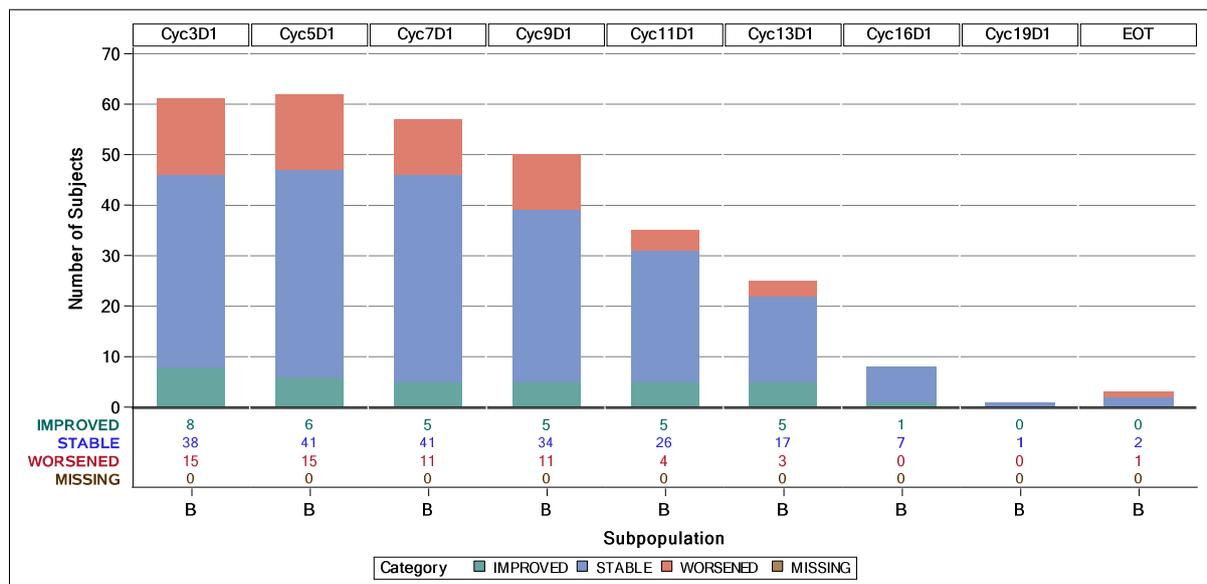


Abbildung 4-18: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-78: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Verstopfung gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Verstopfung						
Subpopulation B	75,41	75,81	80,70	78,00	88,57	88,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

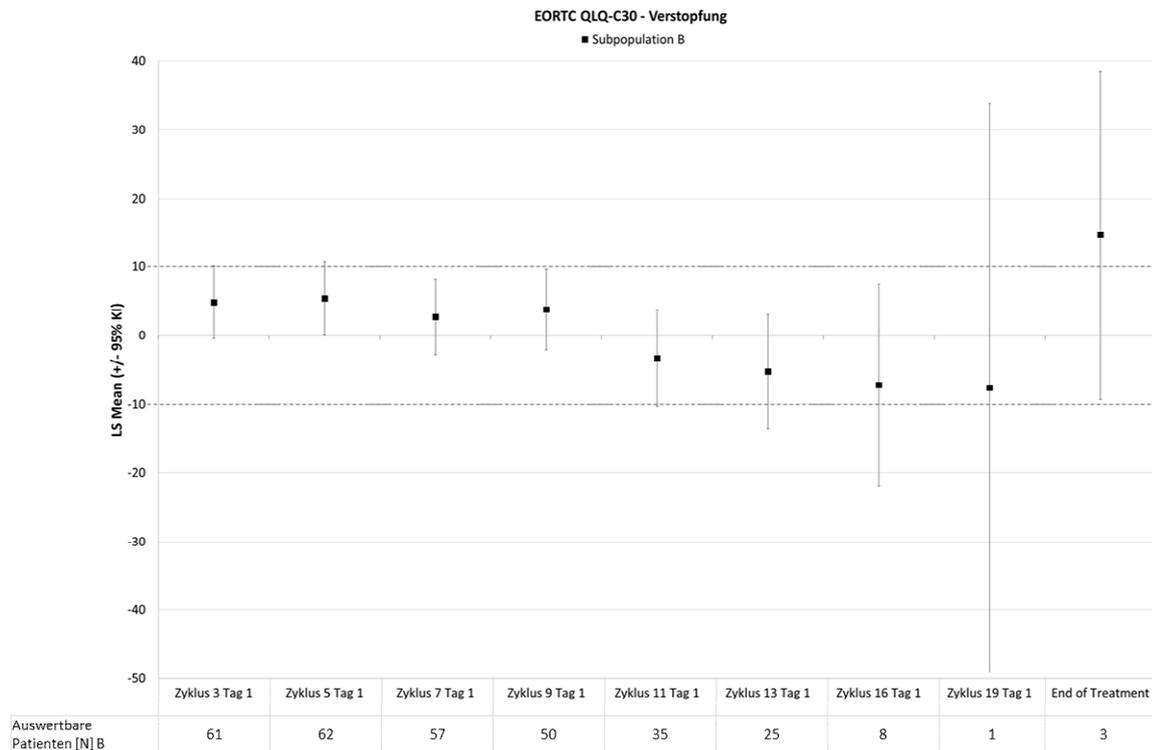


Abbildung 4-19: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Symptomskala Diarrhö

Für die Symptomskala Diarrhö berichteten wesentlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 35) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 4); 52,2% der Patienten hatten eine anhaltende Verbesserung.

Mehr als 85% der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag der Wert für die Veränderung gegenüber Baseline über alle Behandlungszyklen hinweg im Bereich einer klinisch relevanten.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Diarrhö	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	35 (52,2)
Zensierte Patienten, n (%)	32 (47,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,7 [1,9; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	4 (6,0)
Zensierte Patienten, n (%)	63 (94,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,9; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

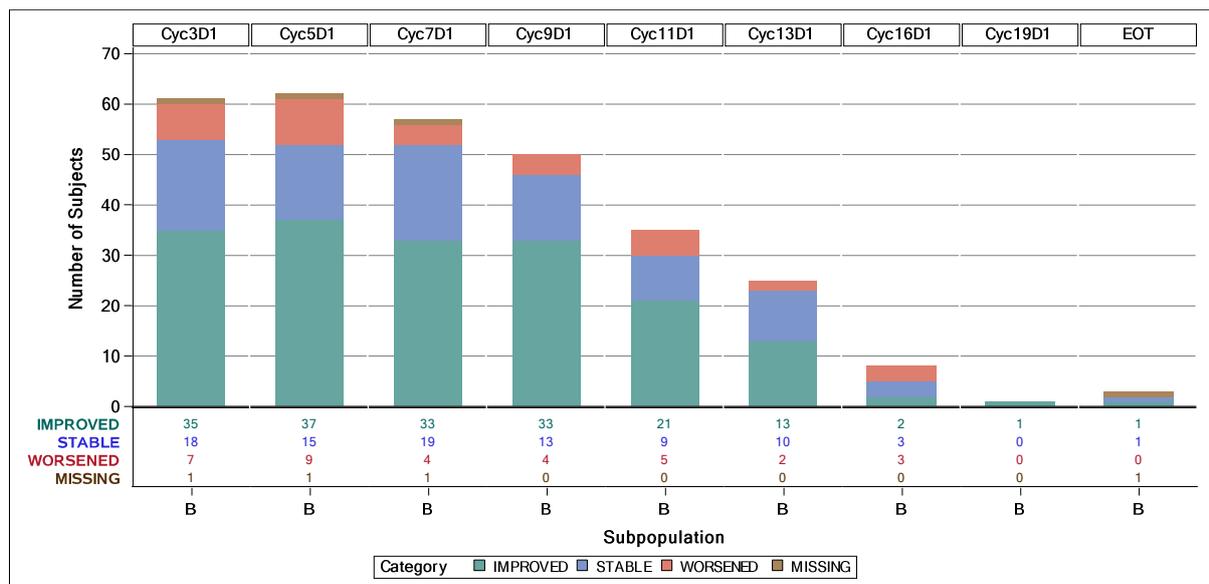


Abbildung 4-20: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-80: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den Symptomscore Diarrhö gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Diarrhö						
Subpopulation B	88,33	85,25	92,86	92,00	85,71	92,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

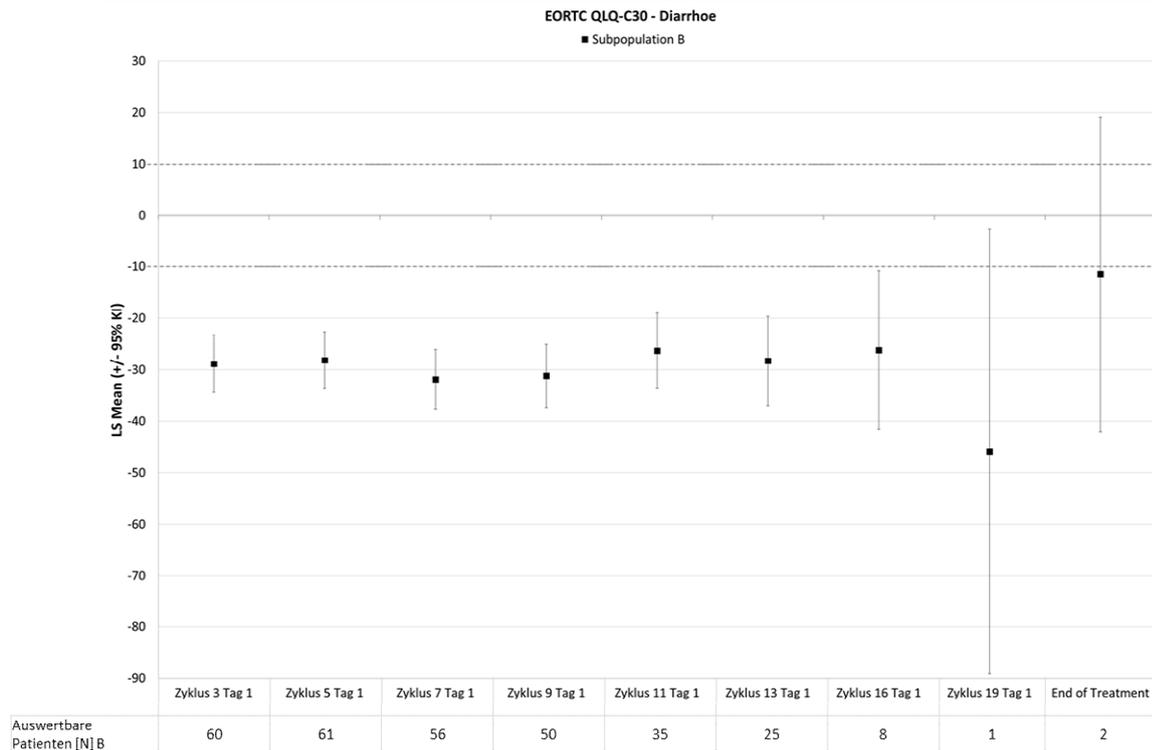


Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.5 Morbidität: Diarrhö – 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 4-81: Operationalisierung von Diarrhö – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Auftreten von Diarrhö wurde mittels des Bowel Diary erhoben.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte waren an Tag 1, Tag 8, Tag 15 und Tag 22 des Zyklus 1, an Tag 1 jedes folgenden Zyklus 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). Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt hatten, füllten den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen wurde nur die Frage 1 des Bowel Diary herangezogen, welche die Anzahl der Patienten mit Durchfällen sowie die Schwere der Durchfälle berücksichtigt. Die Kategorien der Symptomschwere sind hierbei vorgegeben als „keine Diarrhö“, „leichte Diarrhö“, „mittelschwere Diarrhö“ und „schwere Diarrhö“.</p> <p>Die Diarrhö wurde anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö (definiert als jede schrittweise Verbesserung (z.B. leichte zu keine Diarrhö, mittelschwere zu leichte oder keine Diarrhö, schwere zu mittelschwere, leichte oder keine Diarrhö)) (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Dauer der Verbesserung der Diarrhö (mittels Kaplan-Meier-Analyse) • Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö (definiert als jede schrittweise Verschlechterung (z.B. keine zu leichte, mittelschwere oder schwere Diarrhö, leichte zu mittelschwere oder schwere Diarrhö, mittelschwere zu schwere Diarrhö)) (mittels Kaplan-Meier-Analyse) <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 Verbesserung/Verschlechterung der Diarrhö 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 Rücklaufquoten des Bowel Diary wurden 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 den Rücklaufquoten bezogen auf die Studienvsiten wird die Gesamtrate dargestellt.</p> <p>Die Diarrhö 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 Bowel Diary aufwiesen (dies beinhaltete Patienten mit und ohne Diarrhö bei Baseline).</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 4-82: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Diarrhö 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 LIBRETTO-001 Studie 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.

42 Patienten wiesen einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für das Bowel Diary auf. Hinsichtlich der Rücklaufquoten lag die Gesamtrate über alle Messzeitpunkte bei 90,5%. Bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte betrugen die Rücklaufquoten bis Zyklus 18 mit einer Ausnahme durchgängig mindestens 75%. Lediglich für die Visite an Tag 22 des Zyklus 1 lag der Wert unter 70%.

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-83 zusammengefasst.

Tabelle 4-83: Rücklaufquoten für das Bowel Diary in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N'=42) (N=124)
Gesamtrate über alle Zeitpunkte ^a	536/592 (90,5)
Rücklaufquote pro geplanter Visite^b	
Baseline	42/42 (100,0)
Zyklus 1, Tag 8	37/42 (88,1)
Zyklus 1, Tag 15	35/39 (89,7)
Zyklus 1, Tag 22	26/41 (63,4)
Zyklus 2, Tag 1	39/41 (95,1)
Zyklus 3, Tag 1	37/40 (92,5)
Zyklus 4, Tag 1	40/40 (100,0)
Zyklus 5, Tag 1	36/40 (90,0)
Zyklus 6, Tag 1	38/40 (95,0)
Zyklus 7, Tag 1	37/39 (94,9)
Zyklus 8, Tag 1	32/38 (84,2)
Zyklus 9, Tag 1	32/33 (97,0)
Zyklus 10, Tag 1	25/28 (89,3)
Zyklus 11, Tag 1	21/23 (91,3)
Zyklus 12, Tag 1	19/19 (100,0)

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N'=42) (N=124)
Zyklus 13, Tag 1	14/14 (100,0)
Zyklus 14, Tag 1	10/11 (90,9)
Zyklus 15, Tag 1	7/8 (87,5)
Zyklus 16, Tag 1	3/4 (75,0)
Zyklus 17, Tag 1	3/4 (75,0)
Zyklus 18, Tag 1	1/1 (100,0)
Visite bei Ende der Behandlung	2/5 (40,0)

MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert.

a: Die Gesamtrate wird berechnet, in dem die Gesamtzahl an Patienten, für die das Bowel Diary bei jeder Visite erhoben wurde, durch die Gesamtzahl an Patienten, die bei jeder Visite unter Behandlung waren, geteilt wird.

b: Die Rücklaufquote ist definiert als der prozentuale Anteil der Patienten, für die das Bowel Diary bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren.

Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat 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.

Bei 27 (64,3%) der Patienten verbesserte sich die Diarrhö, während 8 (19,0%) der Patienten eine Verschlechterung der Diarrhö erlebten. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei 0,5 Monaten [95%-KI: 0,3; 5,6]. Die mediane Dauer der Verbesserung und die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurden nicht erreicht.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö, die Dauer der Verbesserung der Diarrhö und die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö gemessen anhand des Bowel Diary aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation B - MTC (N'=42) (N=124)	
Anzahl der Patienten mit Diarrhö bei Baseline	31	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung der Diarrhö, n (%) ^{a,b}	27 (64,3)	
Zensierte Patienten, n (%) ^a	15 (35,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{d,e,f}	0,5 [0,3; 5,6]	
Mediane Dauer der Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{e,f,g}	NE [4,9; NE]	
Patienten mit Ereignis		
Verschlechterung der Diarrhö, n (%) ^c	8 (19,0)	
Zensierte Patienten, n (%) ^a	34 (81,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{e,f,h}	NE [NE; NE]	

KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: nicht schätzbar.

a: Der prozentuale Anteil basiert auf der Anzahl an behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert (N').

b: Verbesserung der Diarrhö ist definiert als jede schrittweise Verbesserung (z.B. leichte zu keine Diarrhö, mittelschwere zu leichte oder keine Diarrhö, schwere zu mittelschwere, leichte oder keine Diarrhö).

c: Verschlechterung der Diarrhö ist definiert als jede schrittweise Verschlechterung (z.B. keine zu leichte, mittelschwere oder schwere Diarrhö, leichte zu mittelschwere oder schwere Diarrhö, mittelschwere zu schwere Diarrhö).

d: Die Zeit bis zur ersten Verbesserung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem ersten Auftreten einer Verbesserung der Diarrhö.

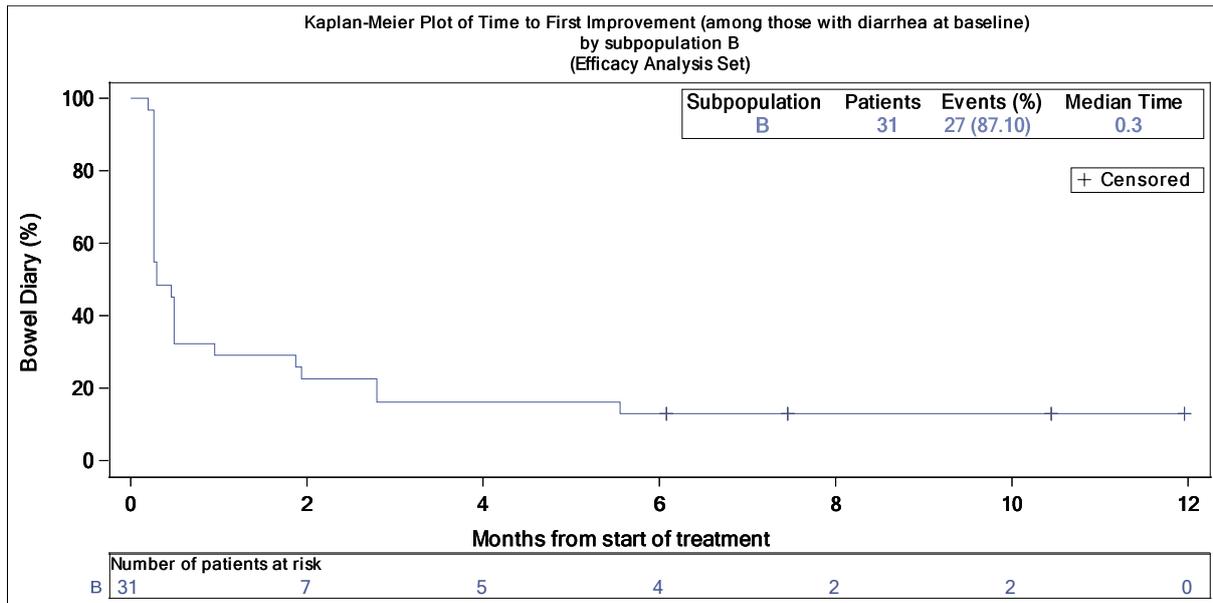
e: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.

f: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.

g: Die Dauer der Verbesserung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen dem ersten Auftreten einer Verbesserung und jeglicher schrittweiser Verschlechterung der Diarrhö.

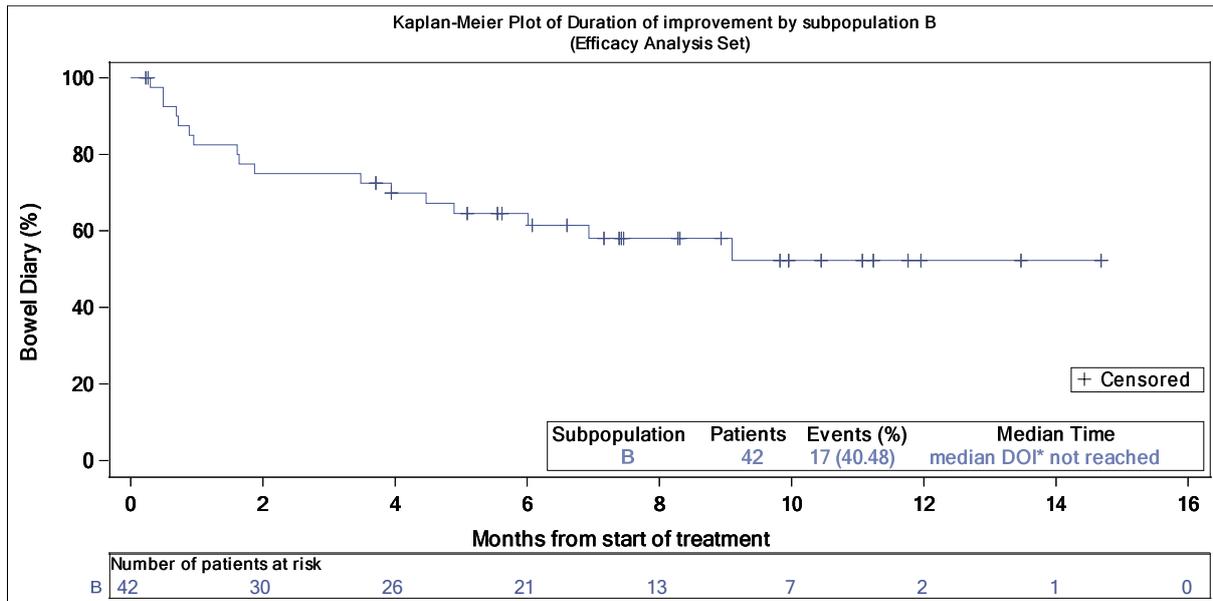
h: Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfpräparat und dem ersten Auftreten einer Verschlechterung der Diarrhö. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

Die Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö ist in Abbildung 4-22, Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24 dargestellt.



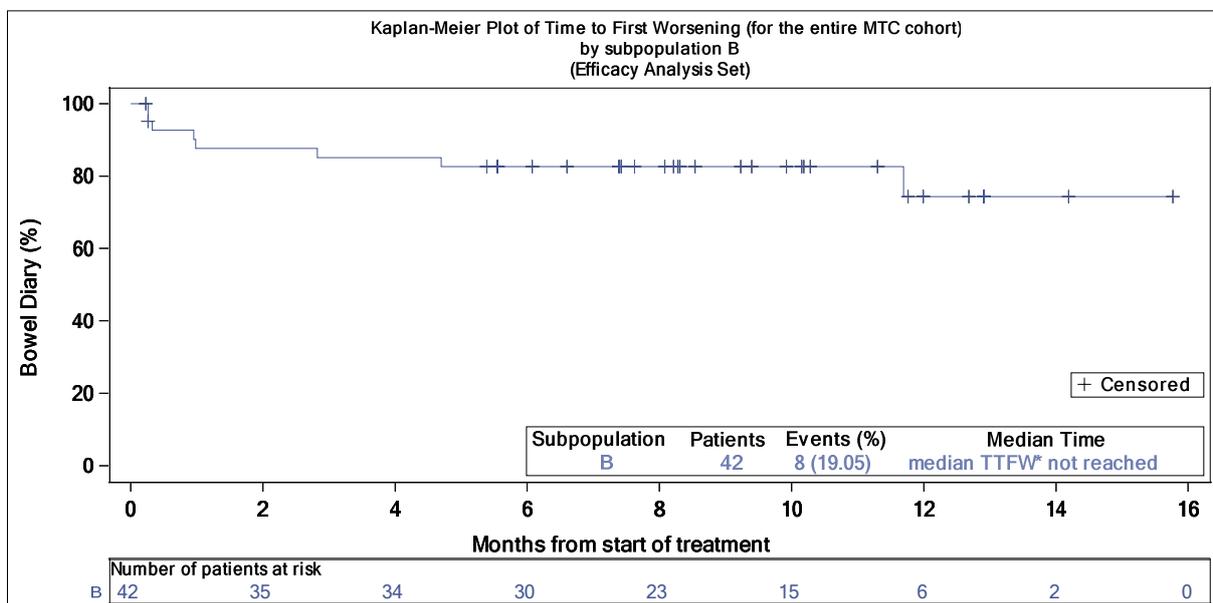
Analyse berücksichtigt nur Patienten mit Diarrhö zu Baseline.

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set



DOI: Duration of Improvement; Analysen berücksichtigen alle Patienten, auch wenn zur Baseline keine Diarrhö vorliegt, welche sich jedoch noch im Laufe der Studien entwickeln kann.

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Analyse der Dauer der Verbesserung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set



TTFW: Time-to-First Worsening Analysen berücksichtigen alle Patienten, auch wenn zur Baseline keine Diarrhö vorliegt, welche sich jedoch noch im Laufe der Studien entwickeln kann.

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Diarrhö in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.6 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 4-85: Operationalisierung von Funktion - globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte waren 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 sollte 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 hatten, füllten 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 bzw. 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 bzw. 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). <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 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 Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 wurden 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 den Rücklaufquoten bezogen auf die Studienvsiste 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, 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 EORTC QLQ-C30 Fragebogens 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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion - globaler Gesundheitsstatus in weitere 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 LIBRETTO-001 Studie 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.

Aufgrund der Compliance Rate der hohen Zahl an Zensurierungen, sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

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.

In den folgenden Abschnitten werden die im Folgenden aufgelisteten Analysen gezeigt. Die Darstellung erfolgt hierbei aufgeteilt für den globalen Gesundheitsstatus und die einzelnen Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30:

- Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 (Tabelle 4-88)
- Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsscores des EORTC QLQ-C30 Fragebogens (Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-35) sowie
- Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline (Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-36).

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.

Folgende weitere Analysen zur Symptomatik finden sich im Anhang:

Tabelle 4-87: Übersichtstabelle für die Analysen zur Lebensqualität

Analyse	Subpopulation B
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-178 (Anhang) bis Tabelle 4-183 (Anhang)
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-184 (Anhang) Abbildung 4-64 (Anhang) bis Abbildung 4-69 (Anhang)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der	Tabelle 4-88 bis Tabelle 4-99 Abbildung 4-70 (Anhang) bis Abbildung 4-75 (Anhang)

Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	
Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Lebensqualität des EORTC QLQ-C30	Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-35 (ungerade Nummern)
Mittlere Veränderung der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Tabelle 4-193 (Anhang) bis Tabelle 4-198 (Anhang) Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-36 (gerade Nummern)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.	

Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline

Zu Baseline zeigte sich insbesondere für die physische Funktion eine klinisch relevante Beeinträchtigung (MW = 74,83; STD = 22,23) [64]; siehe Tabelle 4-43.

Globaler Gesundheitsstatus

Für den globalen Gesundheitsstatus berichteten wesentlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 22; 32,8%) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 5).

Mindestens 85% der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung im Symptomscore oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag der Wert für die Veränderung gegenüber Baseline mit einer Ausnahme über die Behandlungszyklen hinweg im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw.

Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	22 (32,8)
Zensierte Patienten, n (%)	45 (67,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	5 (7,5)
Zensierte Patienten, n (%)	62 (92,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation B - MTC (N'=67) (N=124)
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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 Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung 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. 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 Scores. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

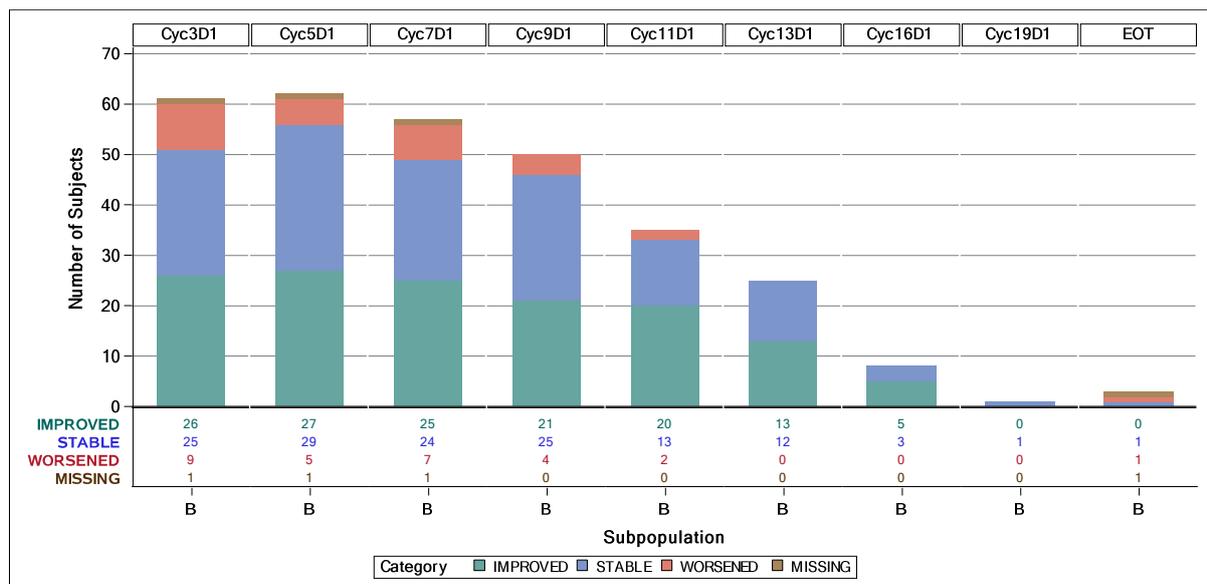


Abbildung 4-25: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-89: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Globaler Gesundheitsstatus						
Subpopulation B	85,00	91,80	87,50	92,00	94,29	100,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

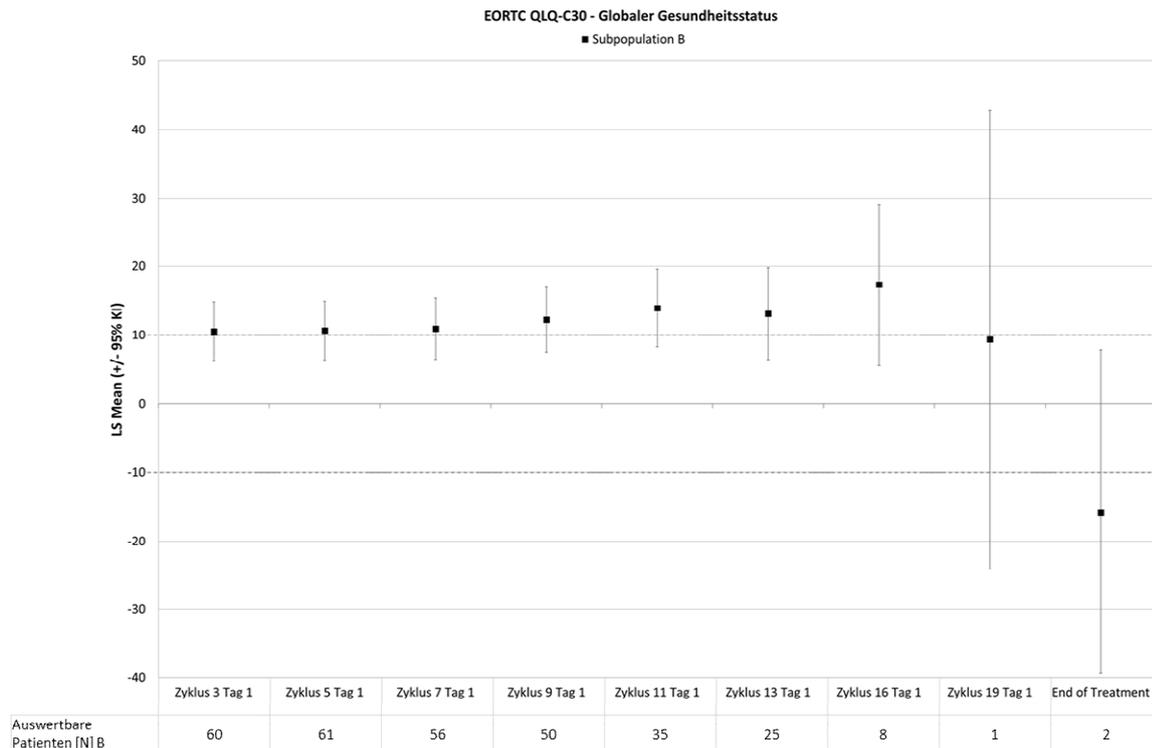


Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Physische Funktion

Für die Funktionsskala physische Funktion berichteten wesentlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 16; 23,9%) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 6).

Mehr als 85% der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die physische Funktion 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	Subpopulation B - MTC	
	(N'=67)	(N=124)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		
Physische Funktion		
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verbesserung, n (%)	16 (23,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	51 (76,1)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	6 (9,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	61 (91,0)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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 Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung 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. 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 Scores. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>		

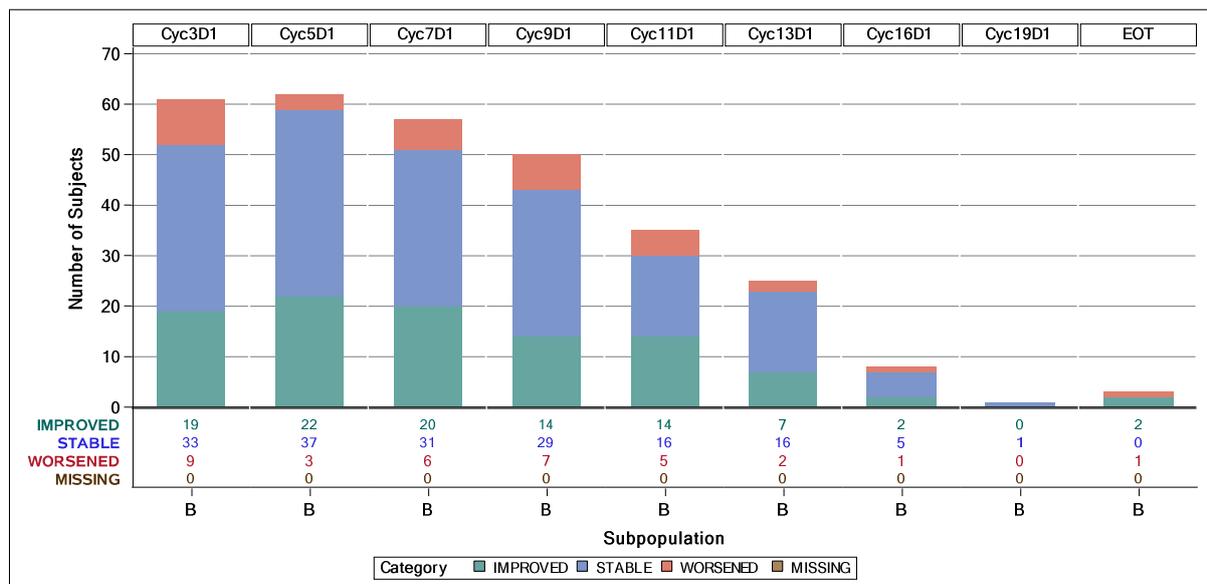


Abbildung 4-27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-91: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die physische Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30						
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Physische Funktion						
Subpopulation B	85,25	95,16	89,47	86,00	85,71	92,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

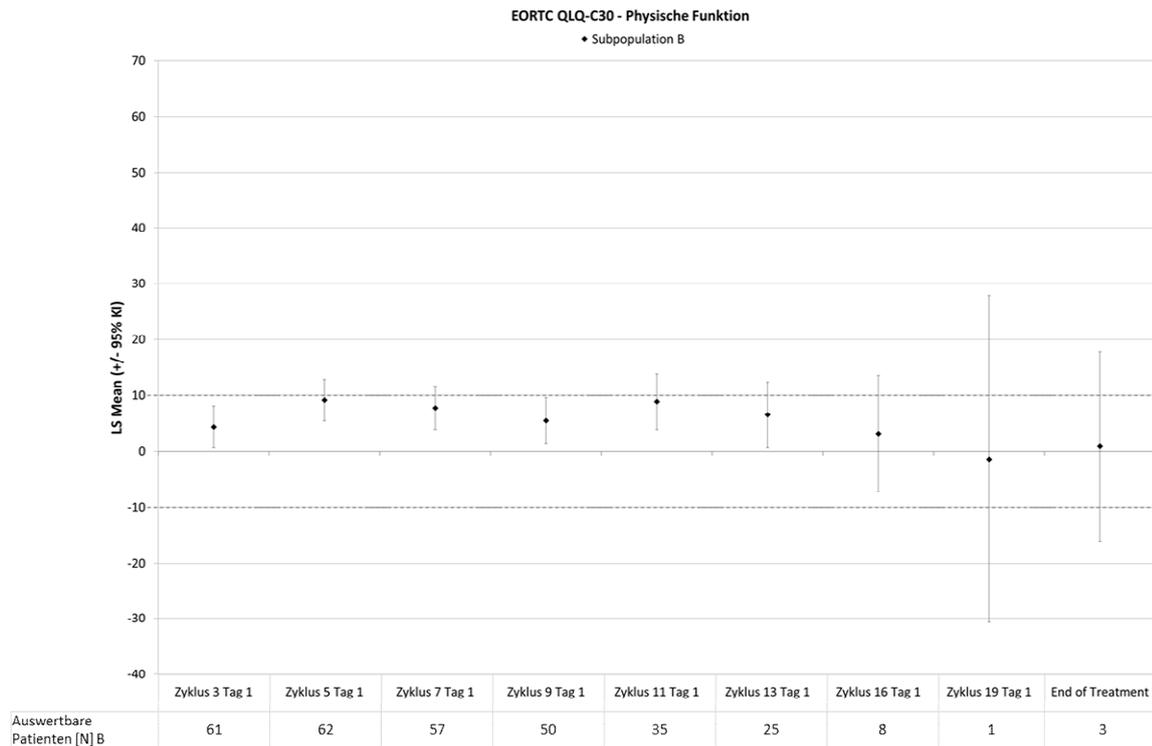


Abbildung 4-28: Veränderung des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Emotionale Funktion

Für die Funktionsskala emotionale Funktion berichteten wesentlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 14; 20,9%) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 4).

Mehr als drei Viertel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion 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	Subpopulation B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Emotionale Funktion	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	14 (20,9)
Zensierte Patienten, n (%)	53 (79,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	4 (6,0)
Zensierte Patienten, n (%)	63 (94,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Anhaltende Verbesserung 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.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung 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.</p> <p>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 Scores.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

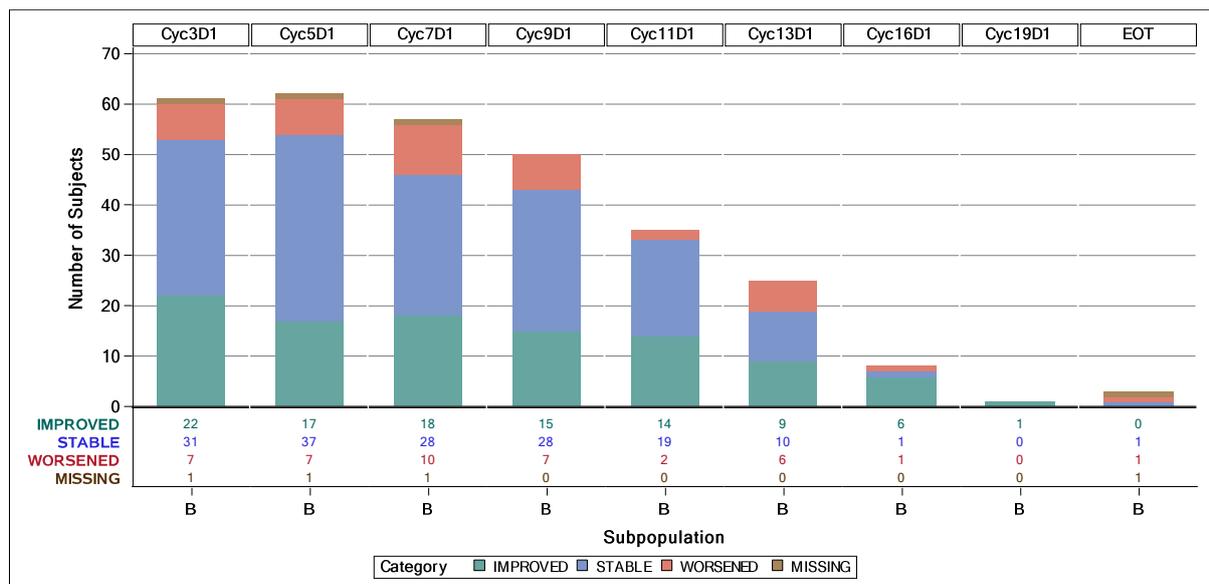


Abbildung 4-29: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-93: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die emotionale Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Emotionale Funktion						
Subpopulation B	88,33	88,52	82,14	86,00	94,29	76,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

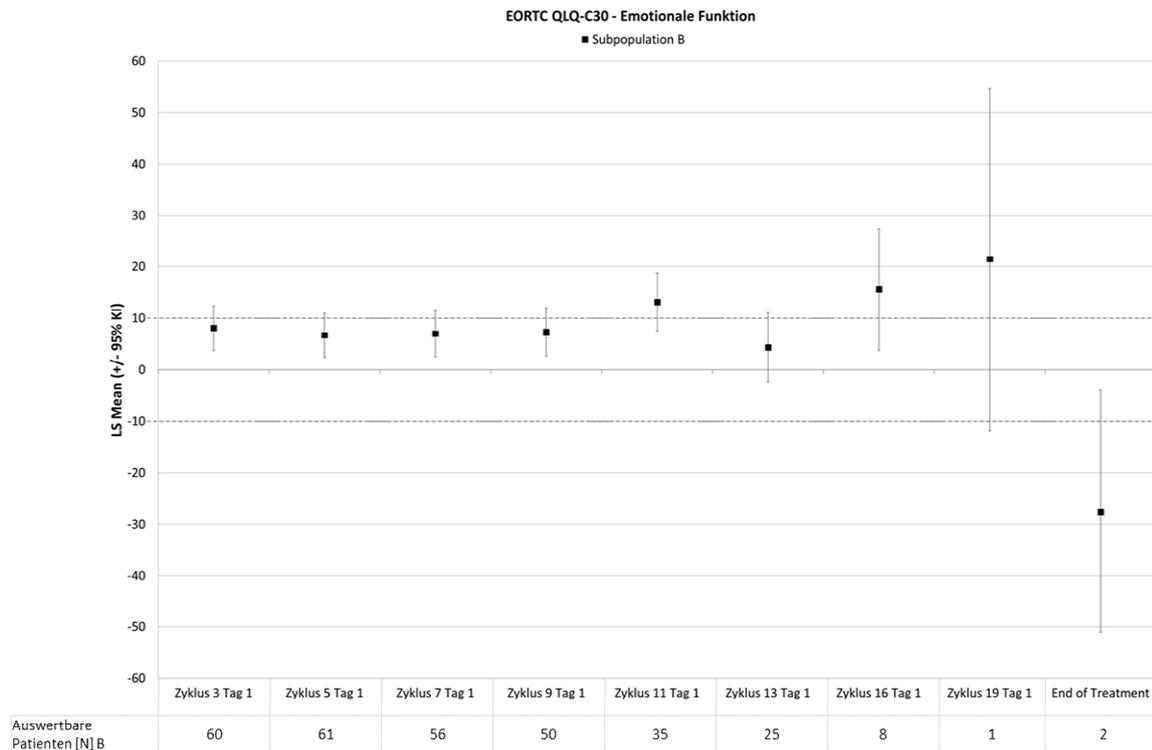


Abbildung 4-30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Rollenfunktion

Für die Funktionsskala Rollenfunktion berichteten wesentlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 19; 28,4%) als eine anhaltende Verschlechterung (n = 4).

Mindestens drei Viertel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung der Rollenfunktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Rollenfunktion	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	19 (28,4)
Zensierte Patienten, n (%)	48 (71,6)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	3 (4,5)
Zensierte Patienten, n (%)	64 (95,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Anhaltende Verbesserung 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.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung 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.</p> <p>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 Scores.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

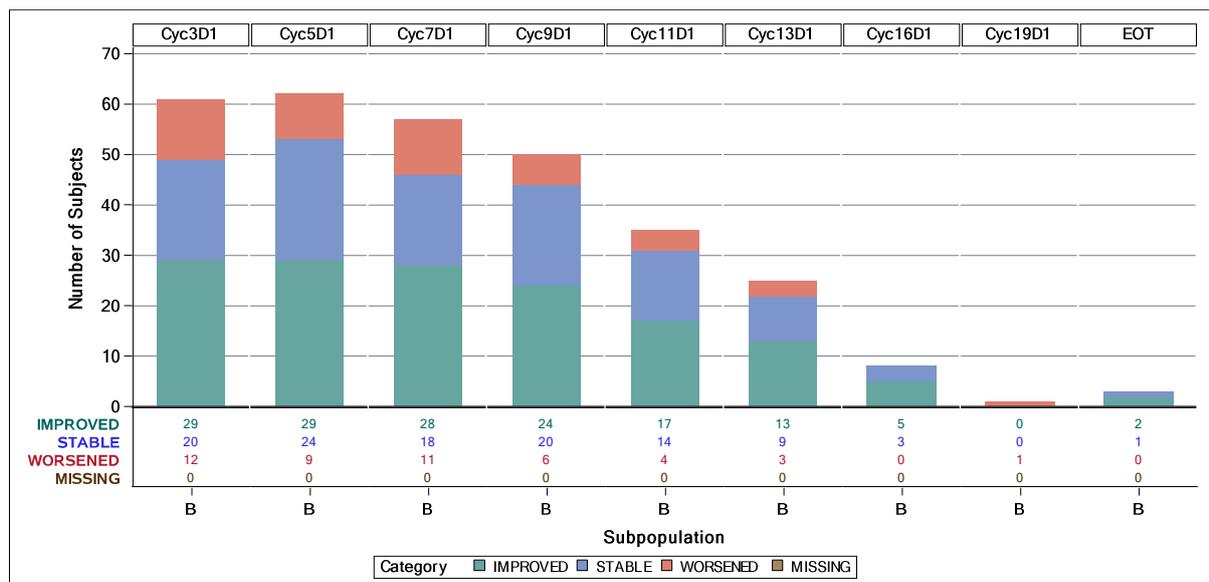


Abbildung 4-31: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-95: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die Rollenfunktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Diarrhö						
Subpopulation B	80,33	85,48	80,70	88,00	88,57	88,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

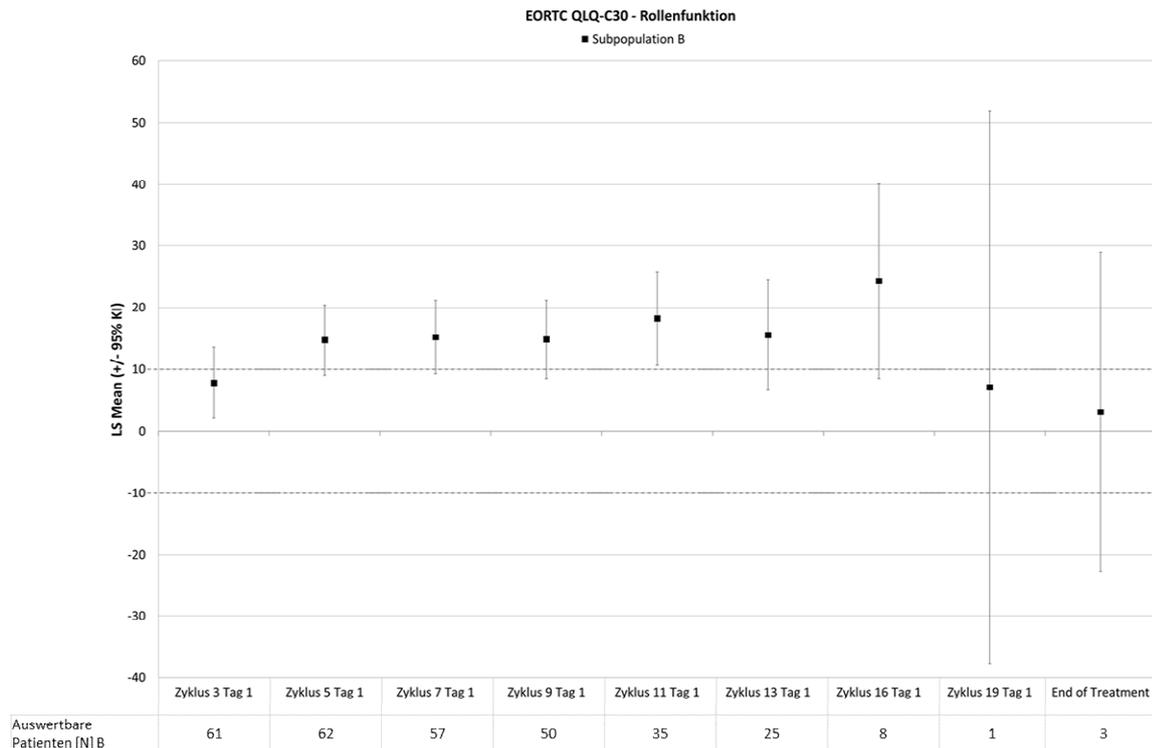


Abbildung 4-32: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Kognitive Funktion

Für die Funktionsskala kognitive Funktion berichteten 12 Patienten (17,9%) eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung und 10 Patienten eine anhaltende Verschlechterung.

Mehr als drei Viertel der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung der kognitiven Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion 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 B - MTC (N'=67) (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen	
Kognitive Funktion	
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verbesserung, n (%)	12 (17,9)
Zensierte Patienten, n (%)	55 (82,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis	
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	10 (14,9)
Zensierte Patienten, n (%)	57 (85,1)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>b: Das 95%-KI wurde mittels der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p>Anhaltende Verbesserung 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.</p> <p>Anhaltende Verschlechterung 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.</p> <p>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 Scores.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfpräparat mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

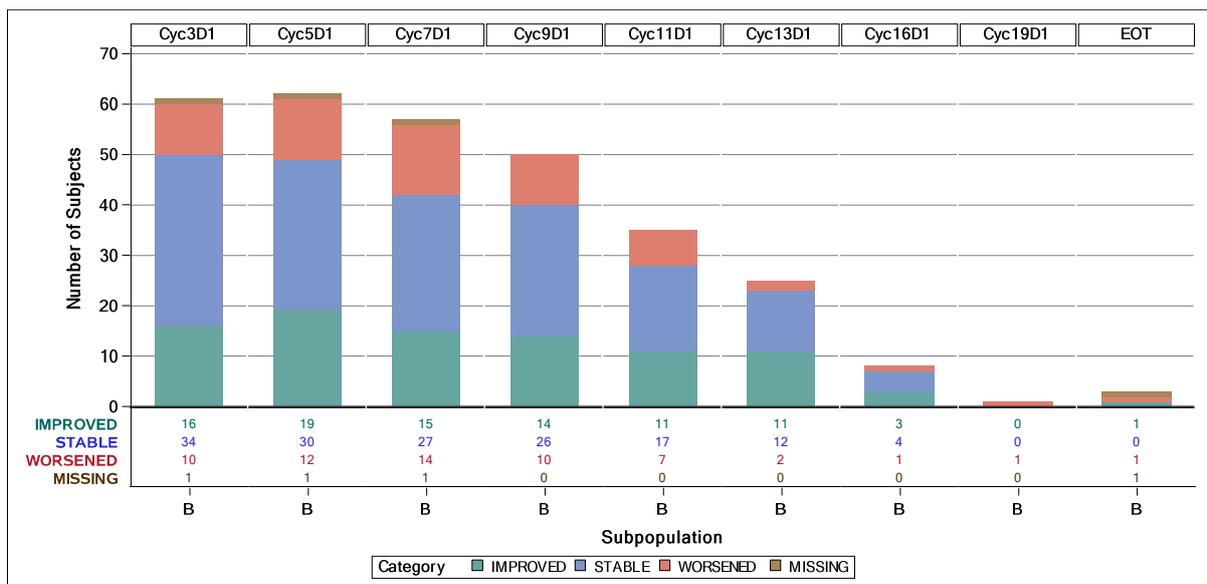


Abbildung 4-33: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-97: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die kognitive Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Kognitive Funktion						
Subpopulation B	83,33	80,33	75,00	80,00	80,00	92,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

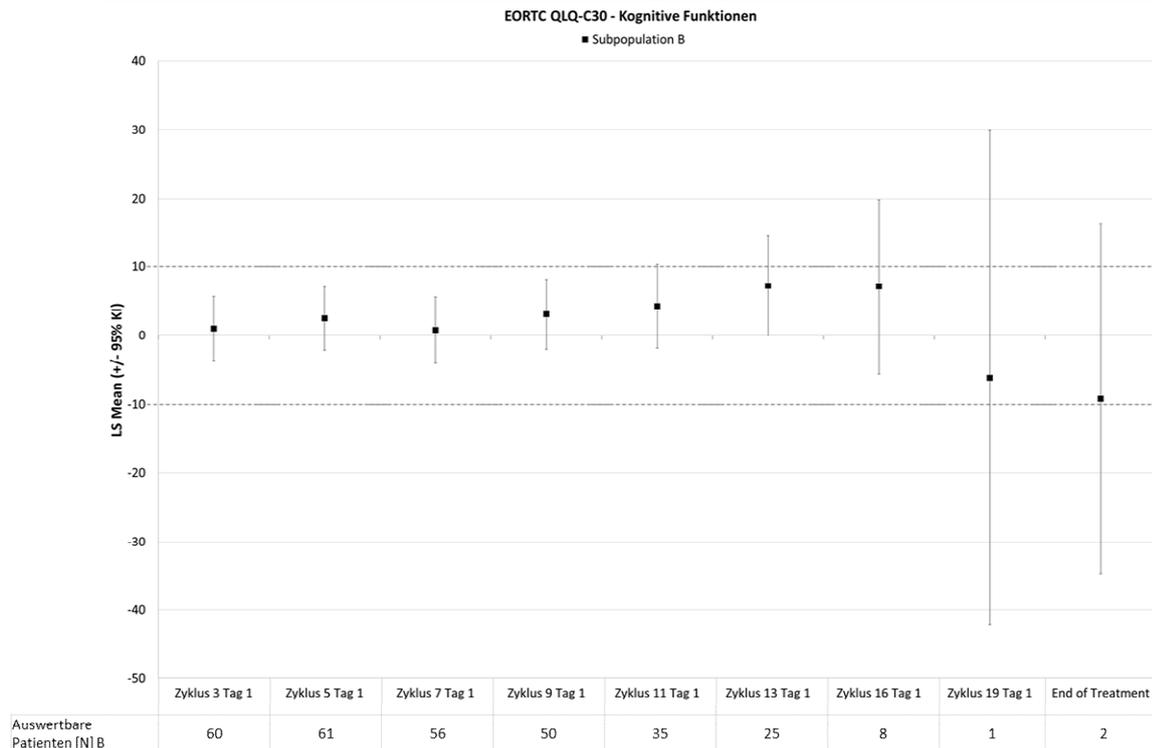


Abbildung 4-34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Soziale Funktion

Für die Funktionsskala soziale Funktion berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung als anhaltende Verschlechterung (23 Patienten vs. 8 Patienten). 34,3% der Patienten hatte eine anhaltende Verbesserung.

Über 80% der Patienten hatten im Zeitverlauf über die Zyklen 3 bis 13 eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Darüber hinaus lag der die mittlere Veränderung gegenüber Baseline bis Zyklus 16 einschließlich im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion 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	Subpopulation B - MTC	
	(N'=67)	(N=124)
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		
Soziale Funktion		
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verbesserung, n (%)	23 (34,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	44 (65,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis		
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	8 (11,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	59 (88,1)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (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 Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline ohne folgende Reduktion des Scores unter die MID von 10 Punkten. Anhaltende Verschlechterung 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. 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 Scores. Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>		

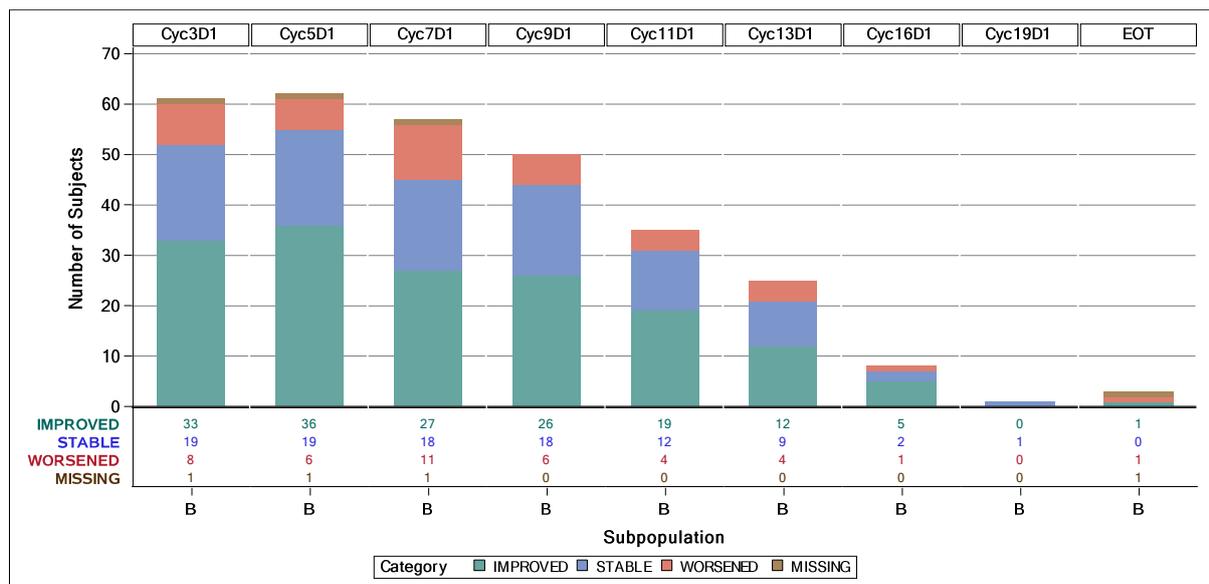


Abbildung 4-35: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des EORTC QLQ-C30 Fragebogens aufwiesen

Tabelle 4-99: Prozentuales Verhältnis der Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status gegenüber den Patienten mit Verschlechterung des Scores für die soziale Funktion gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Subpopulation	Auswertbare Behandlungszyklen ^a					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen						
Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)						
Soziale Funktion						
Subpopulation B	86,67	90,16	80,36	88,00	88,57	84,00

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: nicht auswertbar; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren

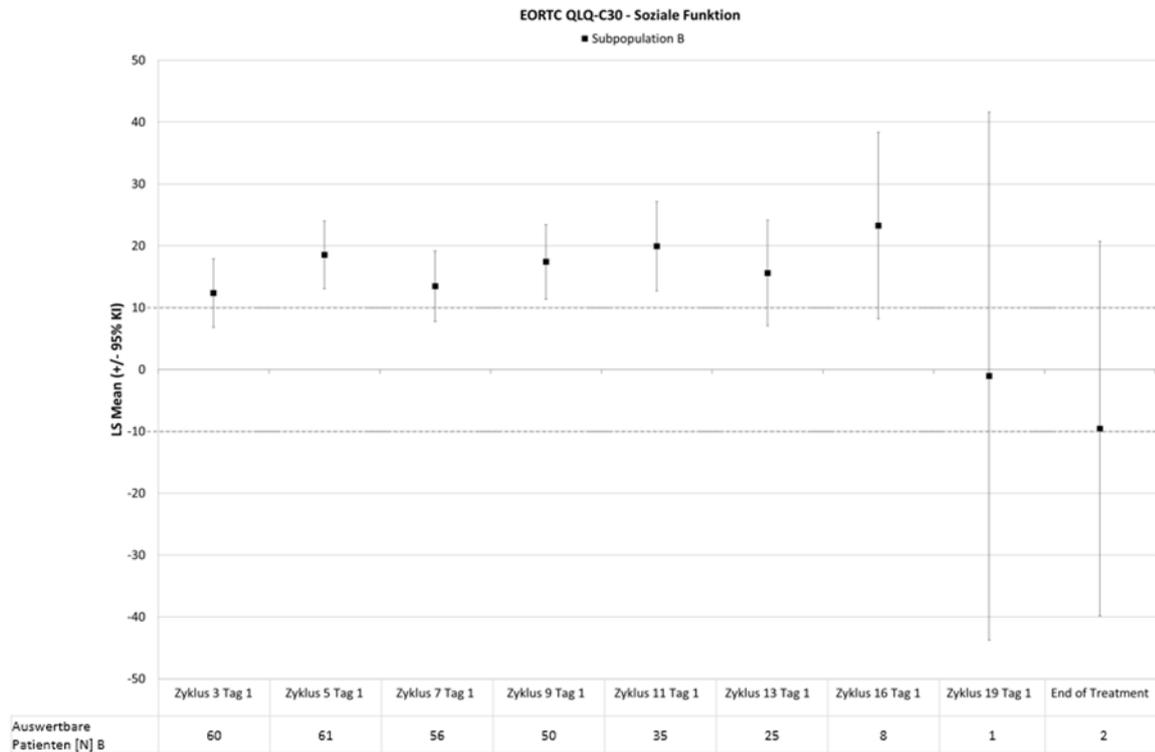


Abbildung 4-36: Veränderung des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores gegenüber Baseline in Studie LIBRETTO-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

KI: Konfidenzintervall; LS Mean: Least Squares Mean; N: Anzahl der Patienten mit dem Baseline- und dem entsprechenden Post-Baseline-Wert

Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.

4.3.2.3.3.7 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 4-100: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde 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 basierend auf dem Safety Analysis Set.</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 werden in Anhang 4-J des vorliegenden Moduls dargestellt • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit, 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 4-101: 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 LIBRETTO-001 Studie 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 4-102: 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 B - MTC (N=150)
Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	149 (99,3)
CTCAE-Grad < 3	61 (40,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	88 (58,7)
CTCAE-Grad 3	70 (46,7)
CTCAE-Grad 4	13 (8,7)
CTCAE-Grad 5	5 (3,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse	134 (89,3)
Therapiebezogene ^a unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3	31 (20,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	52 (34,7)
Therapiebezogene ^a schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (4,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	7 (4,7)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set). a: In potenziellem Zusammenhang mit des Prüfpräparats stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei 149 Patienten (99,3%) mindestens ein UE auf. 88 Patienten (58,7%) hatten UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (70 Patienten; 46,7% aller Patienten) wiesen ein UE vom CTCAE-Grad 3 auf. 13 Patienten (8,7% aller Patienten) zeigten ein UE der Kategorie CTCAE-Grad 4, 5 Patienten (3,3% aller Patienten) waren von einem UE der Kategorie CTCAE-Grad 5 betroffen. Bei 52 Patienten (34,7%) traten SUE auf; jedoch bestand nur bei 7 Patienten (4,7%) ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war gering (4,7%).

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff

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

Tabelle 4-103: Übersichtstabelle für die Analysen zur Sicherheit in Anhang 4-J

Merkmal	Tabelle
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, welche bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-199 (Anhang)
UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten	Tabelle 4-200 (Anhang)

UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 30% (SOC) und mindestens 20% (PT) der Patienten auftraten

Tabelle 4-104: Ergebnisse für häufige 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

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N=150)
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	115 (76,7)
PT Diarrhö	49 (32,7)
PT Verstopfung	47 (31,3)
PT Übelkeit	41 (27,3)
PT Mundtrockenheit	39 (26,0)
PT Abdominalschmerz	32 (21,3)
SOC Untersuchungen	106 (70,7)
PT Aspartataminotransferase erhöht	34 (22,7)
PT Alaninaminotransferase erhöht	31 (20,7)
PT Kreatinin im Blut erhöht	31 (20,7)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	93 (62,0)
PT Oedem peripher	41 (27,3)
PT Fatigue	40 (26,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	92 (61,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	88 (58,7)
PT Kopfschmerzen	36 (24,0)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	81 (54,0)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (52,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	79 (52,7)
PT Dyspnoe	31 (20,7)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	75 (50,0)
SOC Gefäßerkrankungen	65 (43,3)
PT Hypertonie	53 (35,3)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	45 (30,0)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an UE ($\geq 30\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (76,7%), Untersuchungen (70,7%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (62,0%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (61,3%), Erkrankungen des Nervensystems (58,7%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (54,0%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (52,7%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (52,7%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (50,0%), Gefäßerkrankungen (43,3%) sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege (30,0%).

Die häufigsten UE nach PT ($\geq 20\%$ der Patienten) waren Hypertonie (35,3%), Diarrhö (32,7%), Verstopfung (31,3%), Übelkeit (27,3%), Oedem peripher (27,3%), Fatigue (26,7%), Mundtrockenheit (26,0%), Kopfschmerzen (24,0%), Aspartataminotransferase erhöht (22,7%), Abdominalschmerz (21,3%), Alaninaminotransferase erhöht (20,7%), Kreatinin im Blut erhöht (20,7%) und Dyspnoe (20,7%).

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten

Tabelle 4-105: Ergebnisse für häufige 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

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation B - MTC (N=150)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden schweren UE	88 (58,7)
SOC Gefäßerkrankungen	27 (18,0)
PT Hypertonie	24 (16,0)
SOC Untersuchungen	25 (16,7)
PT Gewicht erhöht	8 (5,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	25 (16,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (12,0)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (8,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (8,0)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (6,0)
PT Lymphopenie	8 (5,3)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	8 (5,3)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Tabelle 4-106: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und $\geq 5\%$ PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N=150)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden schwerwiegenden UE	52 (34,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (10,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (7,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	9 (6,0)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (6,0)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Insgesamt hatten 34,7% der Patienten mindestens ein SUE. Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an SUE ($\geq 5\%$ der Patienten) waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10,7%) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,3%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (6,0%) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,0%). Es traten keine SUE nach PT bei mindestens 5% der Patienten auf.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten

Tabelle 4-107: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N=150)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)	
Patienten mit unter der Behandlung auftretenden UE	7 (4,7)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,3)
PT Abdominalschmerz	1 (0,7)
PT Pneumatosis intestinalis	1 (0,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,3)
PT Pneumonie	1 (0,7)
PT Sepsis	1 (0,7)
SOC Untersuchungen	1 (0,7)

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N=150)
PT Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,7)
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,7)
PT Plattenepithelkarzinom	1 (0,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,7)
PT Hautulkus	1 (0,7)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Unerwünschte Ereignisse nach PT, die zum Behandlungsabbruch führten, waren (jeweils n = 1) Abdominalschmerz, Pneumatosis intestinalis, Pneumonie, Sepsis, Alaninaminotransferase erhöht, Plattenepithelkarzinom, Hautulkus.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-108: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation B - MTC (N=150)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, n (%)	
AST bzw. ALT erhöht^a	
Jeglicher Schweregrad	39 (26,0)
CTCAE-Grad < 3	32 (21,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	7 (4,7)
Schwerwiegend	1 (0,7)
Behandlungsabbruch	1 (0,7)
Überempfindlichkeit^b	
Jeglicher Schweregrad	1 (0,7)
CTCAE-Grad < 3	0
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (0,7)
Schwerwiegend	0
Behandlungsabbruch	0
Hypertonie^c	
Jeglicher Schweregrad	55 (36,7)
CTCAE-Grad < 3	30 (20,0)
CTCAE-Grad ≥ 3	25 (16,7)
Schwerwiegend	3 (2,0)
Behandlungsabbruch	0
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set).	
a. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus AST erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase anomal, ALT erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase anomal, jeweils nach PT.	
b. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit, jeweils nach PT.	
c. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus Hypertonie, Blutdruck anomal und Blutdruck erhöht, jeweils nach PT.	

Bei etwa einem Viertel der Patienten (n = 39; 26,0%) trat eine Erhöhung von AST bzw. ALT auf. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (n = 32; 21,3% aller Patienten) war dieses AESI von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3), bei 7 Patienten (4,7% aller Patienten) war die Erhöhung von AST bzw. ALT schwer ausgeprägt (CTCAE-Grad ≥ 3). Für 1 Patienten (0,7%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft, ebenso brach 1 Patient (0,7%) die Behandlung aufgrund des AESI ab.

Eine Überempfindlichkeit wurde lediglich bei 1 Patienten (0,7%) beobachtet, das Ereignis war dabei von schwerer Ausprägung (CTCAE-Grad ≥ 3). Der Patient brach die Behandlung aufgrund dieses AESI nicht ab.

Circa ein Drittel der Patienten (n = 55; 36,7%) hatte eine Hypertonie. Dabei war die Hypertonie bei etwas mehr als der Hälfte der betroffenen Patienten (n = 30; 20,0% aller Patienten) leicht

oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3), beim Rest der betroffenen Patienten (n = 25; 16,7% aller Patienten) war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad \geq 3). Bei 3 Patienten (2,0%) wurden die hypertensiven Ereignisse als schwerwiegend eingestuft; 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 4.3.2.3.2.1.

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

4.3.2.3.3.8 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 4-109: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

LIBRETTO-001 (NCT03157128; J2G-OX-JZJA; EU-CTR: 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 [19]

Statistische Analysepläne [17; 18]
Studienbericht [20]
Publikationen
[52-54]
Studienregistereinträge
[49-51]

4.3.2.4 Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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.

4.3.2.4.1 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 4-110: 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	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
LIBRETTO-531	nein	ja	laufend	November/2026 - laufend	Selpercatinib Cabozantinib oder Vandetanib

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 4-110 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 4-110 ist der 23. Februar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-110 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: 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
LIBRETTO-531	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 3002 Treffer. Davon konnten 725 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenen 2277 Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, bei dem weitere 2162 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei dem anschließenden Volltextscreening konnten 106 von 115 Treffern ausgeschlossen werden. Insgesamt erfüllen 9 Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (siehe Abbildung 4-37).

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

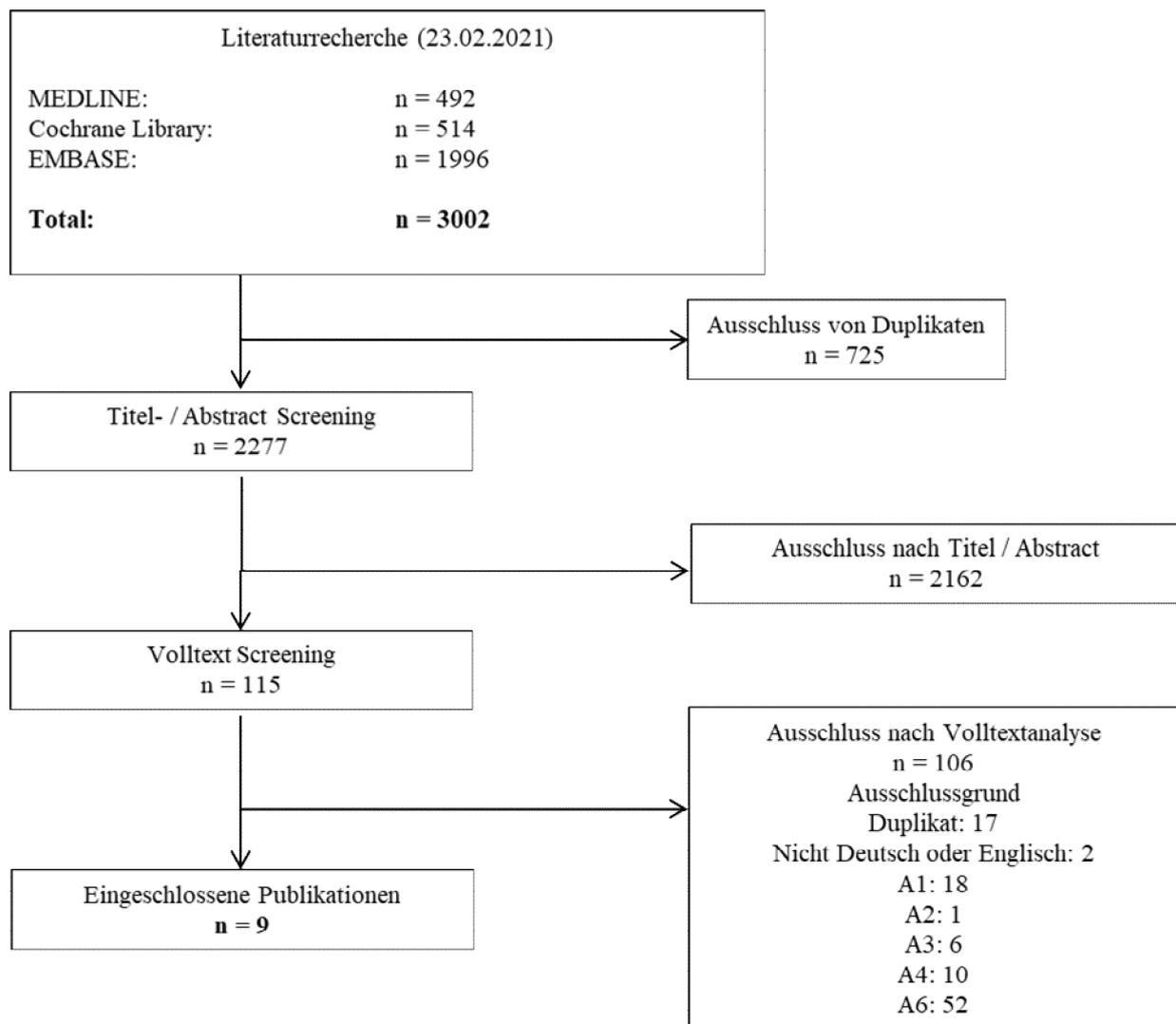


Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

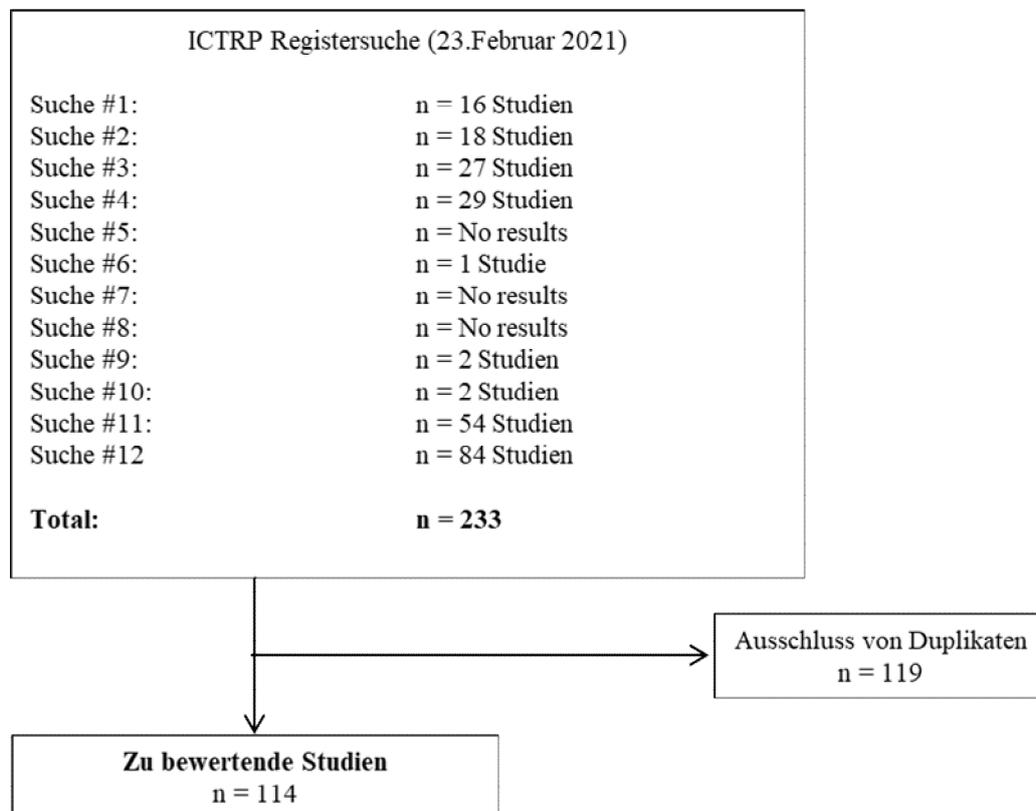


Abbildung 4-38: Flussdiagramm der Suche im Suchportal der WHO – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Die Bewertung der Studien erfolgt in Anhang 4-D.

Tabelle 4-112: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Selpercatinib				
LIBRETTO-001	ct.gov: NCT03157128; J2G-OX-JZJA [49]	ja	ja	laufend

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)
	EU-CTR: 2017-000800-59 [50] ICTRP: NCT03157128 2017-000800-59 [51]			
LIBRETTO-531	ct.gov: NCT04211337 [65] EU-CTR: 2019-001978-28 [66] ICTRP: NCT04211337, 2019-001978-28 [67; 68]	ja	nein	laufend (ohne Ergebnisse)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
EXAMINER	ct.gov: NCT01896479 [69] EU-CTR: 2013-003402-40 [70] ICTRP: NCT01896479, 2013-003402-40 [71]	nein	nein	laufend (ohne Ergebnisse)
Caprelsa104	ct.gov: NCT01945762 [72] ICTRP: NCT01945762 [73], DRKS00005565 [74]	nein	nein	laufend (ohne Ergebnisse)
EXAM	ct.gov: NCT00704730 [75] EU-CTR: 2008-002320-29 [76] ICTRP: NCT00704730, 2008-002320-29 [77], DRKS00005513 [78], PER-113-09 [79], Ctri/2009/091/000790 [80]	nein	ja	abgeschlossen
Kurzrock et al. 2011	ct.gov: NCT00215605 [81] ICTRP: NCT00215605 [82]	nein	ja	abgeschlossen
Robinson et al. 2010	ct.gov: NCT00358956 [83] EU-CTR: 2006-001354-28 [84] ICTRP: NCT00358956, 2006-001354-28 [85]	nein	ja	abgeschlossen
Wells et al. 2010	ct.gov: NCT00098345 [86] ICTRP: NCT00098345 [87]	nein	ja	abgeschlossen
Wells et al. 2012	ct.gov: NCT00410761 [88] EU-CTR: 2005-005077-29 [89]	nein	ja	abgeschlossen

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)
	ICTRP: NCT00410761, 2005-005077-29, DRKS00005530 [90-92]			
Fox et al. 2013	ct.gov: NCT00514046 [93] EU-CTR: 2011-004934-32 [94] ICTRP: NCT00514046, 2011-004934-32 [95]	nein	ja	abgeschlossen
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 4-13 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.

Die Tabelle 4-112 hat den Stand 23. Februar 2021.

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

Tabelle 4-113: 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)
EXAM	Cabozantinib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121) [4]	nein	ja	ja
Robinson et al. 2010	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) [8]	nein	ja	ja
Wells et al. 2010	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) [8]	nein	ja	ja
Wells et al. 2012	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) [8]	nein	ja	ja
Fox et al. 2013	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-270) [11]	nein	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-113 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.

Die Tabelle 4-113 hat den Stand 24. Februar 2021.

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

Tabelle 4-114: 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	ja	ja	nein	ja [20]	ja [49-51]	ja [52-54]
Zweckmäßige Vergleichstherapien						
Best Supportive Care^e						
EXAM	nein	nein	ja	nein	ja [75-80]	ja [1-4]
Wells et al. 2012	nein	nein	ja	nein	ja [88-92]	ja [8; 9]
Cabozantinib						
EXAM	nein	nein	ja	nein	ja [75-80]	ja [1-4]
Kurzrock et al. 2011	nein	nein	ja	nein	ja [81; 82]	ja [5]
Vandetanib						
Robinson et al. 2010	nein	nein	ja	nein	ja [83-85]	ja [6]
Wells et al. 2010	nein	nein	ja	nein	ja [86; 87]	ja [7]
Wells et al. 2012	nein	nein	ja	nein	ja [88-92]	ja [8; 9]
Fox et al. 2013	nein	nein	ja	nein	ja [93-95]	ja [10-12]
<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 4.3.2.4.3.6 (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> <p>e: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer Best Supportive Care herangezogen.</p>						

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.

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.

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

Tabelle 4-115: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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
Selpercatinib						
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 Krankheits-progress, 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 zu zwei Jahre nach der letzten Dosis.	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019: 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 maximal tolerierbaren Dosis (MTD) und der empfohlenen Phase 2 Dosis. <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Erhebung der Sicherheit und Verträglichkeit, Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils und Ermittlung der objektiven Ansprechrate. <u>Phase 2:</u> <i>Primärer Endpunkt:</i> Ermittlung der objektiven Ansprechrate (bestätigt durch das IRC). <i>Sekundäre</i>

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

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
						<i>Endpunkte^d:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrate (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, Krankheitskontrollrate, progressionsfreien Überlebens, Gesamtüberlebens, Sicherheit und Verträglichkeit.
Zweckmäßige Vergleichstherapien						
EXAM ^e	Internationale multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte RCT 2:1 Randomisierung	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen	Cabozantinib (n=219) Placebo (n=111) MTC mit RET-Mutation:	Screening-Phase innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; 4-wöchige Behandlungszyklen; alle 12 Wochen nach	Juni/2008 – 2014 Amerika, Frankreich, Belgien, Dänemark, Niederlande, Schweden, United Kingdom, Spanien, Kanada, Israel, Deutschland, Polen,	Progressionsfreies Überleben; Gesamtüberleben, Lebensqualität (MDASI), Sicherheit und Verträglichkeit; Objektive Ansprechrate, Dauer

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

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
		oder metastasierten medullärem Schilddrüsen- karzinoms	Cabozantinib (n=107) Placebo (n=62)	der Randomisierung radiologische Beurteilung des Tumors bis zu einer festgestellten Progression; Patienten verbleiben solange in der Studie, bis eine Progression festgestellt wird; 30 Tage nach der letzten Einnahme des Studienmedikaments findet eine Nachbeobachtung statt; alle 12 Wochen nach der letzten Einnahme des Studien- medikaments werden Informationen, wie der Überlebensstatus im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst Datenschnitte: 15. Juni 2011 (mit 16. April 2011 als Datenschnitt für den	Österreich, Italien, Griechenland, Indien, Portugal, Südkorea, Russland, Chile, Peru, Brasilien, Schweiz, Saudi Arabien	des objektiven Ansprechens, Stabilisierungsrate der Erkrankung, Dauer der Krankheits- stabilisation

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

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
				Endpunkt PFS) 15. Juni 2012 28. August 2014 ^f		
Kurzrock et al. 2011	Multizentrische Phase 1 Dosisescalationsstudie	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines soliden Tumors oder Lymphoms, der/das metastasiert oder nicht mehr resezierbar ist	Cabozantinib: n=85 davon: MTC (n=37), davon MTC mit RET-Mutation (n=31)	Datenschnitt: April 2010	Aufnahme von Patienten in die Studie im Zeitraum September/2005 – August/2008 in 5 Studienzentren Angaben zum Ort fehlen	Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD), Tumoransprechen
Robinson et al. 2010 ^e	Phase 2, offen, multizentrisch, einarmig	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten hereditären MTC ^h	Vandetanib: n=19	Bis Progression, RECIST Messungen alle 12 Wochen Datenschnitt: 31. Januar 2008	Australien, Kanada, Italien, Niederlande, Rumänien, Spanien, Schweiz und USA; August/2006 – Januar/2008	Objektive Ansprechrate; progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G), Sicherheit und Verträglichkeit
Wells et al. 2010 ⁱ	Phase 2, offen, multizentrisch, einarmig	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC ^h	Vandetanib: n=30	Bis Progression, RECIST Messungen alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) Datenschnitt: 22. Februar 2008	USA und Frankreich; November/2004 – August/2006	Objektive Ansprechrate; progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-D), Sicherheit und

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

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
						Verträglichkeit
Wells et al. 2012 ^j	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, 2:1 Randomisierung	Erwachsene Patienten mit messbarem, nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom.	Vandetanib (n=231), davon mit RET-Mutation (n=137) Placebo (n=100), davon mit RET-Mutation (n=50)	Behandlung bis zum objektiven Krankheitsprogress, dann Option zu offener Behandlung, Nachbeobachtung für Gesamtüberleben Datenschnitt: 31. Juli 2009	63 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Mexiko, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn und die USA; November/2006 – Dezember/2016	Progressionsfreies Überleben; Gesamtüberleben, Zeit bis zur Schmerzprogression, Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate, Dauer des objektiven Ansprechens, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G), Sicherheit und Verträglichkeit
Fox et al. 2013 ^k	Einarmig, offen, monozentrisch	Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren mit nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem medullärem Schilddrüsenkarzinom	Vandetanib: n=16, davon Patienten im Alter ≥ 12 Jahren (n=12)	Der Stichtag für den Datenschnitt war der 17. Juli 2011.	1 Studienzentrum in USA Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschrieben.	Gesamtansprechen, Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik; progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben
FACIT-D: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Patients With Diarrhea; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; IRC: Independent Review Committee; k.A.: keine Angaben; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; MTD: maximal						

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

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
<p>tolerierbare Dosis; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomized Controlled Trial; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Rearranged During Transfection; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Dosisescalation 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 4-155 im Anhang-4E entnommen werden.</p> <p>e: Weitere Studienbezeichnung: XL184-301 (vgl. Modul 4A Cabozantinib [4]).</p> <p>f: Zu diesem Datenschnitt werden keine Daten für die Population mit vorliegender RET-Mutation berichtet.</p> <p>g: Weitere Studienbezeichnung: D4200C00068 (vgl. Modul 4A Vandetanib [8]).</p> <p>h: Hereditäre MTC gehen auf eine Keimbahnmutation des RET-Protoonkogens zurück (siehe auch Modul 3B).</p> <p>i: Weitere Studienbezeichnung: D4200C00008 (vgl. Modul 4A Vandetanib [8]).</p> <p>j: Weitere Studienbezeichnung: D4200C00058 (vgl. Modul 4A Vandetanib [8]).</p> <p>k: Weitere Studienbezeichnung: Studie 98 (vgl. Modul 4A Vandetanib [11]).</p>						

Tabelle 4-116: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Intervention ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Selpercatinib		
LIBRETTO-001	<p><u>Phase 1</u> (Dosisescalation^b): 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</p> <p><u>Phase 2</u> (Dosisexpansion): Selpercatinib 160 mg BID in Zyklen von 28 Tagen. Selpercatinib wird oral in Form von Kapseln angewendet.</p>	<p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften supportive Standard-Behandlungen gemäß Leitlinien und nach Ermessen des Prüfarztes angewendet werden.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> Während der Studie durften die Patienten keine anderen systemischen Tumorthérapien, 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.</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Best Supportive Care		
EXAM	140 mg Cabozantinib QD Placebo	
Wells et al. 2012	Vandetanib 300 mg QD Placebo	
Cabozantinib		
EXAM	140 mg Cabozantinib QD Placebo	
Kurzrock et al. 2011	<p>Cabozantinib in verschiedenen Dosierungen: <u>Dosierungsstufen 1 bis 9:</u> 0,08; 0,16; 0,32; 0,64; 1,28; 2,56; 5,12; 7,68 und 11,52 mg/kg als Suspension 5 Tage lang einmal täglich, danach 9 Tage Pause</p> <p><u>Dosierungsstufen 10 und 11:</u> 175 mg QD als Suspension 265 mg QD als Suspension</p> <p><u>Dosierungsstufen 12 und 13:</u></p>	

Studie	Intervention^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
	175 mg QD als Kapseln 250 mg QD als Kapseln	
Vandetanib		
Robinson et al. 2010	Vandetanib 100 mg QD ^c	
Wells et al. 2010	Vandetanib 300 mg QD	
Wells et al. 2012	Vandetanib 300 mg QD Placebo	
Fox et al. 2013	Die Dosis von Vandetanib wurde aus der Körperoberfläche (BSA) des Patienten unter Verwendung eines Dosierungs-Nomogramms ermittelt. Die BSA wurde vor jedem Behandlungszyklus berechnet und die Dosis, falls notwendig, basierend auf dem Nomogramm eingestellt.	Während der Studie wurde für die Handhabung von Vandetanib-bedingter Hypertonie Enalapril verwendet.
<p>BID: zweimal täglich; BSA: Körperoberfläche; CYP: Cytochrom P450; QD: einmal täglich. a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt. b: Dosisescalation nach klassischem „3+3-Design“ [19]. c: Die Dosierung in dieser Studie entspricht nicht der Fachinformation von Vandetanib [96]. Aufgrund der geringen Anzahl an verfügbaren Studien im Anwendungsgebiet von Selpercatinib (MTC mit RET-Mutation), wird diese Studie trotzdem im Folgenden berücksichtigt.</p>		

In den über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien erfolgte die Behandlung in mindestens einem Behandlungsarm mit Cabozantinib oder Vandetanib. In zwei der Studien wurde Cabozantinib bzw. Vandetanib zudem mit Placebo verglichen.

Die Placebo-Arme werden im Folgenden hilfsweise zur Beschreibung des Effektes von Best Supportive Care herangezogen. Es ist anzunehmen, dass die Effekte von Best Supportive Care mit denen unter Placebo in dem betrachteten Anwendungsgebiet vergleichbar sind, da Best Supportive Care lediglich Symptome behandelt, aber nicht die ursächliche Erkrankung.

Die im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des Efficacy Analysis Sets der Subpopulation B aus der **Studie LIBRETTO-001** sind in Tabelle 4-117 dargestellt. Die vollständigen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Populationen aus der Studie LIBRETTO-001 finden sich in Tabelle 4-43.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der aus den **Studien zur Vergleichstherapie** relevanten Populationen sind in Tabelle 4-118, Tabelle 4-119 und Tabelle 4-120 dargestellt.

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Subpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set)

Merkmal	Selpercatinib Subpopulation B (N=124)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	81 (65,3)
Weiblich	43 (34,7)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	111 (89,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	2 (1,6)
Asiaten	1 (0,8)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,8)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)
Andere	9 (7,3)
Fehlend	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	89 (71,8)
Europa	25 (20,2)
Rest der Welt	10 (8,1)
Altersgruppen, n (%)	
< 18 Jahre	1 (0,8)
18 bis < 45 Jahre	21 (16,9)
45 bis < 65 Jahre	59 (47,6)
65 bis < 75 Jahre	32 (25,8)
≥ 75 Jahre	11 (8,9)
Alter in Jahren	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	56,8 (14,58)
Median (min–max)	57,5 (17-90)
ECOG Performance Status, n (%)	
0	31 (25,0)
1	84 (67,7)
2	9 (7,3)
Erkrankungshistorie	

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation B (N=124)
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
I	1 (0,8)
II	0 (0,0)
III	3 (2,4)
IV	117 (94,4)
Fehlend	3 (2,4)
Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten	
Anzahl der Patienten	124
Mittelwert (STD)	92,7 (89,04)
Median (min–max)	61,9 (3-455)
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)	
Ja	123 (99,2)
Nein	1 (0,8)
Vortherapien	
Vorhergehende systemische Therapie, n (%)	
Ja	124 (100,0)
Nein	0 (0,0)
Art der vorhergehenden systemischen Therapie^a, n (%)	
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	124 (100,0)
- Cabozantinib	72 (58,1)
- Vandetanib	96 (77,4)
- Sorafenib	6 (4,8)
- Lenvatinib	12 (9,7)
- Andere MKI	16 (12,9)
Chemotherapie	15 (12,1)
- Platinhaltige Chemotherapie	2 (1,6)
- Taxanhaltige Chemotherapie	3 (2,4)
Radiojodtherapie	0 (0,0)
PD1/PD-L1 Inhibitoren	11 (8,9)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)
Andere systemische Therapie	18 (14,5)
Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien, n (%)	
0	0 (0,0)
1-2	89 (71,8)

	Selpercatinib
Merkmal	Subpopulation B (N=124)
3 oder mehr	35 (28,2)
Vorhergehende Strahlentherapie, n (%)	
Ja	67 (54,0)
Nein	57 (46,0)
Vorhergehende Krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	112 (90,3)
Nein	12 (9,7)
RET-Alterationsstatus	
Art der RET-Alteration, n (%)	
Mutation	124 (100,0)
- M918T	78 (62,9)
- V804 M/L	8 (6,5)
- Extrazelluläre Cystein Mutation	21 (16,9)
- Andere	17 (13,7)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Messbare Erkrankung^b, n (%)	
Ja	122 (98,4)
Nein	2 (1,6)
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Ja	77 (62,1)
Nein	47 (37,9)
<p>CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; L: Leucin; M: Methionin; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PD1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); T: Threonin; V: Valin; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet. a: Patienten können in mehreren Zeilen berücksichtigt sein. b: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt.</p>	

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Cabozantinib)

Merkmal	EXAM		Kurzrock et al. 2011 ^b (N=37)
	Cabozantinib (N=107)	Placebo ^a (N=111)	
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika			
Geschlecht, n (%)			
Männlich	73 (68,2)	70 (63,1)	31 (83,8)
Weiblich	34 (31,8)	41 (36,9)	6 (16,2)
Altersgruppen, n (%)			
≤ 65 Jahre	84 (78,5)	86 (77,5)	k.A.
> 65 Jahre	23 (21,5)	25 (22,5)	k.A.
Alter in Jahren			
Median (min–max)	55,0 (20-86)	55,0 (21-79)	55 (35-72)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	66 (61,7)	56 (50,5)	34 (40,0) ^c
1	39 (36,4)	55 (49,5)	46 (54,1) ^c
2	2 (1,9)		3 (3,5) ^c
Fehlend	k.A.	0 (0,0)	2 (2,4) ^c
Vortherapien			
Vorhergehende systemische Therapie, n (%)			
Ja	k.A.	47 (42,3)	20 (57,1)
Nein	k.A.	64 (57,7)	17 (42,9)
Art der vorhergehenden systemischen Therapie, n (%)			
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	23 (21,5)	24 (21,6)	16 (45,7)
Chemotherapie	k.A.	k.A.	20 (57,1)
Anzahl der vorhergehenden systemischen Therapien			
Median (min–max)	k.A.	k.A.	2 (1-7)
RET-Alterationsstatus			
Art der RET-Alteration, n (%)			
Mutation	107 (100,0)	62 (55,9)	31 (88,5)
- M918T	81 (75,7)	45 (44,1)	k.A.
Krankheitscharakteristika zu Baseline			
Messbare Erkrankung, n (%)			
Ja	101 (94,4)	k.A.	k.A.
Nein	6 (5,6)	k.A.	k.A.

Merkmal	EXAM		Kurzrock et al. 2011 ^b (N=37)
	Cabozantinib (N=107)	Placebo ^a (N=111)	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k.A.: keine Angaben; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standardabweichung (Standard Deviation).			
a: Für die Patienten mit vorliegender RET-Mutation werden für die Studie EXAM für den Placebo-Arm die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika nicht separat berichtet, daher werden hilfsweise die Angaben für die Gesamtpopulation herangezogen.			
b: Betrachtet wird lediglich das „MTC Subset“.			
c: Diese Angaben fehlen für das MTC Subset, daher werden sie hilfsweise für die gesamte Studienpopulation (n=85) berichtet.			

Tabelle 4-119: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Vandetanib (1))

Merkmal	Robinson et al. 2010 (N=19)	Wells et al. 2010 (N=30)	Wells et al. 2012 ^a	
			Vandetanib (N=231)	Placebo (N=100)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika				
Geschlecht, n (%)				
Männlich	13 (68,4)	9 (30,0)	134 (58,0)	56 (56,0)
Weiblich	6 (31,6)	21 (70,0)	97 (42,0)	44 (44,0)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)				
Kaukasier	18 (94,7)	(96,7)	218 (94,4)	97 (97,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (1,0)
Andere	1 (5,3)	(3,3)	12 (5,2)	2 (2,0)
Altersgruppen, n (%)				
18 bis < 40 Jahre	k.A.	k.A.	50 (21,6)	10 (10,0)
40 bis < 65 Jahre	k.A.	k.A.	132 (57,1)	70 (70,0)
65 bis < 75 Jahre	k.A.	k.A.	42 (18,2)	17 (17,0)
≥ 75 Jahre	k.A.	k.A.	7 (3,0)	3 (3,0)
Alter in Jahren				
Mittelwert (STD)	44,7 (14,1)	48,7 (14,43)	50,7 (k.A.)	53,4 (k.A.)
Median (min–max)	k.A. (22-79)	49 (20-77)	k.A.	k.A.
ECOG Performance Status, n (%)				
0	16 (84,2)	15 (50,0)	155 (67,0)	58 (58,0)
1	1 (5,3)	14 (46,7)	67 (29,0)	38 (38,0)

Merkmal	Robinson et al. 2010 (N=19)	Wells et al. 2010 (N=30)	Wells et al. 2012 ^a	
			Vandetanib (N=231)	Placebo (N=100)
2	2 (10,5)	1 (3,3)	9 (4,0)	4 (4,0)
Erkrankungshistorie				
Krankheitsstadium, n (%)				
III	0 (0,0)	30 (100,0)	1 (0,4)	2 (2,0)
IV	19 (100,0)		230 (99,6)	98 (98,0)
Zeit seit der Erstdiagnose in Jahren				
Mittelwert (STD)	13 (10)	16 (11)	k.A.	k.A.
Median (min–max)	k.A.	k.A. (1-43)	k.A.	k.A.
Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)				
Ja	18 (94,7)	k.A.	217 (94,0)	97 (97,0)
Nein	1 (5,3)	k.A.	14 (6,0)	3 (3,0)
Vortherapien				
Vorhergehende systemische Therapie, n (%)				
Ja	k.A.	k.A.	90 (39,0)	42 (42,0)
Nein	k.A.	k.A.	141 (61,0)	58 (58,0)
Art der vorhergehenden systemischen Therapie, n (%)				
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	k.A.	2 (7,0)	k.A.	k.A.
Chemotherapie	2 (10,5)	6 (20,0)	k.A.	k.A.
Vorhergehende Strahlentherapie, n (%)				
Ja	4 (21,1)	11 (36,7)	k.A.	k.A.
Nein	15 (78,9)	19 (63,3)	k.A.	k.A.
Vorhergehende Krebsbedingte Operation, n (%)				
Ja	19 (100,0)	30 (100,0)	k.A.	k.A.
RET-Alterationsstatus				
Vorliegen einer RET-Mutation, n (%)				
Ja	k.A.	k.A.	137 (59,3)	50 (50,0)
- M918T	1 (5,3)	k.A.	101 (43,7)	41 (41,0)
Nein	k.A.	k.A.	2 (0,9)	6 (6,0)
Unbekannt	k.A.	k.A.	92 (39,8)	44 (44,0)
Begleitende Endokrine Syndrome^b, n(%)				
MEN2A	17 (89,4)	21 (70)	14 (6,1)	3 (3,0)
MEN2B	1 (5,3)	4 (13)	7 (3,0)	0 (0,0)
Familiär MTC	1 (5,3)	5 (17)	4 (1,7)	1 (1,0)

Merkmal	Robinson et al. 2010 (N=19)	Wells et al. 2010 (N=30)	Wells et al. 2012 ^a	
			Vandetanib (N=231)	Placebo (N=100)
Unbekannt	k.A.	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FMTC: Familiäres MTC; k.A.: keine Angaben; M: Methionin; max: Maximum; MEN: Multiple Endokrine Neoplasie; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); T: Threonin.</p> <p>a: Für die Patienten mit vorliegender RET-Mutation werden für Wells et al. 2012 die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika nicht separat berichtet, daher werden hilfsweise die Angaben für die Gesamtpopulation herangezogen.</p> <p>b: Ursächlich für die MEN2 sind Mutationen im RET-Gen. Beim FMTC finden sich in über 90% der Fälle Mutationen in RET.</p>				

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Subpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Vandetanib (2))

Merkmal	Vandetanib Fox et al. 2013 (N=16)
Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	8 (50,0)
Weiblich	8 (50,0)
Ethnische Zugehörigkeit, n (%)	
Kaukasier	15 (93,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (6,3)
Geografische Region, n (%)	
Nordamerika	16 (100,0)
Alter in Jahren	
Mittelwert (STD)	14,2 (2,6)
Median (min–max)	k.A. (9-17)
Vortherapien	
Vorhergehende Krebsbedingte Operation, n (%)	
Ja	13 (81,3)
Nein	3 (18,7)
RET-Alterationsstatus	
Art der RET-Alteration, n (%)	

	Vandetanib
Merkmal	Fox et al. 2013 (N=16)
Mutation	16 (100,0)
- M918T	15 (93,8)
Krankheitscharakteristika zu Baseline	
Vorliegen von Diarrhö bei Baseline, n (%)	
Ja	9 (56,3)
Nein	7 (43,7)
k.A.: keine Angaben; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection; STD: Standardabweichung (Standard Deviation).	

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.

Eine zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, steht mit Selpercatinib erst seit kurzem zur Verfügung, daher wurde diese Treibermutation lediglich in wenigen klinischen Studien zum medullären Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden können, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC, Cabozantinib oder Vandetanib) zu vergleichen.

LIBRETTO-001

LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie, die in eine Dosisescalations- und sich anschließende Dosisexpansionsphase aufgegliedert ist. In der Studie wird die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht, einschließlich soliden Tumoren mit RET-Fusion (z.B. NSCLC und Schilddrüsenkarzinome), sowie RET-mutierten medullären

Schilddrüsenkarzinomen und anderen Tumoren mit RET-Aktivierung. Die Studie LIBRETTO-001 wird ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.3 präsentierten Daten aus der Studie LIBRETTO-001 für die betrachtete Subpopulation B, basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019, werden im Folgenden für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Die Behandlungsdauer liegt im Mittel bei 10 Monaten (siehe auch Tabelle 4-44).

EXAM

Die EXAM Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase 3 Studie, die international an 90 Studienzentren durchgeführt wurde. Es wurden 330 erwachsene Patienten mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines medullären Schilddrüsenkarzinoms, welches progredient, nicht resezierbar, lokal fortgeschritten oder metastasiert war, eingeschlossen. Die Studie schloss systemisch vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten ein. Lediglich 20% der Patienten waren bereits mit einem MKI vorbehandelt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Cabozantinib (n=219) oder Placebo (n=111) randomisiert. Bei 169 Patienten (Cabozantinib: n=107; Placebo: n=62) lag ein Tumor mit RET-Mutation vor, was über einen molekularpathologischen Test (Sanger Sequenzierung oder NGS) bestätigt wurde.

Die Behandlungsdauer für die Patienten im Cabozantinib-Arm lag zum Datenschnitt 15. Juni 2011 im Median bei 204 Tagen (~7 Monate) und im Placebo-Arm bei 105 Tagen (~3,5 Monate). Für den weiteren Datenschnitt (15. Juni 2012) fehlen entsprechende Angaben.

Die betrachteten Populationen der beiden Studien sind in Bezug auf das Alter und die Verteilung des Geschlechts vergleichbar. In den Studienarmen der Studie EXAM gab es anteilig mehr Patienten mit einem ECOG-Status 0 als in Subpopulation B der LIBRETTO-001 (Cabozantinib-Arm: 61,7%, Placebo-Arm: 50,5% vs. 25,0% in Subpopulation B in LIBRETTO-001). Die beiden Populationen unterscheiden sich in ihrem Vorbehandlungsstatus: in der LIBRETTO-001 Studie waren alle Patienten in Subpopulation B systemisch mit MKIs vorbehandelt; in der Studie EXAM waren ca. 21% der Patienten mit einem MKI vorbehandelt.

Kurzrock et al. 2011

Kurzrock et al. 2011 berichten Ergebnisse einer Phase 1 Dosisescalationsstudie zu Cabozantinib. Die Studie schloss erwachsene Patienten (ab 18 Jahre) mit einer histologisch bestätigten Diagnose eines soliden Tumors oder Lymphoms, der/das metastasiert oder nicht mehr resezierbar war, ein. Von den eingeschlossenen 85 Patienten lag bei 37 Patienten ein medulläres Schilddrüsenkarzinom vor („MTC Subset“). Diese Teilpopulation wird im Folgenden herangezogen. Bei 31 der 37 Patienten mit MTC lag ein Tumor mit RET-Mutation vor, was über einen molekularpathologischen Test bestätigt wurde. Die mediane Behandlungsdauer lag im MTC Subset bei 17 Monaten.

Im Folgenden werden die Daten des *MTC Subset* aus Kurzrock et al. 2011 der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die betrachteten Populationen der beiden Studien sind in Bezug auf das Alter vergleichbar. In Kurzrock et al. 2011 (*MTC Subset*) gab es anteilig mehr Männer als in Subpopulation B (83,8% vs. 65,3%). Auch gab es in Kurzrock et al. 2011 anteilig mehr Patienten mit einem ECOG-Status 0 als in Subpopulation B der LIBRETTO-001 (40,0% vs. 25,0%). Die beiden Populationen unterscheiden sich zudem in ihrem Vorbehandlungsstatus: in der LIBRETTO-001 Studie waren alle Patienten in Subpopulation B systemisch mit einem MKI vorbehandelt; in Kurzrock et al. 2011 (*MTC Subset*) waren 57,1% der Patienten systemisch vorbehandelt, davon 45,7% mit MKI.

Robinson et al. 2010

Robinson et al. 2010 berichten Ergebnisse einer einarmigen Phase 2 Studie zu Vandetanib. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditären MTC ein. Von den eingeschlossenen 19 Patienten lag bei 17 Patienten eine Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2A (MEN2A), bei 1 Patienten eine Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2B (MEN2B) und bei 1 Patienten Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) vor. Ursächlich für die MEN2 sind Mutationen im RET-Gen. Beim FMTC finden sich in über 90% der Fälle Mutationen des RET-Gens. Daher wird im Folgenden die gesamte Studienpopulation herangezogen. Die mediane Behandlungsdauer lag bei ca. 9 Monaten (262 Tage).

Die Patienten wurden in der Studie mit 100 mg Vandetanib einmal täglich behandelt. Bei Krankheitsprogress konnte auf eine Behandlung mit 300 mg Vandetanib einmal täglich gewechselt werden (n=4). Damit entspricht die Dosierung in dieser Studie nicht der Fachinformation von Vandetanib, die eine Dosierung von 300 mg einmal täglich empfiehlt mit der Möglichkeit der Dosisreduktion, wenn dies aufgrund von unerwünschten Ereignissen notwendig sein sollte [96]. Aufgrund der geringen Anzahl an verfügbaren Studien im Anwendungsgebiet von Selpercatinib (MTC mit RET-Mutation), wird diese Studie trotzdem im Folgenden aufgeführt und die niedrige Dosierung bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Im Folgenden werden die Daten aus Robinson et al. 2010 der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die betrachteten Populationen der beiden Studien sind in Bezug auf die Verteilung des Geschlechts und der ethnischen Zugehörigkeit vergleichbar. In Robinson et al. 2010 waren die Patienten durchschnittlich fast 10 Jahre jünger als in Subpopulation B (44,7 Jahre vs. 56,8 Jahre). In Robinson et al. 2010 gab es anteilig mehr Patienten mit einem ECOG-Status 0 als in Subpopulation B (84,2% vs. 25,0%). Zudem waren die Patienten in Robinson et al. 2010 schon länger erkrankt (13 Jahre vs. 8 Jahre seit der Diagnose). Angaben zur Vorbehandlung mit MKI fehlen für die Patienten in der Studie Robinson et al. 2010.

Wells et al. 2010

Wells et al. 2010 berichten Ergebnisse einer einarmigen Phase 2 Studie zu Vandetanib. Die Studie schloss erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC ein. Von den eingeschlossenen 30 Patienten lag bei 21 Patienten eine multiple endokrine Neoplasie Typ 2A (MEN2A), bei 4 Patienten eine multiple endokrine Neoplasie Typ 2B (MEN2B) und bei 5 Patienten ein familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom (FMTC) vor. Ursächlich für die MEN2 sind Mutationen im RET-Gen. Beim FMTC finden sich in über 90% der Fälle Mutationen im RET-Gen. Daher wird die gesamte Studienpopulation im Folgenden herangezogen. Die mediane Behandlungsdauer lag bei ca. 18,8 Monaten.

Im Folgenden werden die Daten aus Wells et al. 2010 der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die betrachteten Populationen der beiden Studien sind in Bezug auf die Verteilung der ethnischen Zugehörigkeit vergleichbar. In Wells et al. 2010 waren die Patienten durchschnittlich ca. 8 Jahre jünger als in Subpopulation B der LIBRETTO-001 (48,7 Jahre vs. 56,8 Jahre) und es gab anteilig mehr Frauen als in Subpopulation B der LIBRETTO-001 (70,0% vs. 34,7%). Auch gab es in Wells et al. 2010 anteilig mehr Patienten mit einem ECOG-Status 0 als in Subpopulation B der LIBRETTO-001 (50,0% vs. 25,0%). Zudem waren die Patienten in Wells et al. 2010 schon länger erkrankt (16 Jahre vs. 8 Jahre seit der Diagnose).

Wells et al. 2012

In dieser multizentrischen, multinationalen, placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom eingeschlossen. Von 437 Patienten, welche eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten, wurden 331 Patienten im Verhältnis 2:1 (Vandetanib : Placebo) auf die Studienarme randomisiert. 231 Patienten wurden der Behandlung mit Vandetanib zugeteilt und 100 Patienten der Placebo-Gruppe. Beide Behandlungen wurden bis zum Krankheitsprogress fortgesetzt, sofern die Patienten nicht ihr Einverständnis zurückzogen oder aus anderen Gründen die Studienbehandlung nicht fortsetzen konnten. Die Behandlungsdauer für die Patienten im Vandetanib-Arm lag im Median bei 90,1 Wochen (~21 Monate), für die Patienten im Placebo-Arm lag der Median bei 39,9 Wochen (~9 Monate).

Bei 187 Patienten (Vandetanib: n=137; Placebo: n=50) lag ein Tumor mit RET-Mutation vor, was über einen molekularpathologischen Test bestätigt wurde. Der RET-Status konnte allerdings bei 41,1% der Patienten nicht getestet werden (hauptsächlich aufgrund von nicht verfügbaren Ergebnissen der direkten Sequenzierung von DNA).

Im Folgenden werden die Daten aus Wells et al. 2012 der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Für die Patienten mit vorliegender RET-Mutation werden für Wells et al. 2012 die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika nicht separat berichtet, daher

werden hilfsweise die Angaben für die Gesamtpopulation herangezogen. Die betrachteten Populationen der beiden Studien sind in Bezug auf das Alter und die Verteilung des Geschlechts und der ethnischen Zugehörigkeit vergleichbar. In Wells et al. 2012 gab es anteilig mehr Patienten mit einem ECOG-Status 0 als in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 (Vantedanib-Arm: 67,0%, Placebo-Arm: 58,0% vs. 25,0% in Subpopulation B von LIBRETTO-001). Die beiden Populationen unterscheiden sich in ihrem Vorbehandlungsstatus: in der Studie LIBRETTO-001 waren alle Patienten in Subpopulation B systemisch mit MKI vorbehandelt; in Wells et al. 2012 waren lediglich weniger als die Hälfte der Patienten systemisch vorbehandelt (Vantedanib-Arm: 39,0%, Placebo-Arm: 42,0%). Angaben zur Vorbehandlung mit MKI fehlen für die Patienten in der Studie Wells et al. 2012.

Fox et al. 2013

Bei der pädiatrischen Studie handelt es sich um eine nicht-vergleichende, monozentrische, offene Phase 1/2 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Pharmakokinetik von Vandetanib im stationären Bereich bei 16 pädiatrischen Patienten mit hereditärem MTC untersucht.

Lediglich 1 Patient in Subpopulation B der LIBRETTO-001 Studie war jünger als 18 Jahre, daher ist ein Vergleich mit Fox et al. 2013 nicht valide zu interpretieren. Daher werden die Ergebnisse der Studie Fox et al. 2013 im Folgenden lediglich narrativ beschrieben.

Heterogenität des Studienpools

Das betrachtete AWG für Selpercatinib umfasst Patienten, die bereits mit Cabozantinib und/oder Vandetanib vorbehandelt wurden. Nur auf einen Teil der Patienten in den über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien trifft das ebenfalls zu. Separate Ergebnisse nach Vorbehandlung werden für die Patienten mit RET-Mutation aber nicht berichtet. Die Daten aus diesen Studien werden im Folgenden trotzdem der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt und mögliche Unterschiede in den Populationen, soweit möglich, über Sensitivitätsanalysen adressiert.

Darüber hinaus unterscheiden sich die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien nicht nur in ihrem Studiendesign (Phase 1/2 Studien vs. Phase 3 Studien), sondern auch wesentlich in der Behandlungsdauer und in einigen Eigenschaften der Patientenpopulation. Während die Behandlungsdauer in den Studien LIBRETTO-001 (Subpopulation B), EXAM und Robinson et al. 2012 vergleichbar ist, ist die Behandlungsdauer in den übrigen Studien ca. doppelt so lang wie in LIBRETTO-001. Robinson et al. 2012 und Wells et al. 2011 betrachten beispielsweise lediglich Patienten mit hereditärem MTC. Im Vergleich zur Subpopulation B der LIBRETTO-001 Studie ist festzustellen, dass die Patienten in den Studien mit der Vergleichstherapie im Schnitt jünger sind und einen besseren Allgemeinstatus nach ECOG aufweisen.

Zusätzliche Unsicherheit in die Interpretation der Ergebnisse bringt die verwendete Vandetanib-Dosierung in Robinson et al. 2012, die nicht der aktuellen Fachinformation

entspricht. Für Wells et al. 2012 können den zur Verfügung stehenden Quellen lediglich die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika für die Gesamtpopulation entnommen werden, Angaben zur Population der Patienten mit vorliegender RET-Mutation fehlen. So ist unklar, ob sich diese beiden Populationen wesentlich unterscheiden.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Studienpool eine gewisse Heterogenität aufweist und vergleichende Aussagen mit Unsicherheit behaftet sind. Eine zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, steht mit Selpercatinib allerdings erst seit kurzem zur Verfügung, daher wurde diese Treibermutation lediglich in wenigen klinischen Studien zum medullären Schilddrüsenkarzinom untersucht.

Die identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden können, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC, Cabozantinib oder Vandetanib) zu vergleichen. Dafür wird der Placebo-Arm der entsprechenden Studien im Folgenden hilfsweise zur Beschreibung des Effektes von Best Supportive Care herangezogen. Es ist anzunehmen, dass die Effekte von Best Supportive Care mit denen unter Placebo in dem betrachteten Anwendungsgebiet vergleichbar sind, da Best Supportive Care lediglich Symptome behandelt, aber nicht die ursächliche Erkrankung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse o.g. Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie LIBRETTO-001 auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben.

Eine zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, steht erst seit kurzem zur Verfügung, daher wurde diese Treibermutation lediglich in wenigen klinischen Studien zum medullären Schilddrüsenkarzinom untersucht. Die identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden können, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien (BSC, Cabozantinib und Vandetanib) zu vergleichen.

Daher, und in Anbetracht der Tatsache, dass in diesem Versorgungskontext das grundlegende Merkmal zur Vergleichbarkeit von Patientenpopulationen die RET-Alteration an sich ist, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass die Studienpopulationen der o.g. Studien mit den Patientenpopulationen in Deutschland vergleichbar sind und eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext möglich ist.

Unterstützend werden an dieser Stelle Daten aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* dargestellt. Das Register rekrutiert seit dem Jahr 2013. Zum Datenschnitt am 30. Oktober 2020 wurde eine Analyse für die Teilpopulation der Patienten mit MTC durchgeführt, die in der Erst- und Zweitlinientherapie mit MKI behandelt wurden. Mindestens in einer der beiden Therapielinien

wurde entweder mit Cabozantinib oder Vandetanib behandelt [97]. Von den 58 Patienten dieser Teilpopulationen wurden 10 Patienten ausgeschlossen, da für sie keine Information zum Vorliegen einer RET-Mutation vorlag bzw. keine Gewebeproben zur Bestimmung des RET-Status zur Verfügung standen. Bei 44 der verbliebenen 48 Patienten wurde eine RET-Mutation nachgewiesen (91,7%). Zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatten alle 48 Patienten bereits eine Erstlinienbehandlung erhalten, für 25 Patienten gab es zudem Daten zur Zweitlinienbehandlung (Abbildung 4-39).

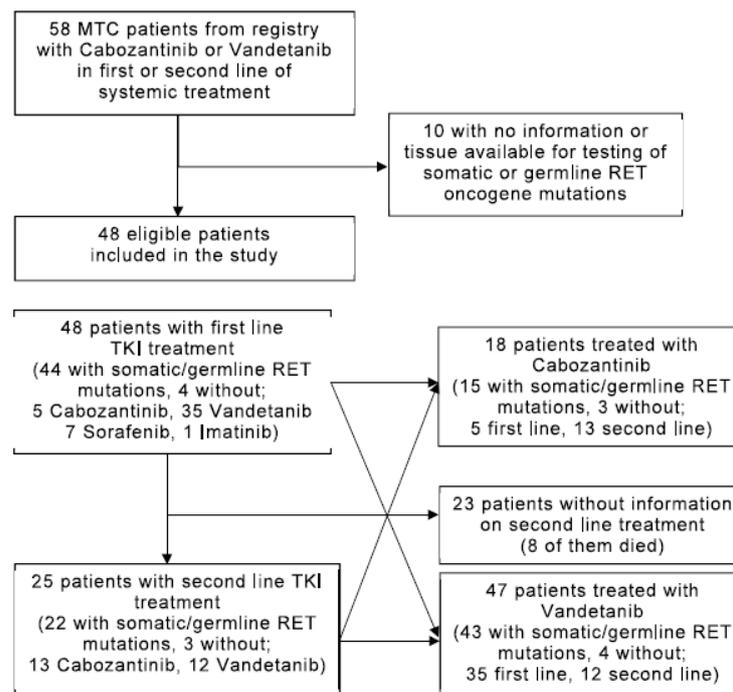


Abbildung 4-39: Patientenfluss in der dargestellten Analyse basierend auf dem Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* (Patienten mit MTC, Datenschnitt: 30. Oktober 2020)

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika und Therapieregime der für das betrachtete Anwendungsgebiet von Selpercatinib relevanten Population, d.h. der Patienten in der Zweitlinientherapie, sind in Tabelle 4-121 dargestellt. Sie unterstützen die Annahme, dass die Studienpopulationen der in den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien mit der Population der vorbehandelten Patienten mit MTC und RET-Mutation) in Deutschland vergleichbar sind.

Tabelle 4-121: Beschreibung der Teilpopulation der Patienten mit MTC und RET-Mutation und Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* (Datenschnitt: 30. Oktober 2020)

Merkmal	MTC mit RET-Mutation (N=22)
Demografische Charakteristika	
Geschlecht, n (%)	
Männlich	15 (68)
Weiblich	7 (32)
Alter bei Erstdiagnose (in Jahren)	
Median (min-max)	44 (17-73)
Alter beim Start der Zweitlinientherapie (in Jahren)	
Median (min-max)	51 (25-78)
Erkrankungshistorie	
Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)	
III	2 (9)
IV	20 (91)
Fehlend	0
Fernmetastasen bei Erstdiagnose, n (%)	
Ja	14 (64)
Nein	5 (23)
Fehlend	3 (13)
Fernmetastasen beim Start der Zweitlinientherapie, n (%)	
Ja	21 (95)
Nein	1 (5)
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Start der Zweitlinientherapie (in Monaten)	
Median (min-max)	60 (2-201)
Vortherapien	
Art der vorhergehenden systemischen Therapie, n (%)	
Chemotherapie	1 (55)
Multikinase-Inhibitoren, n(%)	
Cabozantinib	2 (9)
Vandetanib	12 (55)
Sorafenib	7 (31)
Imatinib	1 (5)
RET-Alterationsstatus	

Merkmals	MTC mit RET-Mutation (N=22)
Art der RET-Mutation, n (%)	
Hereditär	4 (18)
Somatisch ^a	18 (82)
Zweitlinientherapie	
Art der Zweitlinientherapie, n (%)	
Cabozantinib	12 (55)
Vandetanib	10 (45)
max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; RET: Rearranged During Transfection.	
a: Bei 2 Patienten war unklar, ob zusätzlich auch eine hereditäre RET-Mutation vorliegt. Bei 16 Patienten konnte eine hereditäre RET-Mutation ausgeschlossen werden.	

4.3.2.4.2.2 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 4-122: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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	ja	hoch
EXAM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Kurzrock et al. 2011	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Robinson et al. 2010	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Wells et al. 2010	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch
Wells et al. 2012	ja	ja	ja	ja	ja	nein	hoch

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Fox et al. 2013	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der LIBRETTO-001 Studie 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 und es lagen keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie EXAM wird als gering eingestuft. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine verdeckte Zuteilung der Personen zu den beiden Behandlungsgruppen, eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine weiteren Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene beitragen könnten.

Bei der Studie Kurzrock et al. 2011 handelt sich um eine Phase 1 Dosisescalationsstudie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Bei den Studien Robinson et al. 2010 und Wells et al. 2010 handelt es sich um nicht-kontrollierte Phase 2 Studien. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie Wells et al. 2012 wird als hoch eingestuft. Es erfolgte eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, eine verdeckte Zuteilung der Personen zu den beiden Behandlungsgruppen, eine Verblindung der Patienten und der behandelnden Personen. Weiterhin gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Gemäß Studienprotokoll hatten alle Patienten die Möglichkeit, im Anschluss an die verblindete Behandlungsphase eine (unverblindete) Behandlung mit Vandetanib aufzunehmen. Die Umstellung auf Vandetanib konnte erfolgen, sobald der behandelnde Studienarzt eine

Progression festgestellt hatte. Eine Bestätigung der Progression durch den zentralen RECIST-Review war für den Therapiewechsel nicht erforderlich. Dadurch ergibt sich möglicherweise eine Verzerrung der Studienergebnisse zuungunsten von Vandetanib.

Bei der Studie Fox et al. 2013 handelt es sich um eine einarmige Phase 1/2 Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung und es lagen keine weiteren das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte vor. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

4.3.2.4.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

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.

Die über die Literaturrecherche identifizierten Publikationen für Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien (BSC, Cabozantinib und Vandetanib) berichten lediglich vereinzelte Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte. Lebensqualitätsendpunkte stehen nicht zur Verfügung, so dass ein Vergleich für diese Endpunkte nicht möglich ist. Tabelle 4-123 listet die Endpunkte auf, die im Folgenden berücksichtigt werden.

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Gesamt- überleben (OS)	Progressions- freies Überleben (PFS)	Objektive Ansprech- rate (ORR)	Krankheits- kontrollrate (DCR)	Sicherheit & Verträglich- keit
Selpercatinib					
LIBRETTO-001 ^a (Subpopulation B)	ja	ja	ja	ja	ja
Vergleichstherapien					
EXAM	ja	ja	ja	-	ja ^b
Kurzrock et al. 2011	-	-	ja	ja	-
Robinson et al. 2010	-	ja	ja	ja	ja
Wells et al. 2010	-	ja	ja	ja	ja
Wells et al. 2012	-	ja	ja	-	ja ^b
Fox et al. 2013	-	-	ja ^c	-	-
<p>a: Für die LIBRETTO-001 Studie wurden weitere Endpunkte erhoben (siehe Tabelle 4-47), welche im Abschnitt 4.3.2.3.3 berichtet werden. Hier sind lediglich die Endpunkte angegeben, die für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich relevant sind.</p> <p>b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.</p>					

c: In der Studie werden ausschließlich pädiatrische Patienten (<18 Jahre) betrachtet. Da in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 lediglich 1 Patient jünger als 18 Jahre ist, ist ein Vergleich nicht valide zu interpretieren. Daher wird die Studie im Folgenden lediglich narrativ beschrieben, um die Effekte bei pädiatrischen Patienten zumindest ansatzweise zu diskutieren.

4.3.2.4.3.1 Mortalität: Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
Selpercatinib	
LIBRETTO-001	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis der Prüfpräparat 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 mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß des Kaplan-Meier Schätzers des „Potential Follow-up“ bestimmt [63].</p> <p>Weitere Details siehe auch Tabelle 4-48.</p>
Vergleichstherapien	
EXAM	<p>Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitpunkt ab der Randomisierung bis zum Versterben aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Zensiert wurden alle Patienten, die die Studie beendet hatten und zum letzten Erhebungszeitpunkt noch gelebt hatten. Patienten, die nicht mehr nachverfolgt werden konnten (lost to follow-up), wurden zum letzten Erhebungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt^a.</p>
a: Die mediane Dauer ist in den Quellen in Wochen angegeben. Im Weiteren wird die Dauer in Monaten verwendet (1 Monat = 30,4375 Tage).	

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.

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

Die in den Studien erhobenen Daten zum Gesamtüberleben sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde in beiden

Studien adäquat umgesetzt. Zudem handelt es sich um einen objektiv bewertbaren Endpunkt, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

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 im folgenden dargestellten Analysen berücksichtigen für die Studie LIBRETTO-001 die Daten des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019. Die entsprechenden Analysen basierend auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 30. März 2020 befinden sich in Anhang 4-L. Die im folgenden abgeleiteten Aussagen treffen ebenso auf die in Anhang 4-L dargestellten Analysen zu.

Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studie EXAM wurden die berichteten medianen Überlebenszeiten entnommen. In Tabelle 4-125 sind diese für beide Behandlungsarme der Studie EXAM entsprechend dargestellt und werden dem medianen Gesamtüberleben, welches für Subpopulation B in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 4-125: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	124	NE [NE; NE]	13,8
Vergleichstherapie: BSC^a			
EXAM - Patienten mit <i>RET</i> -Mutation ^b	62	21,1 [17,4; NE]	k.A. ^c
EXAM - Patienten mit <i>M918T (RET-)</i> Mutation			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	45	18,8 [14,3; NE]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	45	18,9 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d
EXAM - Gesamter Studienarm			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	111	20,3 [16,4; 26,7]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	111	21,1 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
EXAM - Patienten mit <i>RET</i> -Mutation ^b	107	28,5 [20,8; NE]	k.A. ^c
EXAM - Patienten mit <i>M918T (RET-)</i> Mutation ^b			
Datenschnitt: 15. Juni 2012	81	33,7 [25,8; NE]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	81	44,3 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d
EXAM - Gesamter Studienarm ^b			

Studien	N	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
Datenschnitt: 15. Juni 2012	219	26,0 [22,9; 30,7]	k.A. ^c
Datenschnitt 28. August 2014	219	26,6 [k.A.; k.A.]	k.A. ^d

Die vollständigen Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) zum Gesamtüberleben werden in Tabelle 4-50 berichtet.

BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection.

a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen.

b: Datenschnitt: 15. Juni 2012

c: Die hier dargestellten Daten wurden dem Modul 4A zu Cabozantinib entnommen [4]. Für den Datenschnitt vom 15. Juni 2012 wurde keine mediane Beobachtungsdauer angegeben. Die mediane Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 15. Juni 2011 lag bei 13,9 Monaten [1].

d: Die Beobachtungsdauer wird lediglich mit „mindestens 42 Monate“ angegeben [2].

In der Studie LIBRETTO-001 wurde das mediane Gesamtüberleben in Subpopulation B nicht erreicht. Es ist anzunehmen, dass die Beobachtungsdauer in EXAM länger war als für Subpopulation B in der Studie LIBRETTO-001. Daher können basierend auf Tabelle 4-125 keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation getroffen werden.

Indirekter Vergleich des Gesamtüberlebens basierend auf digitalisierten Kaplan-Meier-Kurven

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studie EXAM wurden, soweit verfügbar, die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben entnommen, digitalisiert und zur Ableitung der zugrundeliegenden patientenindividuellen Daten herangezogen. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt. Dafür wurden die Daten aus der LIBRETTO-001 einmal ungewichtet und zusätzlich über die Propensity Score Methode [98] gewichtet, um die Unterschiede in den Baseline-Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Gewicht, ECOG-Status, Raucherstatus und vorliegende RET-Mutation) zu berücksichtigen, für die Analyse herangezogen.

Da keine Kaplan-Meier-Kurve für die Patienten mit RET-Mutationen insgesamt aus der Studie EXAM vorliegt, wurde jene für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation herangezogen. Basierend auf den Ergebnissen der LIBRETTO-001 lässt sich kein Unterschied von Selpercatinib in Bezug auf die Wirksamkeit für die M918T Population im Vergleich zur gesamten Population mit RET-Mutation ableiten [99], weshalb ein Vergleich mit dieser Population aus der Studie EXAM alternativ herangezogen werden kann.

In Abbildung 4-40 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Cabozantinib und BSC gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-126 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber BSC an (HR = 0,31 [0,17; 0,57]; $p < 0,001$). Ebenfalls ist anzunehmen, dass der Effekt von Selpercatinib den von Cabozantinib

übersteigt, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (HR = 0,66 [0,36; 1,23]; p = 0,191).

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

Tabelle 4-126: Vergleich des Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 124	Selpercatinib (gewichtet^a) LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 124	Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 81	BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 45
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	44,3 ^c [31,1; NE]	18,7 ^c [14; 35,3]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,66 [0,36; 1,23]; p = 0,191			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,62 [0,33; 1,17]; p = 0,187			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,31 [0,17; 0,57]; p < 0,001			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,30 [0,16; 0,55]; p < 0,001			
BSC: Best Supportive Care. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014) c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

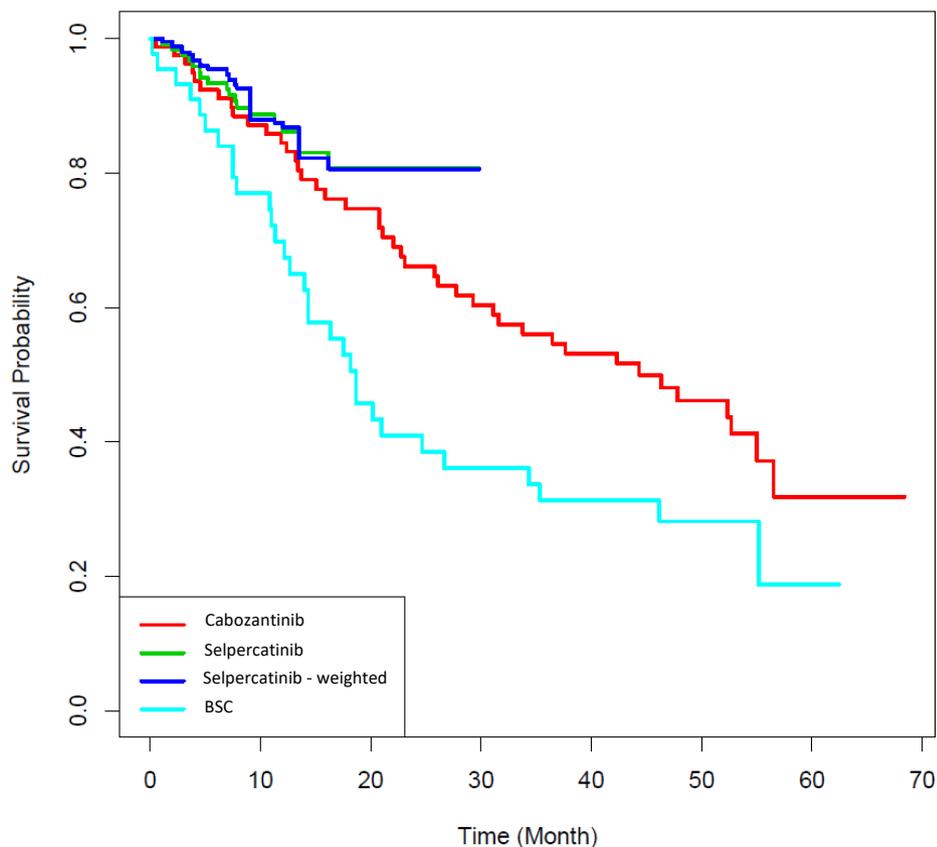


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Sensitivitätsanalyse 1

Lediglich 20% der Patienten in der Studie EXAM waren mit MKI vorbehandelt. Die Mehrheit der Patienten in der Studie EXAM befindet sich also in einer früheren Therapielinie als die Patienten in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001, da in Subpopulation B lediglich Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib vorbehandelt waren, enthalten sind.

Es ist zu erwarten, dass die nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie EXAM besser auf die Behandlung ansprechen und damit der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib und BSC bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte.

Da das Gesamtüberleben in der Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation mit RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit M918T (RET-)Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

In Abbildung 4-41 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Cabozantinib und BSC gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-127 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten unterstreichen die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber BSC (HR=0,20 [0,12; 0,39]; $p < 0,001$). Auch zeigt sich eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib (HR=0,46 [0,25; 0,85]; $p = 0,011$).

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

Tabelle 4-127: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 1) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten) N = 212	Selpercatinib (gewichtet ^a) LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten) N = 212	Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 81	BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 45
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	44,3 ^c [31,1; NE]	18,7 ^c [14; 35,3]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,46 [0,25; 0,85]; p = 0,011			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,25 [0,12; 0,54]; p < 0,01			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,20 [0,12; 0,39], p < 0,001			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,11 [0,05; 0,24], p < 0,001			
BSC: Best Supportive Care. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014) c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

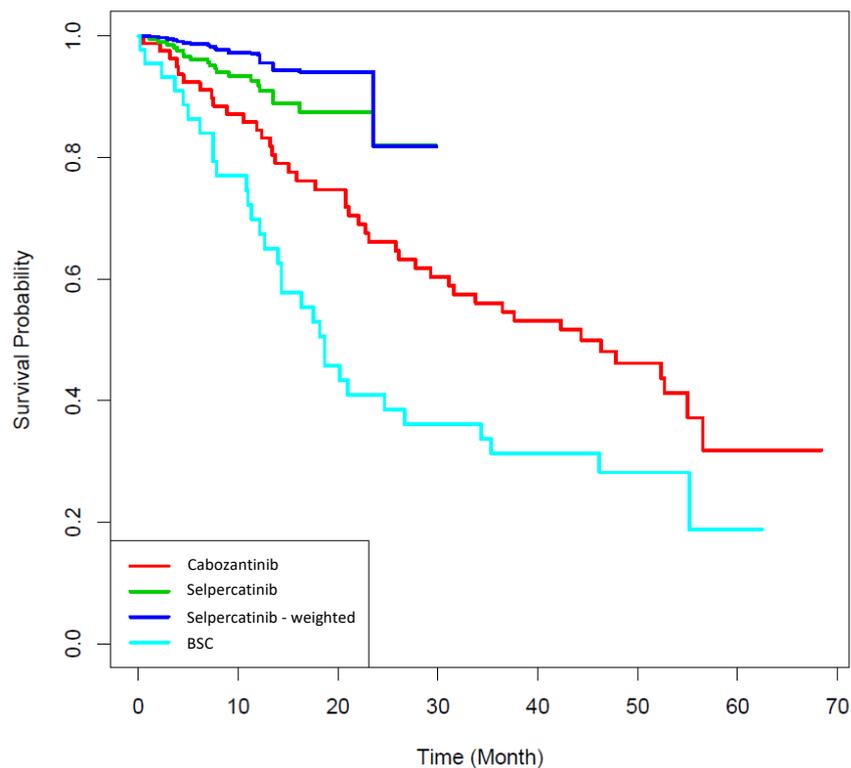


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 1) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Sensitivitätsanalyse 2

Tabelle 4-125 zeigt, dass das mediane Gesamtüberleben in der Studie EXAM in der ITT-Population nur geringfügig unter dem der Population mit nachgewiesener RET-Mutation liegt. Daher wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Daten der ITT-Population aus der EXAM-Studie denen der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 (lediglich ungewichtet) gegenübergestellt.

In Abbildung 4-42 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Cabozantinib und BSC gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-128 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten unterstreichen die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber BSC (HR = 0,35 [0,20; 0,60]; $p < 0,01$). Auch zeigt sich eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib (0,46 [0,28; 0,77]; $p < 0,01$).

Tabelle 4-128: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 2) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 124	Cabozantinib EXAM (ITT Population ^a) N = 219	BSC EXAM (ITT Population ^a) N = 111
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]	26,6 ^b [23,7; 31,7]	21,2 ^b [17,2; 34,2]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,46 [0,28; 0,77]; p < 0,01		
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,35 [0,20; 0,60]; p < 0,01		

BSC: Best Supportive Care. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection.

a: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014)

b: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.

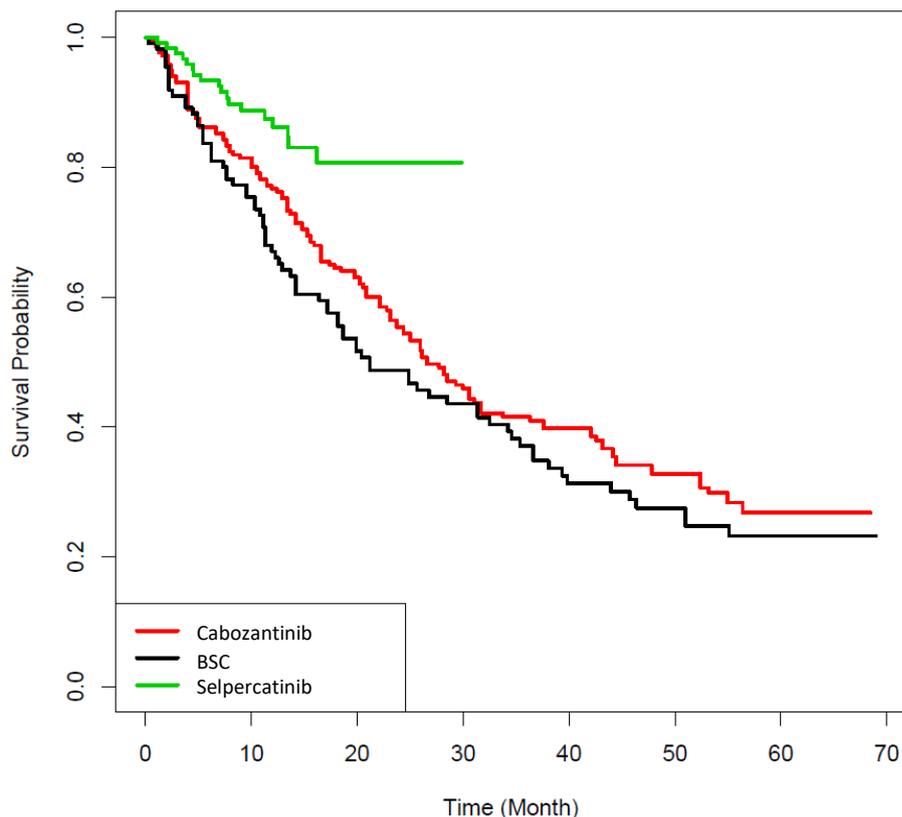


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 2) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Sensitivitätsanalyse 3

Da keine Kaplan-Meier-Kurve für die Patienten mit RET-Mutation aus der Studie EXAM vorliegt, wurde jene für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation herangezogen und diese Daten der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Daten für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation den Patienten mit M918T (RET-)Mutation aus Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

In Abbildung 4-43 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Cabozantinib und BSC gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-129 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber BSC an (HR = 0,45 [0,23; 0,86], $p = 0,014$). Eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib kann nicht gezeigt werden (HR = 0,95 [0,49; 1,83]; $p = 0,87$).

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

Tabelle 4-129: Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation) N = 78	Selpercatinib (gewichtet^a) LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation) N = 78	Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 81	BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^b) N = 45
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	44,3 ^c [31,1; NE]	18,7 ^c [14; 35,3]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,95 [0,49; 1,83]; p = 0,87			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,86 [0,44; 1,69]; p = 0,73			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,45 [0,23; 0,86], p = 0,014			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,41 [0,21; 0,80], p = 0,026			
BSC: Best Supportive Care. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014) c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

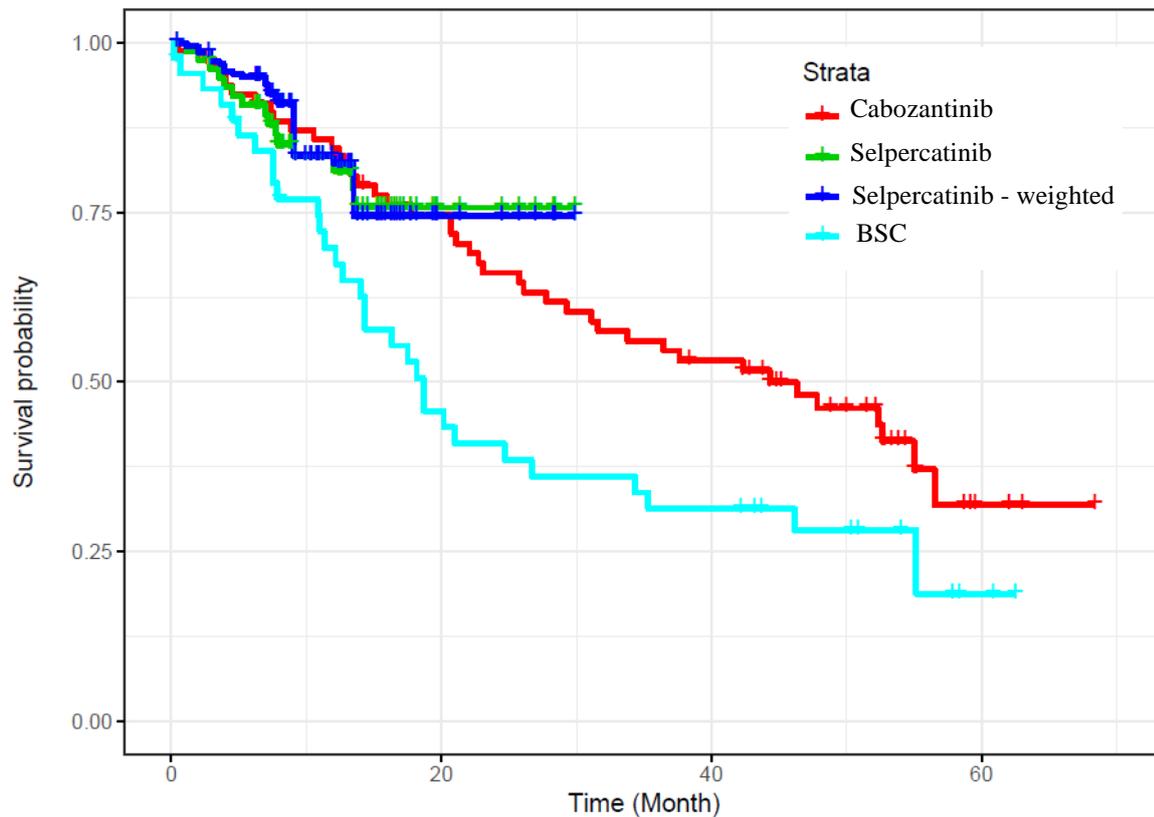


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Sensitivitätsanalyse 3) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten

In Tabelle 4-130 ist der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der Überlebensraten dargestellt. Die Daten deuten auf eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber BSC (Überlebensrate ≥ 24 Monate: RR = 1,97 [1,40; 2,90]; $p < 0,01$) als auch gegenüber Cabozantinib (Überlebensrate ≥ 24 Monate: RR = 1,22 [1,01; 1,44]; $p = 0,03$).

Tabelle 4-130: Vergleich der Überlebensraten – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N = 124)	87,5 % [79,6; 92,4]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	84,5 % ^d [76,8; 92,9]	1,04 [0,92; 1,17] p = 0,544
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	69,8% ^d [57,3; 85,0]	1,25 [1,03; 1,56] p = 0,01
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N = 124)	80,7 % [70,2; 87,9]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	66,1 % ^d [56,1; 77,9]	1,22 [1,01; 1,44] p = 0,03
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	40,9 % ^d [28,4; 58,8]	1,97 [1,40; 2,90] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell. c: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014) d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

Sensitivitätsanalyse 1

Lediglich 20% der Patienten in der Studie EXAM waren mit MKI vorbehandelt. Die Mehrheit der Patienten in der Studie EXAM befindet sich also in einer früheren Therapielinie als die Patienten in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001, da in Subpopulation B lediglich Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib vorbehandelt waren, enthalten sind.

Es ist zu erwarten, dass die nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie EXAM besser auf die Behandlung ansprechen und damit der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von

Cabozantinib und BSC bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte.

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit M918T (RET-)Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-131 bestätigen die Ergebnisse in Tabelle 4-130.

Tabelle 4-131: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 1) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N =212)	92,6 % [89,0; 96,5]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	84,5 % ^d [76,8; 92,9]	1,10 [1,00; 1,23] p = 0,03
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	69,8% ^d [57,3; 85,0]	1,33 [1,11; 1,65] p < 0,001
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N =212)	82,0 % [71,1; 94,6]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	66,1 % ^d [56,1; 77,9]	1,24 [1,04; 1,45] p < 0,01
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	40,9 % ^d [28,4; 58,8]	2,01 [1,43; 2,95] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.		
a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet.		
b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell.		
c: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014)		
d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

Sensitivitätsanalyse 2

Tabelle 4-125 zeigt, dass das mediane Gesamtüberleben in der Studie EXAM in der ITT-Population nur geringfügig unter dem der Population mit nachgewiesener RET-Mutation liegt. Daher wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die Daten der ITT-Population aus der EXAM-Studie denen der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-132 bestätigen die Ergebnisse in Tabelle 4-130.

Tabelle 4-132: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 2) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =124)	87,5 % [79,6; 92,4]	
Cabozantinib EXAM (ITT-Population ^c , N = 219)	76,7 % ^d [71,2; 82,6]	1,14 [1,03; 1,25] p = 0,02
BSC EXAM (ITT-Population ^c , N = 111)	67,0 % ^d [58,7; 76,5]	1,31 [1,13; 1,52] p < 0,001
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N =124)	80,7 % [70,2; 87,9]	
Cabozantinib EXAM (ITT-Population ^c , N = 219)	55,4 % ^d [49,0; 62,6]	1,46 [1,26; 1,69] p < 0,001
BSC EXAM (ITT-Population ^c , N = 111)	48,7 % ^d [40,1; 59,2]	1,66 [1,34; 2,04] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell. c: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014) d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

Sensitivitätsanalyse 3

Da keine Kaplan-Meier-Kurve für die Patienten mit RET-Mutation aus der Studie EXAM vorliegt, wurde jene für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation herangezogen und diese Daten der Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden die Daten für die Patienten mit M918T (RET-)Mutation den Patienten mit M918T (RET-)Mutation aus Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-133 bestätigen die Ergebnisse in Tabelle 4-130.

Tabelle 4-133: Vergleich der Überlebensraten (Sensitivitätsanalyse 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT Überlebensrate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
Überlebensrate \geq 12 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation; N = 78)	83,3 % [75,1; 92,5]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	84,5 % ^d [76,8; 92,9]	0,99 [0,87; 1,14] p > 0,99
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	69,8 % ^d [57,3; 85,0]	1,19 [0,97; 1,51] p = 0,073
Überlebensrate \geq 24 Monate^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B mit M918T Mutation; N = 78)	75,7 % [65,1; 88,0]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 81)	66,1 % ^d [56,1; 77,9]	1,15 [0,93; 1,38] p = 0,226
BSC EXAM (Patienten mit M918T Mutation ^c , N = 45)	40,9 % ^d [28,4; 58,8]	1,85 [1,29; 2,76] p < 0,001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet. b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell. c: aus Schlumberger et al. 2017 [2] (Datenschnitt: 28. August 2014) d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

Gesamtfazit zum Endpunkt Gesamtüberleben

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib bzw. BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit BSC. Die Unterschiede sind in jeder dargestellten Analyse statistisch signifikant.

Die oben dargestellten Daten deuten zudem eine tendenzielle Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib; insbesondere mit Blick darauf, dass die Mehrheit der Patienten in der Studie EXAM nicht vorbehandelt war und zu erwarten ist, dass der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte.

Obwohl lediglich ein indirekter Vergleich vorgelegt werden konnte, so lässt dieser den Schluss zu, dass Patienten von einer Behandlung mit Selpercatinib in Bezug auf das Gesamtüberleben profitieren.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.4.2.1.

Unterstützend werden an dieser Stelle Daten der MTC-Patienten in der Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* dargestellt [97].

Von den 22 Patienten mit RET-Mutation sind während des Beobachtungszeitraums bis zum Datenschnitt am 30. Oktober 2020 17 Patienten (77,3%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 18 Monate. Es liegt damit niedriger als in den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Das unterstützt die Annahme, dass die nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie EXAM besser auf die Behandlung ansprechen als vorbehandelte Patienten. Der Behandlungseffekt von Cabozantinib und BSC könnte in der Studie EXAM demnach geringer ausfallen, wenn man nur die vorbehandelten Patienten betrachtet.

4.3.2.4.3.2 Morbidität: Progressionsfreies Überleben

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

Tabelle 4-134: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
Selpercatinib	
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>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 Tumorthherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress. • Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach ≥ 2 konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen. • 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 mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß des Kaplan-Meier Schätzers des „Potential Follow-up“ bestimmt [63].</p> <p>Weitere Details siehe auch Tabelle 4-51.</p>
Vergleichstherapien	
EXAM	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als die Zeit (in Wochen^a) von der Randomisierung bis zum Auftreten des Krankheitsprogresses oder bis zum Versterben. Die Beurteilung des Krankheitsprogresses erfolgte anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) durch das verblindete, unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC).</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p>
Robinson et al. 2010	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis der Prüfpräparat bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach mRECIST wurden alle 12 Wochen vorgenommen.</p> <p>Als Zensierungsdatum wurde das Datum der letzten radiologischen Untersuchung für Patienten ohne Ereignis verwendet.</p>

Wells et al. 2010	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis der Prüfpräparat bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach mRECIST wurden alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) vorgenommen.</p> <p>Als Zensierungsdatum wurde das Datum der letzten radiologischen Untersuchung für Patienten ohne Ereignis verwendet.</p>
Wells et al. 2012	<p>Progressionsfreies Überleben ist operationalisiert als Zeit bis zum Auftreten des ersten objektiven Krankheitsprogresses nach modifiziertem RECIST v1.0 (zentraler, unabhängiger Review) oder Tod (ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache) relativ zum Zeitpunkt der Randomisierung.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Daten Cut-off für die statistische Analyse noch lebten oder progressionsfrei waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten objektiven Tumormessung (RECIST) zensiert.</p>
<p>a: Die mediane Dauer ist in den Quellen in Wochen angegeben. Im Weiteren wird die Dauer in Monaten verwendet (1 Monat = 30,4375 Tage).</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.

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

Die in den Studien erhobenen Daten zum progressionsfreien Überleben sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde in allen Studien adäquat umgesetzt. Der Krankheitsprogress wurde in allen Studien anhand der validierten RECIST Kriterien von einem verblindeten, unabhängigen Komitee bewertet, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

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 im folgenden dargestellten Analysen berücksichtigen für die Studie LIBRETTO-001 die Daten des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019. Die entsprechenden Analysen basierend auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 30. März 2020 befinden sich in Anhang 4-M. Die im

folgenden abgeleiteten Aussagen treffen ebenso auf die in Anhang 4-M dargestellten Analysen zu.

Gegenüberstellung des berichteten medianen PFS

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studie mit der Vergleichstherapie wurden die berichteten medianen Überlebenszeiten entnommen. In Tabelle 4-135 sind diese entsprechend dargestellt und werden dem medianen PFS, welches für Subpopulation B in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 4-135: Gegenüberstellung des berichteten medianen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Medianes Progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	124	NE [24,4; NE]	11,7
Vergleichstherapie: BSC^a			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	62	4,6 [2,96; 5,52]	13,9
EXAM - Gesamter Studienarm ^b	111	4,0 [2,97; 5,43]	13,9
Wells et al. 2012	50	18 [k.A.; k.A.]	24,0
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	107	13,7 [10,9; 16,5]	13,9
EXAM - Gesamter Studienarm ^b	219	11,2 [8,4; 13,7]	13,9
Vergleichstherapie: Vandetanib			
Robinson et al. 2010	19	15,8 [3,4; 39,6]	k.A.
Wells et al. 2010	30	27,9 [19,4; NE]	k.A.
Wells et al. 2012	137	29,0 [k.A.; k.A.]	24,0
Die vollständigen Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) zum PFS werden in Tabelle 4-53 berichtet.			
BSC: Best Supportive Care. k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. PFS: Progressionsfreies Überleben. RET: Rearranged during transfection.			
a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfswise zur Beschreibung einer BSC herangezogen.			
b: Datenschnitt: 6. April 2011.			

Die Definition eines Krankheitsprogresses ist in den Studien generell vergleichbar, allerdings wurden in den Studien zu den Vergleichstherapien die modifizierten RECIST Kriterien für die Bewertung genutzt. Das führt u.U. zu einer Überschätzung des Effektes im betrachteten Endpunkt.

Zudem unterscheiden sich die Studien teilweise in der medianen Behandlungsdauer, insbesondere mit Blick auf die Placebo-Arme. Die mediane Beobachtungsdauer liegt zudem in der Studie Wells et al. 2012 mehr als doppelt so hoch wie in der Studie LIBRETTO-001. Für Wells et al. 2010 ist die mediane Beobachtungsdauer nicht bekannt.

Daher können basierend auf Tabelle 4-135 keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf den Endpunkt PFS für Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation getroffen werden.

Indirekter Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) basierend auf digitalisierten Kaplan-Meier-Kurven

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit den Vergleichstherapien wurden, soweit verfügbar, die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS entnommen, digitalisiert und zur Ableitung der zugrundeliegenden patientenindividuellen Daten herangezogen. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt. Dafür wurden die Daten aus der LIBRETTO-001 einmal ungewichtet und zusätzlich über die Propensity Score Methode [98] gewichtet, um die Unterschiede in den Baseline-Eigenschaften (Alter, Geschlecht, Gewicht, ECOG-Status, Raucherstatus und vorliegende RET-Mutation) zu berücksichtigen, für die Analyse herangezogen.

Lediglich für die Studie EXAM liegen Kaplan-Meier-Kurven vor.

In Abbildung 4-44 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Cabozantinib und BSC gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-136/Tabelle 4-126 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber BSC (HR = 0,11 [0,07; 0,18]; $p < 0,001$) als auch gegenüber Cabozantinib (HR = 0,24 [0,16; 0,38]; $p < 0,001$) an.

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

Tabelle 4-136: Vergleich des progressionsfreien Überlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 124	Selpercatinib (gewichtet^a) LIBRETTO-001 (Subpopulation B) N = 124	Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET- Mutation ^b) N = 107	BSC EXAM (Patienten mit RET- Mutation ^b) N = 62
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [24,4; NE]	NE [24,4; NE]	13,6 ^c [11,1; 14,0]	4,63 ^c [3,02; 5,44]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,24 [0,16; 0,38]; p < 0,001			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,25 [0,16; 0,39]; p < 0,001			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,11 [0,07; 0,18]; p < 0,001			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,12 [0,07; 0,19]; p < 0,001			
BSC: Best Supportive Care. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Sherman et al. 2016 [3] (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011) c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

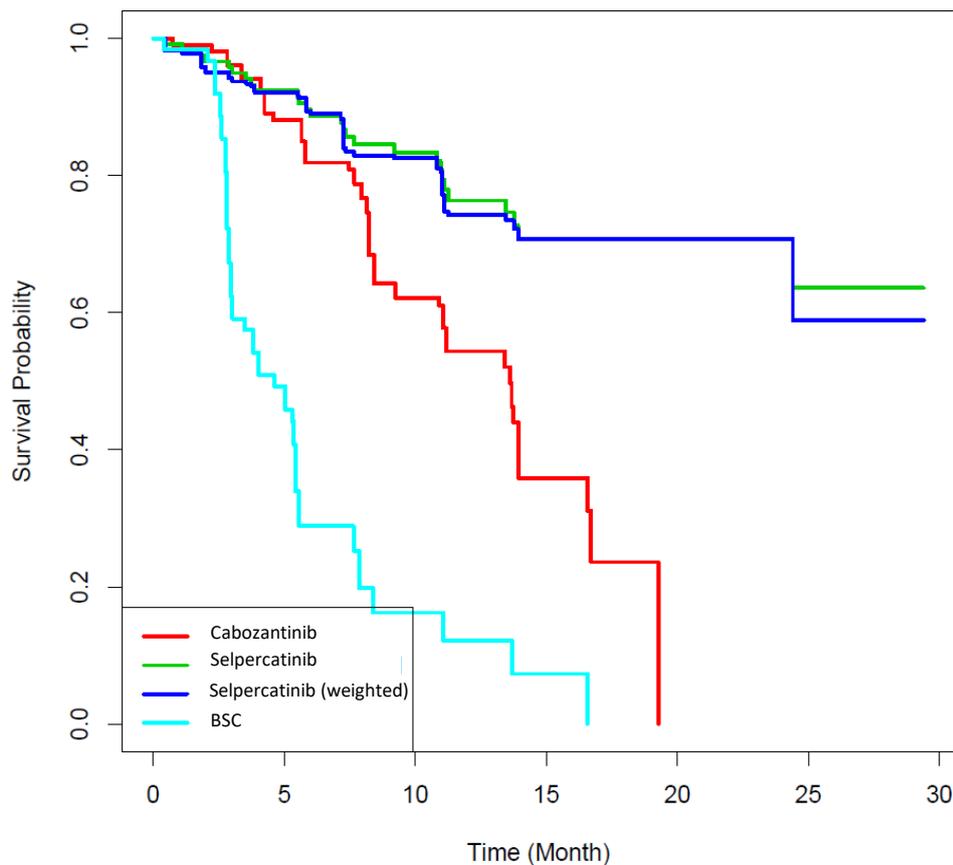


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Sensitivitätsanalyse

Lediglich 20% der Patienten in der Studie EXAM waren mit MKI vorbehandelt. Die Mehrheit der Patienten in der Studie EXAM befindet sich also in einer früheren Therapielinie als die Patienten in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001, da in Subpopulation B lediglich Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib vorbehandelt waren, enthalten sind.

Es ist zu erwarten, dass die nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie EXAM besser auf die Behandlung ansprechen und damit der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib und BSC bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte.

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit RET-Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

In Abbildung 4-41 Abbildung 4-45 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Cabozantinib und BSC gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-137 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten unterstreichen die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber BSC (HR=0,08 [0,05; 0,13], $p < 0,001$). Auch zeigt sich eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib (HR=0,19 [0,13; 0,29]; $p < 0,001$).

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

Tabelle 4-137: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten) N = 212	Selpercatinib (gewichtet^a) LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten) N = 212	Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^b) N = 107	BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^b) N = 62
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [24,4; NE]	24,4 [23,6; NE]	13,6 ^c [11,1; 14,0]	4,63 ^c [3,02; 5,44]
Selpercatinib vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,19 [0,13; 0,29]; p < 0,001			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. Cabozantinib (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,15 [0,09; 0,24]; p < 0,001			
Selpercatinib vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,08 [0,05; 0,13], p < 0,001			
Selpercatinib (gewichtet^a) vs. BSC (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,06 [0,04; 0,10], p < 0,001			
BSC: Best Supportive Care. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. RET: Rearranged during transfection. a: gewichtet nach der Propensity Score Methode. b: aus Sherman et al. 2016 [3] (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011) c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.				

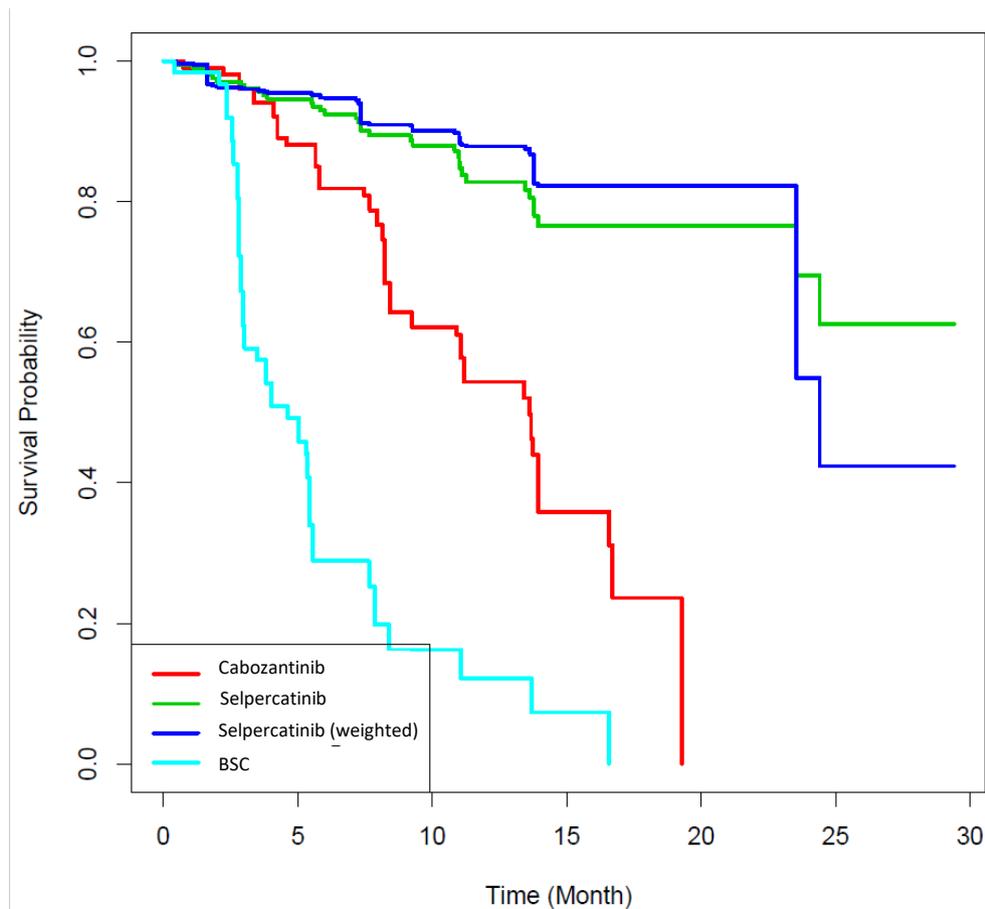


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens

In Tabelle 4-138 ist der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens dargestellt. Die Daten deuten auf eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber BSC (1-Jahres-Rate: RR [95%-KI] = 6,26 [3,09; 11,42]; $p < 0,001$) als auch gegenüber Cabozantinib (1-Jahres-Rate: RR [95%-KI] = 1,40 [1,16; 1,73]; $p < 0,001$).

Tabelle 4-138: Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT 1-Jahres-Rate in % [95%-KI]	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert ^a
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N = 124)	76,4 % [66,2; 83,9]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	54,4 % ^d [45,2; 65,4]	1,40 [1,16; 1,73] p < 0,001
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	12,2 % ^d [6,0; 24,8]	6,26 [3,09; 11,42] p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (Subpopulation B; N = 124)	70,7 % [59,1; 79,6]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	0 % ^e	-
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	0 % ^e	-
<p>BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet.</p> <p>b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell.</p> <p>c: aus Sherman et al. 2016 [3] (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011)</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p> <p>e: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mind. 24 Monaten.</p>		

Sensitivitätsanalyse

Lediglich 20% der Patienten in der Studie EXAM waren mit MKI vorbehandelt. Die Mehrheit der Patienten in der Studie EXAM befindet sich also in einer früheren Therapielinie als die Patienten in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001, da in Subpopulation B lediglich Patienten, die mit Cabozantinib oder Vandetanib vorbehandelt waren, enthalten sind.

Es ist zu erwarten, dass die nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie EXAM besser auf die Behandlung ansprechen und damit der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib und BSC bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte.

Da das Gesamtüberleben für die Studie EXAM für die Population RET-mutierter Patienten nicht nach Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt wird, wird im Sinne einer Sensitivitätsanalyse die Gesamtpopulation der RET-mutierten MTC aus der LIBRETTO-001 den Patienten mit RET-Mutation der Studie EXAM gegenübergestellt, um so den Einfluss der nicht-vorbehandelten Patienten auf das Gesamtüberleben aufzuzeigen.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-139 bestätigen die Ergebnisse in Tabelle 4-138.

Tabelle 4-139: Vergleich der 1- und 2-Jahres-Raten des progressionsfreien Überlebens (Sensitivitätsanalyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT	Selpercatinib vs. ZVT
	1-Jahres-Rate in % [95%-KI]	RR [95%-KI] p-Wert ^a
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N = 212)	82,8 % [77,0; 89,1]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	54,4 % ^d [45,2; 65,4]	1,52 [1,27; 1,84] p < 0,001
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	12,2 % ^d [6,0; 24,8]	6,77 [3,36; 12,32] p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]^b		
Selpercatinib LIBRETTO-001 (alle MTC Patienten; N = 212)	69,6 % [56,3; 86,0]	
Cabozantinib EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 107)	0 % ^e	-
BSC EXAM (Patienten mit RET-Mutation ^c , N = 62)	0 % ^e	-
<p>BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>a: Das Konfidenzintervall sowie der p-Wert wurde näherungsweise unter der Annahme einer deskriptiven Bestimmung der Raten berechnet.</p> <p>b: Die Schätzer für die Überlebensraten stammen aus dem Kaplan-Meier-Modell.</p> <p>c: aus Sherman et al. 2016 [3] (Datenschnitt: Datenschnitt: 6. April 2011)</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p> <p>e: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mind. 24 Monaten.</p>		

Gesamtfazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Selpercatinib mit Cabozantinib bzw. BSC für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigen die Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber einer Behandlung mit BSC als auch gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib. Die Unterschiede sind in jeder dargestellten Analyse statistisch signifikant.

Mit Blick darauf, dass die Mehrheit der Patienten in der Studie EXAM nicht vorbehandelt war, ist zudem anzunehmen, dass der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen würde.

Obwohl lediglich ein indirekter Vergleich vorgelegt werden konnte, so lässt dieser den Schluss zu, dass Patienten von einer Behandlung mit Selpercatinib in Bezug auf das progressionsfreie Überleben profitieren.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.4.2.1.

Unterstützend werden an dieser Stelle Daten der MTC-Patienten in der Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* dargestellt [97].

Von den 22 Patienten mit RET-Mutation hatten während des Beobachtungszeitraums bis zum Datenschnitt am 30. Oktober 2020 21 Patienten (95,5%) einen Krankheitsprogress. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,5 Monate. Es liegt damit niedriger als in den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien für die zweckmäßigen Vergleichstherapien. Das unterstützt die Annahme, dass die nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie EXAM besser auf die Behandlung ansprechen als vorbehandelte Patienten. Der Behandlungseffekt von Cabozantinib und BSC könnte in der Studie EXAM demnach geringer ausfallen, wenn man nur die vorbehandelten Patienten betrachtet.

4.3.2.4.3.3 Morbidität: Tumoransprechen

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

Tabelle 4-140: Operationalisierung von Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
Selpercatinib	
LIBRETTO-001	<p>Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrates, der objektiven Ansprechrates bezogen auf das zentrale Nervensystem, der Krankheitskontrollrate, der Dauer des Ansprechens, der Dauer des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem und der Zeit bis zum Ansprechen bewertet.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates</u></p> <p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Der Auswertungszeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des dokumentierten Progresses nach RECIST 1.1 oder dem Datum des Beginns der Folgetherapie, je nachdem, welches früher auftritt. Jedes objektive Ansprechen (PR oder CR) muss durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.</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 komplettem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung für eine Dauer von mindestens 16 Wochen (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 komplettem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung für eine Dauer von mindestens 16 Wochen (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>Weitere Details siehe auch Tabelle 4-54.</p>
Vergleichstherapien	
EXAM	<p>Die Beurteilung des Krankheitsprogresses erfolgte anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) durch das verblindete, unabhängige Komitee zur Bewertung radiologischer Befunde (IRC). Die Darstellung erfolgt als objektive Ansprechrates.</p> <p>Die objektive Ansprechrates wurde deskriptiv anhand der Anzahl und des Anteils der Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn, deren bestes Gesamtansprechen zum Zeitpunkt des Datenschnitts entweder vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) gemäß mRECIST-Kriterien war (mit Bestätigung nach ≥ 28 Tagen), bestimmt.</p>
Kurzrock et al. 2011	Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST zur Baseline, 28 Tage nach der 1. Dosis Cabozantinib und danach alle 8 Wochen erhoben.

	Das Tumoransprechen sollte durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.
Robinson et al. 2010	<p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als der Prozentsatz von Patienten, die ein bestes objektives Ansprechen von CR (komplettes Ansprechen) oder PR (partielles Ansprechen) erreichten. Das beste objektive Ansprechen wurde entsprechend den modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 12 Wochen radiologische Untersuchungen durchgeführt.</p> <p>Das Tumoransprechen sollte durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.</p> <p>Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung für eine Dauer von mindestens 8 Wochen (SD) als bestes Gesamtansprechen.</p>
Wells et al. 2010	<p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als der Prozentsatz von Patienten, die ein bestes objektives Ansprechen von CR (komplettes Ansprechen) oder PR (partielles Ansprechen) erreichten. Das beste objektive Ansprechen wurde entsprechend den modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) radiologische Untersuchungen durchgeführt.</p> <p>Das Tumoransprechen sollte durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.</p> <p>Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten kompletten Ansprechen (CR), partiellen Ansprechen (PR) oder stabiler Erkrankung für eine Dauer von mindestens 8 Wochen (SD) als bestes Gesamtansprechen.</p>
Wells et al. 2012	<p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als der Prozentsatz von Patienten, die ein bestes objektives Ansprechen von CR (komplettes Ansprechen) oder PR (partielles Ansprechen) erreichten. Das beste objektive Ansprechen wurde entsprechend den modifizierten RECIST Kriterien bestimmt. Hierfür wurden alle 4 Wochen (nach Amendment 7 alle 12 Wochen) radiologische Untersuchungen durchgeführt.</p> <p>Das Tumoransprechen sollte durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden.</p>
Fox et al. 2013	<p>Die objektive Ansprechrates wird definiert als Anteil von Patienten, deren bestes objektives Ansprechen von Behandlungsbeginn bis Krankheitsprogress einem vollständigen Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) entspricht.</p> <p>Während der gesamten Studie werden die Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST Version 1.0) verwendet.</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.

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

Die in den Studien erhobenen Daten zum Tumoransprechen sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde in allen Studien adäquat umgesetzt. Das Tumoransprechen wurde in allen Studien anhand der validierten RECIST Kriterien bewertet und mussten durch eine zweite Untersuchung mindestens 28 Tage nach dem initialen Ansprechen bestätigt werden, so dass auch ein offenes Studiendesign nicht als Ursache für eine Verzerrung anzusehen ist.

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 4-141: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis (n)	ORR
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	124	84	67,7%
Vergleichstherapie: BSC^a			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	62	0	0%
Wells et al. 2012	50	8	16%
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
EXAM - Patienten mit RET-Mutation ^b	101	32	32,0%
Kurzrock et al. 2011	37	10	27,0%
Vergleichstherapie: Vandetanib			
Robinson et al. 2010	19	3	15,8%
Wells et al. 2010	30	6	20,0%
Wells et al. 2012	137	71	51,8%
Die vollständigen Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) zum Tumoransprechen werden in Tabelle 4-57 berichtet. BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. ORR: Objektive Ansprechrate. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Datenschnitt: 6. April 2011			

Tabelle 4-142: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis (n)	DCR
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	124	111	89,5%
Vergleichstherapie: Cabozantinib			
Kurzrock et al. 2011	37	25	67,6%

Studien	N	Patienten mit Ereignis (n)	DCR
Vergleichstherapie: Vandetanib			
Robinson et al. 2010	19	13	68,4%
Wells et al. 2010	30	22	73,3%
Die vollständigen Ergebnisse der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) zum Tumoransprechen werden in Tabelle 4-56 berichtet. DCR: Krankheitskontrollrate. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis.			

Die Methode der Tumorbewertung ist in den Studien vergleichbar. Vergleichende Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Tumorbewertung sind trotzdem, insbesondere aufgrund der Heterogenität des Studienpools, mit Unsicherheiten behaftet. Daher wird auf die Berechnung von Effektschätzern (z.B. RR) verzichtet. Die einfache Gegenüberstellung der Ergebnisse kann ebenfalls Hinweise darauf geben, in welchem Bereich die Effekte sowohl der MKI als auch von BSC, hilfsweise operationalisiert über Placebo, bei Patienten mit MTC und RET-Mutation liegen. Solch ein Vergleich mit Selpercatinib kann daher unterstützend für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Die in Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142 dargestellten Daten deuten darauf hin, dass Selpercatinib im Endpunkt Tumoransprechen den Vergleichstherapien, insbesondere BSC, aber auch Cabozantinib und Vandetanib, überlegen sein könnte.

Für **Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib** liegt das ORR in der Studie LIBRETTO-001 bei 67,7%, für BSC lediglich zwischen 0% und 16%. Auch die Ansprechraten in den Studien zu Cabozantinib und Vandetanib liegen unter der Ansprechraten, die in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde. Zwar sind die Effekte in den Studien zu Cabozantinib und Vandetanib sehr heterogen, der Unterschied zu Selpercatinib ist jedoch sehr deutlich.

Auch in den Krankheitskontrollraten zeigt sich ein deutlicher Unterschied zugunsten von Selpercatinib, obwohl das Kriterium für eine stabile Erkrankung in der Studie LIBRETTO-001 deutlich strenger war als in Robinson et al. 2010 und Wells et al. 2010 (16 Wochen vs. 8 Wochen).

Die Patienten in den Studien mit den Vergleichstherapien waren nur teilweise mit MKI vorbehandelt und befinden sich damit überwiegend in einer früheren Therapielinie als die Patienten in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001. Die in Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142 dargestellten Daten deuten darauf hin, dass die in dieser früheren Therapielinie beobachteten Effekte der Standardtherapien Cabozantinib und Vandetanib mit einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib übertroffen werden können. Es ist anzunehmen, dass die unter Placebo beobachteten Effekte in einer früheren Therapielinie mit denen einer BSC bei Patienten nach Cabozantinib und Vandetanib vergleichbar sind, da Best Supportive Care lediglich Symptome behandelt, aber nicht die ursächliche Erkrankung.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.4.2.1.

Unterstützend werden an dieser Stelle Daten der MTC-Patienten in der Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* dargestellt [97].

Von den 22 Patienten mit RET-Mutation erreichte während des Beobachtungszeitraums bis zum Datenschnitt am 30. Oktober 2020 kein Patient eine CR als bestes Gesamtansprechen. Lediglich 6 Patienten (27%) erreichten eine PR (Tabelle 4-143). Das entspricht einer objektiven Ansprechrates von 27%. Diese Daten unterstreichen die in den Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien beobachteten niedrigen Ansprechrates.

Tabelle 4-143: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen für Patienten mit MTC und Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* (Datenschnitt: 30. Oktober 2020)

Endpunkt	Patienten mit MTC und RET-Mutation in der Zweitlinie (N=22)
Bestes Gesamtansprechen, n (%)	N^e = 21
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0)
Partielles Ansprechen (PR)	6 (27)
Stabile Erkrankung (SD)	
8 bis 24 Wochen	8 (36)
≥ 24 Wochen	4 (18)
Progressive Erkrankung (PD)	3 (19)

MTC: Medulläres Schilddrüsenkarzinom. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; N^e: Anzahl des auswertbaren Patienten RET: Rearranged during Transfection.

4.3.2.4.3.4 Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von Sicherheit – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
Selpercatinib	
LIBRETTO-001	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde 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 • In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse • Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
Vergleichstherapien	
EXAM	<p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt. In die Sicherheitspopulation wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, aufgenommen. Die Sicherheitsanalyse schließt nur unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ein, die als treatment emergent adverse events (TEAE) berichtet wurden.</p> <p>TEAE ist jedes Ereignis, das mit oder nach der Gabe der ersten Dosis Studienmedikation auftrat, oder ein anhaltendes Ereignis, dessen Schweregrad sich mit der ersten Dosis Studienmedikation verschlechterte. Alle TEAE, die mit der ersten Dosis oder 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten, wurden erfasst.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfarzt anhand Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE) klassifiziert.</p>
Robinson et al. 2010	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden erhoben als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • Gesamtrate schwerwiegender UE • Gesamtrate zum Tode führender UE • Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Gesamtrate der medikamentenbedingten UE • Gesamtrate der UE mit CTCAE Grad ≥3 <p>Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 3 eingestuft.</p> <p>Ein UE wurde als medikamentenbedingt eingestuft, falls der Arzt zumindest einen begründeten Verdacht hatte, dass die Medikamentengabe das Auftreten des UE bedingt hat.</p>

Studie	Operationalisierung
Wells et al. 2010	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden erhoben als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • Gesamtrate schwerwiegender UE • Gesamtrate zum Tode führender UE • Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • Gesamtrate der medikamentenbedingten UE • Gesamtrate der UE mit CTCAE Grad ≥ 3 <p>Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 3 eingestuft.</p> <p>Ein UE wurde als medikamentenbedingt eingestuft, falls der Arzt zumindest einen begründeten Verdacht hatte, dass die Medikamentengabe das Auftreten des UE bedingt hat.</p>
Wells et al. 2012	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden erhoben als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • Gesamtrate schwerwiegender UE <p>Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und alle Vandetanib-zugeschriebenen Ereignisse wurden bis zur Auflösung nachverfolgt, es sei denn, der Prüfarzt gab an, dass eine Wiederherstellung im Rahmen der Grunderkrankung des Patienten nicht wahrscheinlich sei.</p> <p>Die Beurteilung des Schweregrades erfolgte nach CTCAE Version 3.</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.

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend. Unbenommen davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, (siehe Abschnitt 4.3.2.4.2.2).

Die in den Studien erhobenen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit sind prinzipiell für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich geeignet. Das ITT-Prinzip bei den Analysen wurde in allen Studien adäquat umgesetzt.

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 4-145: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (jeglicher Schweregrad) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	149 (99,3)
Vergleichstherapie: BSC^a		
EXAM ^b	109	103 (94,5)
Wells et a. 2012 ^b	99	90 (90,9)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	214 (100,0)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	18 (94,7)
Wells et al. 2010	30	30 (100,0)
Wells et a. 2012 ^b	231	230 (99,6)
BSC: Best Supportive Care. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfswise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 4-146: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	88 (58,7)
Vergleichstherapie: BSC^a		
EXAM ^b	109	41 (37,6)
Wells et a. 2012 ^b	99	24 (24,2)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	163 (76,2)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	6 (31,6)
Wells et al. 2010	30	24 (80,0)
Wells et a. 2012 ^b	231	128 (55,4)
BSC: Best Supportive Care. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfswise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 4-147: Ergebnisse für therapiebezogene unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	134 (89,3)
Vergleichstherapie: BSC^a		
Wells et a. 2012 ^b	99	59 (59,6)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	17 (89,5)
Wells et al. 2010	30	30 (100,0)
Wells et a. 2012 ^b	231	222 (96,1)
BSC: Best Supportive Care. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 4-148: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	52 (34,7)
Vergleichstherapie: BSC^a		
EXAM ^b	109	25 (22,9)
Wells et a. 2012 ^b	99	13 (13,1)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	90 (42,1)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	4 (21,1)
Wells et al. 2010	30	11 (36,7)
Wells et a. 2012 ^b	231	71 (30,7)
BSC: Best Supportive Care. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfsweise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n (%)
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	7 (4,7)
Vergleichstherapie: BSC^{a n}		
EXAM ^b	109	9 (8,3)
Wells et al. 2012 ^b	99	3 (3,0)
Vergleichstherapie: Cabozantinib		
EXAM ^b	214	33 (15,4)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	3 (15,8)
Wells et al. 2010	30	7 (23,3)
Wells et a. 2012 ^b	231	28 (12,1)
BSC: Best Supportive Care. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. a: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfswise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. b: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen.		

Den Studien zur Vergleichstherapie konnten zudem Angaben zu den unerwünschten Ereignissen Diarrhö und Hypertonie entnommen werden, daher werden die Ereignisraten für diese im Folgenden gegenübergestellt.

Tabelle 4-150: Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse Diarrhö und Hypertonie – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n, (%)
Unerwünschtes Ereignis: Diarrhö^a		
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	49 (32,7)
Vergleichstherapie: BSC^b		
Wells et a. 2012 ^c	99	26 (26,3)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Robinson et al. 2010	19	9 (47,4)
Wells et a. 2012 ^c	231	130 (56,3)
Unerwünschtes Ereignis: Hypertonie^d		
LIBRETTO-001 (Subpopulation B)	150	53 (35,3)
Vergleichstherapie: BSC^b		
Wells et a. 2012 ^c	99	5 (5,1)
Vergleichstherapie: Vandetanib		
Wells et a. 2012 ^c	231	73 (31,6)

Studien	N	Patienten mit Ereignis n, (%)
<p>BSC: Best Supportive Care. N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. a: Preferred Term „Diarrhö“. b: Der Placebo-Arm der Studie wird hilfswise zur Beschreibung einer BSC herangezogen. c: Für alle Sicherheitsendpunkte wurde auf die Einschränkung auf eine vorliegende RET-Mutation verzichtet und es werden die Daten der gesamten Population für den Vergleich herangezogen. d: Preferred Term „Hypertonie“.</p>		

Die Methode zur Erhebung unerwünschter Ereignisse ist in den Studien vergleichbar. Vergleichende Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Sicherheit sind trotzdem mit Unsicherheiten behaftet, u.a. durch Unterschiede in der medianen Behandlungsdauer. Daher wird auf die Berechnung von Effektschätzern (z.B. RR) verzichtet, da zeitadjustierte Analysen für die ZVT nicht vorliegen. Die einfache Gegenüberstellung der Ergebnisse kann ebenfalls Hinweise darauf geben, in welchem Bereich die Effekte sowohl der MKI als auch von BSC, hilfswise operationalisiert über Placebo, bei Patienten mit MTC und RET-Mutation liegen. Solch ein Vergleich mit Selpercatinib kann daher unterstützend für die Zusatznutzenableitung herangezogen werden.

Die in Tabelle 4-145 bis Tabelle 4-150 dargestellten Daten deuten darauf hin, dass Selpercatinib in Bezug auf die Sicherheit und Verträglichkeit den MKIs Cabozantinib und Vandetanib, überlegen sein könnte.

Für **Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib** deutet die Gegenüberstellung der Ereignisraten auf eine Vergleichbarkeit in Bezug auf die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Rate an therapiebezogenen unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-145 und

Tabelle 4-147). Sowohl unter Selpercatinib als auch Cabozantinib bzw. Vandetanib trat bei nahezu jedem Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Diese wurden mehrheitlich als therapiebezogen eingestuft. Auch unter Placebo traten bei über 90% der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf.

Die Raten an unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unterscheiden sich stark in den Studien mit der Vergleichstherapie (Tabelle 4-146). Im Vergleich mit Cabozantinib ist die Rate an unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Selpercatinib geringer (76,2% vs. 58,7%). In den Vandetanib-Studien schwankt die Rate unter Verum stark und liegt zwischen 31,6% und 80,0%. Die beobachtete Rate in Wells et al. 2012 ist mit der in Subpopulation B in LIBRETTO beobachteten Rate vergleichbar (58,7 vs. 55,4%), allerdings waren Patienten in Wells et al. 2012 durchschnittlich fast 23 Monate unter Behandlung und in der Studie LIBRETTO-001 lediglich 10 Monate. Dem gegenüber steht die beobachtete Heterogenität der Studien (siehe auch Abschnitt 4.3.2.4.2.1). In den BSC-Armen der Studien traten unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit zwischen 24,2% und 37,6% auf.

Im Vergleich mit Cabozantinib ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Selpercatinib geringer (42,1% vs. 34,7,0%). Die Ergebnisse in Tabelle 4-148 deuten auf eine Vergleichbarkeit von Selpercatinib und Vandetanib bei der Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei BSC lag zwischen 13,1% und 22,9%.

Für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen deutet die Gegenüberstellung der Ereignisraten auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib und Vandetanib. Die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind zudem mit denen unter BSC vergleichbar. Während in der Studie LIBRETTO-001 4,7% der Patienten die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrachen, lag die Rate in den Studien mit Cabozantinib bei 15,4% und mit Vandetanib zwischen 12,1% und 23,3%. Bei BSC lag die Abbruchrate zwischen 3,0% und 8,3%. Ein Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen trat in der Studie LIBRETTO-001 in der Regel in den ersten 2 Monaten der Behandlung auf.

Als unerwünschte Ereignisse wurden zudem Diarrhö und die Hypertonie betrachtet, da diese relevant im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Cabozantinib und Vandetanib sind. Die Diarrhö trat unter Selpercatinib deutlich weniger häufig auf als unter Vandetanib (32,7% vs. 47,4% bzw. 56,3%). Die Ergebnisse in Tabelle 4-150 deuten auf eine Vergleichbarkeit in Bezug auf Hypertonie hin. Unter BSC wurde in 26,3% der Patienten Diarrhö als UE berichtet und bei 5,1% der Patienten Hypertonie.

Die Patienten in den Studien mit den Vergleichstherapien waren nur teilweise mit MKI vorbehandelt und befinden sich damit überwiegend in einer früheren Therapielinie als die Patienten in Subpopulation B der Studie LIBRETTO-001. Die in Tabelle 4-145 bis Tabelle 4-150 dargestellten Daten deuten darauf hin, dass die in früheren Therapielinien mit Cabozantinib und Vandetanib beobachteten Raten an unerwünschten Ereignissen unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib niedriger ausfallen können, insbesondere mit Blick auf die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Angaben zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.4.2.1.

Unterstützend werden an dieser Stelle Daten der MTC-Patienten in der Zweitlinientherapie mit Cabozantinib oder Vandetanib aus dem deutschen Register und der Biobank *Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen* dargestellt [97].

Von den 22 Patienten mit RET-Mutation brachen 20 Patienten (91%) bis zum Datenschnitt am 30. Oktober 2020 die Therapie ab (11 (55%) wegen Progression, 9 (45%) wegen Unverträglichkeit der Therapie (davon 7 unter Cabozantinib und 2 unter Vandetanib)). Diese Daten unterstreichen die in den Studien mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien beobachteten vergleichsweise hohen Abbruchraten aufgrund von UE.

4.3.2.4.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Für den dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden keine Subgruppenanalyse dargestellt.

Die zur Verfügung stehenden Quellen der über die Literaturrecherche identifizierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie berichten häufig keine Subgruppenanalysen. Werden Subgruppenanalysen berichtet, dann können daraus lediglich die Daten der Teilpopulation entnommen werden, die eine RET-Alteration (RET-Fusion oder RET-Mutation) aufweisen. Für diese Teilpopulation werden dann keine weiteren Subgruppenanalysen mehr berichtet.

4.3.2.4.3.6 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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).

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

Tabelle 4-151: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Studienbericht	Publikationen(en)	Studienregistereinträge	Weitere Dokumente
Selpercatinib				
LIBRETTO-001	Loxo Oncology Inc. (Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company). 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 (LIBRETTO-001). INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. 2019. [20]	Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(9):825-835. doi:10.1056/NEJMoa2005651 [52] Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. <i>N Engl J Med.</i> 2020;383(9):813-824. doi:10.1056/NEJMoa2005653 [53] Bradford, D., et al. FDA Approval Summary: Selpercatinib for the Treatment of Lung and Thyroid cancers with RET Gene Mutations or Fusions. <i>Clin Cancer Res.</i> 2020 Nov 25:clincanres.3558.2020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3558 [54]	ct.gov: NCT03157128 [49] EU-CTR: 2017-000800-59 [50] ICTRP: NCT03157128, 2017-000800-59 [51]	--
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
EXAM	--	Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [published correction appears in <i>J Clin</i>	ct.gov: NCT00704730 [75] EU-CTR: 2008-002320-29 [76] ICTRP: NCT00704730, 2008-002320-29 [77], DRKS00005513 [78]	Cabozantinib-Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121) [4]

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

Studie	Studienbericht	Publikationen(en)	Studienregistereinträge	Weitere Dokumente
		<p>Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1864]. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-3646. doi:10.1200/JCO.2012.48.4659 [1]</p> <p>Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. Cancer. 2016;122(24):3856-3864. doi:10.1002/cncr.30252 [3]</p> <p>Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. Ann Oncol. 2017;28(11):2813-2819. doi:10.1093/annonc/mdx479 [2]</p>	<p>PER-113-09 [79] Ctri/2009/091/000790 [80]</p>	
Kurzrock et al. 2011	--	Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2011;29(19):2660-2666.	<p>ct.gov: NCT00215605 [81] ICTRP: NCT00215605 [82]</p>	

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

Studie	Studienbericht	Publikationen(en)	Studienregistereinträge	Weitere Dokumente
		doi:10.1200/JCO.2010.32.4145 [5]		
Robinson et al. 2010	--	Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010;95(6):2664-2671. doi:10.1210/jc.2009-2461 [6]	ct.gov: NCT00358956 [83] EU-CTR: 2006-001354-28 [84] ICTRP: NCT00358956, 2006-001354-28 [85]	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) [8]
Wells et al. 2010	--	Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(5):767-772. doi:10.1200/JCO.2009.23.6604 [7]	ct.gov: NCT00098345 [86] ICTRP: NCT00098345 [87]	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) [8]
Wells et al. 2012	--	Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [published correction appears in <i>J Clin Oncol.</i> 2013 Aug 20;31(24):3049]. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2011.35.5040 [9]	ct.gov: NCT00410761 [88] EU-CTR: 2005-005077-29 [89] ICTRP: NCT00410761, 2005-005077-29, DRKS00005530 [90-92]	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059) [8]
Fox et al. 2013	--	Fox E, Widemann BC, Chuk MK, et al. Vandetanib in children and adolescents with	ct.gov: NCT00514046 [93] EU-CTR: 2011-004934-32 [94]	Vandetanib-Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer

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

Studie	Studienbericht	Publikationen(en)	Studienregistereinträge	Weitere Dokumente
		multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res. 2013;19(15):4239-4248. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0071 [10]	ICTRP: NCT00514046, 2011-004934-32 [95]	2017-01-15-D-270) [11] Sanofi. Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG. Study Code IRUSZACT0098, EU-CTR: 2011-004934-32. 2013 [12]
Zusätzliche Studien				
Register und Biobank <i>Seltene maligne Tumoren der Schilddrüse und Nebenschilddrüsen</i>	Linmiao Jiang, Viktoria Köhler, Eva Hoster, Matthias Kroiss (Ludwig-Maximilians-Universität München). Statistical report on the impact of RET mutations on clinical outcomes in patients with medullary thyroid cancer treated with the multi-tyrosine kinase inhibitors cabozantinib and vandetanib – a retrospective multi-center registry analysis. 16.Februar 2021 [97]	--	--	--

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.

LIBRETTO-001

Evidenzstufe

In der Studie LIBRETTO-001 wird ein zielgerichteter Wirkstoff (Selpercatinib) bei mehreren soliden Tumoren evaluiert, die die gleichen genetischen Veränderungen aufweisen ([Punkt]Mutationen bzw. Fusionen des RET-Gen betreffend). 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 [52-54].

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 [16]. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist bei der Studie LIBRETTO-001 auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Für Patienten mit MTC mit RET-Mutation besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine hochspezifische Therapieoption passend zu der vorliegenden Treibermutation, um eine wirksame und verträgliche Behandlung zu ermöglichen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation dar.

Die Studie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet, sie weist eine hohe Qualität auf. Aufgrund des offenen Designs ist dennoch von einem potenziell hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Eine weitere potentielle Verzerrung ergibt sich aus der teils von der Zulassung-abweichenden Körpergewichts-unabhängigen Dosierung in der LIBRETTO-Studie.

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 Tumoransprechen 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 und fehlender Werte kann ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für die letztgenannten Endpunkte allerdings nicht ausgeschlossen werden. Zusätzlich sind aufgrund einer geringen Compliance Rate, einer hohen Anzahl an zensierten Patienten, sowie des teils hohen Anteils stabiler Patienten die Auswertungen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Vorsicht zu interpretieren. 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.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Neben den Ergebnissen der Studie LIBRETTO-001 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Da mit Selpercatinib die erste zielgerichtete Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, zur Verfügung steht, wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC, Cabozantinib und Vandetanib) sowohl einarmige Phase 1 bzw. Phase 2 Studien als auch RCTs, die Patienten mit MTC und RET-Mutation betrachten, identifiziert werden. Diese weisen abhängig von ihrem Studiendesign ein entweder hohes oder niedriges Verzerrungspotential auf. Nicht-adjustierten indirekten Vergleiche bergen aber an sich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, da Studienarme einzelner Studien für den Vergleich der in den Studienarmen verwendeten Intervention herangezogen werden und angenommen wird, die Patienten der einzelnen Studien hätten sich in der gleichen Studie befunden. Zudem weisen die identifizierten Studien eine hohe Heterogenität auf. Daher muss von einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Im Hinblick auf die Schwere und Seltenheit der vorliegenden Erkrankung und auf den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation, unter Berücksichtigung der

Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebiets wie auch im Hinblick auf die Studienqualität und die Validität der Endpunkte 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 die Daten der erwachsenen Patienten und jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen MTC und RET-Mutation — nach Cabozantinib und/oder Vandetanib (Subpopulation B) aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Die Patienten der Subpopulation B sind ca. zu zwei Drittel Männer und einem Drittel Frauen. Knapp 90% der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Mehr als neun von zehn Patienten wiesen bei Erstdiagnose bereits ein Krankheitsstadium IV auf, und bei nahezu allen Patienten war die Erkrankung zu Baseline metastasiert. Gemäß den Populations-Kriterien waren alle Patienten

mit Multikinase-Inhibitoren vorbehandelt, am häufigsten mit Vandetanib (über 75%) gefolgt von Cabozantinib (über 55%).

Zusätzlich zu den LIBRETTO-001 Daten werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Da mit Selpercatinib die erste zielgerichtete Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, zur Verfügung steht, wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der LIBRETTO-001 mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien (BSC, Cabozantinib und Vandetanib) zu vergleichen.

Ergebnisse aus Studie LIBRETTO-001

Tabelle 4-152: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse für die Subpopulation B aus der Studie LIBRETTO-001

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation B MTC
Endpunkte zur Wirksamkeit (Efficacy Analysis Set, N=124)	
Mortalität	
Medianes Gesamtüberleben ^a	NE
1-Jahres-Überlebensrate	87,5% [95%-KI: 79,6; 92,4]
2-Jahres-Überlebensrate	80,7 % [95%-KI: 70,2; 87,9]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	
Medianes progressionsfreies Überleben ^a	NE [95%-KI: 24,4; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	76,4 % [95%-KI: 66,2; 83,9]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	70,7% [95%-KI: 59,1; 79,6]
Tumoransprechen	
Objektive Ansprechrates	67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen ^{a,b}	3,5 Monate [95%-KI: 1,9; 3,7]
Mediane Dauer des Ansprechens ^{a,b}	NE [95%-KI: 19,1; NE]
EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue (N^o =67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	27 (40,3)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation B MTC
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (14,9)
Schmerzen (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	28 (41,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (10,4)
Übelkeit und Erbrechen (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (19,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (4,5)
Dyspnoe (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (23,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (7,5)
Schlaflosigkeit (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	18 (26,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	7 (10,4)
Appetitverlust (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (32,8)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	9 (13,4)
Verstopfung (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (13,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (9,0)
Diarrhö (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	35 (52,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (6,0)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI]	3,7 [1,9; NE]
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [13,9; NE]
Diarrhö – Bowel Diary (N'=42)	
Patienten mit Verbesserung der Diarrhö, n (%)	27 (64,3)
Patienten mit Verschlechterung der Diarrhö, n (%)	8 (19,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI]	0,5 [0,3; 5,6]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE]
Endpunkte zur Lebensqualität (Efficacy Analysis Set, N=124)	
EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus	
Globaler Gesundheitsstatus (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	22 (32,8)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation B MTC
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (7,5)
Physische Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (23,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (9,0)
Emotionale Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (20,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (6,0)
Rollenfunktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	19 (28,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (4,5)
Kognitive Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	12 (17,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	10 (14,9)
Soziale Funktion (N'=67)	
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	23 (34,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	8 (11,9)
Endpunkte zur Sicherheit (Safety Analysis Set, N=150)	
<i>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</i>	
<i>Gesamtraten</i>	
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	149 (99,3)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), n (%)	88 (58,7)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	52 (34,7)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	7 (4,7)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>	
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	39 (26,0)
Überempfindlichkeit, n (%)	1 (0,7)
Hypertonie, n (%)	55 (36,7)
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation B (Efficacy Analysis Set bzw. Safety Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NE: Nicht erreicht; PT: Preferred Term; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire C30.</p> <p>a: Median b: bezogen auf die Responder Alle Auswertungen basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.</p>	

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 MTC ist die Verlängerung des Lebens eines Patienten ein herausragendes Therapieziel.

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 87,5% [95%-KI: 79,6; 92,4] und die 2-Jahres-Überlebensrate 80,7% [95%-KI: 70,2; 87,9]. Es verstarben 18 Patienten (14,5%). Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens besitzt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe therapie- und patientenrelevante Bedeutung.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Mehrheit der Patienten am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress (n = 86 [69,4%]), 19 Patienten (15,3%) wiesen einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 8 Patienten (6,5%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 97 Patienten (78,2%) zensiert. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde nicht erreicht (NE [95%-KI: 24,4; NE]).

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese bei 89,6% [95%-KI: 82,4; 94,0]. Die 1-Jahres-Rate lag bei 76,4% [95%-KI: 66,2; 83,9], und die 2-Jahres-Rate bei 70,7% [59,1; 79,6].

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 Tumorstwachstums darstellt. Die Dauer des Ansprechens reflektiert den *Erhalt* des Therapieeffekts.

Die **objektive Ansprechrates** (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 67,7% [95%-KI: 58,8; 75,9].

Bezogen auf das beste Gesamtansprechen hatten gemäß Einschätzung des IRC 4,0% der Patienten ein CR, 63,7% ein PR und 25,0% SD. 21,8% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD*). Basierend auf diesen Werten betrug die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD*) 89,5% [95%-KI: 82,7; 94,3].

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,5 Monate [95%-KI: 1,9; 3,7]. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht.

Symptomatik

Patienten mit fortgeschrittenem MTC zeigen krankheitsspezifische Symptome wie Dyspnoe, Knochenschmerzen und Diarrhö. Die Erhebung der Symptomatik aus Patientenperspektive erfolgt anhand des EORTC QLQ-C30. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen validierten generischen Onkologie-spezifischen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten [31; 32]. Es wurden verschiedene Analysen durchgeführt, u.a. Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome, Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung der Symptome sowie Veränderung der Symptomscores gegenüber Baseline.

Zu Baseline zeigten sich insbesondere für folgende Symptome klinisch relevante Symptomlast [64] (Angaben jeweils als MW [STD]): Diarrhö (43,94 [37,05]), Fatigue (42,70 [27,92]), Schmerzen (34,08 [31,71]), Dyspnoe (28,36 [30,29]) und Übelkeit / Erbrechen (10,45 [17,85]) (Symptomscores zu Baseline Tabelle 4-169 bis Tabelle 4-176).

Die durchgeführten Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung der Diarrhö (52,2%), Fatigue (40,3%) und Schmerzen (41,8%), jeweils unter Berücksichtigung der klinischen Relevanzschwellen. Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 3,7 Monaten erreicht. Außerdem war zu beobachten, dass die Mehrheit der Patienten zu den einzelnen Visiten für jede der untersuchten Symptomskalen eine klinisch relevante Verbesserung des Symptoms aufwiesen oder gegenüber Baseline stabil blieben.

Diarrhö gemäß Bowel Diary

Das Auftreten von Diarrhö ist ein typisches Symptom des fortgeschrittenen MTC. Im Rahmen der LIBRETTO-001 Studie wird das Auftreten von Durchfällen für Patienten mit fortgeschrittenem MTC zusätzlich zum EORTC mittels des patientenberichteten Bowel Diary erhoben. Dabei handelt es sich um eine modifizierte Version des standardisierten und validierten Fragebogens STIDAT [38].

Knapp zwei Drittel der Patienten erreichten eine Verbesserung der Diarrhö (im Vergleich zu 19% der Patienten mit einer Verschlechterung). Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung lag bei nur 0,5 Monaten [95%-KI: 0,3; 5,6]. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung wurde nicht erreicht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde basierend auf den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 durchgeführt. Die Daten wurden in Analogie zur Symptomatik ausgewertet.

Zu Baseline zeigte sich insbesondere für die physische Funktion eine klinisch relevante Beeinträchtigung (MW = 74,83; STD = 22,23).

Für ca. ein Viertel der Patienten verbesserte sich anhaltend die physische Funktion. Darüber hinaus zeigte ein hoher Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion (34,3%), des globalen Gesundheitsstatus (32,8%) und der Rollenfunktion (28,4%).

Sicherheit

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat bei 149 Patienten (99,3%) mindestens ein UE auf. 88 Patienten (58,7%) hatten UE vom CTCAE-Grad 3 oder höher. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (n = 70 [46,7%]). 13 Patienten (8,7%) zeigten ein CTCAE-Grad 4 UE und 5 Patienten (3,3%) hatten ein CTCAE-Grad 5 UE (nach PT: Herzstillstand, Blutung nach einem Eingriff, Haemoptoe, Herniation des Gehirns, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes). Bei 52 Patienten (34,7%) traten SUE auf; jedoch bestand nur bei 7 Patienten (4,7%) ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war gering (4,7%). Die Abbrüche erfolgten aufgrund folgender UE nach PT (jeweils bei einem Patienten): Abdominalschmerz, Pneumatosis intestinalis, Pneumonie, Sepsis, ALT erhöht, Plattenepithelkarzinom sowie Hautulkus.

Die hohe Rate jeglicher UE ist bei einer schweren Erkrankung wie dem MTC zu erwarten. Allerdings sind die UE in der Regel beherrschbar, wie sich auch in der geringen Abbruchrate widerspiegelt. Mit einer Dosisreduktion oder vorübergehender Unterbrechung der Medikation neigten die Patienten dazu, sich zu erholen und später mit der Behandlung fortzufahren [100].

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an UE ($\geq 30\%$ der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (76,7%), Untersuchungen (70,7%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (62,0%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (61,3%), Erkrankungen des Nervensystems (58,7%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (54,0%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (52,7%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (52,7%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (50,0%), Gefäßerkrankungen (43,3%) sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege (30,0%).

Die häufigsten UE nach PT ($\geq 20\%$ der Patienten) waren Hypertonie (35,3%), Diarrhö (32,7%), Verstopfung (31,3%), Übelkeit (27,3%), Oedem peripher (27,3%), Fatigue (26,7%), Mundtrockenheit (26,0%), Kopfschmerzen (24,0%), Aspartataminotransferase erhöht (22,7%), Abdominalschmerz (21,3%), Alaninaminotransferase erhöht (20,7%), Kreatinin im Blut erhöht (20,7%) und Dyspnoe (20,7%).

Insgesamt hatten 58,7% mindestens ein schweres UE. Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen ($\geq 5\%$ der Patienten) waren Gefäßerkrankungen (18,0%), Untersuchungen (16,7%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (16,7%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,0%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,0%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8,0%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,0%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6,0%) und Erkrankungen des Nervensystems (5,3%).

Die häufigsten schweren UE nach PT ($\geq 5\%$ der Patienten), die nicht als Laborparameter zu klassifizieren waren, waren Hypertonie (16,0%), Gewicht erhöht (5,3%) und Lymphopenie (5,3%).

Insgesamt hatten 34,7% mindestens ein schwerwiegendes UE. Die höchsten Inzidenzen schwerwiegender UE nach SOC ($\geq 5\%$ der Patienten) waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10,7%) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,3%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörung (6,0%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (6,0%). Es traten keine schwerwiegenden UE nach PT bei mindestens 5% der Patienten auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Adverse Events of Special Interest

Zu den AESI für Selpercatinib zählen AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie.

AST bzw. ALT erhöht

AST bzw. ALT erhöht trat bei etwa einem Viertel der Patienten auf ($n = 39$, 26,0%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der großen Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3 ; $n = 32$, 21,3%). Es traten einige Fälle einer CTCAE-Grad ≥ 3 Erhöhung von AST bzw. ALT auf ($n = 7$, 4,7%). Bei einem Patienten (0,7%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Ein Patient (0,7%) brach 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 einsetzte (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 1 Patienten (0,7%) auf, die Ausprägung war hierbei schwer (CTCAE-Grad ≥ 3). Durch eine Implementierung einer Dosismodifizierungsstrategie in Verbindung mit einer Steroidtherapie konnte dieser Patient die Therapie fortsetzen. Das AESI wird in der Fachinformation unter Nennung der Dosismodifikationsstrategie adressiert.

Bei keinem Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft und kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Im Rahmen der Analyse der Daten der Studie LIBRETTO-001 wurde festgestellt, dass das AESI mit dem Prüfmedikament in Zusammenhang stehende Arzneimittelüberempfindlichkeit zu einem frühen Zeitpunkt der Behandlung auftrat (im Median nach 1,6 Wochen) [101].

Patienten mit diesem AESI zeigten eine Gruppe von Symptomen, zu denen ein makulopapulöser Ausschlag zählte, dem oftmals Fieber vorausging und der mit Arthralgien oder Myalgien verbunden war. Diesen Symptomen folgte häufig eine Erniedrigung der Thrombozytenzahl und/oder ein Anstieg der Transaminasen, oder, in selteneren Fällen, eine Erniedrigung des Blutdrucks, Tachykardie und/oder ein Anstieg des Kreatinins.

Hypertonie

Gut ein Drittel der Patienten war von Hypertonie betroffen (n = 55, 36,7%). Dabei war die Hypertonie bei gut der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 30, 20,0%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad ≥ 3; n = 25, 16,7%). Bei 3 Patienten (2,0%) wurden die hypertensiven Ereignisse als schwerwiegend eingestuft. 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 zu behandeln.

Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche deuten darauf hin, dass Selpercatinib den ZVT in den Endpunkten OS, PFS, objektiver Ansprechrates und Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen überlegen ist (Tabelle 4-153).

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
Endpunkte zur Wirksamkeit		
Mortalität		
Gesamtüberleben	vs. Cabozantinib: vs. BSC:	HR [95%-KI] = 0,66 [0,36; 1,23]; p = 0,191 HR [95%-KI] = 0,31 [0,17; 0,57]; p < 0,001
1-Jahres-Überlebensrate	vs. Cabozantinib:	87,5% vs. 84,5% RR [95%-KI] = 1,04 [0,92; 1,17]; p = 0,544
	vs. BSC:	87,5% vs. 69,8% RR [95%-KI] = 1,25 [1,03; 1,56]; p = 0,01
2-Jahres-Überlebensrate	vs. Cabozantinib:	80,7% vs. 66,1% RR [95%-KI] = 1,22 [1,01; 1,44]; p = 0,03
	vs. BSC:	80,7% vs. 40,9% RR [95%-KI] = 1,97 [1,40; 2,90]; p < 0,001
Morbidität		

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben	vs. Cabozantinib: vs. BSC:	HR [95%-KI] = 0,24 [0,16; 0,38]; p < 0,001 HR [95%-KI] = 0,11 [0,07; 0,18]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Cabozantinib^a:	76,4% vs. 54,4% RR [95%-KI] = 1,40 [1,16; 1,73]; p < 0,001
	vs. BSC^a:	76,4% vs. 12,2% RR [95%-KI] = 6,26 [3,09; 11,42]; p < 0,001
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	vs. Cabozantinib^a:	70,7% vs. 0%
	vs. BSC^a:	70,7% vs. 0%
Tumoransprechen		
Objektive Ansprechrate ^b	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	67,7% 0% bis 16% 27,0 bis 32,0% 15,8% bis 51,8%
Endpunkte zur Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)		
<i>Gesamtraten^b</i>		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	99,3% 90,9% bis 94,5% 100,0% 94,7% bis 100,0%
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	58,7% 24,2% bis 37,6% 76,2% 31,6% bis 80,0%
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	34,7% 13,1% bis 22,9% 42,1% 21,1% bis 36,7%
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Selpercatinib: BSC: Cabozantinib: Vandetanib:	4,7% 3,0% bis 8,3% 15,4% 12,1% bis 23,3%
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		
a: Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mind. 24 Monaten.		
b: Aufgrund der Heterogenität des Studienpools, insbesondere in Bezug auf die Beobachtungsdauer, wurde auf die Berechnung von Effektschätzern verzichtet.		
Alle Daten aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.		

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit BSC (HR = 0,31 [0,17; 0,57]; p < 0,001; 2-Jahres-Überlebensrate: RR = 1,97 [1,40; 2,90]; p < 0,001). Die Daten deuten zudem auf eine tendenzielle Überlegenheit von Selpercatinib

gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib (HR = 0,66 [0,36; 1,23]; p = 0,191; 2-Jahres-Überlebensrate: RR= 1,22 [1,01; 1,44]; p = 0,03) hin; dies gilt insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten in der Studie EXAM nicht vorbehandelt war und zu erwarten ist, dass der insgesamt beobachtete Behandlungseffekt von Cabozantinib bei ausschließlicher Betrachtung von vorbehandelten Patienten geringer ausfallen könnte. Daten für einen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich von Selpercatinib mit Vandetanib standen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht zur Verfügung.

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt die Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber einer Behandlung mit BSC (HR = 0,11 [0,07; 0,18]; p < 0,001) als auch gegenüber einer Behandlung mit Cabozantinib (HR = 0,24 [0,16; 0,38]; p < 0,001). Daten für einen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich von Selpercatinib mit Vandetanib standen für den Endpunkt progressionsfreies Überleben nicht zur Verfügung.

Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. So liegt das ORR in der Studie LIBRETTO-001 (Subpopulation B) bei 67,7%, für BSC liegt das ORR lediglich zwischen 0% und 16%. In den Studien zu Cabozantinib und Vandetanib wurden Ansprechraten zwischen 15,8% und 51,8% beobachtet. Zwar sind die Effekte in den Studien zu Cabozantinib und Vandetanib sehr heterogen, der Unterschied zu Selpercatinib ist jedoch deutlich.

Die Gegenüberstellung der Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse deutet des Weiteren darauf hin, dass Selpercatinib hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist. Im Vergleich mit Cabozantinib ist die Rate an unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 und die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Selpercatinib geringer (76,2% unter Cabozantinib vs. 58,7% bzw. 42,1% unter Selpercatinib vs. 34,7%). Für den Endpunkt Behandlungsabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen deuten die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs auf eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber Cabozantinib und Vandetanib. Die Rate an Behandlungsabbrüchen in der Subpopulation B der LIBRETTO-001 Studie lag bei 4,7%, dagegen wurde in Studien mit Cabozantinib und Vandetanib Raten zwischen 12,1% und 23,3% beobachtet. Die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind mit denen unter BSC im nicht-adjustierten indirekten Vergleich vergleichbar (4,7% vs. 3,0 bzw. 8,3%).

Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Selpercatinib bei Patienten mit MTC und RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib

Das MTC stellt mit 3 - 5% einen geringen Anteil der Schilddrüsenkarzinome dar. Weniger als 500 Patienten werden in Deutschland jährlich neu mit einem MTC diagnostiziert, es handelt sich also um eine sehr seltene Tumorentität. Ein wichtiger onkogener Treiber für die Progression des MTC ist das mutierte RET-Gen. Veränderungen im RET-Gen liegen in den meisten MTC vor, sowohl bei hereditären als auch somatischen Formen [102]. Patienten mit fortgeschrittenem MTC und RET-Mutation haben tendenziell eine schlechtere Prognose und

die Symptomlast ist teils erheblich. Das metastasierte MTC wird als unheilbar erachtet, wobei Patienten mit Fernmetastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25% nach Diagnosestellung aufweisen [103]. Vandetanib und Cabozantinib waren bislang die einzig zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC. Für Patienten, die ein Therapieversagen auf Vandetanib und/oder Cabozantinib aufweisen, eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation ggü. diesen Arzneimitteln haben, gab es keine weiteren wirksamen Therapieoption. Der therapeutische Bedarf für neuartige Arzneimittel ist also sehr hoch. Mit Selpercatinib ist nun der erste RET-spezifische, niedrigmolekulare und oral-verfügbare Inhibitor für die zielgerichtete Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem MTC zugelassen, deren Tumor eine Mutation der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase aufweist, und die zuvor mit Vandetanib und/oder Cabozantinib behandelt wurden.

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 LIBRETTO-001 Studie zeigte sich zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate von 87,5% (2-Jahres-Überlebensrate: 80,7%). Auch die Höhe der progressionsfreien Überlebensrate ist klinisch relevant: die 6-Monatsrate des PFS betrug 89,6% und die 2-Jahresrate 70,7%. Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich deutet darauf hin, dass Selpercatinib sowohl beim Gesamtüberleben als auch dem progressionsfreien Überleben den ZVT BSC und Cabozantinib überlegen ist.

Die hohe Wirksamkeit spiegelt sich auch in einer hohen Rate von Patienten mit objektiven Tumorsprechen wider (67,7%). Das Ansprechen erfolgte schnell, ermittelt anhand der Zeit bis zum Ansprechen, welche im Median 3,5 Monat betrug. Die Gegenüberstellung der Ansprechraten deutet darauf hin, dass Selpercatinib in Bezug auf die Ansprechraten den ZVT BSC, Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde zusätzlich ein intraindividuelle Vergleich, d.h. auf Ebene der individuellen Patienten, des besten Gesamtansprechens unter Selpercatinib im Vergleich zur letzten vorherigen systemischen Therapie durchgeführt. Die Analyse wurde basierend auf Patienten, die zuvor eine oder mehrere Therapielinien mit Cabozantinib und/oder Vandetanib durchlaufen sind, durchgeführt. Die Analyse ergab, dass knapp 75% der Patienten ein höheres bestes Gesamtansprechen unter Selpercatinib aufweisen als unter der unmittelbar vorherigen Therapie. Unter dieser erreichten nur 13 (10,5%) der in diesem intraindividuellen Vergleich betrachteten 124 Patienten eine PR, kein Patient erzielte eine CR. Unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib erreichten von diesen 124 Patienten 84 (67,7%) eine PR oder CR [62]. Dies ist insbesondere bedeutsam vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit MTC, die mit MKI behandelt wurden, unter weiteren MKI-Folgetherapien ein geringeres Tumorsprechen und kürzeres medianes PFS beobachtet wurden [104]. Dieser intraindividuelle Vergleich untermauert die Beobachtung, dass Selpercatinib Cabozantinib und Vandetanib überlegen ist.

Zusätzlich zur hohen Gesamt- und progressionsfreien Überlebensrate und zum Tumoransprechen zeigte ein großer Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem MTC in der LIBRETTO-001 Studie eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Diarrhö (52,2% der Patienten), der Schmerzen (41,8% der Patienten) und der Fatigue (40,3% der Patienten). Die anhaltende Verbesserung der Diarrhö wurde im Median nach 3,7 Monaten erreicht. Außerdem war zu beobachten, dass die Mehrheit der Patienten zu den einzelnen Visiten für jede der untersuchten Symptomskalen eine klinisch relevante Verbesserung des Symptoms aufwies oder gegenüber Baseline stabil blieben.

Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einschließlich der physischen Funktion, des globalen Gesundheitsstatus, der Rollenfunktion und der sozialen Funktion waren bei jeweils mehr als einem Viertel der Patienten stabil verbessert. Darüber hinaus zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion (34,2%), des globalen Gesundheitsstatus (32,8%) und der Rollenfunktion (28,4%).

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 erholten sich die Patienten in der Regel und konnten mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine geringe Behandlungsabbruchrate beobachtet. Die Gegenüberstellung der Ereignisraten für unerwünschte Ereignisse deutet an, dass Selpercatinib mit einer niedrigeren Rate an Behandlungsabbrüchen Cabozantinib bzw. Vandetanib überlegen ist. Zudem sind die unter Selpercatinib beobachteten Raten an Behandlungsabbrüchen in der Gegenüberstellung mit denen unter BSC vergleichbar.

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 MTC-Erkrankung und der fehlenden zugelassenen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Obwohl es sich um teils stark vorbehandelte Patienten handelt, ist unter Selpercatinib eine hohe Ansprechrate verbunden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der tumorbedingten Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten, wobei Selpercatinib sowohl den MKI-basierten Therapien überlegen als auch Best Supportive Care scheint. Die niedrige Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterstreicht darüber hinaus die Verträglichkeit von Selpercatinib.

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 4-154: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem MTC mit RET-Mutation nach Cabozantinib und/oder Vandetanib	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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 wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

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 LIBRETTO-001 Studie. LIBRETTO-001 ist die erste große klinische Studie in mehr als 700 Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Alterationen [52-54].

Zu diesen RET-Alterationen gehören beispielsweise (Punkt-)Mutationen des für die RET-Rezeptor-Tyrosinkinase kodierenden DNA-Abschnitts. Derartige Mutationen liegen bei 56% bis 75% der Patienten mit MTC vor [55; 57-59]. Der therapeutische Bedarf dieser Patienten für eine zielgerichtete Therapie ist hoch.

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation dar.

Neben den Ergebnissen der LIBRETTO-001 Studie, wurden für das vorliegende Modul 4B zudem nicht-adjustierte indirekte Vergleiche herangezogen. Da mit Selpercatinib die erste zielgerichtete Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, zur Verfügung steht, wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Die in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der LIBRETTO-001 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

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, 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

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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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.

1. Elisei, R., Schlumberger, M. J., Müller, S. P., Schöffski, P., Brose, M. S., Shah, M. H., Licitra, L., Jarzab, B., Medvedev, V., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E., Wirth, L. J., Ali, H., Hessel, C., Yaron, Y., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. I. 2013. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 31, 3639-46.
2. Schlumberger, M., Elisei, R., Müller, S., Schöffski, P., Brose, M., Shah, M., Licitra, L., Krajewska, J., Kreissl, M. C., Niederle, B., Cohen, E. E. W., Wirth, L., Ali, H., Clary, D. O., Yaron, Y., Mangeshkar, M., Ball, D., Nelkin, B. & Sherman, S. 2017. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*, 28, 2813-9.
3. Sherman, S. I., Clary, D. O., Elisei, R., Schlumberger, M. J., Cohen, E. E., Schöffski, P., Wirth, L. J., Mangeshkar, M., Aftab, D. T. & Brose, M. S. 2016. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer*, 122, 3856-64.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4. Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Cabozantinib (Cometriq®). Modul 4A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-579/2014-07-21_Modul4A_Cabozantinib.pdf.
5. Kurzrock, R., Sherman, S. I., Ball, D. W., Forastiere, A. A., Cohen, R. B., Mehra, R., Pfister, D. G., Cohen, E. E., Janisch, L., Nauling, F., Hong, D. S., Ng, C. S., Ye, L., Gagel, R. F., Frye, J., Müller, T., Ratain, M. J. & Salgia, R. 2011. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 29, 2660-6.
6. Robinson, B. G., Paz-Ares, L., Krebs, A., Vasselli, J. & Haddad, R. 2010. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2664-71.
7. Wells, S. A., Jr., Gosnell, J. E., Gagel, R. F., Moley, J., Pfister, D., Sosa, J. A., Skinner, M., Krebs, A., Vasselli, J. & Schlumberger, M. 2010. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*, 28, 767-72.
8. AstraZeneca GmbH 2013. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vandetanib (Caprelsa®). Modul 4A. . https://www.g-ba.de/downloads/92-975-243/2013-03-07_Modul4A_Vandetanib.pdf.
9. Wells, S. A., Jr., Robinson, B. G., Gagel, R. F., Dralle, H., Fagin, J. A., Santoro, M., Baudin, E., Elisei, R., Jarzab, B., Vasselli, J. R., Read, J., Langmuir, P., Ryan, A. J. & Schlumberger, M. J. 2012. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*, 30, 134-41.
10. Fox, E., Widemann, B. C., Chuk, M. K., Marcus, L., Aikin, A., Whitcomb, P. O., Merino, M. J., Lodish, M., Dombi, E., Steinberg, S. M., Wells, S. A. & Balis, F. M. 2013. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res*, 19, 4239-48.
11. Genzyme GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vandetanib (Caprelsa®). Modul 4A. . https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1771/2017-01-11_Modul4A_Vandetanib.pdf.
12. Genzyme Europe B.V. 2013. Sanofi: Ergebnisbericht gemäß § 42b (1) AMG Product Code ZD6474 (Sanofi-Product Code: SAR390530)/ Vandetanib/Study Code IRUSZACT0098 EudraCT-Number: 2011-004934-32. <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2709208-1-0-9F92FE-20170927143859.pdf>.
13. Eli Lilly Nederland B. V. 2021. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.
14. Mulligan, L. M. 2014. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer*, 14, 173-86.
15. Drilon, A., Hu, Z. I., Lai, G. G. Y. & Tan, D. S. W. 2018. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol*, 15, 151-67.
16. 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).
17. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Summary of Safety Statistical Analysis Plan - Version 1.0 (15 March 2019).

18. 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).
19. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Protocol LOXO-RET-17001 - Version 8.0 (10.06.2019).
20. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Clinical Study Report LOXO-RET-17001 - Version 1.0 (28 November 2019).
21. 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).
22. 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.
23. 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.
24. Tappenden, P., Carroll, C., Hamilton, J., Kaltenthaler, E., Wong, R., Wadsley, J., Moss, L. & Balasubramanian, S. 2019. Cabozantinib and vandetanib for unresectable locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review and economic model. *Health technology assessment (Winchester, England)*, 23, 1-144.
25. 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.
26. Singer, S., Jordan, S., Locati, L. D., Pinto, M., Tomaszewska, I. M., Araújo, C., Hammerlid, E., Vidhubala, E., Husson, O., Kiyota, N., Brannan, C., Salem, D., Gamper, E. M., Arraras, J. I., Ioannidis, G., Andry, G., Inhestern, J., Grégoire, V. & Licitra, L. 2017. The EORTC module for quality of life in patients with thyroid cancer: phase III. *Endocr Relat Cancer*, 24, 197-207.
27. Kloos, R. T., Eng, C., Evans, D. B., Francis, G. L., Gagel, R. F., Gharib, H., Moley, J. F., Pacini, F., Ringel, M. D., Schlumberger, M. & Wells, S. A., Jr. 2009. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19, 565-612.
28. European Medicines, A. 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.
29. European Medicines, A. 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.
30. European Medicines Agency 2017. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5).

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2019-B-131) vom 4. November 2019.
36. Mann, B., Kasten, C., Hotz, H. & Buhr, H. J. 2000. Medulläres Schilddrüsenkarzinom. *Der Onkologe*, 6, 651-9.
37. Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., Jarzab, B., Pacini, F. & Smit, J. W. 2012. 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 1, 5-14.
38. Lui, M., Gallo-Hershberg, D. & DeAngelis, C. 2017. Development and validation of a patient-reported questionnaire assessing systemic therapy induced diarrhea in oncology patients. *Health and quality of life outcomes*, 15, 249.
39. Singer, S., Lincke, T., Gamper, E., Bhaskaran, K., Schreiber, S., Hinz, A. & Schulte, T. 2011. Quality of Life in Patients with Thyroid Cancer Compared with the General Population. *Thyroid*, 22, 117-24.
40. Applewhite, M. K., James, B. C., Kaplan, S. P., Angelos, P., Kaplan, E. L., Grogan, R. H. & Aschebrook-Kilfoy, B. 2016. Quality of Life in Thyroid Cancer is Similar to That of Other Cancers with Worse Survival. *World Journal of Surgery*, 40, 551-61.
41. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Statistical Analysis Plan for Study LOXO-RET-17001 - Version 1.0 (7 August 2019).
42. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Summary of Efficacy Statistical Analysis Plan - RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer - Version 1.0 (15 March 2019).
43. Gartlehner, G. & Moore, C. G. 2008. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International journal of technology assessment in health care*, 24, 170-7.
44. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N. & Abrams, K. 2008. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 26, 753-67.
45. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. & Altman, D. G. 2009. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, b1147.
46. Salanti, G., Marinho, V. & Higgins, J. P. 2009. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*, 62, 857-64.

47. Guyot, P., Ades, A. E., Ouwens, M. J. N. M. & Welton, N. J. 2012. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*, 12, 9.
48. Phillipppo, D. M., Ades, A. E., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K. R. & Welton, N. J. 2018. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 38, 200-11.
49. 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>.
50. 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.
51. 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>.
52. 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.
53. 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.
54. 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*.
55. Kohno, T., Tabata, J. & Nakaoku, T. 2020. RET oma: a cancer subtype with a shared driver oncogene. *Carcinogenesis*, 41, 123-9.
56. Larouche, V., Akirov, A., Thomas, C. M., Krzyzanowska, M. K. & Ezzat, S. 2019. A primer on the genetics of medullary thyroid cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 26, 389-94.

57. Baumgartner-Parzer, S. 2018. Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2). *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*, 11, 23-6.
58. Romei, C., Ciampi, R. & Elisei, R. 2016. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nature reviews. Endocrinology*, 12, 192-202.
59. Ciampi, R., Romei, C., Ramone, T., Prete, A., Tacito, A., Cappagli, V., Bottici, V., Viola, D., Torregrossa, L., Ugolini, C., Basolo, F. & Elisei, R. 2019. Genetic Landscape of Somatic Mutations in a Large Cohort of Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas Studied by Next-Generation Targeted Sequencing. *iScience*, 20, 324-36.
60. Koehler, V. F., Adam, P., Frank-Raue, K., Raue, F., Berg, E., Hoster, E., Allelein, S., Schott, M., Kroiss, M. & Spitzweg, C. 2020. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*.
61. Vogel, T., Wendler, J., Frank-Raue, K., Kreissl, M. C., Spitzweg, C., Fassnacht, M., Raue, F. & Kroiss, M. 2020. Bone Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma: High Morbidity and Poor Prognosis Associated With Osteolytic Morphology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105, e2239-e46.
62. Eli Lilly and Company 2020. 1. Regulatory Response: Day 120 List of Questions Major Objections.
63. Schemper, M. & Smith, T. L. 1996. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*, 17, 343-6.
64. Giesinger, J. M., Loth, F. L. C., Aaronson, N. K., Arraras, J. I., Caocci, G., Efficace, F., Groenvold, M., van Leeuwen, M., Petersen, M. A., Ramage, J., Tomaszewski, K. A., Young, T. & Holzner, B. 2020. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*, 118, 1-8.
65. clinicaltrials.gov Registereintrag 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). *NCT04211337*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04211337>.
66. EU-CTR Registereintrag 2019. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Physicians Choice of Cabozantinib or Vandetanib in Patients with Progressive, Advanced, Kinase Inhibitor Naïve, RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-531). 2019-001978-28 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001978-28+>.
67. ICTRP Registereintrag 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *NCT04211337*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04211337>.
68. ICTRP Registereintrag 2019. A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. 2019-001978-28. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001978-28-CZ>.
69. clinicaltrials.gov Registereintrag 2013. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer (EXAMINER). *NCT01896479*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896479>.
70. EU-CTR Registereintrag 2013. A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients. 2013-003402-40. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003402-40/NL>.

71. ICTRP Registereintrag 2013. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *NCT01896479*; 2013-003402-40. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896479>.
72. clinicaltrials.gov Registereintrag 2013. Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET +/- Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer (Caprelsa104). *NCT01945762*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945762>.
73. ICTRP Registereintrag 2013. Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET +/- Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *NCT01945762*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01945762>.
74. ICTRP Registereintrag 2014. European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid. <http://www.drks.de/DRKS00005565>.
75. clinicaltrials.gov Registereintrag 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer (EXAM). *NCT00704730*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00704730>.
76. EU-CTR Registereintrag 2008. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. 2008-002320-29. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002320-29/DE>.
77. ICTRP Registereintrag 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *NCT00704730*; 2008-002320-29. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00704730>.
78. ICTRP Registereintrag 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. <http://www.drks.de/DRKS00005513>.
79. ICTRP Registereintrag 2009. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM. <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=113-09>.
80. ICTRP Registereintrag 2009. Efficacy Study of XL184 in Adults With Medullary Thyroid Cancer. <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=960>.
81. clinicaltrials.gov Registereintrag 2005. Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. *NCT00215605*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00215605>.
82. ICTRP Registereintrag 2005. Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. *NCT00215605*. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00215605>.
83. clinicaltrials.gov Registereintrag 2006. A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *NCT00358956*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358956>.
84. EU-CTR Registereintrag 2006. A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. 2006-001354-28 <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001354-28/NL>.
85. ICTRP Registereintrag 2006. A Phase II, open-label study to assess the efficacy and tolerability of ZD6474 ZACTIMA 100 mg monotherapy in subjects with locally

- advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer - ND. 2006-001354-28; NCT00358956. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-001354-28-ES>.
86. clinicaltrials.gov Registereintrag 2004. Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer. NCT00098345. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098345>.
87. ICTRP Registereintrag 2004. Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer. NCT00098345. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098345>.
88. clinicaltrials.gov Registereintrag 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. NCT00410761. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00410761>.
89. EU-CTR Registereintrag 2005. 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 Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer. 2005-005077-29. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005077-29/DE>.
90. ICTRP Registereintrag 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. NCT00410761. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00410761>.
91. ICTRP Registereintrag 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. 2005-005077-29. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005077-29-DE>.
92. ICTRP Registereintrag 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. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005530>.
93. clinicaltrials.gov Registereintrag 2007. Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer. NCT00514046. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00514046>.
94. EU-CTR Registereintrag 2011. A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer. 2011-004934-32. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004934-32/3rd>.
95. ICTRP Registereintrag 2007. Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer. NCT00514046. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00514046>.
96. Genzyme Europe B.V. 2020. Fachinformation - Caprelsa® 100 mg Filmtabletten Caprelsa® 300 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2020.
97. Jiang, L. K., Viktoria; Hoster, Eva; Kroiss, Matthias; (Ludwig-Max (Ludwig-Maximilians-Universität München), 2021. Statistical report on the impact of RET mutations on clinical outcomes in patients with medullary thyroid cancer treated with the multi-tyrosine kinase inhibitors cabozantinib and vandetanib – a retrospective multi-center registry analysis (16. Februar 2021).

98. Phillippo, D., Ades, T., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K. R. & Welton, N. 2016. *NICE DSU Technical Support Document 18*, Decision Support Unit, ScHARR, University of Sheffield, NICE Decision Support Unit.
99. Cabanillas, M. E., Wirth, L. J., Sherman, E. J., Drilon, A., Solomon, B., Robinson, B. G., Lorch, J. H., McCoach, C., Patel, J., Leboulleux, S., Worden, F., Owonikoko, T. K., Brose, M. S., Taylor, M. H., Subbiah, V., Rothenberg, S. M., Huang, X., Zhu, E., French, P. P. & Shah, M. H. 2020. SUN-LB75 The Anti-Tumor Activity of the Selective Ret Inhibitor Selpercatinib (LOXO-292) in Medullary Thyroid Cancer Is Independent of the Specific RET Mutation. *J Endocr Soc*, 4, SUN-LB75.
100. Loxo Oncology Inc. 2020. 2.7.4 Summary of Clinical Safety Selpercatinib (LOXO-292).
101. Lilly Research Laboratories - Eli Lilly and Company - Loxo Oncology, I., , 2019. 2.5. Clinical Overview - LY3527723 (Selpercatinib; LOXO-292) - Advanced RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).
102. Ji, J. H., Oh, Y. L., Hong, M., Yun, J. W., Lee, H. W., Kim, D., Ji, Y., Kim, D. H., Park, W. Y., Shin, H. T., Kim, K. M., Ahn, M. J., Park, K. & Sun, J. M. 2015. Identification of Driving ALK Fusion Genes and Genomic Landscape of Medullary Thyroid Cancer. *PLoS Genet*, 11, e1005467.
103. Wells, S. A., Jr., Asa, S. L., Dralle, H., Elisei, R., Evans, D. B., Gagel, R. F., Lee, N., Machens, A., Moley, J. F., Pacini, F., Raue, F., Frank-Raue, K., Robinson, B., Rosenthal, M. S., Santoro, M., Schlumberger, M., Shah, M., Waguespack, S. G. & American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid, C. 2015. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 25, 567-610.
104. Owonikoko, T. K., Chowdry, R. P., Chen, Z., Kim, S., Saba, N. F., Shin, D. M. & Khuri, F. R. 2013. Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist*, 18, 1262-9.
105. 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	cabozantinib.mp.	1006
#2	vandetanib.mp.	737
#3	("Best Supportive Care" or BSC or Placebo or ((Physician's or Physicians or Physicians') and choice)).ti,ab,kw	233328
#4	1 or 2 or 3	234795
#5	exp thyroid neoplasms/	53904
#6	thyroid neoplasm*.ti,ab,kw.	3106
#7	thyroid cancer.ti,ab,kw.	23874
#8	thyroid tumor.ti,ab,kw.	1521
#9	exp medullary carcinoma/	3279
#10	medullary carcinom*.ti,ab,kw.	2895
#11	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	62818
#12	4 and 11	492

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	cabozantinib:ti,ab,kw	331
#2	vandetanib:ti,ab,kw	187
#3	("Best Supportive Care" or BSC or Placebo or ((Physician's or Physicians or Physicians') and choice)):ti,ab,kw	313598
#4	#1 or #2 or #3	313887
#5	MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees	634
#6	thyroid neoplasm*:ti,ab,kw	902
#7	thyroid cancer:ti,ab,kw	1566
#8	thyroid tumor:ti,ab,kw	694
#9	MeSH descriptor: [Carcinoma, Medullary] explode all trees	15
#10	medullary carcinom*:ti,ab,kw	172
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2209
#11	#4 and #11	539

All results	539
Cochrane Reviews	25
Cochrane Protocols	0
Trials	514
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	'cabozantinib'/exp OR cabozantinib:ti,ab,kw	4422
#2	'vandetanib'/exp OR vandetanib:ti,ab,kw	4842
#3	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
#4	#1 OR #2 OR #3	354302
#5	'thyroid cancer'/exp	67242
#6	'thyroid cancer':ti,ab,kw	34793
#7	'thyroid tumor'/exp	92599
#8	'thyroid tumor':ti,ab,kw	2108
#9	'thyroid neoplasm*':ti,ab,kw	3868
#10	'medullary carcinoma'/exp	10811
#11	'medullary carcinom*':ti,ab,kw	3903
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	97275
#13	#4 AND #12	1996

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. November 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 Study type: Interventional Studies Intervention/treatment: Cabozantinib OR Vandetanib OR "Best Supportive Care" OR BSC OR Placebo OR "Physicians Choice"
Treffer	70

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	(Thyroid Neoplasms OR Thyroid Cancer) AND (Cabozantinib OR Vandetanib OR "Best Supportive Care" OR BSC OR Placebo OR "Physicians Choice")
Treffer	36

Studienregister	ICTRP #1
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND Cabozantinib
Treffer	55 records for 16 trials
Studienregister	ICTRP #2
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND Cabozantinib
Treffer	57 records for 18 trials
Studienregister	ICTRP #3
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND Vandetanib
Treffer	79 records for 27 trials
Studienregister	ICTRP #4
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND Vandetanib
Treffer	82 records for 29 trials
Studienregister	ICTRP #5
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 #6
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 #7
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Neoplasms" AND BSC
Treffer	No results
Studienregister	ICTRP #8
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND BSC
Treffer	No results
Studienregister	ICTRP #9
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 #10
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 #11
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 #12
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	"Thyroid Cancer" AND Placebo
Treffer	187records 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

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Nct 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337 .	Duplikat zur Registerrecherche
2	Euctr, E. S. 2019. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001978-28-ES .	Duplikat zur Registerrecherche

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

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Nct 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337 .	Duplikat zur Registerrecherche
2	Euctr, E. S. 2019. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001978-28-ES .	Duplikat zur Registerrecherche

Suche nach weiteren Untersuchungen mit Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich:

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Anonymous 2013. Vandetanib. Australian Prescriber, 36.	A6

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

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
2	Anonymous 2014. Anticancer agent - Cabozantinib.	A6
3	Abu Rmilah, A. A., Lin, G., Begna, K. H., Friedman, P. A. & Herrmann, J. 2020. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. <i>International Journal of Cancer</i> , 147, 3160-7.	A1
4	Bastholt, L., Kreissl, M. C., Führer, D., Maia, A. L., Locati, L. D., Maciel, L., Wu, Y., Heller, K. N., Webster, A. & Elisei, R. 2016. Effect of an outreach programme on vandetanib safety in medullary thyroid cancer. <i>European Thyroid Journal</i> , 5, 187-94.	A1
5	Benvenega, S. 2011. Emerging therapies in sight for the fight against dedifferentiated thyroid cancer. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 96, 347-50.	A6
6	Bowles, D. W., Kessler, E. R. & Jimeno, A. 2011. Multi-targeted tyrosine kinase inhibitors in clinical development: Focus on XL-184 (cabozantinib). <i>Drugs of Today</i> , 47, 857-68.	A6
7	Brassard, M. & Rondeau, G. 2012. Role of vandetanib in the management of medullary thyroid cancer. <i>Biologics: Targets and Therapy</i> , 6, 59-65.	A6
8	Brilli, L., Dalmiglio, C., Pilli, T., Barbato, F., Maino, F., Capezzone, M., Cartocci, A. & Castagna, M. G. 2021. Improvement of overall survival using TKIs as salvage therapy in advanced thyroid carcinoma: Real-life data on a single center experience. <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 10, 1-10.	A1
9	Cappagli, V., Moriconi, D., Bonadio, A. G., Giannese, D., La Manna, G., Egidi, M. F., Comai, G., Vischini, G., Bottici, V., Elisei, R. & Viola, D. 2020. Proteinuria is a late-onset adverse event in patients treated with cabozantinib. <i>J Endocrinol Invest</i> , 03, 03.	A1
10	Chau, N. G. & Haddad, R. I. 2013. Vandetanib for the treatment of medullary thyroid cancer. <i>Clinical Cancer Research</i> , 19, 524-9.	A6
11	Chougnet, C. N., Borget, I., Leboulleux, S., De La Fouchardiere, C., Bonichon, F., Criniere, L., Niccoli, P., Bardet, S., Schneegans, O., Zanetta, S., Schwartz, C., Druil, D., Chauffert, B., Rohmer, V. & Schlumberger, M. 2015. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: Results from a french cohort. <i>Thyroid</i> , 25, 386-91.	A1
12	Chuk, M. K., Widemann, B. C., Minard, C. G., Liu, X., Kim, A., Bernhardt, M. B., Kudgus, R. A., Reid, J. M., Voss, S. D., Blaney, S., Fox, E. & Weigel, B. J. 2018. A phase 1 study of cabozantinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including CNS tumors: Trial ADVL1211, a report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> , 65.	A4
13	Colombo, C., De Leo, S., Di Stefano, M., Vannucchi, G., Persani, L. & Fugazzola, L. 2018. Primary Adrenal Insufficiency during Lenvatinib or Vandetanib and Improvement of Fatigue after Cortisone Acetate Therapy. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 104, 779-84.	A4
14	Colombo, C., De Leo, S., Di Stefano, M., Vannucchi, G., Persani, L. & Fugazzola, L. 2019. Primary Adrenal Insufficiency During Lenvatinib or Vandetanib and Improvement of Fatigue After Cortisone Acetate Therapy. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 104, 779-84.	Duplikat
15	Deshpande, H., Marler, V. & Sosa, J. A. 2011. Clinical utility of vandetanib in the treatment of patients with advanced medullary thyroid cancer. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 4, 209-15.	A6
16	Deshpande, H., Roman, S., Thumar, J. & Sosa, J. A. 2011. Vandetanib (ZD6474) in the treatment of medullary thyroid cancer. <i>Clinical Medicine Insights: Oncology</i> , 5, 213-21.	A6

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
17	Deshpande, H. A., Carling, T., Khan, N. & Holt, E. 2013. Vandetanib for aggressive and symptomatic medullary thyroid cancer. <i>Clinical Practice</i> , 10, 275-82.	A6
18	Deshpande, H. A., Sheth, K., Sosa, J. A. & Roman, S. 2012. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy options for the treatment of medullary thyroid cancer. <i>Clinical Medicine Insights: Oncology</i> , 6, 355-62.	A6
19	Duplomb, S., Benoit, A., Mechtouff-Cimarelli, L., Cho, T. H., Derbel, O., Peix, J. L. & De La Fouchardière, C. 2012. Unusual adverse event with vandetanib in metastatic medullary thyroid cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 30, e21-e3.	A1
20	Durante, C., Paciaroni, A., Plasmati, K., Trulli, F. & Filetti, S. 2013. Vandetanib: Opening a new treatment practice in advanced medullary thyroid carcinoma. <i>Endocrine</i> , 44, 334-42.	A6
21	Euctr, A. T. 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. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2005-005077-29-AT .	Duplikat zur Register-recherche
22	Euctr, E. S. 2019. A Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001978-28-ES .	Duplikat zur Register-recherche
23	Euctr, I. T. 2009. An International, Randomized, Double-Blinded, Phase 3 Efficacy Study of XL184 versus Placebo in Subjects with Unresectable, Locally Advanced, or Metastatic Medullary Thyroid Cancer - ND. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2008-002320-29-IT .	Duplikat zur Register-recherche
24	Euctr, I. T. 2012. To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medully Thyroid Cancer. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2011-004701-24-IT .	Duplikat zur Register-recherche
25	Fallahi, P., Di Bari, F., Ferrari, S. M., Spisni, R., Materazzi, G., Miccoli, P., Benvenga, S. & Antonelli, A. 2015. Selective use of vandetanib in the treatment of thyroid cancer. <i>Drug Design, Development and Therapy</i> , 9, 3459-70.	A6
26	Fallahi, P., Ferrari, S. M., di Bari, F., Materazzi, G., Benvenga, S., Miccoli, P. & Antonelli, A. 2015. Cabozantinib in thyroid cancer. <i>Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery</i> , 10, 259-69.	A6
27	Fallahi, P., Ferrari, S. M., Elia, G., Ragusa, F., Paparo, S. R., Ruffilli, I., Patrizio, A., Materazzi, G. & Antonelli, A. 2019. Evaluating vandetanib in the treatment of medullary thyroid cancer: Patient-reported outcomes. <i>Cancer Management and Research</i> , 11, 7893-907.	A6
28	Frampton, J. E. 2012. Vandetanib: In medullary thyroid cancer. <i>Drugs</i> , 72, 1423-36.	A6
29	Giacchero, D., Ramacciotti, C., Arnault, J. P., Brassard, M., Baudin, E., Maksimovic, L., Mateus, C., Tomasic, G., Wechsler, J., Schlumberger, M. & Robert, C. 2012. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. <i>Archives of Dermatology</i> , 148, 1418-20.	A6

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
30	Giunti, S., Antonelli, A., Amorosi, A. & Santarpia, L. 2013. Cellular signaling pathway alterations and potential targeted therapies for medullary thyroid carcinoma. <i>International Journal of Endocrinology</i> , 2013.	A6
31	Gómez, K., Varghese, J. & Jiménez, C. 2011. Medullary thyroid carcinoma: Molecular signaling pathways and emerging therapies. <i>Journal of Thyroid Research</i> , 2011.	A6
32	Grabowski, P., Briest, F., Baum, R. P., Zaknun, J. J., Kulkarni, H. R., Zeitz, M. & Hörsch, D. 2012. Vandetanib therapy in medullary thyroid cancer. <i>Drugs of Today</i> , 48, 723-33.	A6
33	Grulich, C. 2014. Cabozantinib: A MET, RET, and VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor.	A6
34	Grulich, C. 2014. Cabozantinib: a MET, RET, and VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor. <i>Recent Results Cancer Res</i> , 201, 207-14.	Duplikat
35	Grulich, C. 2018. Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2. <i>Recent Results Cancer Res</i> , 211, 67-75.	A6
36	Grulich, C. 2018. Cabozantinib: Multi-kinase Inhibitor of MET, AXL, RET, and VEGFR2.	Duplikat
37	Haraldsdottir, S. & Shah, M. H. 2014. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. <i>Current Opinion in Oncology</i> , 26, 36-44.	A6
38	Hart, C. D. & De Boer, R. H. 2013. Profile of cabozantinib and its potential in the treatment of advanced medullary thyroid cancer. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 6, 1-7.	A6
39	Hartmann, M., Faust, M., Chiapponi, C., Alakus, H. & Bruns, C. J. 2020. Vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer. <i>Onkologie</i> , 26, 1172-4.	A1
40	Higgs, R. 2010. Experimental therapies: Vandetanib a new treatment for MTC? <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> , 7, 183.	A6
41	Houvras, Y. & Wirth, L. J. 2011. Cabozantinib in medullary thyroid carcinoma: Time to focus the spotlight on this rare disease. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 29, 2616-8.	A6
42	Hoy, S. M. 2014. Cabozantinib: A review of its use in patients with medullary thyroid cancer. <i>Drugs</i> , 74, 1435-44.	A6
43	Hu, M. I., Elisei, R., Dedecjus, M., Popovtzer, A., Druce, M., Kapiteijn, E., Pacini, F., Locati, L., Krajewska, J., Weiss, R. & Gagel, R. F. 2019. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. <i>Endocrine-Related Cancer</i> , 26, 241-50.	A1
44	Jalalat, S. Z. & Cohen, P. R. 2015. Vandetanib-associated alopecia areata in a patient with metastatic medullary thyroid cancer. <i>International Journal of Dermatology</i> , 54, e213-e6.	A6
45	Jarzab, B. & Krajewska, J. 2014. Multikinase inhibitors for the treatment of progressive, metastatic medullary thyroid cancer - An evolving paradigm. <i>European Endocrinology</i> , 10, 145-50.	A6
46	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
47	Kim, M., Yoon, J. H., Ahn, J., Jeon, M. J., Kim, H. K., Lim, D. J., Kang, H.-C., Kim, I. J., Shong, Y. K., Kim, T. Y. & Kim, B. H. 2020. Vandetanib for the Management of Advanced Medullary Thyroid Cancer: A Real-World	A1

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
	Multicenter Experience. Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea), 35, 587-94.	
48	Koch, L. 2011. Pharmacotherapy: vandetanib-a new therapeutic option in advanced medullary thyroid cancer. Nature Reviews Endocrinology, 8, 1.	A6
49	Koch, L. 2012. Pharmacotherapy: Vandetanib - A new therapeutic option in advanced medullary thyroid cancer. Nature Reviews Endocrinology, 8, 1.	Duplikat
50	Koehler, V., Adam, P., Frank-Raue, K., Raue, F., Berg, E., Hoster, E., Allelein, S., Schott, M., Kroiss, M. & Spitzweg, C. 2020. Real world efficacy and safety of cabozantinib and vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.	A1
51	Koehler, V. F., Adam, P., Frank-Raue, K., Raue, F., Berg, E., Hoster, E., Allelein, S., Schott, M., Kroiss, M. & Spitzweg, C. 2020. Real-World Efficacy and Safety of Cabozantinib and Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association.	Duplikat
52	Kraft, I. L., Akshintala, S., Zhu, Y., Lei, H., Derse-Anthony, C., Dombi, E., Steinberg, S. M., Lodish, M., Waguespack, S. G., Kapustina, O., Fox, E., Balis, F. M., Merino, M. J., Meltzer, P. S., Glod, J. W., Shern, J. F. & Widemann, B. C. 2018. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. Clinical Cancer Research, 24, 753-65.	A1
53	Kreissl, M. C., Bastholt, L., Elisei, R., Haddad, R., Hauch, O., Jarzab, B., Robinson, B., Colzani, R., Foster, M., Weiss, R. & Schlumberger, M. 2020. Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 38, 2773-81.	Duplikat
54	Lamartina, L., Ippolito, S., Danis, M., Bidault, F., Borget, I., Berdelou, A., Al Ghuzlan, A., Hartl, D., Blanchard, P., Terroir, M., Deandreis, D., Schlumberger, M., Baudin, E. & Leboulleux, S. 2016. Antiangiogenic tyrosine kinase inhibitors: Occurrence and risk factors of hemoptysis in refractory thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 101, 2733-41.	A4
55	Langmuir, P. B. & Yver, A. 2012. Vandetanib for the treatment of thyroid cancer. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 91, 71-80.	A6
56	Lodish, M., Gkourogianni, A., Bornstein, E., Sinaii, N., Fox, E., Chuk, M., Marcus, L., Akshintala, S., Balis, F., Widemann, B. & Stratakis, C. A. 2015. Patterns of thyroid hormone levels in pediatric medullary thyroid carcinoma patients on vandetanib therapy. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2015.	A3
57	Massicotte, M. H., Borget, I., Broutin, S., Baracos, V. E., Leboulleux, S., Baudin, E., Paci, A., Deroussent, A., Schlumberger, M. & Antoun, S. 2013. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: Results from a placebo-controlled study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 98, 2401-8.	A3
58	Massicotte, M. H., Brassard, M., Claude-Desroches, M., Borget, I., Bonichon, F., Giraudet, A. L., Cao, C. D., Chougnet, C. N., Leboulleux, S., Baudin, E., Schlumberger, M. & De La Fouchardière, C. 2014. Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: A retrospective study of the TUTHYREF network. European Journal of Endocrinology, 170, 575-82.	A1

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
59	Milano, A., Chiofalo, M. G., Basile, M., Salzano De Luna, A., Pezzullo, L. & Caponigro, F. 2006. New molecular targeted therapies in thyroid cancer. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 17, 869-79.	A6
60	Miles, D., Jumbe, N. L., Lacy, S. & Nguyen, L. 2016. Population Pharmacokinetic Model of Cabozantinib in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma and Its Application to an Exposure-Response Analysis. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> , 55, 93-105.	A4
61	Miles, D. R., Lacy, S. A., Wada, D. R., Milwee, S., Yaron, Y. & Nguyen, L. T. 2017. Assessment of cabozantinib treatment on QT interval in a phase 3 study in medullary thyroid cancer: evaluation of indirect QT effects mediated through treatment-induced changes in serum electrolytes. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> , 80, 295-306.	A4
62	Miles, D. R., Wada, D. R., Jumbe, N. L., Lacy, S. A. & Nguyen, L. T. 2016. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in medullary thyroid cancer patients receiving cabozantinib. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 27, 328-41.	A4
63	Milling, R. V., Grimm, D., Krüger, M., Grosse, J., Kopp, S., Bauer, J., Infanger, M. & Wehland, M. 2018. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 19.	A6
64	Nagaoka, R., Sugitani, I., Sanada, M., Jikuzono, T., Okamura, R., Igarashi, T., Akasu, H. & Shimizu, K. 2018. The reality of multiple endocrine neoplasia type 2B diagnosis: Awareness of unique physical appearance is important. <i>Journal of Nippon Medical School</i> , 85, 178-82.	A4
65	Nagilla, M., Brown, R. L. & Cohen, E. E. W. 2012. Cabozantinib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer. <i>Advances in Therapy</i> , 29, 925-34.	A6
66	Nct 2005. Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00215605 .	Duplikat zur Register-recherche
67	Nct 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410761 .	Duplikat zur Register-recherche
68	Nct 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730 .	Duplikat zur Register-recherche
69	Nct 2009. A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT00923247 .	Duplikat zur Register-recherche
70	Nct 2011. To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01496313 .	Duplikat zur Register-recherche
71	Nct 2013. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01896479 .	Duplikat zur Register-recherche
72	Nguyen, L., Benrimoh, N., Xie, Y., Offman, E. & Lacy, S. 2016. Pharmacokinetics of cabozantinib tablet and capsule formulations in healthy adults. <i>Anti-Cancer Drugs</i> , 27, 669-78.	A3
73	Ortiz, M. V., Gerdemann, U., Raju, S. G., Henry, D., Smith, S., Rothenberg, S. M., Cox, M. C., Proust, S., Bender, J. G., Frazier, A. L., Anderson, P. & Pappo, A. S. 2019. Activity of the highly specific RET inhibitor selpercatinib	A6

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
	(LOXO-292) in pediatric patients with tumors harboring RET gene alterations. JCO Precision Oncology, 3, 341-7.	
74	Ozerlat, I. 2012. Thyroid gland: Vandetanib for thyroid cancer. Nature Reviews Endocrinology, 8, 627.	A6
75	Pal, D. & De, T. 2013. Vandetanib (Caprelsa): An anti-cancer drug that is used for the treatment of medullary thyroid cancer (MTC). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 5, 881-5.	A6
76	Pešorda, M., Kuna, S. K., Huić, D., Herceg, D., Despot, M., Samardžić, T., Gnjidić, M. & Belev, B. 2020. Kinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: Institutional experience. Acta Clinica Croatica, 59, 73-80.	A1
77	Pitoia, F., Schmidt, A., Bueno, F., Abelleira, E. & Jerkovich, F. 2018. Rare complications of multikinase inhibitor treatment. Archives of endocrinology and metabolism, 62, 636-40.	A3
78	Ramos, H. E., Hecht, F., Berdelou, A., Borget, I., Leboulleux, S., Baudin, E. & Schlumberger, M. 2020. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. Endocrine.	A1
79	Ramos, H. E., Hecht, F., Berdelou, A., Borget, I., Leboulleux, S., Baudin, E. & Schlumberger, M. 2021. Long-term follow-up and safety of vandetanib for advanced medullary thyroid cancer. Endocrine, 71, 434-42.	Duplikat
80	Romanov, I. S., Mudunov, A. I., Podvyaznikov, S. I., Ignatova, A. V. & Alymov, Y. V. 2020. Analysis of treatment outcomes in patients with progressive locally advanced non-resectable and disseminated medullary thyroid cancer receiving vandetanib outside of clinical trials (Russian experience). Opuholi Golovy i Sei, 10, 46-53.	A1
81	Roy, S., Narang, B. K., Rastogi, S. K. & Rawal, R. K. 2015. A novel multiple tyrosine-kinase targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple solid tumors: Cabozantinib. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 15, 37-47.	A6
82	Sandblom, V., Spetz, J., Shubbar, E., Montelius, M., Stahl, I., Swanpalmer, J., Nilsson, O. & Forssell-Aronsson, E. 2020. Increased therapeutic effect on medullary thyroid cancer using a combination of radiation and tyrosine kinase inhibitors. PloS one, 15, e0233720.	A1
83	Sathornsumetee, S. & Rich, J. N. 2006. Vandetanib, a novel multitargeted kinase inhibitor, in cancer therapy. Drugs of Today, 42, 657-70.	A6
84	Sherman, S. I. 2013. Lessons learned and questions unanswered from use of multitargeted kinase inhibitors in medullary thyroid cancer. Oral Oncology, 49, 707-10.	A6
85	Shete, J., AlSaleh, K., Safwat, R., Bedair, A., ElSherify, M., Hussein, A., Nazeeh, M. & Mohanty, A. 2020. An Overview of Medullary Thyroid Cancer Cases Treated at Kuwait Cancer Control Center. The Gulf journal of oncology, 1, 39-47.	A1
86	Sidaway, P. 2017. Thyroid cancer: Cabozantinib effective in selected patients. Nature reviews. Clinical oncology, 14, 712.	A6
87	Solomon, B. & Rischin, D. 2012. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: Vandetanib in medullary thyroid cancer. Journal of Clinical Oncology, 30, 119-21.	A6
88	Spitzweg, C., Morris, J. C. & Bible, K. C. 2016. New drugs for medullary thyroid cancer: New promises? Endocrine-Related Cancer, 23, R287-R97.	A6
89	Starenki, D., Hong, S. K., Wu, P. K. & Park, J. I. 2017. Vandetanib and cabozantinib potentiate mitochondria-targeted agents to suppress medullary thyroid carcinoma cells. Cancer Biology and Therapy, 18, 473-83.	A3

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
90	Subbiah, V., Gainor, J. F., Rahal, R., Brubaker, J. D., Kim, J. L., Maynard, M., Hu, W., Cao, Q., Sheets, M. P., Wilson, D., Wilson, K. J., Dipietro, L., Fleming, P., Palmer, M., Hu, M. I., Wirth, L., Brose, M. S., Ou, S. H. I., Taylor, M., Garralda, E., Miller, S., Wolf, B., Lengauer, C., Guzi, T. & Evans, E. K. 2018. Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. <i>Cancer Discovery</i> , 8, 836-49.	A2
91	Sugawara, M., Geffner, D. L., Martinez, D. & Hershman, J. M. 2009. Novel treatment of medullary thyroid cancer. <i>Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity</i> , 16, 367-72.	A6
92	Sullivan, M. G. 2015. Cabozantinib boosts survival for some patients with RET+ medullary thyroid cancer. <i>Oncology Report</i> , 11, 16.	A6
93	Tahara, M. 2015. Anti-cancer drugs for thyroid cancer. <i>Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy</i> , 42, 670-5.	Artikel auf Japanisch
94	Tampaki, E. C., Tampakis, A., Droeser, R., Patsouris, E. & Kouraklis, G. 2018. Cabozantinib and Vandetanib in medullary thyroid carcinoma: mitochondrial function and its potential as a therapeutic target towards novel strategies to design anti-CSCs drugs. <i>Cancer Biology and Therapy</i> , 19, 847-9.	A6
95	Thomas, N., Glod, J., Derse-Anthony, C., Baple, E. L., Osborne, N., Sturley, R., Vaidya, B., Newbold, K. & Brooke, A. 2018. Pregnancy on vandetanib in metastatic medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. <i>Clinical Endocrinology</i> , 88, 754-6.	A4
96	Thornton, K., Kim, G., Maher, V. E., Chattopadhyay, S., Tang, S., Moon, Y. J., Song, P., Marathe, A., Balakrishnan, S., Zhu, H., Garnett, C., Liu, Q., Booth, B., Gehrke, B., Dorsam, R., Verbois, L., Ghosh, D., Wilson, W., Duan, J., Sarker, H., Miksinski, S. P., Skarupa, L., Ibrahim, A., Justice, R., Murgo, A. & Pazdur, R. 2012. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration Drug approval summary. <i>Clinical Cancer Research</i> , 18, 3722-30.	A6
97	Tiedje, V., Ting, S., Walter, R. F., Herold, T., Worm, K., Badziog, J., Zwanziger, D., Schmid, K. W. & Führer, D. 2016. Prognostic markers and response to vandetanib therapy in sporadic medullary thyroid cancer patients. <i>European Journal of Endocrinology</i> , 175, 173-80.	A4
98	Ton, G. N., Banaszynski, M. E. & Kolesar, J. M. 2013. Vandetanib: a novel targeted therapy for the treatment of metastatic or locally advanced medullary thyroid cancer. <i>American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists</i> , 70, 849-55.	A6
99	Uchino, K., Komoda, M., Tomomatsu, J., Okamoto, T., Horiuchi, K., Tsuji, A., Ito, Y., Todo, T., Rito, K. & Takahashi, S. 2017. SAFETY AND TOLERABILITY OF VANDETANIB IN JAPANESE PATIENTS WITH MEDULLARY THYROID CANCER: A PHASE I/II OPEN-LABEL STUDY. <i>Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists</i> , 23, 149-56.	A6
100	Viola, D., Cappagli, V. & Elisei, R. 2013. Cabozantinib (XL184) for the treatment of locally advanced or metastatic progressive medullary thyroid cancer. <i>Future Oncology</i> , 9, 1083-92.	A6
101	Wang, S. X., Zhang, X. W., Wang, X. X., An, C. M., Zhang, Y. B., Liu, W., Zhao, Y. F., He, X. H., Li, Z. J., Niu, L. J. & Tang, P. Z. 2019. Efficacy and safety of vandetanib on advanced medullary thyroid carcinoma: single center	Artikel auf Chinesisch

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
	result from a phase III study. Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery, 54, 439-44.	
102	Weitzman, S. P. & Sherman, S. I. 2019. Novel Drug Treatments of Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 48, 253-68.	A6
103	Yaqub, F. 2013. Cabozantinib for patients with medullary thyroid cancer. Lancet Oncology, 14, e444.	A6
104	Yavuz, S., Apolo, A. B., Kummar, S., Del Rivero, J., Madan, R. A., Shawker, T., Reynolds, J. & Celi, F. S. 2014. Cabozantinib-induced thyroid dysfunction: A review of two ongoing trials for metastatic bladder cancer and sarcoma. Thyroid, 24, 1223-31.	A4
105	Yeh, T., Yeung, M., Sherman, E. J., Tuttle, R. M. & Sabra, M. M. 2020. Structural doubling time predicts overall survival in patients with medullary thyroid cancer in patients with rapidly progressive metastatic medullary thyroid cancer treated with molecular targeted therapies. Thyroid, 30, 1112-9.	A3
106	Zhang, L., Li, S., Zhang, Y., Zhan, J., Zou, B. Y., Smith, R., Martin, P. D., Jiang, Y., Liao, H. & Guan, Z. 2011. Pharmacokinetics and Tolerability of Vandetanib in Chinese Patients With Solid, Malignant Tumors: An Open-Label, Phase I, Rising Multiple-Dose Study. Clinical Therapeutics, 33, 315-27.	A1

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 Registereinträge 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. 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. 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
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 .	A7
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	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Therapy (ORCHARD). Nct03944772. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772	
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. A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Platinum-Pemetrexed Chemotherapy Plus Investigator's Choice of Pembrolizumab in Patients with Advanced, Treatment-Naïve RE. 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 .	A7
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
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. In: (ed.) 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	A5

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Medullary Thyroid Cancer. Nct03157128. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128 .	
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 .	A7
5	Loxo Oncology, I., Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / ICCM : 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
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 .	A7
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

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 .	A7
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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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	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 .	A7
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
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	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Cancer. Eucotr2019-001979-36-Gr. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36 .	
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. Eucotr2019-001978-28-Cz. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28 .	A7
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
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 .	A7
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.	A7

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322 .	
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
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	Center, H. L. M. C. & Institute, R. 2018. Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer. Nct03630120. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630120 .	A1
8	Center, M. D. A. C. & Institute, N. C. 2015. Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer. Nct02592356. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592356 .	A1
9	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
10	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
11	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

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
12	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
13	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
14	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
15	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
16	Exelixis 2005. Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. Nct00215605. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215605 .	eingeschlossen
17	Exelixis 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. Nct00704730. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704730 .	eingeschlossen
18	Exelixis 2010. A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors. Nct01100619. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100619 .	A1
19	Exelixis 2014. A Study of Two Different Doses of Cabozantinib (XL184) in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Nct01896479. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896479 .	eingeschlossen, laufende Studie
20	Exelixis 2017. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Nct03170960. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 .	A1
21	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
22	Filho, H. U. C. F. 2015. Insulin Resistance and Metformin Use on Volume of Benign Thyroid Nodules. Nct03183752. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03183752 .	A1
23	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2004. Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer. Nct00098345. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098345 .	eingeschlossen
24	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. Nct00410761. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410761 .	eingeschlossen
25	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2006. A Study To Assess ZD6474 (ZACTIMA™) Monotherapy In Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. Nct00358956. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358956 .	eingeschlossen
26	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
27	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2011. Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment. Nct01298323. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298323 .	Publikation auf chinesisch

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
28	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2012. Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. Nct01661179. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661179 .	A1
29	Genzyme, a. S. C. & Sanofi 2012. To Compare The Effects Of Two Doses Of Vandetanib In Patients With Advanced Medullary Thyroid Cancer. Nct01496313. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496313 .	A1
30	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
31	Group, S. O. & Institute, N. C. 2008. S0716 Vandetanib and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. Nct00937417. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937417 .	A1
32	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
33	Hospital, C. U. 2014. Effect of Dexmedetomidine After Thyroidectomy. Nct02412150. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412150 .	A1
34	Hospital, P. U. M. C. 2016. Efficacy of Apatinib in Radioactive Iodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03048877. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048877 .	A1
35	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
36	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
37	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
38	Inc., E. 2017. 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
39	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
40	Institute, N. C. 2012. Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors. Nct01709435. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709435 .	A1
41	Institute, N. C. 2017. Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors. Nct02867592. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592 .	A1
42	Institute, N. C. 2019. Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer. Nct03914300. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914300 .	A1
43	Institute, N. C. 2019. Testing the Effectiveness of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) With One Anti-cancer Targeted Drug (Cabozantinib) for Rare Genitourinary Tumors. Nct03866382. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866382 .	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
44	Institute, N. C. 2020. Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV. Nct04514484. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484 .	A1
45	Institute, N. C. & Center, N. I. o. H. C. 2007. Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer. Nct00514046. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514046 .	eingeschlossen
46	Institute, N. C. & Center, N. I. o. H. C. 2009. A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC). Nct00923247. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923247 .	A2
47	Institute, N. C. & Exelixis 2013. Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer. Nct01811212. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811212 .	A1
48	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
49	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 .	A6
50	Ltd, E. R. 2012. Efficacy and Safety Study of Sorafenib to Treat Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. Nct01736878. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736878 .	A1
51	Medicine, A. U. S. o. 2016. Effect of Intravenous Magnesium on Postoperative Sore Throat After Thyroidectomy. Nct02826746. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826746 .	A1
52	Neuroendocrinos, G. E. d. T., Ipsen & AG, R. P. 2020. Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study. Nct04400474. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04400474 .	A1
53	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
54	Pennsylvania, A. C. C. o. t. U. o. 2014. A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting. Nct02041260. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02041260 .	A1
55	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
56	Research, E. O. f. & EORTC, T. o. C.-. 2014. Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. Nct01788982. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01788982 .	A1
57	Roche, H.-L. 2021. A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (SOC) for Treatment of RET-Mutated Medullary Thyroid Cancer (MTC). Nct04760288. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04760288 .	A6
58	Saint Petersburg State University, R. 2020. Lidocaine And Neuromonitoring in Thyroid Surgery. Nct04574947. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04574947 .	A1
59	Sanofi 2012. Study in Healthy Volunteers to Assess Effect of Omeprazole and Ranitidine on the Pharmacokinetics of Vandetanib. Nct01539655. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539655 .	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
60	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
61	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
62	Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., L. 2018. Donafenib in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03602495. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602495 .	A1
63	Therapeutics, M. 2015. Fosbretabulin or Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer. Nct01701349. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701349 .	A1
64	University, B. V. 2019. Effect of Dill in Thyroiditis and Nodular Goiter Patients. Nct04482907. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482907 .	A1
65	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
66	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
67	University, Y. 2010. Dose-dependent Effect of Fentanyl on Cough Attenuation During Emergence From General Anaesthesia. Nct01308320. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308320 .	A1
68	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
69	University, Y. 2013. Effects of Systemic Lidocaine on Postoperative Quality of Recovery After Robot-assisted Thyroidectomy. Nct01907997. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907997 .	A1
70	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
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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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 .	eingeschlossen
5	AstraZeneca, A. B. 2006. A Phase II, Open-Label Study To Assess The Efficacy and Tolerability of ZD6474 (ZACTIMA™) 100 mg Monotherapy In Subjects with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. 2006-001354-28. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001354-28 .	eingeschlossen
6	AstraZeneca, A. B. 2011. A Randomized, International, Open-Label, Multi-Centre, Phase III Study to Assess the Effect of a Patient Outreach Program on the Percentage of Time Patients with Locally Advanced or Metastatic Medu. 2010-023428-26. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26 .	Publikation auf Chinesisch
7	AstraZeneca, A. B. 2012. An International, Randomised, Double-Blind, Two-Arm Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Vandetanib 150 And 300mg/Day In Patients With Unresectable Locally Advanced Or Metastatic Medullary. 2011-004701-24. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004701-24 .	A1
8	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
9	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
10	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
11	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
12	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
13	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
14	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
15	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
16	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
17	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
18	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
19	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
20	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 .	A6
21	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
22	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
23	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 .	eingeschlossen
24	Exelixis, I. 2015. A Randomized, Double-blind Study To Evaluate the Efficacy and Safety of Cabozantinib (XL184) at 60 mg/Day Compared to 140 mg/Day in Progressive, Metastatic Medullary Thyroid Cancer Patients. 2013-003402-40.	eingeschlossen, laufende Studie

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003402-40 .	
25	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
26	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
27	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
28	National Cancer, I. 2012. A phase I/II trial of vandetanib in children and adolescents with hereditary medullary thyroid cancer. 2011-004934-32. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004934-32 .	eingeschlossen
29	National Cancer Institute Cancer Therapy, E. 2019. Phase 2 Trial of XL184 (Cabozantinib) an Oral Small-Molecule Inhibitor of Multiple Kinases, in Children and Young Adults with Refractory Sarcomas, Wilms Tumor, and Other Rare Tumors. 2019-001238-32. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001238-32 .	A1
30	National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation, P. 2018. A Phase 1 Study of XI184 (Cabozantinib, Ind# 116059) in Children and Adolescents with Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including Cns Tumors. 2018-004591-35. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35 .	A1
31	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
32	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
33	Spanish Group of Neuroendocrine, T. 2020. A phase II study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab for the treatment of patients with progressive, refractory advanced thyroid carcinoma - The DUTHY trial. 2018-001066-42. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001066-42 .	A1
34	Spanish Oncology Genitourinary Group, S. 2019. Pilot study of cabozantinib efficacy, safety and tolerability in metastatic renal carcinoma in aged fragile patients: CABOMAYOR study. 2019-001639-30.	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001639-30 .	
35	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
36	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
ICTRP		
1	Education</Primary_sponsor>, M. o. S. a. H. 2021. Does electrostimulation reduce the demand for analgesics after surgery? Isrctn22752933. http://isrctn.com/ISRCTN22752933 .	A1
2	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
3	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 .	eingeschlossen
4	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2007. Vandetanib to Treat Children and Adolescents With Medullary Thyroid Cancer. Nct00514046. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00514046 .	eingeschlossen
5	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2009. A Targeted Phase I/II Trial of ZD6474 (Vandetanib; ZACTIMA) Plus the Proteasome Inhibitor, Bortezomib (Velcade), in Adults With Solid Tumors With a Focus on Hereditary or Sporadic, Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer (MTC). Nct00923247. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00923247 .	A2
6	(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
7	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2012. Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors. Nct01709435. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01709435 .	A1
8	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2013. Cabozantinib-S-Malate in Treating Patients With Refractory Thyroid Cancer. Nct01811212. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811212 .	A1
9	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2016. Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors. Nct02867592. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867592 .	A1
10	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2019. Testing the Combination of Cabozantinib, Nivolumab, and Ipilimumab (CaboNivoIpi) for Advanced Differentiated Thyroid Cancer. Nct03914300. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914300 .	A1
11	(NCI)</Primary_sponsor>, N. C. I. 2020. Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV. Nct04514484. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04514484 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
12	(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
13	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-Nl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005077-29 .	eingeschlossen
14	AB</Primary_sponsor>, A. 2006. Not aplicable. Euctr2006-001354-28-Nl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001354-28 .	eingeschlossen
15	AB</Primary_sponsor>, A. 2010. Study to determine if contacting patients with MTC more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment. Euctr2010-023428-26-De. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023428-26 .	Publikation auf Chinesisch
16	AB</Primary_sponsor>, A. 2012. A clinical trial to study the effects of Vandetanib 150 and 300 mg/day in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma with Progressive or Symptomatic Disease. Ctri/2012/09/003024. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5251 .	A1
17	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
18	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
19	Alberta</Primary_sponsor>, U. o. 2012. Preoperative Vitamin D for Post-thyroidectomy Hypocalcemia. Nct01609439. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01609439 .	A1
20	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2011. Study to determine if contacting patients with Medullary Thyroid Cancer (MTC) more frequently results in earlier detection and treatment of signs and symptoms of AEs and thus a decrease in the percentage of time patients experience AEs during first 12 months on vandetanib treatment. Ctri/2011/07/001930. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2777 .	Publikation auf Chinesisch
21	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2012. A Phase 1, 2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib 300 mg/Day in Japanese Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma. JPRN-JapicCTI-121996. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121996 .	A1
22	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2013. VERIFY. JPRN-JapicCTI-132332. https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132332 .	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
23	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
24	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 .	eingeschlossen
25	AstraZeneca</Primary_sponsor> 2014. European, Observational, Prospective Study to Evaluate the Benefit/Risk of Vandetanib in RET Mutation Negative and Positive Patients With Symptomatic, Aggressive, Sporadic, Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Drks00005565. http://www.drks.de/DRKS00005565 .	eingeschlossen, laufende Studie
26	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
27	Bayer</Primary_sponsor> 2009. Nexavar® Versus Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct00984282. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00984282 .	A1
28	Bayer</Primary_sponsor> 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
29	Bern</Primary_sponsor>, U. o. 2008. Steroid Before Thyroidectomy. Nct00619086. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00619086 .	A1
30	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
31	Center</Primary_sponsor>, M. D. A. C. 2015. Effect of Cabozantinib S-Malate or Lenvatinib Mesylate on Weight and Body Composition in Patients With Metastatic Endocrine Cancer. Nct02592356. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02592356 .	A1
32	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
33	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
34	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
35	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
36	college</Primary_sponsor>, C. m. 2017. To compare the effect of two drugs ondansetron and aprepitant in preventing nausea and vomiting after surgery in	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	patients undergoing thyroid or breast operations. Ctri/2017/07/009107. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19389 .	
37	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
38	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 .	eingeschlossen, laufende Studie
39	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 .	eingeschlossen, laufende Studie
40	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
41	dell'Aquila</Primary_sponsor>, U. d. S. 2012. Dexamethasone for the Prevention of Recurrent Laryngeal Nerve Palsy. Nct01690806. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01690806 .	A1
42	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. Dathyrca I. Euctr2007-002713-39-Dk. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002713-39 .	A1
43	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
44	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
45	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
46	EORTC</Primary_sponsor>, E. O. f. R. a. T. o. C.-. 2013. Nintedanib(BIBF1120) in Thyroid Cancer. Nct01788982. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01788982 .	A1
47	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
48	EXELISIS, I., </Primary_sponsor> 2009. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer EXAM. Per-113-09. https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=113-09 .	eingeschlossen
49	Exelixis</Primary_sponsor> 2005. Study of XL184 (Cabozantinib) in Adults With Advanced Malignancies. Nct00215605. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00215605 .	eingeschlossen

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
50	Exelixis</Primary_sponsor> 2008. Efficacy of XL184 (Cabozantinib) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. Nct00704730. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00704730 .	eingeschlossen
51	Exelixis</Primary_sponsor> 2010. A Drug-Drug Interaction Study of the Effects of XL184 (Cabozantinib) on Rosiglitazone in Subjects With Solid Tumors. Nct01100619. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01100619 .	A1
52	Exelixis</Primary_sponsor> 2012. Expanded Access of Cabozantinib in Medullary Thyroid Cancer. Nct01683110. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01683110 .	A1
53	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 .	eingeschlossen, laufend
54	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 .	eingeschlossen
55	Exelixis</Primary_sponsor> 2017. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Nct03170960. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170960 .	A1
56	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
57	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
58	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, M. P. s. 2014. Molecular Profile of Metastatic Sporadic Medullary Thyroid Cancer Patients and Correlation With Vandetanib. Nct02268734. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02268734 .	A1
59	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
60	Genzyme, a. S. C. P. s. 2004. Efficacy and Tolerability of ZD6474 in Patients With Thyroid Cancer. Nct00098345. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00098345 .	eingeschlossen
61	Genzyme, a. S. C. P. s. 2006. An Efficacy Study Comparing ZD6474 to Placebo in Medullary Thyroid Cancer. Nct00410761. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00410761 .	eingeschlossen
62	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
63	Genzyme, a. S. C. P. s. 2011. Study to Determine if Contacting Patients With MTC More Frequently Results in Earlier Detection and Treatment of Signs and Symptoms of AEs and Thus a Decrease in the Percentage of Time Patients Experience AEs During First 12 Months on Vandetanib Treatment. Nct01298323. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01298323 .	Publikation auf Chinesisch

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
64	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
65	Genzyme, a. S. C. P. s. 2012. Vandetanib Risk Minimisation Effectiveness. Nct01757470. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757470 .	A1
66	Genzyme, a. S. C. P. s. 2012. Evaluate the Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. Nct01661179. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01661179 .	A1
67	Genzyme, a. S. C. P. s. 2013. Observational Study to Evaluate Vandetanib in RET +/- Patients With Metastatic Medullary Thyroid Cancer. Nct01945762. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945762 .	eingeschlossen, laufend
68	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
69	Genzyme, a. S. C. P. s. 2014. CAPRELSA® REGISTRY: a Belgian Registry to Evaluate the Use of Vandetanib (Caprelsa®) in Current Clinical Practice. Nct02109250. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02109250 .	A6
70	Hospital</Primary_sponsor>, C.-A. U. 2012. The Effect of Intravenous Lidocaine on Pain After Thyroidectomy. Nct01608360. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01608360 .	A1
71	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
72	Hospital</Primary_sponsor>, G. F. M. P. s. 2014. Regional Anesthesia for Thyroidectomy. Nct02108834. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02108834 .	A1
73	Hospital</Primary_sponsor>, L. 2010. Bilateral Superficial Cervical Block for Thyroidectomy. Nct01171885. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01171885 .	A1
74	Hospital</Primary_sponsor>, P. U. 2018. Efficacy of Oral Corticosteroid Therapy in Recurrent Paralyzes After Thyroidectomy. Nct03553342. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03553342 .	A1
75	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
76	Hospital</Primary_sponsor>, S. 2009. Perioperative Administration of Pregabalin for Pain After Robot-assisted Endoscopic Thyroidectomy. Nct00905580. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00905580 .	A1
77	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
78	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
79	Inc.</Primary_sponsor>, 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
80	Inc.</Primary_sponsor>, E. 2014. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Lenvatinib (E7080) in 131I-Refractory	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	Differentiated Thyroid Cancer. Drks00005522. http://www.drks.de/DRKS00005522 .	
81	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
82	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
83	Institute</Primary_sponsor>, H. L. M. C. C. a. R. 2018. Adaptive Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy In Patients With Thyroid Cancer. Nct03630120. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630120 .	A1
84	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
85	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
86	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
87	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
88	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
89	Neuroendocrinos</Primary_sponsor>, G. E. d. T. 2020. Trial of Cabozantinib Plus Atezolizumab in Advanced and Progressive Neoplasms of the Endocrine System. The CABATEN Study. Nct04400474. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04400474 .	A1
90	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
91	OXiGENE</Primary_sponsor> 2012. Fosbretabulin or Placebo in Combination With Carboplatin/Paclitaxel in Anaplastic Thyroid Cancer. Nct01701349. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701349 .	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
92	Pennsylvania</Primary_sponsor>, A. C. C. o. t. U. o. 2014. A Phase II Trial of Cabozantinib for the Treatment of Radioiodine (RAI)-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) in the First-line Setting. Nct02041260. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02041260 .	A1
93	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
94	Saint Petersburg State University, R. P. s. 2020. Lidocaine And Neuromonitoring in Thyroid Surgery. Nct04574947. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04574947 .	A1
95	Sanofi</Primary_sponsor> 2012. Study in Healthy Volunteers to Assess Effect of Omeprazole and Ranitidine on the Pharmacokinetics of Vandetanib. Nct01539655. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01539655 .	A1
96	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
97	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
98	Sciences</Primary_sponsor>, S. U. o. M. 2020. Radioprotective effect of ginseng in thyroid cancer patients. Irct20200115046136n1. http://en.irct.ir/trial/45101 .	A1
99	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 .	A1
100	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
101	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
102	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
103	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
104	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
105	Suzhou Zelgen Biopharmaceuticals Co., L. P. s. 2018. Donafenib in 131I-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Nct03602495. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602495 .	A1
106	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
107	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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
108	University</Primary_sponsor>, A. 2016. Tizanidine and Superficial Cervical Block on Pain After Thyroidectomy. Nct02725359. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02725359	A1
109	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
110	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
111	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
112	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
113	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
114	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. Euctr2006-004980-79-At. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004980-79 .	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

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 4-155 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 4-155 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studie: LIBRETTO-001

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001

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 (Dosiseskulation, 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> Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 2</u> Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 3</u> Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Kohorte 4</u> Patienten mit MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität.</p> <p><u>Kohorte 5</u> 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	<p>Die Studie wird zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 17. Juni 2019, an 84 Studienzentren in 15 Ländern durchgeführt:</p> <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</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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 gemäß 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> <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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 b. Hyperkalzämie oder Hypokalzämie • Aktuelle Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder Induktoren • Aktuelle Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren • Schwangerschaft oder Laktation • Andere aktive Tumorerkrankung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 <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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 \geq 35% (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall \geq 20% (klinisch relevanter Effekt)). • 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).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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> <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.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • 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 (Dosisescalation) 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 ○ 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ 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> <p>a: nach TREND Statement [105].</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

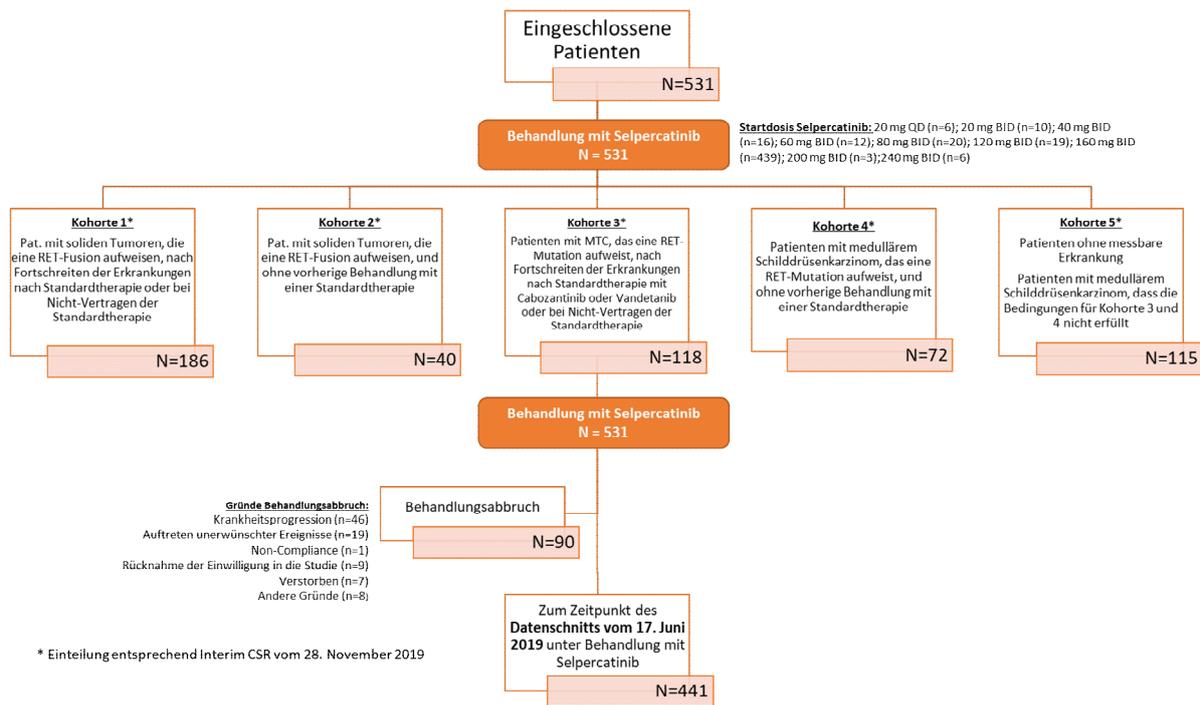


Abbildung 4-46 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 17. Juni 2019)

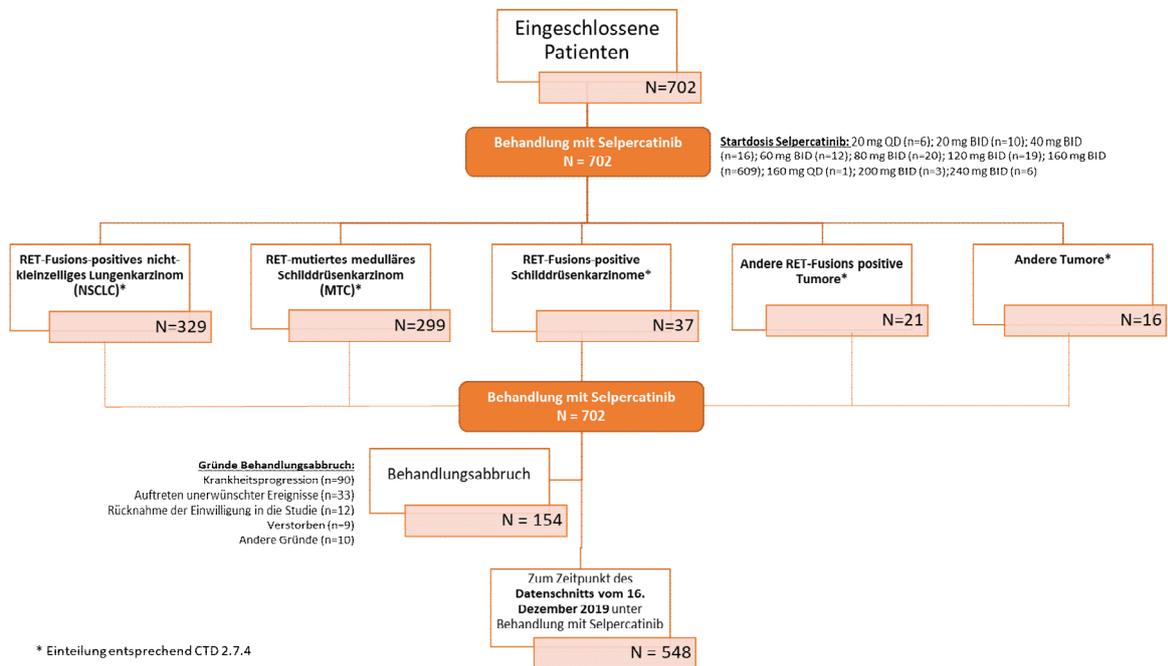


Abbildung 4-47 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)

Studien für den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich**Studie: EXAM**

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EXAM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib (XL184-301) bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) zu untersuchen.</p> <p><u>Primärziel:</u> Beurteilung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einem progredienten, nicht resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden MTC.</p> <p><u>Sekundärziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Gesamtüberlebens (OS) unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo • Beurteilung der objektiven Ansprechrate (ORR) und Dauer des objektiven Ansprechens gemäß der modifizierten Measurable Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (mRECIST)-Kriterien unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung • Beurteilung von Veränderungen im Serumlevel von Calcitonin und Carcinoembryonalen Antigen (CEA) als prognostische Biomarker für den Nutzen einer Behandlung mit Cabozantinib im Vergleich zu Placebo • Bewertung eines möglichen Zusammenhangs zwischen RET Keimbahn und/oder Tumor-DNA-Sequenz-Alteration und der Wirksamkeit von Cabozantinib • Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Cabozantinib • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cabozantinib • Bewertung der Pharmakokinetik von Cabozantinib <p><u>Exploratives Ziel:</u> Beurteilung der Selbsteinschätzung und der Symptombelastung gemäß MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) Thyroid Module unter Gabe von Cabozantinib im Vergleich zu Placebo</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>RCT multizentrisch doppelt-verblindet Placebo-kontrolliert Parallel</p> <p>Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre und > 65 Jahre) und nach Vorbehandlung mit einem Thyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Rezept ja/nein)</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 2:1 (140 mg XL184, Placebo).</p> <p>Screening-Phase (bis zu 28 Tage): Diese Phase diente dazu, die Eignung der Patienten festzustellen. Sie schloss eine radiographisch dokumentierte Krankheitsprogression gemäß mRECIST Kriterien ein, im Vergleich zu einer radiologischen Untersuchung, die nicht älter als 14 Monate sein durfte. Der Vergleich wurde von einem Mitglied des IRC vorgenommen. Lag das Screening länger als sieben Tage vor der ersten Dosis der Prüfmedikation zurück, so mussten einige Untersuchungen wiederholt werden (körperliche Untersuchung, ECOG-Leistungs-Status, Blutbild- und Urinuntersuchungen, Schwangerschaftstest).</p> <p>Behandlungsphase: diese Phase, in der die Patienten die Prüfmedikation erhielten, bestand aus vier-Wochen Zyklen. Die radiologische Beurteilung des Tumors gemäß mRECIST Kriterien wurde alle 1 Wochen (± 5 Tage) bis zur Progression durch einen Prüfarzt vorgenommen. Die Tumorbeurteilung wurde durch das verblindete IRC durchgeführt, um das Ansprechen und/oder die Progression zu bewerten. Die Patienten wurden so lange behandelt, bis eine Progression (gemäß mRECIST Kriterien (dokumentiert durch den Prüfarzt) oder toxische Ereignisse oder im Protokoll spezifizierte Kriterien eintraten. Die Patienten wurden dann in der Nachbehandlungsphase 30 Tage (± 7 Tage) weiter untersucht.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1.0 (11. Juni 2008)</u> Änderung aufgrund von Anmerkungen der FDA nach einer außerordentlichen Beurteilung des Protokolls:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zeitpunkte für EKG und Pharmakokinetik wurden so abgeändert, dass beide Untersuchungen zeitlich übereinstimmen. • Nach einer Reduktion bzw. einer Verzögerung der Einnahme der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation konnten die Patienten die Dosis erst wieder frühestens 2 Wochen, nachdem sie Grad ≤ 1 oder den Baseline Wert (oder niedriger) der Symptome, die zur Dosisreduktion führte, erhöhen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden, welche eine Dosierung der Studienmedikation von unter 75 g einmal täglich nicht vertrugen, wurden aus der Studienbehandlung genommen. • Kategorien zur Stratifizierung wurden abgeändert: Alter: <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 65 Jahre • > 65 Jahre <p>Vorangegangener TKI Status</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: ja • Kenntnis über eine frühere TKI-Verordnung: nein <p>Um die Heterogenität bei der Beurteilung des Ansprechens des Tumors zu minimieren, wurde die Aufnahme von Patienten mit nichtmessbarer Krankheit auf 31 (10 % der gesamten Studienpopulation) limitiert. Das Einschlusskriterium bzgl. einer archivalen, Neu-Tumor Erfassung oder RET Mutation entfiel und der dazugehörige Text wurde in die erforderlichen Screeningverfahren eingearbeitet. Das Einschlusskriterium „Lebenserwartung >3 Monate“ entfiel.</p> <p><u>Amendment 2.0 (24. September 2010)</u> Die Krankheitsprogression konnte beim Screening anstatt von einem verblindeten Radiologen auch durch den Prüfarzt des IRC beurteilt werden. Während der Vorbehandlungsphase waren Laborergebnisse von lokalen Laboren erlaubt, solange ein individueller Test beim zentralen Labor nicht verfügbar war.</p> <p><u>Amendment 3.0 (16. November 2011)</u> Nach der Analyse des primären Endpunktes (progressionsfreies Überleben) konnte die Studie entblindet werden. Dadurch wurde gewährleistet, dass die Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, die Möglichkeit hatten, die Studienmedikation abubrechen und eine anschließende Therapie mit Medikamenten gegen den Krebs zu beginnen. Es gibt keine Möglichkeit, dass die mit Placebo-behandelten Patienten zu Cabozantinib wechseln. Patienten, die Cabozantinib erhalten, werden weiter damit behandelt. Alle Patienten werden weiterhin wie im Studienprotokoll vorgesehen untersucht.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> 1. Histologisch bestätigte Diagnose eines nicht-resektablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten medullären Schilddrüsenkarzinoms. Die Erkrankung ist messbar oder nicht messbar gemäß mRECIST Alter ≥ 18 Jahre</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus ≤ 2</p> <p>3. Eine beim Screening mittels Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Knochenszintigraphie oder Röntgenaufnahmen dokumentierte progressive Erkrankung (PD) gemäß mRECIST im Vergleich zu einem Screening innerhalb der letzten 14 Monate (Beurteilung durch den Arzt des IRC)</p> <p>4. Wiedererlangung eines National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 Grades ≤ 1 infolge klinisch signifikanter unerwünschter Ereignisse aufgrund einer Behandlung mit Antineoplastika, Prüfmedikation oder anderen Medikamenten, die vor der Randomisierung verabreicht wurden</p> <p>5. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1\,500/\text{mm}^3$, Thrombozyten $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, Hämoglobin $\geq 9\text{ g/dl}$, Bilirubin $\leq 1,5$-fache über dem Normalwert (nicht zutreffend bei Patienten mit Morbus Meulengracht, Serumkreatinin $\leq 1,5\text{ mg/dl}$, Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 2,5$-fache über dem Normalwert</p> <p>6. Einverständnis von sexuell aktiven Patienten zur Nutzung von medizinisch akzeptierten Verhütungsmethoden während der Studie sowie drei Monate nach Beendigung der Studienteilnahme (gilt nicht für sterilisierte Männer sowie nicht-gebärfähige Frauen)</p> <p>7. Keine weitere Diagnose eines bösartigen Tumors (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs, Zervixkarzinom <i>in situ</i> oder bösartige Tumore, die ≥ 2 Jahre zuvor diagnostiziert wurden) sowie keine derzeitige Evidenz auf bösartige Tumore (ausgenommen Nicht-Melanom Hautkrebs oder Zervixkarzinom <i>in situ</i>)</p> <p>8. Negativer Schwangerschaftstest von gebärfähigen Frauen (geschlechtsreife Frauen ohne vorherige Hysterektomie oder Frauen mit Menstruationsnachweis in den letzten 12 Monaten; Frauen, bei denen die Menstruation in den letzten 12 Monaten oder länger ausgeblieben ist, werden dennoch als gebärfähig eingestuft, wenn die Amenorrhoe möglicherweise auf eine vorherige Chemotherapie, Anti-Östrogene oder eine ovarielle Suppression zurückzuführen sind)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Behandlung mit einer systemischen Anti-Tumor-Therapie (z. B. Chemotherapie, Biomodulatoren oder antiangiogenetische Therapie) innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung (6 Wochen für Nitrosoharnstoffe und Mitomycin C)</p> <p>10. Bestrahlung von ≥ 25 % des Knochenmarks</p> <p>11. Behandlung mit weiteren Studienpräparaten innerhalb 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>12. Behandlung mit Cabozantinib</p> <p>13. Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern die Bestrahlung nicht ≥ 4 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen und der Patient ohne Steroide und ohne antikonvulsive Therapie ≥ 10 Tage lang stabil ist</p> <p>14. Kürzlich aufgetretene klinisch signifikante Hämatemesis oder vor kurzem aufgetretene Hämoptysis von $> 2,5$ ml Blut oder weitere Anzeichen einer pulmonalen Hämorrhagie oder endobronchialen Läsion</p> <p>15. Urin-Protein/Kreatinin-Verhältnis ≥ 1 (Einheit Gramm Protein pro Gramm Kreatinin)</p> <p>16. Ernste zwischenzeitlich aufgetretene Erkrankung wie Hypertonie trotz optimaler Behandlung (zwei oder mehr beim Screening durchgeführte Blutdruckmessungen > 140 mmHg systolisch oder > 90 mmHg diastolisch), unverheilte Operationswunden oder Herzrhythmusstörungen; bekannte Vergangenheit einer ernsten Erkrankung wie symptomatische Herzinsuffizienz oder instabile Angina pectoris innerhalb der letzten drei Monate, oder Myokardinfarkt, Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA) innerhalb der letzten sechs Monate</p> <p>17. Schwangerschaft oder Stillen</p> <p>18. Aktive Infektion, die einer systemischen Therapie bedarf</p> <p>19. Bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Bestandteilen von XL184 (Cabozantinib) oder des Placebos</p> <p>20. Unvermögen, das Protokoll zu verstehen und einzuhalten oder die Einverständniserklärung abzugeben</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Bis zu 140 Zentren in folgenden Regionen und darüber hinaus: Asiatisch-pazifischer Raum, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Intervention:</u> 1 x tgl. 140 mg Cabozantinib oral <u>Kontrolle:</u> 1 x tgl. Placebo oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Dauer des progressionsfreien Überlebens <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrates bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung • Dauer des objektiven Ansprechens • Krankheitsstabilisierungsrate • Dauer der stabilen Erkrankung • Änderung des CTN-Wertes im Serum • Änderung des CEA-Wertes im Serum <u>Explorative Endpunkt:</u> Patient reported outcome (Beurteilung durch den Patienten): Änderung des Wertes im MDASI-Score <u>Sicherheitsendpunkte:</u> • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse • Schwere behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosismodifikation geführt haben • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisreduktion oder zu einer Unterbrechung der Einnahme geführt haben • Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Behandlung in der Studie geführt haben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt PFS sind unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung, proportionaler Hazards und bei einem Verhältnis von 2:1 (Cabozantinib:Placebo) 138 Ereignisse notwendig, um mit einer Power von 90 % ein HR von 0,571 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 5 % zu ermitteln.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dies entspricht einer 43 %igen Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos oder einer 75 %igen Verbesserung des medianen PFS von 8 Monaten auf 14 Monaten.</p> <p>Für den sekundären Wirksamkeitsendpunkt OS sind unter der Annahme einer einzigen Zwischenauswertung zum Zeitpunkt, wenn ein Informationsanteil von 31 % erreicht ist (Zeitpunkt der primären Auswertung) und einer darauffolgenden primären Auswertung 217 Todesfälle notwendig, um mit einer Power von 80 % ein HR von 0,667 mithilfe eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit einem Signifikanzniveau von 4 % zu ermitteln.</p> <p>Dies entspricht einer 33,3 %igen Reduktion des Sterberisikos oder einer 50 %igen Verbesserung des medianen Überlebens von 22 Monaten auf 33 Monaten.</p> <p>Es wird erwartet, dass insgesamt 315 Patienten randomisiert und nachverfolgt werden (210 Patienten im Studienarm XL184, 105 Patienten im Studienarm Placebo), um die benötigte Anzahl an Ereignissen innerhalb der Studiendauer (33 Monate für PFS, insgesamt ungefähr 66 Monate für OS) zu beobachten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Am 15. Juni 2012 wurde eine Zwischenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> • Blockrandomisierung: zufällig permutierte Blöcke • Stratifizierung nach Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) und Vorbehandlung mit TKI (Rezept vorhanden: ja/nein) • Zuteilungsverhältnis innerhalb jedes Stratum 2:1 (140 mg Cabozantinib 1x/tgl.: Placebo 1x/tgl.)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung in die Behandlungs- bzw. Placebogruppe erfolgte über ein zentrales Randomisierungssystem via Telefon, nachdem der Patient für geeignet befunden wurde. Die Randomisierung wurde bis zum Ende der primären Analyse des progressionsfreien Überlebens aufrechterhalten.

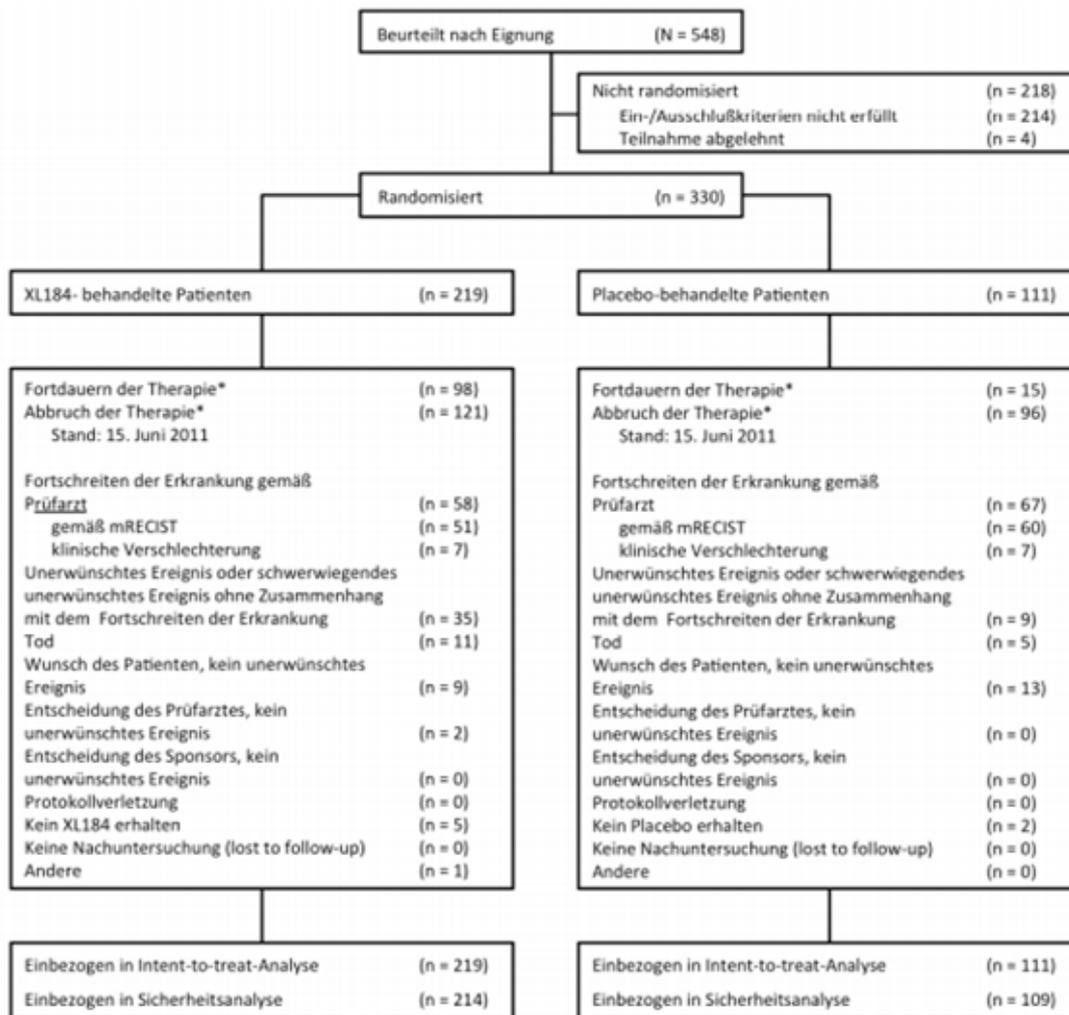
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach einer schriftlich eingeholten informierten Einverständniserklärung wurde eine personenbezogene Identifikationsnummer zugeteilt. Nachdem die Berechtigung zur Studiendurchführung gegeben wurde, randomisierten die untersuchenden Studienstandorte die Probanden mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVR)/interaktiven Webrückmeldesystems (IWR). Das System bietet eine verblindete Bezeichnung der Verpackung der Studienmedikation. Für die nachfolgenden Besuche wurden zusätzlich verblindete Bezeichnungen für die Verpackung der Studienmedikation durch das System zugeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Gruppenzuteilung und Identität war für die Probanden, die behandelnden Ärzte, Studienzentren, IRC, Labore und das Personal der Exelixis and PPD, Inc., der Studienorganisation verblindet. Eine Ausnahme bildeten einige wenige Mitarbeiter, für deren Tätigkeit der Zugang zur Behandlungszuteilung erforderlich war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde in gleicher Weise wie die aktive Substanz bereitgestellt, sie waren identisch bzgl. Verpackung, Farbe, Größe und Form.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Progressionsfreies Überleben:</u> Hypothesen: $H_0: S(t)_{XL184} = S(t)_{Placebo}$ $H_1: S(t)_{XL184} / S(t)_{Placebo}$ Um die Hypothesen der Dauer des PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen zu testen, wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test mit einem zweiseitigen 0,05 Signifikanzniveau durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren waren dieselben, die auch bei der Randomisierung verwendet wurden: Alter (≤ 65 vs. > 65) und vorangegangene TKI (ja vs. nein). Bei einem zweiseitigen Log-Rank-Test mit 90 %-igen Power auf einem 5 % Signifikanzniveau, zeigt sich bei 138 Ereignissen eine 75 %ige Steigerung des PFS. Die mediane Dauer des PFS sowie die zugehörigen 95 %-KI wurden für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Schätzung des Hazard Ratio wurde ein Cox-Regressions-Modell, mit den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsgruppen als Haupteffekt und den Stratifizierungsfaktoren Alter und TKI Status wie zuvor beschrieben, angewandt.</p> <p><u>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Endpunktes war ereignisgesteuert und wurde bei 217 beobachteten Todesfällen in der ITT-Population durchgeführt. Damit wurde unter Verwendung eines Log-rank-Testes mit einer Power von 80 % und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 4 % ein HR von 0,667 ermittelt. Die Hypothese wurde über einen stratifizierten Log-Rank-Test getestet. Es wurden die gleichen Stratifizierungsfaktoren wie bei der PFS-Analyse verwendet. Das mediane Überleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das HR wurde über ein Cox-Regressionsmodell geschätzt bei welcher die Behandlungsgruppe als einzigen Haupteffekt und stratifiziert nach den gleichen Faktoren wie beim Log-rank-Test verwendet wurden.</p> <p><u>Objektive Ansprechrate:</u> Die Nullhypothese wurde unter Verwendung eines Chi²-Tests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 % getestet. Eine stratifizierte Analyse nach der Cochran-Mantel-Haenszel Methode wurde ebenfalls durchgeführt. Weiter wurden Häufigkeiten und Anteile der Probanden in den einzelnen Kategorien der BOR dargestellt. Punktschätzer der Objektiven Ansprechrate sowie die zugehörigen 95 % und 99 %-Konfidenzintervalle wurden ebenfalls berechnet.</p> <p><u>Krankheitsstabilisierungsrate:</u> Punktschätzer sowie 95 %-Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Konfidenzintervalle wurden unter Annahme einer Angleichung an die Binomial-Verteilung berechnet. Da eine ausreichende Menge an Probanden beobachtet wurde, wurden unter Verwendung der Cochran-Mantel-Haenszel Methode die Unterschiede bzgl. der Stabilisierungsrate der beiden Studienarme untersucht.</p> <p><u>Dauer des objektiven Ansprechens bzw. der Krankheitsstabilisierung:</u> die mediane Dauer inkl. der zugehörigen 95 %-KI des Ansprechens/der Krankheitsstabilisierung wurde für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Änderung des CTN- und CEA-Wertes im Serum zur Baseline:</u> Die Mittelwerte für CTN und CEA wurden berechnet um die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und den Werten vor und nach der Behandlung zu bestimmen. Dafür wurden t-Tests verwendet.</p> <p><u>Änderung in MDASI:</u> Für die Subskalen von MDASI wurden Mittelwerte und Unterschiede zur Baseline-Messung berechnet.</p> <p><u>Verträglichkeitsendpunkte:</u> Die Ergebnisse zu den Verträglichkeitsendpunkte werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Nach folgenden Charakteristika wurden Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 45, > 45 bis ≤ 65, > 65) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (Kaukasier, Andere) • ECOG Status (0, ≥ 1) • Vorheriger TKI Behandlung (ja, nein, unbekannt) • Geographische Region (Europa, Nordamerika, Rest der Welt) • RET Mutationsstatus (positiv, negativ, unbekannt) und RETM918T-Mutationsstatus in der Subgruppe sporadische MTC (positiv, negativ, unbekannt) • Vorgegangene Anti-Krebs-Behandlung für MTC (keine, eine, ≥ 2) • Vorgegangene Strahlentherapie (ja, nein) • Knochenmetastasen zur Baseline-Untersuchung (nur Knochenmetastasen, Knochen- und Weichteil-Metastasen, keine Knochenmetastasen)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p>a) Randomisierte Patienten (ITT-Population):</p> <p>N = 330</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation: n = 219 • Placebo: n = 111 <p>b) Behandelte Patienten (Safety Population):</p> <p>N = 323</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienmedikation: n = 214 • Placebo: n = 109

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Analysierte Patienten (ITT-Population): N = 330 • Studienmedikation: n = 219 • Placebo: n = 111
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Cabozantinib-Arm:</u> • Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n = 58 mRECIST n = 51 klinische Verschlechterung n = 7 • UE oder schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n = 35 • Tod n = 11 • Wunsch des Patienten, kein UE n = 9 • Entscheidung des Prüfarztes, kein UE n = 2 • Keine Studienmedikation erhalten n = 5 • Andere n = 1 <u>Placebo-Arm:</u> • Fortschreiten der Erkrankung gemäß Prüfarzt n = 67 mRECIST n = 60 klinische Verschlechterung n = 7 • UE ohne schwerwiegendes UE ohne Zusammenhang mit dem Fortschreiten der Erkrankung n = 9 • Tod n = 5 • Wunsch der Testperson, kein UE n = 13 • Kein Placebo erhalten n = 2
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Beginn der Rekrutierung:</u> 10. September 2008 Screening-Phase: 28 Tage Behandlungs-Phase: vierwöchige Zyklen Nachbeobachtung: 30 (+ 7) Tage nach Erhalt der letzten Dosis
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende: Juni 2019
a: nach CONSORT 2010. Informationen gemäß Modul 4 Cabozantinib [4]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Studie: Kurzrock et al. 2011

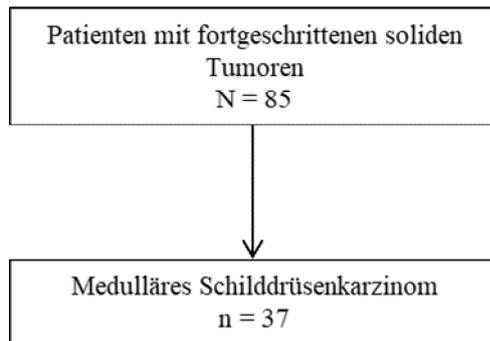
Tabelle 4-157: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kurzrock et al. 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Die Studie umfasste erwachsene Patienten mit histologisch bestätigten soliden Tumoren oder Lymphomen, die metastasierend oder nicht resezierbar waren, nicht mehr auf herkömmliche Therapien ansprachen oder an einer Krankheit litten, für die es keine Standardtherapie gibt. Alle Patienten hatten einen Performancestatus der Eastern Cooperative Oncology Group von 0 bis 2 und eine Lebenserwartung von mehr als 3 Monaten. Zusätzliche Parameter für den Studieneintritt waren angemessene Neutrophilenzahl ($\geq 1\,500/\mu\text{l}$), Blutplättchen ($\geq 100\,000/\mu\text{l}$), Hämoglobin ($\geq 9\text{ g/dl}$), Bilirubin ($\geq 1,5\text{ mg/dl}$), Serumkreatinin ($1,5\text{ mg/dl}$) und ALT und AST ($\leq 2,5 \times$ Obergrenze des Normalwerts ohne Leberbeteiligung oder $\leq 5 \times$ Obergrenze des Normalwerts mit Leberbeteiligung).</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten waren zur Studie nicht zugelassen, wenn sie innerhalb von 4 Wochen eine Chemotherapie oder Immuntherapie erhalten hatten, innerhalb von 6 Wochen eine Nitrosoharnstofftherapie erhalten hatten, oder innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Dosis von Cabozantinib eine Strahlentherapie oder Prüfmedikamente erhalten hatten. Patienten mit Hirnmetastasen, unkontrollierter interkurrenter Erkrankung oder bekannter HIV-Infektion waren nicht zugelassen.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Unter Verwendung eines Drei-plus-Drei-Studiendesigns wurden die Patienten 13 Dosisstufen zugeordnet, wobei zwei verschiedene Verabreichungspläne und Rezepturen von Cabozantinib untersucht wurden. Die Dosisstufen eins bis neun (0,08, 0,16, 0,32, 0,64, 1,28, 2,56, 5,12, 7,68 und 11,52 mg/kg) untersuchten einen intermittierenden Zeitplan (einmal täglich für 5 Tage, gefolgt von 9 Tagen Pause) mit einer Suspensionsformulierung. Die Dosisstufen 10 bis 11 (175 und 265 mg) verwendeten eine kontinuierliche feste tägliche Dosierung mit einer Suspensionsformulierung, und die Dosisstufen 12 bis 13 (175 und 250 mg) und die MTD-Kohorte (175 mg) verwendeten eine kontinuierliche feste tägliche Dosierung mit Kapseln. Alle Patienten wurden angewiesen, Cabozantinib im nüchternen Zustand einzunehmen (2 Stunden vor und 1 Stunde nach der Verabreichung von Cabozantinib). Die Patienten nahmen Cabozantinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptablen unerwünschten Ereignissen weiter ein. Eine intrapatiente Dosiserhöhung war zulässig, sobald die MTD mit der Kapselformulierung festgestellt worden war, und Dosishaltungen und -reduktionen wurden zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen (UE) zugelassen. Zusätzlich wurde eine erweiterte MTD-Kohorte initiiert, die Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit metastasiertem und/oder lokal fortgeschrittenem oder lokal rezidivierendem MTC umfasste, die für eine chirurgische Resektion nicht geeignet waren.
5	Studienziel	Ziel der Studie waren frühe Beobachtungen des klinischen Nutzens in einer Phase-I-Studie zu Cabozantinib, an dem Patienten mit medullärem Schilddrüsenkrebs (MTC) teilnahmen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Zu den primären Endpunkten gehörten die Bewertung der Sicherheit, der Pharmakokinetik und der Bestimmung der maximal tolerierten Dosis (MTD). Zusätzliche Endpunkte waren das RECIST-Ansprechen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), die Pharmakodynamik, der RET-Mutationsstatus und Biomarker-Analysen.</p> <p>Die AEs wurden bei jedem Besuch bewertet und gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, bewertet. Zu den Sicherheitsbewertungen gehörten eine Bewertung der UE, eine körperliche Untersuchung sowie Bewertungen des Leistungsstatus, des Körpergewichts, des vollständigen Blutbilds, der Serumchemie, der Urinanalyse und der Elektrokardiographie in regelmäßigen Abständen.</p> <p>Die dosislimitierende Toxizität (DLT) wurde entweder als das Auftreten einer behandlungsbedingten UE von potenzieller klinischer Bedeutung definiert, sodass eine zusätzliche Dosissteigerung Patienten in Kohorten mit höherer Dosis dem Risiko eines irreversiblen medizinischen Schadens aussetzen würde oder eine medizinische Behandlung zur Vermeidung eines irreversiblen medizinischen Schadens oder einer Cabozantinib-bedingten nicht hämatologische Toxizität 3. oder 4. Grades erfordern würde, einschließlich Übelkeit und/oder Erbrechen 3. Grades und Durchfall 3. Grades trotz Prophylaxe und/oder Behandlung oder der folgenden hämatologischen Toxizität 4. Grades: Thrombozytopenie, Neutropenie von mehr als 5 Tagen und Neutropenie jeglicher Dauer mit Fieber oder dokumentierter Infektion. Das Tumoransprechen wurde von den Forschern unter Verwendung von RECIST (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>) zu Studienbeginn, 28 Tage nach der ersten Cabozantinib-Dosis und danach alle 8 Wochen bewertet. Das Tumoransprechen wurde durch wiederholte Bildgebung mindestens 28 Tage nach der anfänglichen Bewertung des Ansprechens bestätigt. Es wurden pharmakokinetische, Calcitonin-, karzinoembryonale Antigen- (CEA) und Genotypisierungsanalysen durchgeführt.</p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Keine Angaben verfügbar
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch	Die Größe der Kohorte mit erweiterter maximal tolerierter Dosis (MTD) wurde bestimmt, um sicherzustellen, dass insgesamt 31 bis 34 Patienten bei der MTD behandelt wurden, um häufige Toxizitäten von Cabozantinib zu identifizieren. Bei 31 bis 34 Patienten, die an der MTD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	teilnahmen, wurden häufige Toxizitäten (d. h. solche mit einer Inzidenz von 10 %) mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 96 % beobachtet, und sehr häufige Toxizitäten (d. h. solche mit einer Inzidenz von mindestens 20 %) wurden mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 99,9 % beobachtet.
9	Verblindung	Keine Angaben verfügbar
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Keine Angaben verfügbar
11	Statistische Methoden	<p>Statistische Auswertung der Biomarker Analyse wurde unter Verwendung eines gepaarten t-Tests relativ zur Baseline durchgeführt. Die resultierenden P-Werte werden ohne Anpassung für die Multiplizität angezeigt.</p> <p>Statistische Analyse der Intensität der fluoreszenzbasierten immunhistochemischen Aufnahmen wurde unter Verwendung des t-Tests durchgeführt.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Die Studie begann im September 2005, der letzte Patient wurde im August 2008 eingeschlossen und insgesamt wurden 85 Patienten eingeschlossen. Die hier vorgestellten Ergebnisse spiegeln einen Datenschluss vom April 2010 wider.</p> <p>Die Studienpopulation war an fünf Studienzentren angemeldet. Siebenundsiebzig Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß RECIST waren hinsichtlich des Ansprechens auswertbar, darunter 35 Patienten mit MTC. Zwei Patienten mit MTC hatten Knochenmetastasen oder -läsionen, die zu klein waren, um mit RECIST gemessen zu werden. Diese waren jedoch durch Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder Knochenscan bewertbar. In der MTC-Untergruppe war ein Großteil der Fälle sporadisch (22 [71 %] von 31 Patienten), wobei drei (10 %) von 31 Patienten eine vererbte MTC aufwiesen.</p>
13	Rekrutierung	Die Studie begann im September 2005, der letzte Patient wurde im August 2008 eingeschlossen.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Keine Angaben verfügbar
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	Gesamtkohorte (N = 85) MTC-Teilgruppe (n = 37)
<p>a: nach TREND 2004. Informationen gemäß [5]</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Studie: Robinson et al. 2010

Tabelle 4-158: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robinson et al. 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung 2. Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter 3. Histologisch bestätigte Diagnose: lokal fortgeschrittenes oder metastasierender hereditärer MTC, für den keine Standardtherapie mehr verfügbar ist 4. Lebenserwartung \geq 12 Wochen 5. WHO Performance Status 0-2 6. Mindestens eine messbare Läsion von mindestens 10 mm Durchmesser an der breitesten Stelle durch Spiral-CT, CT-Scan (5 mm Schichtdicke) oder 20 mm mit konventionellen Techniken (> 5 mm Schichtdicke) gemäß des modifizierten RECIST-Kriteriums 7. Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen: mind. 1 Jahr postmenopausal, Sterilisation oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode Männer: Vasektomie oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode während der Studie 8. Schlucken der Medikation als ganze Tablette ohne Kauen, Zerkleinern oder Teilen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gehirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mind. 4 Wochen vor der ersten Dosis bestrahlt und stabil ohne Behandlung mit Steroiden für mind. eine Woche 2. Letzte Dosis der vorherigen Chemotherapie in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie 3. Bestrahlung in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studientherapie 4. Größere Operationen in den letzten 4 Wochen oder unzureichend geheilter chirurgischer Eingriff vor Beginn der Studientherapie 5. Ungeklärte Toxizitäten mit CTCAE-Grad > 2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Institutes of Health, National Cancer Institute) von vorheriger Antitumorthherapie 6. Serum-Bilirubin-Konzentration > 1,5 mal dem oberen Grenzwert des Referenzbereichs (ULRR) 7. Serum-Kreatinin-Konzentration > 1,5 mal ULRR oder Kreatinin-Clearance \leq 50 ml/min (Berechnet durch die Cockcroft-Gault-Formel) 8. Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST) oder alkalische Phosphatase (ALP) > 2,5 mal ULRR ohne nachweisbare Lebermetastasen, sonst > 5 mal ULRR falls der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Lebermetastasen diagnostiziert

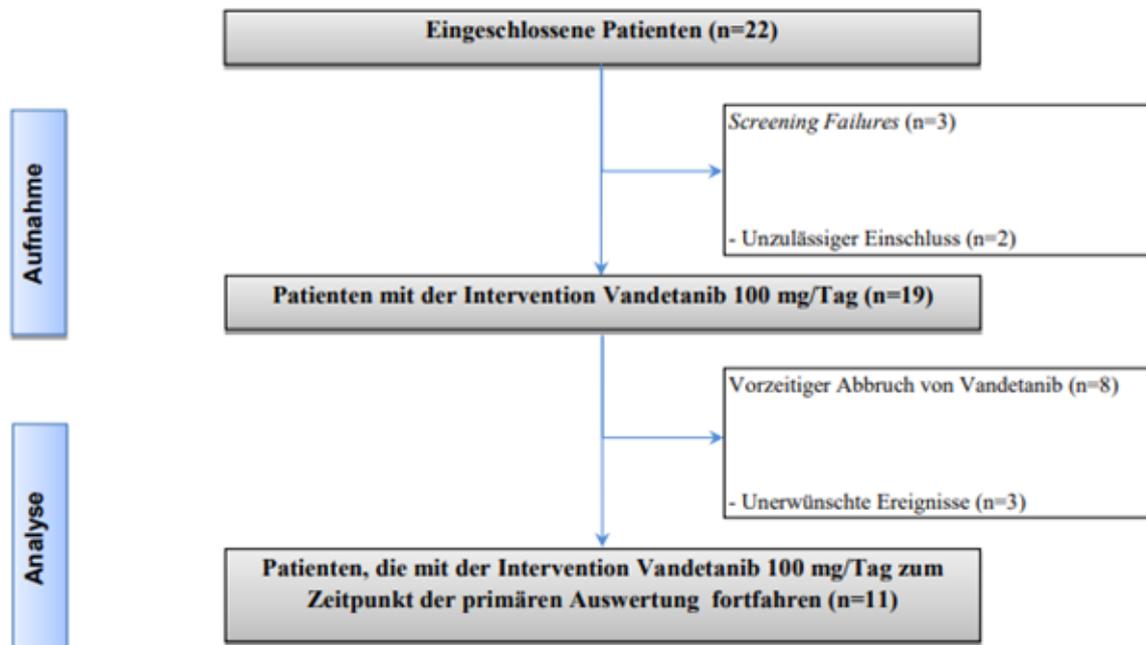
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Bedeutendes kardiales Ereignis (z. B. Herzinfarkt, Vena-cava-superior-Syndrom, New York Heart Association classification of heart disease > 2) in den letzten 3 Monaten vor Studieneintritt oder Vorhandensein einer Herzerkrankung, die laut Meinung des Prüfarztes, das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöht</p> <p>10. Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale vorzeitige ventrikuläre Kontraktion (PVCs), Bigeminus, Trigemini, ventrikuläre Tachykardie, symptomatisches oder unkontrolliertes Vorhofflimmern), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3) oder asymptomatisch fortwährende ventrikuläre Tachykardie. Patienten mit Vorhofflimmern, welches durch Medikation kontrolliert worden ist, werden zugelassen</p> <p>11. Angeborenes long-QT-Syndrom oder Verwandtschaft ersten Grades mit einem ungeklärten plötzlichen Todesfall unter 40 Jahren</p> <p>12. QT-Verlängerung mit anderen Medikamenten, die einen Abbruch dieser Therapie erfordern</p> <p>13. Linksschenkelblock</p> <p>14. QTc nach Bazett-Korrektur nicht messbar oder \geq T480 ms bei der EKG Screening-Untersuchung. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc Intervall \geq 480 ms beim Screening EKG hatte, konnte das Screening-EKG zweimal wiederholt werden. Die durchschnittliche QTc musste dann unter 480 ms liegen.</p> <p>15. Kaliumkonzentration < 4,0 mmol/l trotz Ergänzung, Kalzium (ionisiert oder Albumin-korrigiert) oder Magnesium außerhalb des Referenzbereichs trotz Ergänzung</p> <p>16. Schwangerschaft oder stillend Frauen</p> <p>17. Begleitende Medikation, welche die QTc-Verlängerung auslösen könnte (mit Ausnahme von Somatostatin oder Somatostatin-Analogen) und / oder verbotene Medikamente laut Studienprotokoll</p> <p>18. Nichtkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg)</p> <p>19. Vorangegangene oder aktuelle bösartige Tumore an anderen Stellen in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme eines Carcinoma in situ des Zervix oder angemessene behandelte Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut</p> <p>20. Anzeichen für schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen; oder der aktuelle Gesundheitszustand ist für eine Studienteilnahme/Einhaltung des Protokolls nach Meinung des Prüfarztes unvorteilhaft.</p> <p>21. Vorangegangene Teilnahme an der vorliegenden Studie oder vorangegangene Teilnahme an einer Studie mit einer Behandlung durch Vandetanib</p> <p>22. Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (angewandt auf Personal von AstraZeneca oder Personal des Prüfzentrums)</p> <p>23. Erhalt jeglicher Prüfmedikation innerhalb 30 Tage vor Beginn dieser Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Geeignete Patienten mit nicht resezierbarem, messbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem erblichem MTC erhielten 100 mg/d Vandetanib. Nach Fortschreiten der Krankheit konnten in Frage kommende Patienten mit 300 mg/d Vandetanib nach der Progression behandelt werden, bis ein Entzugskriterium erfüllt war.
5	Studienziel	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Bewertung der objektiven Ansprechrate von Patienten, die mit 100 mg Vandetanib als Monotherapie behandelt wurden. Eine beobachtete Ansprechrate von 20 % wurde als Studienziel definiert.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung in dieser Patientenpopulation 2. Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) 3. Untersuchung der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), der Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Duration of Objective Response, DOR) und der Dauer der Krankheitskontrolle (Duration of Disease Control) 4. Bewertung der Veränderung des WHO Performance Status (WHO (PS)) gegenüber dem Ausgangswert unter Benutzung des World Health Organisation (WHO) PS 5. Untersuchung, ob ein Anstieg der Stuhlgangshäufigkeit bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit hereditärem MTC vorliegt 6. Bewertung des Effekts der Dosis 100 mg Vandetanib auf die Konzentration von Calcitonin (CTN) und des carcinoembryonalen Antigens (CEA) 7. Beschreibung der Pharmakokinetik in dieser Population 8. Beschreibung des pharmakokinetischen - pharmakodynamischen Zusammenhangs zwischen der Vandetanib Exposition und Veränderungen der QTc Zwischenraum, der seltenen Ereignisse, des Ansprechens, des PFS und Veränderungen der CTN- und CEA-Konzentration <p>Explorative Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung, ob der Ausgangs-Plasmaspiegel von CTN und/oder CEA eine prognostische Signifikanz für Patienten mit MTC hat und ob die Exposition mit Vandetanib die CTN- und CEA-Konzentrationen erhöht oder erniedrigt 2. Erforschung des Effekts von Vandetanib auf die Lebensqualität unter Benutzung der Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale (FACIT-G) 3. Einschätzung des Effekts von Vandetanib auf die Aktivität des RET Onkoproteins, des EGFRs und des VEGFR-2 im Tumorgewebe 4. Bestätigung der Keimbahn-RET-Mutation im Tumorgewebe 5. Einschätzung des Effekts von Vandetanib auf zirkulierende Angiogenese-Biomarker, auf die Tumorlast und - auf urinbasierte Biomarker

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Variable für primäres Ziel:</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR) nach dem RECIST-Kriterium. ORR ist definiert als der Anteil (%) an Patienten, die eine komplette oder partielle Remission hatten.</p> <p>Variablen für sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse (UE) - Klinisch signifikante abnormale Laborwerte, EKG-Veränderungen und Vitaldaten - Progressionsfreies Überleben (PFS): gemessen von der ersten Medikamentengabe bis zur Progression - Disease Control Rate (DCR; Rate der Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 12 Wochen) - Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) - Duration of Disease Control (Dauer von erster Dosis bis zur Progression für Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 12 Wochen) - Performance Status (PS) basierend auf dem WHO-Kriterium - Häufigkeit des Stuhlgangs bei Patienten mit symptomatischem Durchfall - Änderungen des CTN und CEA Levels - PK und PD von Vandetanib - QTc Intervall <p>Variablen für explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lebensqualität (FACT-G) - RET Onkoprotein, RET Genmutation - EGFR und die VEGFR-2 Signalbahnen - Serum Protein - Plasma VEGF, VEGFR2 und bFGF - Urinäres Katecholamin, Metanephrin und Normetanephrin
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Annahmen: Die Fallzahl von 1 Patienten wurde aus folgendem Grund gewählt:</p> <p>Sofern kein Ansprechen bei 15 Patienten vorliegt, liegt die Wahrscheinlichkeit, dass die ORR $\geq 20\%$ ist, bei weniger als 5 %.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend
9	Verblindung	Keine Verblindung, offene Phase-II-Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit,	Keine Angaben verfügbar

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	analytische Methode)	
11	Statistische Methoden	<p>Grundlage: Intention-to-Treat-Prinzip</p> <p>Berechnung der Zielkriterien</p> <p>Berechnung von exakten 95 %-Konfidenzintervallen zu den Endpunkten „ORR“, „CTN-Response“, „DCR“,</p> <p>Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „PFS“ „Duration of Disease Control“ und „DOR“, einschließlich dem medianen Überleben und entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall. Berechnung des Mittelwerts, Medians, der Standardabweichung sowie von Maximum und Minimum für den FACT-G Score und die Laborwerte</p> <p>Berechnung der Korrelation des Serum-Proteinexpressionsprofils und der Tumorbiomarker mit PFS, ORR, DCR und DOR</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13	Rekrutierung	<p>9 Prüfzentren in Australien, Italien, Kanada, Niederlande, Rumänien, Schweiz, Spanien, und den USA</p> <p>Erster Patient eingeschlossen: 29 August 2006</p> <p>Letzter Patient abgeschlossen: 31. Januar 2008</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Keine Angaben verfügbar
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	22 Patienten wurden eingeschlossen. 19 dieser Patienten wurden mit Vandetanib behandelt.
<p>a: nach TREND 2004.</p> <p>Informationen gemäß Modul 4 Vandetanib [8]</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Studie: Wells et al. 2010

Tabelle 4-159: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wells et a. 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Einverständniserklärung unterschrieben 2. Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 3. Histologisch bestätigte Diagnose: MEN 2a, MEN 2b oder FMTC mit einer charakteristischen Keimzellmutation im RET Protoonkogen (Tumorblock, Polymerase Chain Reaction [PCR] Analyse, und / oder Familienhistorie wird angefordert, um die Diagnose zu bestätigen). Die Unterlagen müssen in der Patientenakte vorliegen. 4. WHO Performance Status 0-2 5. Fähig, die Studienmedikation zu schlucken 6. Mindestens eine messbare Läsion von mindestens 1 cm Durchmesser im CT-Aufnahme oder 2 cm mit konventionellen Techniken 7. Negativer Serum-Schwangerschafts-test für Frauen im gebärfähigen Alter. Frauen: mind. 1 Jahr postmenopausal, Sterilisation oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode (oral verabreichtes Verhütungsmittel, Barrieremethoden, zugelassenes Implantat, Langzeitinjektion, intra-uterine Methode oder Ligatur der Eileiter) Männer: Vasektomie oder Verwendung einer geeigneten Verhütungsmethode während der Studiendauer 8. Schlucken der Medikation als ganze Tablette ohne Kauen, Zerkleinern oder Teilen <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gehirnetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mind. 4 Wochen vor der ersten Dosis bestrahlt und stabil ohne Behandlung mit Steroiden für mind. eine Woche 2. Nachweis eines Phäochromozytoms, basierend auf einem Vorkommen von Katecholaminen im Urin in der 24h Untersuchung 3. Weniger als $1.5 \times 10^9/L$ Neutrophile oder weniger als $100\,000/mm^3$ Platelets 4. Serum Bilirubin größer als 1.5 x oberes Limit des Referenzwertes (ULRR) 5. Serum Kreatinin größer als 1.5 x ULRR 6. Kaliumkonzentration kleiner 3.5 mEq/l, Kalzium (ionisiertes Kalzium oder für Albumin adjustiertes), oder Magnesium Konzentrationen außerhalb der Normalwerte, sofern nicht von AstraZeneca genehmigt. Zugabe von Elektrolyten ist möglich. 7. ALT oder Aspartate Aminotransferase (AST) größer als 2.5 x ULRR, bzw. ALT oder AST größer als 5.0 x ULRR, falls der Prüfarzt einen Zusammenhang mit Lebermetastasen diagnostiziert oder alkalische Phosphatase (ALP) größer als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2.5 x ULRR</p> <p>8. Vorliegen einer schweren oder unkontrollierten systemischen Krankheit, einschließlich Hepatitis B oder HIV. Ein Screening für chronische Krankheiten ist nicht erforderlich, obwohl Patienten mit bekannten chronischen Krankheiten nicht eingeschlossen werden sollten.</p> <p>9. Signifikanter kardiologischer Vorfall (einschließlich symptomatischer Herzfehler, Herzinfarkt, oder Angina) innerhalb der letzten 3 Monate der ersten Studiendosis oder Vorhandensein einer kardiologischen Krankheit, die nach Einschätzung des Prüfarztes das Risiko einer ventrikulären Arrhythmie erhöht</p> <p>10. Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Trigemini, ventrikuläre Tachykardie, Bradykardie), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3) oder Vorgeschichte einer symptomatischen oder fortwährenden ventrikulären Tachykardie. Klinische Signifikanz wird durch den Prüfarzt bestimmt.</p> <p>11. Chronisches Vorhofflimmern</p> <p>12. Vorgeschichte von QTc Intervall Verlängerungen bei anderen Medikamenten</p> <p>13. Angeborenes langes QT Syndrom</p> <p>14. QTc nach Bazett-Korrektur nicht messbar oder ≥ 480 ms bei der ECG Screening-Untersuchung. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc Intervall ≥ 460 ms beim Screening EKG hatte, konnte der Screening EKG nach mindestens 24h wiederholt werden. Die durchschnittliche QTc beider EKGs musste dann unter 460 ms liegen. Falls ein Patient nach diesem Kriterium einschließbar ist, wird als Baseline EKG Wert der Durchschnitt aus diesen beiden EKGs und dem EKG direkt vor erster Studienmedikation verwendet.</p> <p>15. Verbotene Begleitmedikation in dieser Studie einschließlich 5-hydroxytryptamine 3 Antagonisten: starke und mittlere CYP3A4 Hemmer, starke und mittlere CYP3A4Induktoren, Medikationen, die das QTc Intervall verlängern oder Torsades de Pointes hervorrufen, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen. Siehe auch Kapitel 3.4.9.1 „Cancer and other concomitant treatment“ im Studienprotokoll.</p> <p>16. Vorgeschichte von linksventrikulärer Ejektionsfraktion weniger als 45 %, gemessen durch multi-gated acquisition scan oder Echokardiogramm für Patienten mit früherer Anthrazyklin Therapy (Gesamtdosis > 450 mg/m²) oder signifikante kardiovaskuläre Krankheit oder Brustbestrahlung, wie vom Prüfarzt bestimmt.</p> <p>17. Unkontrollierte Hypertension (systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 100 mm Hg)</p> <p>18. Jegliche andere Malignität oder Vorgeschichte einer Malignität in den letzten 5 Jahren, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen (mit Ausnahme von Nichtmelanom-Hautkrebs oder Carcinoma in situ des Zervix)</p> <p>19. Chemotherapie und/oder Bestrahlungstherapie, falls diese</p>

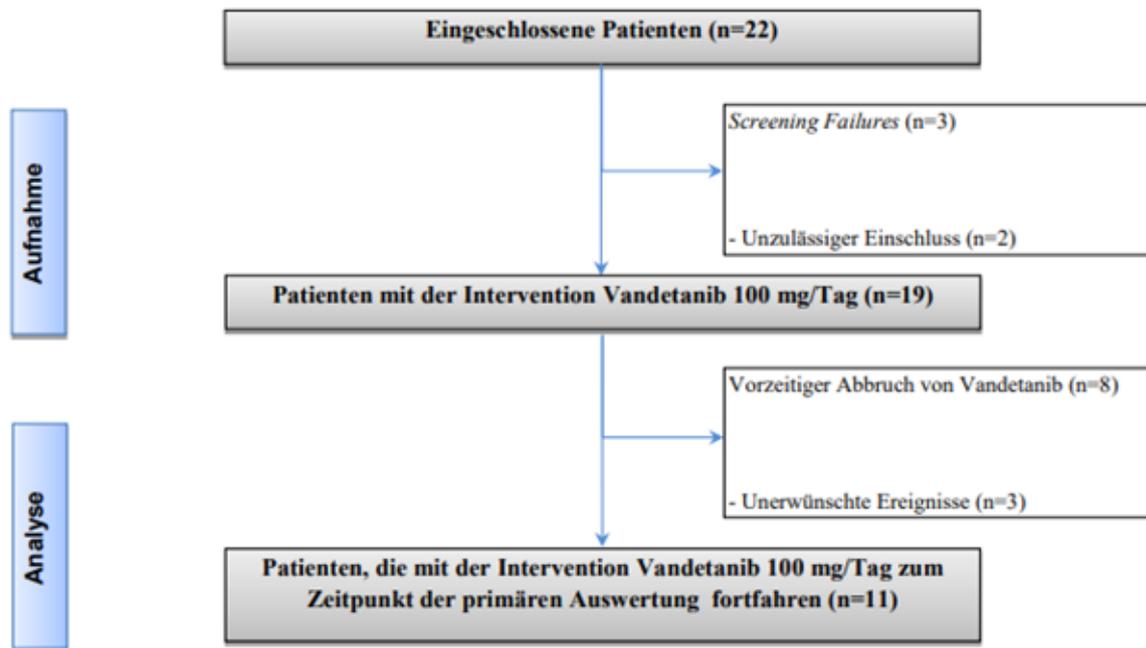
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht in den letzten 4 Wochen vor erster Studienmedikation endeten</p> <p>20. Jegliche ungelöste chronische Toxizität mit CTCAE Grad größer 2 von vorherigen Antitumor Therapie, sofern nicht von AstraZeneca zugelassen.</p> <p>21. Teilnahme an einer klinischen Studie in den letzten 30 Tagen (abgesehen von Studien zur Lebensqualität)</p> <p>22. Aktuell schwanger oder stillend</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC erhielten eine Erstbehandlung mit einmal täglich 300 mg oralem Vandetanib.
5	Studienziel	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Bewertung der objektiven Ansprechrate von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem hereditärem MTC, die mit 300 mg Vandetanib als Monotherapie behandelt wurden. Eine beobachtete Ansprechrate größer 0 % wurde als Studienziel definiert.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des biochemischen Ansprechens von Calcitonin (CTN) bei Behandlung mit Vandetanib 2. Untersuchung, ob Vandetanib zu einem Rückgang der Stuhlgangshäufigkeit und Verbesserung der Stuhlgangkonsistenz bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit vererbaren hereditärem MTC vorliegt 3. Untersuchung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) 4. Untersuchung der Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR), der Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response, DOR) und der Dauer der Krankheitskontrolle (Duration of Disease Control) 5. Bewertung des WHO Performance Status (WHO PS) 6. Beschreibung der Pharmakokinetik in dieser Population 7. Beschreibung des pharmakokinetischen - pharmakodynamischen Zusammenhangs zwischen der Vandetanib Exposition und Veränderungen der QTc Verlängerung, der seltenen Ereignisse, des Ansprechens, der Zeit bis zur Schmerzprogression und Veränderungen der CTN- und CEA-Konzentration 8. Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Vandetanib in dieser Patientenpopulation <p>Explorative Ziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Untersuchung des basalen CTN Levels nach einem calcium-pentagastrin stimulation test in ausgewählten Patienten mit einem kompletten biochemischen Ansprechen. 2. Untersuchung, ob eine Veränderung des Baseline Plasma Level des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) und CEA prognostischen Wert bei Patienten mit MTC das Ansprechen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Vandetanib verändert.</p> <p>3. Effekt von Vandetanib auf DNA-Mikroarray Muster</p> <p>4. Effekt von Vandetanib auf Lebensqualität (QOL) und auf vom Tumor hervorgerufener Diarrhö unter Verwendung des FACIT-D (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Diarrhea)</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR) nach dem modifizierten RECIST-Kriterium. ORR ist definiert als der Prozentsatz an Patienten, die eine komplette oder partielle Remission (bestätigt nach mindestens 4 Wochen) hatten.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biochemisches Ansprechen: Änderung gegenüber des Baselinewertes bei Calcitonin (CTN) nach Behandlung mit Vandetanib 2. Symptomatisches Ansprechen: Änderung gegenüber des Baselinewertes der Stuhlgangshäufigkeit und -konsistenz bei Patienten mit symptomatischem Durchfall in Verbindung mit vererbtem hereditärem MTC nach Behandlung mit Vandetanib 3. Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival</i>, PFS) gemessen von der ersten Dosisgabe bis Progression oder Tod 4. <i>Disease Control Rate</i> (DCR; Rate der Patienten mit Remission oder stabilem Krankheitsverlauf über mindestens 24 Wochen) <p>Dauer des objektiven Ansprechens (<i>Duration of Objective Response</i>, DOR) gemessen vom Beginn des Ansprechens bis zur Progression. Weitere Berechnungsweise, die ebenfalls ausgewertet wird, ist die Dauer von der ersten Dosis bis zur Progression für Patienten mit einem objektiven Ansprechen.</p> <p>Dauer der Krankheitskontrolle (<i>Duration of Disease Control</i>) gemessen von der ersten Dosisgabe bis zur Progression.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Bewertung des WHO <i>Performance Status</i> (WHO-PS) <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 2-[F-18] fluor-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography 2. Calcium-pentagastrin stimulation test 3. CEA levels (<i>Carcinoembryonic antigen</i>) 4. DNA (<i>Deoxyribonucleic acid</i>) Mikroarray Muster 5. FACIT-D (<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Diarrhea</i>) 6. RET (<i>Rearranged during Transfection (proto-oncogene)</i>), phospho-RET, EGFR (<i>Epidermal growth factor receptor</i>), phospho-EGFR, VEGFR-2 (<i>Vascular endothelial growth factor receptor</i>), phospho-VEGFR-2, <i>Mitogen-activated protein kinase</i>, phospho- <i>Mitogen-activated protein kinase</i>, <i>Src homology 2 domain containing protein</i>, phospho- <i>Src</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>homology 2 domain containing protein</i>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	Die Studie hatte ein zweistufiges Design mit jeweils 15 geplanten Patienten pro Stufe. Falls nach den ersten 15 Patienten kein einziges Ansprechen vorlag, wurden keine weiteren Patienten rekrutiert. 30 Patienten wurden eingeschlossen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend
9	Verblindung	Keine Verblindung, offene zwei-stufige Phase-II-Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Keine Angaben verfügbar
11	Statistische Methoden	Grundlage: Intention-To-Treat-Prinzip Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wurden keine statistischen Vergleiche durchgeführt. Berechnung der Zielkriterien Berechnung von exakten 95 %-Konfidenzintervallen zu den Endpunkten ORR, CTN-Response, DCR, Darstellung der Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „PFS“ „Duration of Disease Control“ und „DOR“, einschließlich dem medianen Überleben und entsprechendem 95 %-Konfidenzintervall. Berechnung des Mittelwerts, Medians, der Standardabweichung sowie Maximum und Minimum für Endpunkte mit stetigen Zielparametern (z. B. FACIT-D Score und die Laborwerte). Zusammenhänge verschiedener Parameter (z. B. Vandetanib-Plasmakonzentration und unerwünschte Ereignisse) wurden anhand von Korrelationen dargestellt.
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13	Rekrutierung	Prüfzentren in der USA und Frankreich Erster Patient aufgenommen: November 2004 Letzter Patient abgeschlossen: Februar 2008
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Keine Angaben verfügbar
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	35 Patienten wurden gescreent. 30 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und behandelt. 13 Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach TREND 2004.		
	Informationen gemäß Modul 4 Vandetanib [8]	

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Studie: Wells et al. 2012

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Wells et al. 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib versus Placebo
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, randomisiert, doppelblind, multizentrisch, placebo-kontrolliert; Zuteilungsverhältnis 2:1; Randomisierung wurde nach Standort in 3-er-Blöcken stratifiziert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 2 (30. Mai 2007):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Einschlusskriterien zur Klarstellung, dass für eine Qualifizierung als „messbare Läsion“ Messungen zur Involvierbarkeit von Lymphknoten, zur Summe der Durchmesser und zur Größe der Zielläsionen durchgeführt werden. • Anpassung der Ausschlusskriterien: erforderliches Serumkreatinin zwischen ≤ 50 mL/min und ≤ 30 mL/min (Änderung der Kreatinin-Clearance auf Grundlage einer AstraZeneca-Studie) <p><u>Amendment 3 (15. Mai 2008):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Re-Definition der Studie als Phase III (Zulassungsstudie) • Berechnung der DCR als Prozentsatz der Patienten mit komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR), oder stabilem Krankheitsbild ≥ 24 Wochen. (Konsistenz mit anderen AstraZeneca-Studien) <p><u>Amendment 5^b (18. Mai 2009):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Studienziele bezüglich patientenberichteter Zielgrößen (PRO): TWP wird als einzige PRO als sekundärer Endpunkt der Studie definiert, alle weiteren PRO als explorative Endpunkte • Änderung der Definition des Endpunkts Gewichtszunahme vom sekundären zum explorativen Endpunkt • Streichung der co-primären Analysepopulation der Patienten mit bekannter RET-Mutation aus der Studie (Status konnte bei 41 % der Patienten nicht ermittelt werden) • Festlegung einer Kombination aus zwei Methoden zur Determinierung des RET-Status: Amplification Refractory Mutation System Assay zur spezifischen Detektion der häufigsten RET-Mutation (M918T) in sporadischem MTC, und direkte DNA-Sequenzierung nach PCR-basierter Amplifizierung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>RET-Gens (Exons 10, 11, 13-16) aus Tumor-DNA (zusätzliche Klärung der Verifizierung des RET-Status)</p> <p><u>Amendment 6 (13. Januar 2010):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des Studienplans, um Prüferärzte mit der Möglichkeit zu versehen, Patienten, welche auf verblindeter, randomisierter Therapie verblieben, zu entblinden. Als Konsequenz der Entblindung konnten die Patienten nicht weiter auf verblindeter Therapie verbleiben; sie mussten entweder im Open-Label-Teil der Studie weiterbehandelt werden oder die verblindete Therapie beenden und sich der Nachverfolgung bezüglich des Überlebens unterziehen. Nicht entblendete Patienten mussten so weiterhin in der Studie verbleiben wie im Studienplan vorgesehen. (Amendment auf Basis der Resultate der primären Analyse der Studie: durch die Möglichkeit der Entblindung wurde allen Patienten auf Placebo die Option verschafft, Open Label Vandetanib zu erhalten.)
4	Probanden / Patienten	331 randomisierte Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem medullärem Schilddrüsenkarzinom
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bereitstellung einer schriftlichen Einverständniserklärung • Weiblich oder männlich im Alter von 18 Jahren und älter • Vorherig bestätigte histologische Diagnose von inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom. Nachweis musste in der Patientenakte bereitgestellt sein. • Lebenserwartung von 12 Wochen oder länger (<i>Diese Patienten wurden als am ehesten dazu fähig erachtet, die Studienprozeduren und die Behandlung zu vertragen</i>) • WHO PS 0-2 (<i>Diese Patienten wurden als am ehesten dazu fähig erachtet, die Studienprozeduren und die Behandlung zu vertragen</i>) • Fähigkeit, die Studienmedikation zu schlucken • Vorhandensein eines messbaren Tumors (nach vorab spezifizierten Kriterien) definiert (a) durch eine Einzelläsion, die ≥ 2 cm misst oder (b), durch folgende Kriterien bei mehreren Läsionen: Eine Technik mit ≤ 5 mm- Sektionen: Summe der Durchmesser ≥ 2 cm (keine Zielläsionen, die < 1 cm messen und keine Lymphknoten, die $< 1,5$ cm messen) ODER Eine Technik mit > 5 mm Sektionen: Summe der Durchmesser ≥ 4 cm (keine Zielläsion, die < 2 cm misst) • Calcitonin (<i>CTN, Calcitonin</i>) ≥ 500 pg/mL (gebräuchliche Einheit) oder $\geq 146,3$ pmol/l (internationale Standardinheit) • Alle Patienten (mit Ausnahme von denjenigen mit hereditärem MTC die eine nachgewiesene Keimbahn-RET-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mutation hatten) mussten eine passend gelagerte Tumor-Sammelprobe einreichen. Falls diese Probe nicht früher als 2 Wochen vor der Randomisierung verfügbar war, wurde eine frische Tumorprobe entnommen. Die Tumorprobe musste von der Forschungseinrichtung eingeholt werden und vor der Randomisierung zu ihrem Bestimmungsort gebracht werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativer Schwangerschaftstest für weibliche gebärfähige Patienten <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hirnmetastasen oder Rückenmarkskompression, sofern nicht mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis behandelt und seit 10 Tagen stabil ohne Steroidbehandlung (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand aufgrund des potenziell erhöhten Risikos intrakranieller Hämorrhagie bei Patienten mit unbehandelten oder instabilen Hirnmetastasen, die mit VEGF- Inhibitoren behandelt wurden, Anwendung. Außerdem wurden so Patienten ausgeschlossen, die möglicherweise unfähig gewesen wären, in die Studienbewertungen und –prozeduren einzuwilligen</i>) • Jegliche Begleitmedikationen, die das Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)(QTc) beeinflussen oder die CYP3A4-Funktion auslösen können (mit Ausnahme von Somatostatin oder Somatostatin Analogon) und/oder alle verbotenen Medikationen, die in dem revidierten Studienprotokoll referenziert werden • Bedeutende Operation innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung, um das potenzielle Risiko der Wundheilungstoxizität für Patienten zu reduzieren</i>) • Die letzte Dosis der vorhergehenden Chemotherapie wurde weniger als 4 Wochen vor der Randomisierung erhalten (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziellen Risikos für überschneidende Toxizität und potenzielle Schwierigkeit der Bewertung der Wirksamkeit von Vandetanib. Um den Effekt von früherer palliativer Strahlentherapie auf Bewertungskriterien zum Ansprechen bei soliden Tumoren (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) zu minimieren, wurden Läsionen, die weniger als 12 Wochen vor den Basis-Scans bestrahlt wurden, davon ausgeschlossen, als Zielläsionen gewählt zu werden. Diese Läsionen konnten nur als Nicht-Zielläsionen gewählt werden. Des Weiteren wurden Läsionen, die mindestens 12 Wochen vor den Basis-Scans bestrahlt wurden, nicht als Zielläsionen gewählt, es sei denn keine anderen passenden Läsionen waren verfügbar.</i>) • Strahlentherapie innerhalb der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung (mit der Ausnahme von palliativer Strahlentherapie) (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung, um ein potenzielles Risiko von</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>überschneidender Toxizität durch Strahlentherapie zu reduzieren)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum Bilirubin > 1,5 x Obergrenze des Referenzbereichs (ULRR, <i>Upper Limit of Reference Range</i>) (<i>Dies dient als generelles Sicherheits-Ausschlusskriterium</i>) • Kreatinin-Clearance < 30 mL/min (bestimmt durch die Cockcroft-Gault Formel) (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit für eine erhöhte Belastung durch Vandetanib bei Patienten mit schwerem Nierenversagen</i>) • Kalium < 4,0 mmol/L trotz Zusatzzufuhr oder über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. Magnesium unter dem Normbereich trotz Zusatzzufuhr oder über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. Serum Calcium über der Obergrenze der CTCAE Grad 1. In Fällen, in denen das Serum Calcium unter dem Normbereich lag, musste das für Albumin korrigierte Calcium eingeholt werden und an die Stelle des gemessenen Serumwerts gesetzt werden. Der Ausschluss musste dann darauf gründen, ob das Albumin-korrigierte Calcium unter die Normgrenze fällt. Korrigiertes Calcium = $Ca + 0,8 \times (4 - \text{serum Albumin})$ (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen</i>) • Alanin-Aminotransferase, -Aspartat-Aminotransferase oder Alkalische Phosphatase > 2,5 x ULRR, oder > 5,0 x ULRR, wenn der Prüfarzt dieses mit Lebermetastasen zusammenhängend beurteilt. (<i>Dies dient als generelles Sicherheits-Ausschlusskriterium</i>) • Signifikantes kardiales Ereignis (z. B. Myokardinfarkt), Vena-cava-superior-Syndrom, New York Heart Association Klassifikation der Herzkrankheit ≥ 2, innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung oder Vorhandensein einer Herzerkrankung, die, laut Meinung des Prüfarztes, das Risiko ventrikulärer Arrhythmien erhöht (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen</i>) • Vorgeschichte von Arrhythmien (multifokale ventrikuläre Extrasystolen, Bigeminus, Trigemini, ventrikuläre Tachykardie), die symptomatisch waren oder Behandlung erforderten (CTCAE Grad 3), symptomatisches oder unkontrolliertes Vorhofflimmern trotz Behandlung oder asymptomatisch fortwährende ventrikuläre Tachykardie. Patienten mit Vorhofflimmern, welches durch Medikation kontrolliert wurde, wurden zugelassen. (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen</i>)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Angeborenes Long-QT-Syndrom oder Verwandter ersten Grades mit unerklärtem plötzlichem Tod mit unter 40 Jahren (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen</i>) • QT-Verlängerung mit anderen Medikationen, die eine Einstellung der Medikation erforderten (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien, die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen</i>) • Vorhandensein eines Linksschenkelblocks (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund von Schwierigkeiten, das QT-Intervall bei Patienten mit Linksschenkelblock akkurat zu messen.</i>) • QTc mit Bazett's Formel unmessbar oder ≥ 480 ms beim Screening-EKG. Zu beachten: Wenn ein Patient ein QTc-Intervall ≥ 480 ms beim Screening-EKG hatte, konnte das Screening-EKG 2 Mal wiederholt werden (mindestens 24 Stunden verschoben) für insgesamt 3 EKGs. (Die durchschnittliche QTc von den 3 Screening-EKGs musste < 480 ms liegen, damit der Patient für die Studie qualifiziert ist). Wenn ein Patient vor dem Studieneintritt eine Medikation mit möglicher Assoziation zu Torsades de Pointes erhielt und die Medikation konnte vor der Studienbehandlung nicht eingestellt werden, musste das Screening-QTc < 460 ms sein. (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Arrhythmien die durch Vandetanib-assoziierte QT-Verlängerung entstehen</i>) • Hypertonie, die nicht durch medikamentöse Therapie kontrolliert wird (systolischer Blutdruck > 160 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg) (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit von Vandetanib, den Blutdruck zu erhöhen</i>) • Vorherige oder aktuelle Malignität anderer Histologien innerhalb der letzten 5 Jahre, mit Ausnahme von Tumoren assoziiert mit MEN2a und MEN2b, Carcinoma in situ der Zervix oder adäquat behandeltes Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut (<i>Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit einer vorherigen oder aktuellen Malignität, die Studienendpunkte zu beeinflussen</i>) • Jegliche ungeklärte chronische Toxizität durch eine vorherige Anti-Krebs-Therapie, größer als CTCAE Grad 2 (<i>Dies dient als generelles Sicherheitsausschlusskriterium</i>) • Teilnahme an einer klinischen Studie und/oder Erhalt eines investigativen Medikaments während der letzten 30 Tage (Teilnahme an der Überleben- Follow-up- Periode einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie war kein Ausschlusskriterium) (Dieses Sicherheitsausschlusskriterium fand Anwendung, um potenzielle Interaktionen zwischen investigativen Wirkstoffen zu verhindern und um Komplikationen bei der Interpretation der Ergebnisse zu vermeiden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Exposition gegenüber Vandetanib (Dieses Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund der Möglichkeit, dass Vandetanib bei Patienten, die eine vorherige Behandlung mit dem Medikament erhalten haben, weniger wirksam sein könnte) • Aktuell schwanger oder stillend (Diese Ausschlusskriterium fand Anwendung aufgrund unbekannter Risiken, die während einer Schwangerschaft oder Stillzeit mit einer Vandetanib-Behandlung assoziiert sein könnten) • Mitwirkung an der Planung und Durchführung der Studie (trifft auf AstraZeneca Mitarbeiter und den Mitarbeiterstab der Forschungseinrichtung zu) (Generelles prozedurales Ausschlusskriterium fand Anwendung, um Interessenskonflikte zu vermeiden) • Vorherige Randomisierung oder Behandlung in der gegenwärtigen Studie <p><u>Restriktionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des experimentellen Charakters von Vandetanib mussten Frauen 1 Jahr postmenopausal, chirurgisch unfruchtbar sein oder eine akzeptable Methode der Kontrazeption (definiert als mechanische Verhütungsmethode in Verbindung mit einem Spermizid) benutzen, um für die Dauer der Studie (von dem Moment an, in dem sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben und bis 2 Monate nach der letzten Dosis) unter Vandetanib oder Placebo eine Schwangerschaft zu vermeiden. Des Weiteren waren orale Kontrazeptiva, zugelassene kontrazeptive Implantate, injizierbarer Langzeitempfangnisschutz, die Spirale oder Tubenligatur erlaubt. Orale Kontrazeption allein war nicht akzeptabel; zusätzliche mechanische Verhütungsmethoden in Verbindung mit Spermizid mussten benutzt werden. • Männliche Patienten mussten chirurgisch unfruchtbar sein oder eine akzeptable Methode der Kontrazeption (definiert als mechanische Verhütungsmethode in Verbindung mit einem Spermizid) verwenden, um für die Dauer der Studie (von dem Moment an, in dem sie die Einverständniserklärung unterschrieben haben und bis 2 Monate nach der letzten Dosis) unter Vandetanib oder Placebo, eine Schwangerschaft des Partners zu vermeiden. • Patienten, die Blutspender waren, durften während der Studie und in den folgenden 12 Wochen nach der letzten Dosis des Studienwirkstoffs kein Blut spenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Jegliche Begleitmedikationen, die die QTc hätten beeinflussen oder die CYP3A4-Funktion hätten auslösen können Der Gebrauch von Somatostatin (oder Somatostatin Analogon) vor Behandlungsbeginn war zur Kontrolle von Diarrhö erlaubt; allerdings durfte die Dosis nicht erhöht werden, sobald der Patient mit dem Studienmedikament begonnen hat. Dosisreduktion war erlaubt.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	63 Studienzentren in 24 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Korea, Niederlande, Mexico, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Schweden, Schweiz, Tschechien, Ungarn und in den USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einmal täglich, verblindet, orale Einnahme einer 300 mg Tablette Vandetanib oder einer 300 mg Placebo-Tablette bis eine Progression der Erkrankung eintritt; ab Progression der Erkrankung werden Patienten aus der verblindeten Studie entlassen und haben die Option, eine offene Behandlung mit Vandetanib zu beginnen; bei Auftreten von Grad 3 oder höheren unerwünschten Ereignissen: Möglichkeit der Dosisreduzierung auf 200 mg Vandetanib pro Tag und danach auf 100 mg pro Tag.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Im Folgenden steht nach dem Zielkriterium fett gedruckt in Klammern, um welche Art von Zielkriterium es sich handelt.</p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nachweis einer Verbesserung des PFS mit Vandetanib verglichen mit Placebo bei Patienten mit nicht-resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (Wirksamkeit) <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Nachweis einer Verbesserung der objektiven Ansprechrate (ORR, <i>Objective Response Rate</i>), Krankheitskontrollrate (DCR, <i>Disease Control Rate</i>) und Dauer des Ansprechens (DOR, <i>Duration of Response</i>) mit Vandetanib verglichen mit Placebo (Wirksamkeit) Nachweis einer Verbesserung des OS bei Patienten mit MTC die mit Vandetanib behandelt wurden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit) Nachweis einer Verbesserung des biochemischen Ansprechens mit Vandetanib verglichen mit Placebo (gemessen durch CTN und Carcinoembryonales Antigen (CEA)) (Wirksamkeit) Nachweis einer Verzögerung der TWP unter Patienten mit MTC nach Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (Patienten berichteter Endpunkt (PRO, Patient Reported Outcome))

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Bestimmung der Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib in dieser Patientenpopulation und Untersuchung jeglichen Einflusses von Demografie und Pathophysiologie des Patienten auf die PK (PK)</p> <p>6. Bewertung der Beziehung zwischen PK und QTc, der Sicherheit, der Wirksamkeit und Biomarkern (PK/Pharmakodynamik)</p> <p>7. Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit der Vandetanib- Behandlung bei MTC Patienten (Sicherheit)</p> <p>8. Bestimmung des mutationellen Status des RET-Protoonkogens in der DNA, entnommen aus Tumorproben (Biomarker)</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p>1. Untersuchung des Behandlungseffekts von Vandetanib verglichen mit Placebo auf Diarrhö bei Patienten mit MTC. (PRO)</p> <p>2. Untersuchung von Änderungen im Plasma-VEGF, VEGFR-2 und Basis- Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) -Level bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, verglichen mit Placebo und ihre Beziehung zur Wirksamkeit (Biomarker)</p> <p>3. Untersuchung von Änderungen in Serum-Proteinprofilen bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, verglichen mit Placebo und deren Beziehung zur Wirksamkeit und Progression der Erkrankung (Biomarker)</p> <p>4. Messung des EGFR- Expressionslevels im Tumorgewebe bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, verglichen mit Placebo und Bestimmung der Beziehung zwischen Expressionslevel und Wirksamkeit (Biomarker)</p> <p>5. Untersuchung von Änderungen bei Tumor-Biomarkern der Inhibition von RET, VEGFR und EGFR Signalbahnen (Biomarker)</p> <p>6. Nachweis einer Verzögerung des TWP bei Patienten mit MTC, die an der <i>Baseline</i> keine Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von <10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>7. Nachweis einer Verzögerung des TWP bei Patienten mit MTC, die an der <i>Baseline</i> Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von ≥10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>8. Nachweis einer Reduktion des Gebrauchs von opioidanalgetischer Medikation bei Patienten mit MTC, die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>an der <i>Baseline</i> Schmerzen haben, definiert durch das Benötigen von ≥ 10 mg/Tag Morphinsulfat oder Äquivalentem, nach der Behandlung mit Vandetanib verglichen mit Placebo (PRO)</p> <p>9. Nachweis einer Gewichtssteigerung bei Patienten mit MTC die mit Vandetanib behandelt werden verglichen mit Placebo (Wirksamkeit)</p> <p>10. Nachweis einer Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung des WHO PS (TDPS, <i>Time to Decline in Patient WHO Performance Status</i>) bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, verglichen mit Placebo (Wirksamkeit)</p> <p>11. Untersuchung des Effekts von Vandetanib, -verglichen mit Placebo, auf die Lebensqualität (QoL, <i>Quality of life</i>) des Patienten, gemessen durch die <i>Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale</i> (FACT-G) (PRO)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiologische Auswertung alle 12 Wochen mittels modifiziertem RECIST. Patienten wurden bewertet bis objektive Progression eintrat. • Alle medizinischen Bilder wurden durch die Einrichtung und ein zentral ernanntes Auftragsforschungsinstitut (BioClinica [ehemals Bio-Imaging Technologies, Inc.], Newtown, Pennsylvania, USA) bewertet. • Alle Patienten mit sporadischem MTC mussten eine passend gelagerte Tumorprobe vor der Randomisierung abgeben. Die Resultate waren unbekannt, bis die Patienten randomisiert wurden. Wenn bis 2 Wochen vor der Randomisierung keine Tumorprobe verfügbar war, wurde stattdessen eine aktuelle Tumorprobe vor der Randomisierung erhoben. • Bei Patienten mit Tumoren, die aktivierende Mutationen im RET-Gen beherbergen, wurden Tumorproben gesammelt, um den Mutationsstatus des RET-Gens zu ermitteln und um dies zu den klinischen Ergebnissen in Beziehung zu setzen. • Bei Patienten mit hereditärem MTC, die eine nachgewiesene Keimbahn-RET-Mutation haben, war es nicht erforderlich, eine vorgeschriebene Tumor-Sammelprobe einzureichen. Sie waren aber zulässig für optionale Biopsien. <p>Von Patienten, die in diesen explorativen Teil der Studie eingewilligt haben, wurden optional frische Tumorbiopsien gesammelt, um den Effekt der Vandetanib-Dosierung auf RET, EGFR und VEGFR Signalbahnen in Tumoren zu beschreiben.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumor-Biopsieproben wurden per Standard-<i>Core</i>-Biopsietechniken oder per Feinnadelbiopsieproben in Paraffinblöcken entnommen.</p> <p>1. Biopsie: Vor der ersten Dosis des Studienwirkstoffs 2. Biopsie: In Woche 12 nach der Randomisierung (solange der Patient sein Einverständnis nicht zurückgezogen hat)</p> <p>Alle Tumorproben wurden bei Raumtemperatur zu dem Zentrallabor geschickt, welches vertraglich von AstraZeneca bestimmt wurde.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> <i>Screening</i> (Tag -21 bis 0 vor Randomisierung), die ersten drei Visiten wöchentlich, vierte Visite 2 Wochen später, 5. und 6. Visite alle vier Wochen, danach alle 12 Wochen, Nach Austritt aus verblindeter Studie: 60-Tage <i>Follow-up</i>, Überleben- <i>Follow-up</i></p> <p><u>Erhobene Parameter:</u> Einmalig erhoben:</p> <p>Einverständniserklärung, Demografien, medizinische / chirurgische Geschichte, Einschluss- / Ausschlusskriterien, Krankheitsausmaß, Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen, vorgeschriebene Tumor-Sammelprobe, Randomisierung zu Vandetanib bzw. Placebo, Verabreichung der 1. Dosis von Vandetanib bzw. Placebo Im Studienverlauf mehrmals erhoben (genaue Erhebungszeitpunkte siehe Studienbericht): Ärztliche Untersuchung*, RECIST Bewertung*, WHO PS, 12-Kanal-EKG*, Vitalzeichen (Blutdruck, Puls, Temperatur)*, Begleitmedikation*, Nebenwirkungsüberprüfung*, Gewicht*, Blutproben für klinische Labortests*, 24-Stunden-Urinanalyse, Urinanalyse*, Blutproben für CTN/CEA*, Blutproben für Biomarker*, PK Blutproben für Vandetanib*, optionale frische Tumorbiopsie*, Vandetanib / Placebo Ausgabe / Rückgabe (alle 12 Wochen wurden Vandetanib- bzw. Placebo-Rationen für die nächsten 12 Wochen ausgegeben, unbenutzte Studienmedikation musste bei jeder Visite zurückgegeben werden), FACT-G QoL Fragebogen*, patientenberichtete Schmerzerfassung, Häufigkeit des Stuhlgangs (Patienten-erhoben), Schmerzmittelgebrauch (Patienten-erhoben), augenärztliche Untersuchung*</p> <p>* = Parameter, die auch in der offenen Phase nach Progression erhoben wurden (zusätzlich: Rückgabe der verblindeten Medikamente, offene Vandetanib/Placebo Ausgabe/Rückgabe)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>18. Mai 2009</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO-Variablen wurden korrigiert, was sekundäre und explorative Zielkriterien der Studie beeinflusst hat. PRO-Variablen und statistische Methoden für PRO-Variablen wurden auch für die Konsistenz bei Änderungen der Studien-Zielkriterien überarbeitet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begründung: Um TWP als einziges sekundäres PRO-Zielkriterium und alle anderen PRO-Zielkriterien als explorative Zielkriterien zu identifizieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientengewicht wurde von sekundärem zu explorativem Zielkriterium geändert. <p>Begründung: Konsistent mit oben erwähnter Änderung sekundäre Zielkriterien bis auf ORR, DCR, DOR, biochemischem Ansprechen und TWP einzuschränken</p>
7	Fallzahl	Anfänglich angestrebte Anzahl zu rekrutierender Patienten: 232, tatsächlich angemeldete Patienten: 437, Randomisierung erhalten: 331 Patienten, davon 231 Patienten zu Vandetanib randomisiert, 100 Patienten zu Placebo randomisiert
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Annahmen: Eine 2:1 Randomisierung annehmend, werden, um eine Verdoppelung des PFS bei 2-seitigem $\alpha = 0.05$ Level und 80 % Power zu ermitteln, mindestens 90 Ereignisse benötigt. Angenommen, ein medianes PFS von 12 Monaten in der Kontrollgruppe, eine nichtlineare Rekrutierungsperiode von 22 Monaten und eine minimale <i>Follow-up</i> Zeit von 6,7 Monaten, müssten 232 Patienten für die Studie rekrutiert werden. D. h. die totale Länge der Studie wurde auf 28,7 Monate geschätzt, um 90 Progressions-Ereignisse zu beobachten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interim-Analyse geplant und durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Randomisierungsschema wird von einer Computersoftware produziert, welches eine Standardprozedur zur Zufallszahlengenerierung einbindet. Dieses Randomisierungsschema wird nach Zentrum stratifiziert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde nach Standort in 3er Blöcken stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald Patienten für die Studie überprüft werden, müssen sie einen Einschreibungscode (E-code, <i>Enrollment Code</i>) zugewiesen bekommen. Dieser E-code setzt sich zusammen aus der Zentrumsnummer und der Patientennummer innerhalb des jeweiligen Zentrums (z. B.: erster Patient, der in Zentrum Nummer 0001 überprüft wird, bekommt E-code E0001001 zugewiesen, der zweite überprüfte Patient E0001002, usw.). Diese Nummer ist die persönliche, unverwechselbare Kennung und wird zur Identifizierung des Patienten auf den elektronischen Prüfbögen (<i>electronic Case Report Form</i>) benutzt. Bei Eintritt eines Patienten in die Überprüfung sollte der Prüfarzt die zentrale Registrierung / das Randomisierungszentrum per Telefon anrufen, um den Patienten zu registrieren.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ablauf des gesamten Prozesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient wird identifiziert zur zentralen Registrierung / Randomisierungszentrum mittels Initialen, E-code und Geburtstag. • <i>Interactive Voice Response Services</i> Die zentrale Registrierung / Randomisierungszentrum informiert den Prüfarzt, die MedID-Nummer dem Patienten beim Randomisierungsbesuch zuzuweisen. • Der Prüfarzt wird für jede nachfolgende Ausgabe-Visite <i>Interactive Voice Response Services</i> hinzuziehen, um eine neue MedID- Nummer zuzuweisen. <p>Bei den Visiten zugewiesene MedID-Nummer entspricht der Behandlung, zu der der Patient ursprünglich randomisiert wurde oder er wird eine Dosisreduzierung erhalten, wenn nötig.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Eintritt eines Patienten in die Studie sollte der Prüfarzt die zentrale Registrierung/das Randomisierungszentrum per Telefon anrufen, um den Patienten zu registrieren. • Zuteilung zur Behandlung durch Randomisierungsschema, welches von einer Computersoftware produziert wird.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studienmedikation wird durch MedID- Nummer gekennzeichnet, die mit dem Randomisierungsschema verknüpft ist. Patienten und Personal des Prüfzentrums waren verblindet, sonst keine weiteren Informationen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Vandetanib- und Placebo-Tabletten sehen identisch aus. Auch die Tablettenverpackungen sind identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden verschiedene Analysepopulationen festgelegt: 1. ITT-Population – alle randomisierten Patienten 2. PP-Population (per Protokoll Population) – alle randomisierten Patienten, ausgenommen die, die mindestens eine signifikante Protokollabweichung hatten von denen der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sponsor glaubt, dass sie einen potenziellen Einfluss auf die Wirksamkeits-Zielkriterien der Studie haben</p> <p>3. Sicherheitspopulation – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (d. h. mindestens eine Dosis von Vandetanib/Placebo)</p> <p>4. PK-Population – alle randomisierten Patienten mit validen Plasma-Konzentrationen von Vandetanib, die zur Vandetanib-Gruppe randomisiert wurden</p> <p>5. Offene Population – alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der offenen Behandlung bekommen haben</p> <p>Variablen zum Zielkriterium Wirksamkeit: a. PFS <u>Primäranalyse</u> PFS wurde durch alle verfügbaren, durch eine zentrale Beurteilungsstelle ausgewerteten, RECIST-Bewertungen abgeleitet. Die RECIST-Kriterien wurden leicht modifiziert auf Basis von bestimmten radiografischen Charakteristika, hypodensen Läsionen und verkalkten Läsionen benutzt. Folgende Hypothesen wurden getestet:</p> <p>H0: Kein Unterschied zwischen 300 mg und Placebo H1: Unterschied zwischen 300 mg und Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf ITT- Population wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt • Angabe der Punktschätzer für das mediane PFS für jede Behandlungsgruppe (grafische Darstellung mit Kaplan-Meier) • Zusammenfassung des Progressionsstatus von Patienten zur Zeit der Analyse • Zusammenfassung der Anzahl an Patienten, die eine Krebs-Folgetherapie nach der Beendigung der randomisierten Behandlung erhielten (Zusätzlich Zusammenfassung über diese ersten Folgetherapien) • Zusammenfassung der medianen Dauer des <i>Follow-Up</i> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u> Für PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PP-Analyse – Log-Rank- Test basierend auf PP-Population • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, Daten in offener Phase ausgeschlossen – Log-Rank-Test • PFS von einrichtungseigener Beurteilungsstelle – Log-Rank-Test • Cox-Modell mit proportionalem Ausfallrisiko (Cox-PH-Modell) basierend auf ITT-Population mit Behandlungseffekt, RET- Mutationsstatus, CTN- Verdopplungszeit, CEA- Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, keine Adjustierung für verkalkte Läsionen – Log-Rank-Test • PFS von zentraler Beurteilungsstelle, keine Adjustierung für hypodense oder hypointensive Läsionen – Log-Rank-Test • Whitehead's Methode (Methode zum gruppierten Überleben) um den Einfluss einer unterschiedlichen Häufigkeit von Bewertungen zwischen Behandlungsgruppen zu schätzen • Globaler Interaktionstest mit 1%-Signifikanzlevel für das Cox-Modell <p><u>Subgruppenanalysen:</u> Mittels Log-Rank-Test, grafische Darstellung mittels <i>Forest Plot</i> Folgende Subgruppen wurden vor der Entblindung vorgegeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RET-Mutationsstatus • CTN-Verdopplungszeit • CEA-Verdopplungszeit • Anzahl an vorherigen Therapien • Ansprechen auf die jüngste vorherige Therapie • MTC-Status • Geschlecht • Phase/Ausmaß der Erkrankung bei Eintritt • <i>Baseline</i> WHO PS • ethnische Zugehörigkeit • <i>Baseline</i> Werte für p-VEGF, p-VEGFR2 und p-bFGF <p>b. ORR <u>Primäranalyse</u> Logistische Regression mit Kovariable „Behandlung“ (als einzige Kovariable, die auf der ITT-Population basiert) Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Logistische Regression mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN- Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status</p> <p>c. DCR <u>Primäranalyse</u> Logistische Regression mit Kovariable „Behandlung“ (als einzige Kovariable, die auf der ITT-Population basiert) Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p><u>Sensitivitätsanalyse</u> Logistische Regression mit Behandlungseffekt, RET-Mutationsstatus, CTN- Verdopplungszeit, CEA-Verdopplungszeit, Anzahl vorheriger Therapien, Ansprechen auf jüngste vorherige Therapie und MTC-Status Resultate in Form einer Schätzung des <i>Odds Ratio</i></p> <p>d. DOR 2 Arten der Definition:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit von der Randomisierung bis zum Tag der nachgewiesenen Krankheitsprogression laut zentraler Beurteilungsstelle oder Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression • Zeit vom Tag des ersten nachgewiesenen Ansprechens bis zum Tag der nachgewiesenen Progression laut zentraler Beurteilungsstelle oder Tod in Abwesenheit einer Krankheitsprogression <p>DOR wurde zusammengefasst als Median des DORs nach beiden Definitionen. Kaplan-Meier-Kurven für DOR wurden erstellt.</p> <p>e. OS Ist zum Zeitpunkt analysiert worden, an dem auch alle anderen Endpunkte analysiert worden und noch ein zweites Mal, wenn mindestens 50% der Patienten gestorben sind. Zum Zeitpunkt der ersten Analyse sind 48 Patienten gestorben und es wird erwartet, dass zum Zeitpunkt der zweiten Analyse 166 Patienten gestorben sein würden. Das Signifikanzniveau war für die erste Analyse 0,02% mit 99,98% Konfidenzintervallen. Bei der geplanten Überlebensfortschreibung war das Signifikanzniveau 4,98% mit 95,02% Konfidenzintervallen.</p> <p><u>Primäranalyse</u> Log-Rank-Test basierend auf der ITT-Population, grafische Darstellung durch Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test basierend auf der PP-Population • Cox-PH-Modell basierend auf ITT-Population (mit den gleichen Termen wie Cox- PH-Modell für PFS) <p>Globaler Interaktionstest wurde basierend auf dem Cox-Modell durchgeführt.</p> <p>f. Biochemisches Ansprechen Bestes CEA- und CTN- Ansprechen wird an der <i>Baseline</i> und während der Behandlung bewertet. Therapieansprecher sind die Patienten, die das beste biochemische Ansprechen bei CR und PR haben</p> <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes Ansprechen (CR, <i>Complete Response</i>): Komplette Normalisierung der CEA/CTN-Level nach der Behandlung, bestätigt durch eine wiederholte Prüfung des CEA/CTN-Level • Partielles Ansprechen (PR, <i>Partial Response</i>): Mindestens 50 % Reduzierung des CEA/CTN-Levels (Referenz = <i>Baseline</i> -Level)

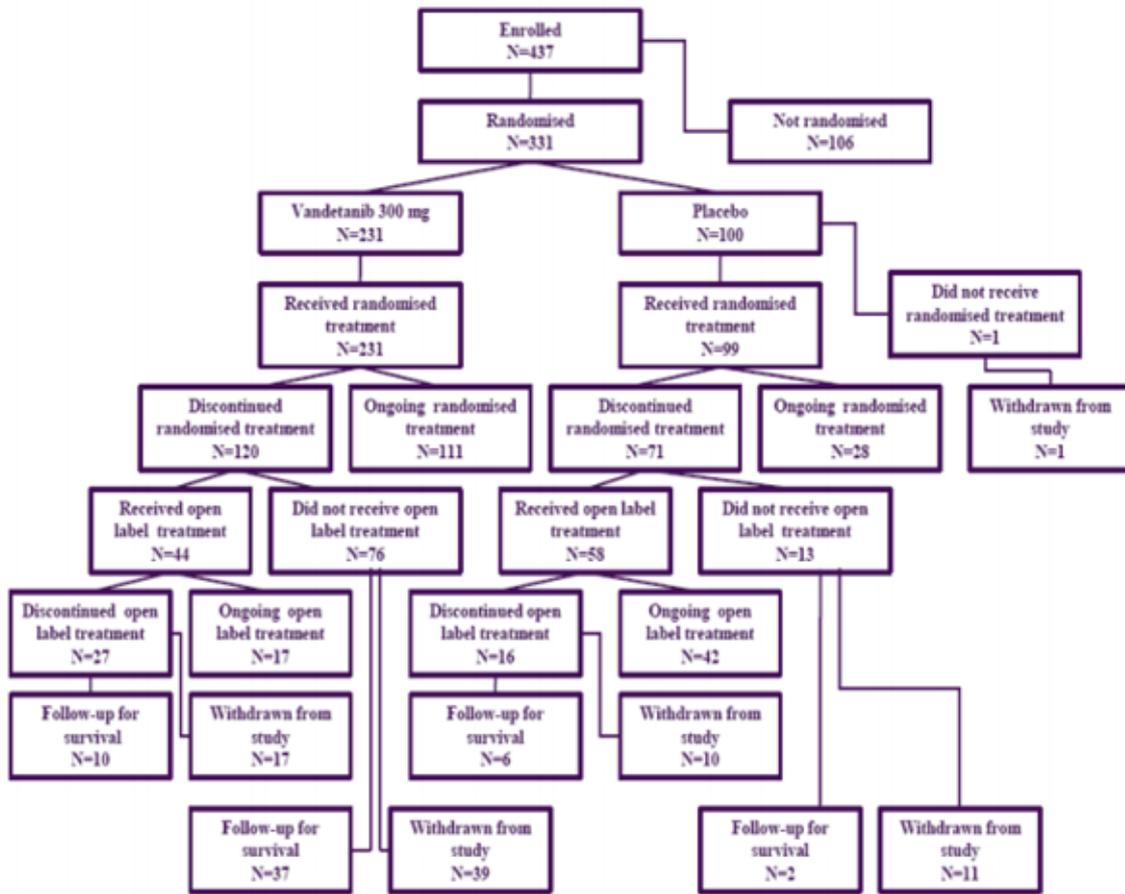
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Progressive Erkrankung (PD, <i>Progressive Disease</i>): Mindestens 50 % Erhöhung des CEA/CTN-Levels (Referenz = <i>Baseline</i> -Level) • Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>): Weder ausreichende Normalisierung, um als PR zu gelten, noch ausreichende Normalisierungserhöhung, um als PD zu gelten (Referenz = <i>Baseline</i> -Level) <p>g. Klinische Gewichtszunahme Definiert als Gewichtszunahme um > 5 % gegenüber des <i>Baseline</i>-Werts und nicht gefolgt von einer Gewichtsüberprüfung, die eine Gewichtsabnahme gegenüber dem <i>Baseline</i>-Wert anzeigt. Dieser Zustand muss mindestens 4 Wochen anhalten ohne dass ein Zusammenhang mit Wassereinlagerungen oder Wassersucht besteht. Klinische Gewichtszunahmerate entspricht dem Anteil an randomisierten Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllen Analyse mittels logistischer Regression mit „Behandlung“ als einziger Kovariable, die auf der ITT-Population basiert.</p> <p>h. TDPS Zu gegebenem Zeitpunkt war eine Verschlechterung des WHO PS als ≥ 1 Punkt-Steigerung des <i>Baseline</i>-Werts definiert. TDPS = Intervall vom Tag der Randomisierung bis zur ersten Feststellung einer Verschlechterung Primäranalyse Log-Rank-Test basierend auf ITT-Population Resultate als <i>Hazard Ratios</i> Zusätzlich: Punktschätzer des medianen TDPS. Grafische Darstellung: Kaplan-Meier-Kurven</p> <p>Variablen zu PRO: a. Patientenberichtete Schmerzerfassung (BPI, <i>Brief Pain Inventory</i>) Bietet Informationen über Intensität der Schmerzen (sensorische Dimension) und über den Grad, in dem der Schmerz die Funktion beeinträchtigt (Reaktive Dimension). Beurteilungsskala von 0 bis 10 des Grad des Schmerzes und der Beeinträchtigung genereller Aktivität, Stimmung, Laufen und anderer physikalischer Aktivität, Arbeit, sozialer Aktivität, Beziehungen zu anderen und Schlaf. BPI ist selbst-berichtend, für 4 Tage täglich, um einen <i>Baseline</i>-Wert zu erstellen, dann einmal wöchentlich bis Entblindung.</p> <p>Erhobene Bewertungen: • Einzelpostenbewertung des Postens „Schlimmster Schmerz“ • Arithmetisches Mittel der Bewertungen des 4-Posten-Schmerzstärke-Index</p>

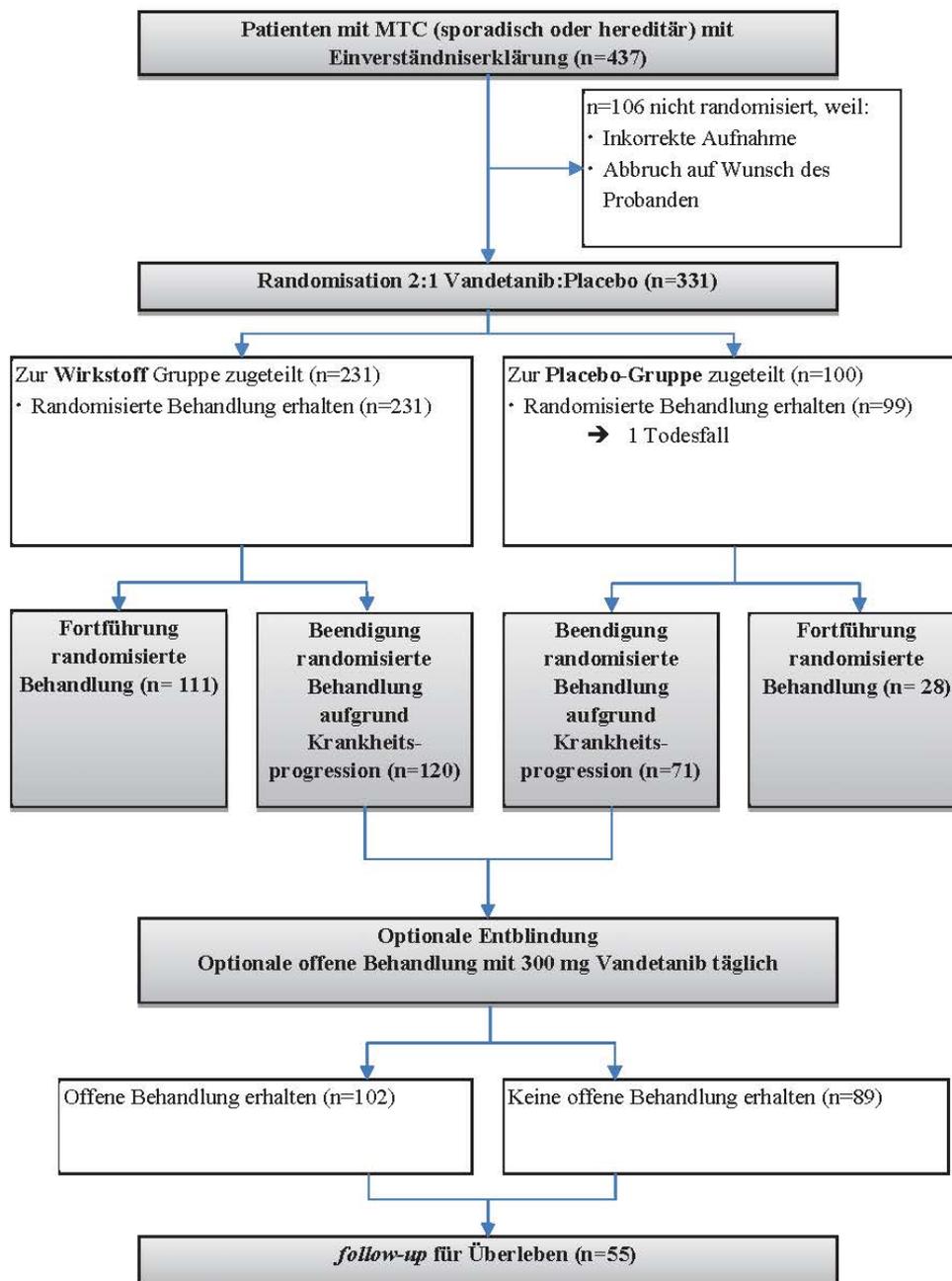
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Arithmetisches Mittel der Bewertungen des 7-Posten Schmerz-Beeinträchtigungs-Index <p>b. Opioidanalgetika-Gebrauch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selbst-berichtend • Konvertiert zum Äquivalent zu Morphinsulfat in mg/Tag • Für jeden Patienten individuell aufgelistet • Zusammenfassung des Gebrauchs und der Änderungen im Gebrauch ausgehend vom <i>Baseline</i>-Wert <p>Liniendiagramm der mittleren Änderung des <i>Baseline</i>-Wertes</p> <p>c. TWP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abgeleitet vom Posten „Schlimmster Schmerz“ des BPI-SF oder vom Opioidanalgetika-Gebrauch. • Grad der Schmerzprogression entsprach entweder einer Erhöhung von ≥ 2 Punkten vom <i>Baseline</i>-Wert des Postens „Schlimmster Schmerz“ oder einer Erhöhung des Opioidanalgetika Gebrauchs um ≥ 10 mg/Tag vom <i>Baseline</i>-Wert. • Grad der Verbesserung des Schmerzes entsprach (a) entweder einer Abnahme von ≥ 2 Punkten vom <i>Baseline</i>-Wert des Postens „Schlimmster Schmerz“, während der Gebrauch von Opioidanalgetika um nicht mehr als 10 mg/Tag gegenüber dem <i>Baseline</i>- Wert zugenommen hat oder (b) einer Abnahme im Opioidanalgetika-Gebrauch gegenüber der vorherigen Visite um > 50 % ohne eine Zunahme des Postens „Schlimmster Schmerz“ um ≥ 2 Punkte vom <i>Baseline</i>-Wert • Wenn der Patient keine bestätigte Verschlechterung zum Zeitpunkt der Analyse hatte, wurde er am Tag des letzten auswertbaren OS (Kombination des Ansprechens von Opioidanalgetika-Gebrauch und „Schlimmstem Schmerz“) zensiert. <p><u>Primäranalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test für TWP • Resultate als <i>Hazard Ratios</i> • Punktschätzer des medianen TWP für jede Behandlungsgruppe und grafische Darstellung des TWP in Kaplan-Meier -Kurven <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Log-Rank-Test (basierend nur auf „Schlimmster Schmerz“ und nicht auf Opioidanalgetika-Gebrauch) • Cox-PH-Modell basierend auf ITT-Population (mit den gleichen Termen wie Cox-PH-Modell für PFS) • Log-Rank-Test basierend nur auf „Schlimmster Schmerz“ und nicht auf Opioidanalgetika-Gebrauch, wobei die „Schlimmster Schmerz“ Bewertungen für Patienten, die für TWP zensiert wurden, extrapoliert wurden, um zu bestimmen, ob sie sich, basierend auf den gesammelten Daten, verschlechtert haben könnten. Falls ja, wurde eine kalkulatorische TWP in der Analyse benutzt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Subgruppenanalyse wurde in der ITT-Population mittels Log-Rank-Test für Opioidanalgetika-Gebrauch durchgeführt.</p> <p>d. Reduktion von Opioidanalgetika-Gebrauch Analyse mittels Logistischer Regression mit Kovariable Behandlung als einzige Kovariable, die auf der ITT Population basiert Resultate in Form von <i>Odds Ratios</i></p> <p>e. Dauer des Opioidanalgetika-Gebrauchs Als Liste und Zusammenfassung</p> <p>f. FACT-G Mittels FACT-G Fragebogen, der alle 12 Wochen bis Beendigung der randomisierten Studie vom Patienten ausgefüllt wurde. Berechnet wurden: Totaler FACT-G Wert und die 4 Subskalen Physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe 12a
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Vandetanib: 231, Placebo: 100 b) Vandetanib: 231, Placebo: 99 c) Patienten in ITT-Population: Vandetanib: 231, Placebo: 100 Patienten in PP-Population: Vandetanib: 215, Placebo: 91
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>1 Patient (1 %, Placebo-Gruppe) erhielt keine randomisierte Behandlung aufgrund von Tod</p> <p>Protokoll Abweichungen (Vandetanib (V):16, Placebo (P):9):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abweichungen von den Basis RECIST-Kriterien (V:2 (0,9 %), P:2 (2 %)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Basis RECIST Überprüfung mehr als 28 Tage vor der ersten Dosis der randomisierten Behandlung: V:2 (0,9 %), P:2 (2 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abweichung von den Einschlusskriterien (V:10 (4,3 %), P:5 (5 %)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein messbarer Tumor an der Baseline: V:9 (3,9 %), P:5 (5 %) ○ Keine vorherig bestätigte histologische Diagnose von inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, hereditärem oder sporadischem medullärem Schilddrüsenkarzinom: V:1 (0,4 %), P:0 (0 %) • Abweichungen von den Ausschlusskriterien (V:1 (0,4 %), P:0 (0 %)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorherige oder aktuelle Malignitäten anderer Histologien innerhalb der letzten 5 Jahre (mit Ausnahme der im Protokoll spezifizierten): V:1 (0,4 %), P:0 (0 %) • Abweichungen von der Begleitmedikation (V:0 (0 %), P:1 (1 %)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Einnahme von CYP3A4 Induzierern für mindestens 14 Tage während der randomisierten Behandlung; V:0 (0 %), P:1 (1 %) • Abweichungen von der Randomisierung (V:4 (1,7%), P:1 (1%)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine Dosis der falschen randomisierten Behandlung erhalten: V:4 (1,7%), P:0 (0%) ○ Wurde randomisiert, hat aber keine randomisierte Behandlung erhalten: V:0 (0%), P:1 (1%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschrieben: 23. November 2006 Letzter Patient eingeschrieben: 19. Oktober 2007 Daten <i>Cut-off</i> : 31. Juli 2009 Mediane Dauer des <i>Follow-up</i> nach Daten <i>Cut-off</i> : 103 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studienende: Dezember 2016
a: nach CONSORT 2010.		
Informationen gemäß Modul 4 Vandetanib [8]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.





Studie: Fox et al. 2013

Tabelle 4-161: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Fox et al. 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Es handelt sich um eine monozentrische Studie, die in den USA (Bethesda, Maryland 20892) vom National Cancer Institute (NCI) durchgeführt wurde. Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschrieben und der Stichtag für den Datenschnitt war der 17. Juli 2011.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren. Die erste Kohorte von 3 bis 6 Patienten, die in die Studie eingeschrieben wurde, waren ≥ 13 Jahre alt. 2. Hereditäres (MEN 2A oder MEN 2B) MTC, das inoperable, rezidiert oder metastasiert war. Die Patienten mussten vorher eine nachgewiesene charakteristische Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen haben. 3. Patienten mit messbarer Erkrankung gemäß der Definition in RECIST als das Vorhandensein von mindestens 1 Läsion, die in mindestens 1 Dimension mit längstem Durchmesser von ≥ 20 mm unter Verwendung herkömmlicher Techniken oder ≥ 10 mm mit Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie hat. 4. Patienten die in der Lage sind, die oralen Formulierungen von Vandetanib einzunehmen. Eine Verabreichung der flüssigen Formulierung war über eine Magensonde oder Gastrotomie erlaubt. 5. Es ist keine wirksame Standard-Chemotherapie für MTC bekannt; Daher waren zuvor unbehandelte Patienten teilnahmeberechtigt, wenn deren Tumor(en) inoperable waren. 6. Patienten mit einem Lansky (für Patienten mit einem Alter von 10 Jahren oder jünger) oder Karnofsky (für Patienten älter als 10 Jahre) Performance-Score > 50 (Appendix 1 des CSP). 7. Patienten, die eine vorherige Thyreoidektomie hatten und eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhalten. 8. Patienten mit einer peripheren ANC $\geq 1500/\mu\text{l}$ und einer Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ innerhalb von 72 Stunden vor der Einschreibung. 9. Patienten mit einer Prothrombinzeit und einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von nicht mehr als 1,5x ULN innerhalb von 72 Stunden vor der Einschreibung. Prothrombinzeit und PTT wurden durch eine Venenpunktur anstatt von einem zentralen Venenkatheter entnommen, wenn dies möglich war. 10. Patienten mit Bilirubin von nicht mehr als 1,5x ULN und Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) von nicht mehr als 2,5x ULN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb von 72 Stunden vor der Einschreibung. AST und ALT hätte bei Patienten mit Lebermetastasen bis zu 5x ULN innerhalb der 72 Stunden vor Einschreibung sein können.</p> <p>11. Patienten mit altersangepassten normalen Serum-Kreatinin oder einer Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min/1,73 m² (s. Abschnitt 2.1.1 des CSP für Details).</p> <p>12. Patienten im gebärfähigen oder zeugungsfähigen Alter mussten der Verwendung einer medizinisch wirksamen Geburtenkontrolle, die eine Abstinenz enthielt, während der Einnahme von Vandetanib und 2 Monate nach der letzten Dosis zustimmen.</p> <p>13. Negativer Schwangerschaftstest für Frauen im gebärfähigen Alter.</p> <p>14. Bereitstellung einer unterzeichneten Einwilligungserklärung (von Patienten und von den Erziehungsberechtigten von kleineren Patienten), wie in Abschnitt 2.1.1 des CSP beschrieben.</p> <p><u>Einschlusskriterien für eine optionale Biopsie zur Aufbewahrung der Tumore für Forschungszwecke</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten ≥ 12 Jahren. 2. Patienten mit einem leicht zugänglichen Tumor, der oberflächlich war, extrakavitär (d. h. nicht innerhalb der Brust- oder Bauchhöhle), ausreichend entfernt von lebenswichtigen Strukturen um direkte Schäden zu vermeiden und zuvor nicht ausgestrahlt. 3. Patienten mit einer Thrombozytenzahl $> 100.000/\mu\text{l}$ und einer normalen Prothrombinzeit und PTT innerhalb von 72 Stunden zu jeder Biopsie. 4. Patienten, bei denen eine Biopsie unter Lokalanästhesie durchgeführt werden kann. 5. Der Patient oder die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten von kleineren Patienten mussten eine separate Einwilligungserklärung für die Biopsie und Beschreibung der Biopsie unterzeichnen. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Jeder der folgenden Punkte wurde als Kriterium für den Ausschluss aus der Studie angesehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Frauen, weil die anti-angiogenen Eigenschaften von Vandetanib für den sich entwickelnden Fötus oder gestillten Säugling schädlich sein könnte. 2. Patienten mit Phäochromozytom die durch erhöhte plasmafreie Metanephrine nachgewiesen werden. 3. Patienten mit einem Serumkalium $< 3,5$ mmol/l oder einem Serumkalzium oder -magnesium unterhalb der normalen Untergrenze. Eine Korrektur dieser Elektrolytanomalien mit Nahrungsergänzungsmitteln war erlaubt. 4. Patienten mit einer Vorgeschichte von Arrhythmie, die symptomatisch ist oder eine Behandlung erforderte, und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit oder dem Potential einer QTc-Verlängerung wie in Abschnitt 2.1.2 des CTP beschrieben.</p> <p>5. Patienten mit einem altersbezogenen diastolischen Blutdruck > 0,95 x ULN (s. Appendix 2 des CSP) an mindestens 2 von 3 Messungen mit einer geeigneten großen Manschette oder Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhalten.</p> <p>6. Patienten mit anderen schwerwiegenden oder unkontrollierten systemischen Erkrankungen, die die Verabreichung von Vandetanib nicht tolerieren oder die Studiendurchführung oder Erhebung der Endpunkte beeinträchtigen.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Prüfpräparat und Vergleichspräparat(e): Dosierung, Art der Verabreichung und Batch Nummern</p> <p>Vandetanib (ZD6474) wurde von AstraZeneca hergestellt und einmal täglich oral verabreicht, entweder als Tablette (50 mg und 100 mg Tabletten), die im Ganzen geschluckt werden sollte, oder eine Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml Lösung). Patienten konnten bei Bedarf die orale Lösung durch eine Magensonde oder Gastrostomie erhalten. Tabletten und Lösung konnten je nach Bedarf zum Einnehmen kombiniert werden, um eine genauere Dosierung zu verabreichen. Die Chargennummern waren: BN2000103166 und BN2000109901 für die 50 mg Tabletten; BN2000103786, BN2000107732, BN2000109641 und BN2000109639 für die 100 mg Tabletten; und BN2000109519, BN2000112254, BN2000115893 und BN2000115895 für die 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen.</p> <p>Behandlungsdauer</p> <p>Die Patienten erhielten Vandetanib kontinuierlich für Zyklen von 28 aufeinanderfolgenden Tagen beginnend mit dem ersten Tag der Behandlung (Tag 1). Die Dosis von Vandetanib wurde aus der Körperoberfläche (BSA) des Patienten unter Verwendung eines Dosierungsnomogramms (s. Tabelle 4-90) ermittelt. Die BSA wurde vor jedem Behandlungszyklus berechnet und die Dosis, falls notwendig, basierend auf dem Nomogramm eingestellt. Die Behandlung wurde ambulant verabreicht.</p> <p>Die Patienten erhielten ihre zugewiesene Dosis Vandetanib einmal täglich zur gleichen Tageszeit (wenn nötig, konnte eine Dosierungsabfolge an jedem zweiten Tag vorgenommen werden um die Dosis für Patienten zu reduzieren, die eine Dosisreduktion erreichen sollten). Die Absorption von Vandetanib wird nicht durch Mahlzeiten beeinflusst, so dass es keine Anforderungen dafür gab es im nüchternen Zustand zu verabreichen. Wenn ein Patient eine geplante Dosis von Vandetanib versäumt hat und weniger als 6 Stunden seit der letzten geplanten Dosierung vergangen sind, dann musste die Dosis unverzüglich eingenommen werden. Wenn allerdings mehr als 6 Stunden der geplanten Dosierung vergangen waren, dann konnte der Patient die versäumte Dosierung nicht mehr einnehmen,</p>

		<p>sondern musste bis zur nächsten geplanten Dosierung warten.</p> <p>Wenn der Patient innerhalb von 15 Minuten nach der Einnahme Vandetanib erbrach, dann könnte eine weitere Dosis verabreicht werden. Die Dosis konnte nur einmal wiederholt werden. Wenn mehr als 15 Minuten von dem Zeitpunkt der oralen Dosierung vergangen waren, dann konnte keine zusätzliche Dosis gegeben werden.</p> <p>Die Patienten oder ihre Erziehungsberechtigten führten ein Tagebuch (Anhang 5 des CSP) zur Dokumentation über die Einnahme jeder Dosis, Begleitmedikation und jede Toxizität.</p> <p>Es gab keine Begrenzung der Therapiedauer.</p> <p>Dosisänderungen für Vandetanib bzgl. dosislimitierende Toxizitäten</p> <p>Bei Patienten mit einer Vandetanib-bezogenen dosislimitierenden Toxizität (DLT), sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vandetanib wurde für jede DLT (siehe Abschnitt 5.1.2 des CSR) als ursächlich angesehen. Für DLT, die eine Dauer in der Definition enthielten, wie beispielsweise eine Neutrophilenzahl unter 1000/µl (Grad 3) an 2 aufeinander-folgenden Messungen, die mindestens 72 Stunden auseinander-liegen, wurde das Medikament als ursächlich angesehen, nachdem die Toxizität dosislimitierend wurde (z. B. nach der zweiten Messung ANC < 1000/ul). - Wenn sich eine Vandetanib-bezogene DLT in Grad ≤ 1 oder Baseline in einer arzneimittelfreien Zeit von ≤ 14 Tage auflöste, dann wurde Vandetanib mit einer reduzierten Dosis neu gestartet. - Wenn sich eine Vandetanib-bezogene DLT in Grad ≤ 1 oder Baseline nicht in einer arzneimittelfreien Zeit von ≤ 14 Tage auflöste, dann musste der Patient die Therapie abbrechen und solange überwacht werden bis die Toxizität geklärt wurde. - Die Zyklusdauer verblieb 28 aufeinanderfolgende Tage, auch wenn der Patient Dosisunterbrechungen hatte. - Der leitende Prüfarzt des NCI musste bei allen Dosisreduktionen hinzugezogen werden. - Patienten, die eine DLT erfahren haben (Abschnitt 5.1.2), die möglicherweise, wahrscheinlich oder sicher im Zusammenhang mit Vandetanib steht, mussten eine 30%ige Dosisreduktion ihrer Vandetanib-Dosis (z. B. von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag) für den restlichen Verlauf und für mindestens zwei folgenden Behandlungszyklen erhalten. Alle Dosisreduktionen waren mindestens 30 % ihrer verabreichten Dosis auf die nächsten 25 mg
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gerundet (z. B. für Patienten mit einer Dosis von 150 mg/Tag wäre eine 30%ige Dosisreduktion von 45 mg auf 105 mg/Tag, die auf 100 mg/Tag gerundet werden würde).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die eine DLT nach einer Dosisreduktion erfahren haben konnten zusätzliche Dosisreduktionen entsprechend der zuvor beschriebenen Richtlinien erhalten. Eine Dosierungsabfolge an jedem zweiten Tag konnte verwendet werden um niedrigere Dosierungen zu erreichen, wenn die berechnete Tagesdosis < 50 mg/Tag betrug. - Sobald der Dosisfindungsteil (Phase I) der Studie abgeschlossen und die MTD in den 2 Altersgruppen etabliert war, konnten die Patienten, die eine Dosisreduktion aufgrund einer nichtlebensbedrohlichen DLT hatten (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Müdigkeit oder Hautausschlag) und die mindestens 2 Zyklen mit der reduzierten Dosis vertragen haben, ihre Dosis erneut zu ihrem vorherigen Dosislevel eskalieren. - Der Toxizitätstyp, der zuvor bei einer höheren Dosierung dosislimitierend war, darf bei der reduzierten Dosis nicht den Grad 1 überschreiten, um die Dosis erneut zu eskalieren. Die Dosis durfte nicht über die MTD eskaliert werden. <p>Dosisänderungen aufgrund eines chirurgischen Eingriffs</p> <p>Für Patienten, die eine Operation während der Studie hatten, sollten folgende Punkte beachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Patienten, für die eine elektive Operation erforderlich war, wurde Vandetanib für 2 Wochen vor dem Eingriff und für 2 Wochen nach der Operation beibehalten. Die Behandlung konnte erst wiederaufgenommen werden, nachdem der Chirurg festgestellt hatte, dass die Wunde verheilt war. Wenn Vandetanib für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, dann konnte eine Wiedereinstufung vor dem Beginn der Behandlung vorgenommen werden. - Enalapril: Während der Studie wurde für die Handhabung von Vandetanib-bedingter Hypertonie Enalapril verwendet (siehe Abschnitt 4.1 des CSP). Für Patienten, die eine antihypertensive Therapie erhielten, wurden Enalapril Tabletten einmal täglich am Morgen in einer Dosis von 2,5 mg bei Kindern mit einem Gewicht von < 50 kg und einer Dosis von 5 mg bei Kinder mit einem Gewicht von ≥50 kg verabreicht.

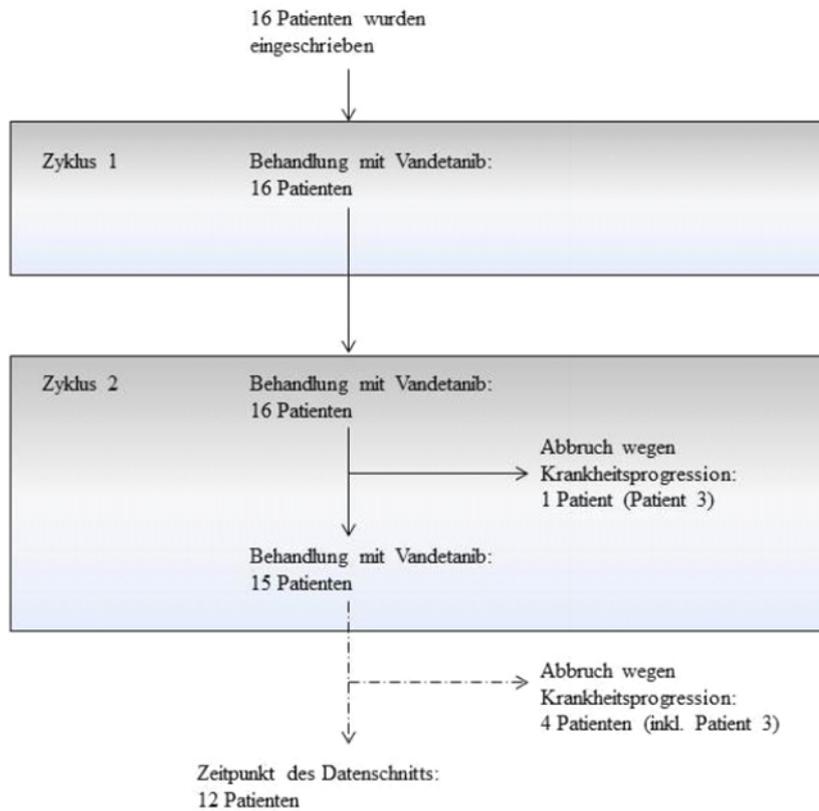
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Studienziel	<p>Diese Studie wurde entwickelt, um die Wirksamkeit von Vandetanib (ZD6474) bei Kindern und Jugendlichen mit hereditärer MTC zu beurteilen. Die Studie wurde geplant, um Veränderungen in der Tumorgröße im Vergleich zur Baseline mit Hilfe von Response-Bewertungskriterien in soliden Tumoren (RECIST) und Veränderungen von Tumorbiomarkern, tumorbedingte Diarrhö und andere tumorbedingte Einschätzungen zu bewerten. Darüber hinaus wurde die Studie entwickelt, um die Sicherheit und Verträglichkeit von Vandetanib in der pädiatrischen Population sowie die Pharmakokinetik (PK) von Vandetanib im Steady-State zu bewerten.</p> <p>Die Studienhypothese der pädiatrischen Studie 98 ist, dass Vandetanib, wie es bei der Behandlung von Erwachsenen bereits gezeigt wurde, bei der Behandlung von Jugendlichen und Kindern mit advanced MTC von vergleichbarem klinischen Ausmaß und Nutzen ist. Bei Erwachsenen wurde in der Phase-II-Studie D4200C00008 eine ORR von 28 % und bei der Zulassungsstudie D4200C00058 eine ORR von 45 % gezeigt. Die pädiatrische Studie 98 wurde mit dem Ziel konzipiert, eine ORR von ≤ 10 % auszuschließen und zu zeigen, dass die bei Kindern und Jugendlichen gessene ORR mit der in der erwachsenen Population beobachteten Ansprechrate von ungefähr 30 % vereinbar ist.</p>
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p>Die primären Ziele der Studie waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beurteilung der Aktivität von täglich verabreichten Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC durch folgende Messungen: <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Tumorgröße im Vergleich zu Baseline durch RECIST (primärer Endpunkt), - Änderung der Tumorbiomarker (CTN und CEA) im Vergleich zu Baseline, - Änderung der tumorbedingten Diarrhöen (Frequenz und Konsistenz) im Vergleich zu Baseline 2. Beurteilung der Sicherheit und Toleranz von Vandetanib bei Jugendlichen und Kindern mit einer Dosis, die vergleichbar war zu der empfohlenen Dosis bei Erwachsenen, unter Verwendung einer begrenzten Intra-Patienten-Dosiseskalation. 3. Beurteilung der PK von Vandetanib im stationären Zustand (Ende von Zyklus 2) bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p>Die sekundären Ziele der Studie waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bestimmung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei Jugendlichen und Kindern mit erblichen MTC unter Behandlung mit Vandetanib, 2. Beurteilung der Expression von RET, EGFR, VEGFR und des Somastatin-Rezeptors durch Immunhistochemie in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Archivgewebeblöcke von eingeschriebenen Jugendlichen und Kindern dieses Protokolls,</p> <p>3. Bewertung der Genexpression durch Microarray vor und während der Behandlung mit Vandetanib,</p> <p>4. Überprüfung der Zunahme oder Abnahme von DNA-Sequenzen im Tumorgewebe durch genomische Hybridisierung,</p> <p>5. Durchführung einer RET-Gen Mutationsanalyse in Tumorzellen und peripheren mononukleären Blutzellen vor der Behandlung und im Tumor zum Zeitpunkt der Progression der Erkrankung unter Behandlung mit Vandetanib um tumorspezifische somatische Mutationen, für die eine Arzneimittelresistenz verantwortlich sein könnte,</p> <p>6. Etablierung einer pädiatrischen MTC-Zelllinie und die Auswirkungen von Vandetanib auf Zellproliferation, RET-Aktivierung und Signalwege <i>in vitro</i> in Zelllinien von Patienten mit empfindlichen und resistenten Tumoren</p>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Die vorläufige Ansprechrate bei Erwachsenen, zum Zeitpunkt der Fertigstellung des CSP, war 5/18 Patienten (28 %; untere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls = 10 %). Diese Studie wurde entworfen um festzustellen, ob die Ansprechrate bei Jugendlichen und Kindern mit erblicher MTC die untere Grenze von 10 % überschreitet und ob die Ansprechrate mit einem Wert von 30 % vereinbar ist.</p> <p>Mit einer geplanten Stichprobengröße von 21 auswertbaren Patienten und unter Verwendung eines exakten einseitigen Binominaltests auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,1$ hat die Studie eine statistische Power = $1 - \beta = 84,8\% \geq 80\%$, um unter der Annahme einer Ansprechrate von 30% eine Ansprechrate von 10% auszuschließen (s. Abschnitt 3.1.6 des CSP). In der Praxis bedeutet dies, dass 5 von 21 Patienten mit erfolgreichem Ansprechen der Therapie gerade ausreichen, um eine Ansprechrate von 10% auszuschließen. Das erfolgreiche Ansprechen bei 5/21 Patienten ist auch mit einer Ansprechrate von 40% vereinbar.</p> <p>Es wurde keine formale Zwischenanalyse für diese Studie geplant.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Methode der Zuweisung von Probanden zu den Behandlungsgruppen</p> <p>In dieser Studie gab es nur eine Behandlungsgruppe. Allerdings gab es verschiedene Patientenkohorten in dem Studienteil zur Intra-Patienten-Dosiseskalation. Zunächst wurden 3 Patienten in einem Alter von 13 bis 18 Jahren eingeschrieben und haben mit einer niedrigen Vandetanib-Dosis (100 mg/m²) begonnen, bevor eine Dosiseskalation vorgenommen wurde (Kohorte 1). Nachdem festgestellt wurde, dass die Tagesdosis von 100 mg/m² vertragen wurde, wurde eine zweite Kohorte mit 3 Kinderpatienten in einem Alter von 5 bis 12 Jahren eingeschrieben und begannen mit einer niedrigen Dosis von Vandetanib und unterzogen sich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer Dosiseskulation (Kohorte 2) (s. Abschnitt 5.1 für weitere Details zur Dosiseskulation). Von diesem Teil der Studie mit der Dosis-Eskalation wurde eine MTD oder empfohlene Dosis definiert. Die übrigen Patienten (15 geplant) wurden für die Verabreichung dieser Dosis eingeschrieben (Kohorte 3)</p> <p>Kriterien für den Start des zweiten und der nachfolgenden Behandlungszyklen</p> <p>Patienten, die einen Behandlungszyklus (28 Tage) abgeschlossen haben konnten einen weiteren Zyklus unter folgenden Bedingungen erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Patient keine radiografischen oder klinischen Anzeichen einer progressiven Erkrankung (s. Abschnitt 5.2 des CSP) in dem vorherigen Zyklus gezeigt. Oder der Patient hat aus Sicht des Prüfarztes einen therapeutischen Nutzen durch Vandetanib wie eine stabile Erkrankung oder reduzierte tumorassoziierte Symptome (z. B. Diarrhö, Schmerz, stabile oder reduzierte Tumorbiomarker-level [CEA, CTN]). - Für Patienten, die eine DLT im vorherigen Zyklus erfahren haben, wurde die Dosis der Studienmedikation angepasst (s. Abschnitt 5.4.2.2) - Es wurden keine Kriterien für die Unterbrechung der Protokoll-Behandlung oder Off-Study Kriterien erfüllt (s. Abschnitt 5.3.4) <p>Es gab keine Begrenzung der Zyklen, die ein Patient erhalten konnte.</p> <p>Vorstudie, begleitende und anschließende Behandlung der Studie</p> <p>Die Berechtigung für eine Vorstudie und begleitende Behandlungen und Therapien, die erlaubt, beschränkt oder in dieser Studie verboten waren, sind unter Abschnitt 3.7 des CSP zu finden.</p> <p>Während der Studie war keine Chemotherapie für Patienten zugelassen, jedoch konnten auch andere Medikamente, nach Ermessen des Prüfarztes, für die Sicherheit und des Wohlbefindens des Patienten als notwendig erachtet und gegeben werden. Die Verabreichung aller Medikamente (Einschließlich der Prüfpräparate) wurde in dem Patiententagebuch und den Prüfbögen (CRF) aufgezeichnet.</p> <p>Die Substitutionsbehandlung, die während der Studie für die Behandlung von Bluthochdruck, QTc-Verlängerung, Hauttoxizität, Magen-Darm-Toxizität und MTC-bezogene Diarrhö vorgesehen ist, ist in Abschnitt 4.0 des CSP beschrieben.</p> <p>Behandlungcompliance</p> <p>Die Behandlungcompliance wurde durch die Überprüfung der Tagebücher beurteilt. Die Patienten (oder deren Erziehungsberechtigte) waren dazu angehalten die Einnahme von jeder Dosis zu dokumentieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	Diese Studie hat ein Open-Label-Design in Bezug auf die Behandlungsgruppen.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient Es wurden keine formalen statistischen Analysen zur Unterstützung des Studienberichts durchgeführt. Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse aller Patienten wurde als alle Patienten, die in die Studie eingeschrieben wurden, definiert. Dieses Analyse-Set wurde über alle Endpunkte Sicherheit, Wirksamkeit und PK verwendet.
11	Statistische Methoden	Für diese Studie wurde kein statistischer Analyseplan vorbereitet. Das National Cancer Institute (NCI) erklärt die relevanten Daten und übergibt sie an AstraZeneca. Statistische Analysen wurden mit Phaster unter Verwendung von SAS® Software Version 9.2 und gegebenenfalls validierter Software durchgeführt. Die statistische Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte wurde zu den Kohorten dargestellt. Es wurden Auflistungen der patientenbezogenen Daten in Bezug auf die Dosis und Kohorte erstellt. Die Daten der Tumorbiopsien waren zum Stichtag des Datenschnitts der Studie nicht verfügbar. Es wurden keine formalen statistischen Analysen zur Unterstützung des Studienberichts durchgeführt. Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst. Die Analyse aller Patienten wurde als alle Patienten, die in die Studie eingeschrieben wurden, definiert. Dieses Analyse-Set wurde über alle Endpunkte Sicherheit, Wirksamkeit und PK verwendet.
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Alle 16 Patienten die in die Studie aufgenommen wurden erhielten eine Behandlung und schlossen den Zyklus 1 ab. 15 Patienten beendeten die beiden Zyklen 1 und 2 (Patient 3 konnte wegen Krankheitsprogresses den Zyklus 2 nicht vollständig abschließen). Zum Zeitpunkt des Daten-Abschlusses hatten 4 Patienten die Behandlung aufgrund von Krankheitsprogress abgebrochen, für 2 von ihnen wurde die Studie beendet.
13	Rekrutierung	Der erste Patient wurde am 20. Juli 2007 eingeschrieben und der Stichtag für den Datenabschluss war der 17. Juli 2011.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	12 Patienten
<p>a: nach TREND 2004. Informationen gemäß Modul 4 Vandetanib [11]</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



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 4-162 (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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 neinAngaben 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 zu 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 [62]. 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:

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:

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:

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:

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:

Endpunkt: Funktion - globaler Gesundheitsstatus (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben 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:

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.*
- *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.

- 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.

- 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.

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:

Studien für den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie EXAM

Studie: EXAM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Cabozantinib (Cometriq®), Modul 4A (Vorgangsnummer 2014-08-01-D-121)	A
Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer [published correction appears in J Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1864]. J Clin Oncol. 2013;31(29):3639-3646. doi:10.1200/JCO.2012.48.4659	B

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:

Randomisierte kontrollierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Adäquate Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelt verblindete Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelt verblindete Studie

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Randomisierte kontrollierte verblindete Studie

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kurzrock *et al.*, 2012

Studie: Kurzrock *et al.*, 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kurzrock R, Sherman SI, Ball DW, et al. Activity of XL184 (Cabozantinib), an oral tyrosine kinase inhibitor, in patients with medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2011;29(19):2660-2666. doi:10.1200/JCO.2010.32.4145	A

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:

Dosiseskalationsstudie ohne Kontrollarm

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:

Dosiseskalationsstudie ohne Kontrollarm

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:

Dosiseskalationsstudie ohne Kontrollarm

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dosiseskalationsstudie ohne Kontrollarm

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dosiseskalationsstudie ohne Kontrollarm

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robinson et al. 2010

Studie: Robinson et al. 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vandetanib (Caprelsa®), Modul 4 A (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059)	A
Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2664-2671. doi:10.1210/jc.2009-2461 [6]	B

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:

 Einarmige Studie

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:

 Einarmige Studie

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:

Einarmige Studie

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wells et al. 2010

Studie: Wells et al. 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vandetanib (Caprelsa®), Modul 4 A (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059)	A
Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol. 2010;28(5):767-772. doi:10.1200/JCO.2009.23.6604	B

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:

Einarmige Studie

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:

Einarmige Studie

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:

Einarmige Studie

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Wells et al. 2012

Studie: Wells et al. 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vandetanib (Caprelsa®), Modul 4 A (Vorgangsnummer 2013-03-15-D-059)	A
Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2013 Aug 20;31(24):3049]. J Clin Oncol. 2012;30(2):134-141. doi:10.1200/JCO.2011.35.5040	B

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:

Randomisierte kontrollierte Studie

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Adäquate Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung

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:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelt verblindete Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelt verblindete Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß Studienprotokoll hatten alle Patienten die Möglichkeit, im Anschluss an die verblindete Behandlungsphase eine (unverblindete) Behandlung mit Vandetanib aufzunehmen. Die Umstellung auf Vandetanib konnte erfolgen, sobald der behandelnde Studienarzt eine Progression festgestellt hatte. Eine Bestätigung der Progression durch den zentralen RECIST-Review war für den Therapiewechsel nicht erforderlich. Dadurch ergibt sich möglicherweise eine Verzerrung der Studienergebnisse zuungunsten von Vandetanib.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Gemäß Studienprotokoll hatten alle Patienten die Möglichkeit, im Anschluss an die verblindete Behandlungsphase eine (unverblindete) Behandlung mit Vandetanib aufzunehmen. Die Umstellung auf Vandetanib konnte erfolgen, sobald der behandelnde Studienarzt eine Progression festgestellt hatte. Eine Bestätigung der Progression durch den zentralen RECIST-Review war für den Therapiewechsel nicht erforderlich. Dadurch ergibt sich möglicherweise eine Verzerrung der Studienergebnisse zuungunsten von Vandetanib.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Fox et al. 2013

Studie: Fox et al. 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Vandetanib (Caprelsa®), Modul 4 A (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-270)	A
Fox E, Widemann BC, Chuk MK, et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2B associated medullary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res. 2013;19(15):4239-4248. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0071	B

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:

Einarmige Studie

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:

Einarmige Studie

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:

Einarmige Studie

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Ebene der Endpunkte wird an dieser Stelle verzichtet, da im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs nur einzelne Arme aus Studien eingeschlossen werden. Bedingt durch die bereits vorliegende große Unsicherheit der Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs ist eine Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse einzelner Studien nicht zielführend.

Anhang 4-G: Zusatzauswertungen zur Symptomatik**Anhang 4-G1: Zusammenfassende Statistik der Symptomscores des EORTC QLQ-C30**

Tabelle 4-169 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	42.70
Standard Deviation	27.916
Median	33.33
Q1, Q3	22.2, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	32.60
Standard Deviation	27.433
Median	22.22
Q1, Q3	11.1, 44.4
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	-10.56
Standard Deviation	30.390
Median	-11.11
Q1, Q3	-22.2, 0.0
Min, Max	-77.8, 77.8
Status [3]	
Improved	38 (62.3)
Stable	9 (14.8)
Worsened	14 (23.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	29.75
Standard Deviation	23.529
Median	33.33
Q1, Q3	11.1, 44.4
Min, Max	0.0, 88.9
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	-12.54
Standard Deviation	21.051
Median	-11.11
Q1, Q3	-22.2, 0.0
Min, Max	-77.8, 33.3
Status [3]	
Improved	34 (54.8)
Stable	20 (32.3)
Worsened	8 (12.9)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	30.21

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Standard Deviation	26.457
Median	22.22
Q1, Q3	11.1, 44.4
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	-8.77
Standard Deviation	25.951
Median	-11.11
Q1, Q3	-22.2, 0.0
Min, Max	-66.7, 66.7
Status [3]	
Improved	33 (57.9)
Stable	11 (19.3)
Worsened	13 (22.8)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	31.11
Standard Deviation	23.650
Median	33.33
Q1, Q3	11.1, 44.4
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-10.00
Standard Deviation	26.867
Median	-5.56
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-88.9, 44.4
Status [3]	
Improved	25 (50.0)
Stable	15 (30.0)
Worsened	10 (20.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	26.03
Standard Deviation	18.659
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-16.51
Standard Deviation	29.071
Median	-11.11
Q1, Q3	-44.4, 0.0
Min, Max	-88.9, 33.3
Status [3]	
Improved	18 (51.4)
Stable	10 (28.6)
Worsened	7 (20.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	31.56

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Standard Deviation	23.500
Median	33.33
Q1, Q3	11.1, 44.4
Min, Max	0.0, 88.9
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-17.33
Standard Deviation	26.851
Median	-22.22
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-77.8, 33.3
Status [3]	
Improved	15 (60.0)
Stable	4 (16.0)
Worsened	6 (24.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	25.00
Standard Deviation	19.473
Median	22.22
Q1, Q3	11.1, 38.9
Min, Max	0.0, 55.6
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-20.83
Standard Deviation	29.360
Median	-11.11
Q1, Q3	-38.9, 0.0
Min, Max	-77.8, 11.1
Status [3]	
Improved	5 (62.5)
Stable	2 (25.0)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 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
Change from Baseline to Cycle 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	3
Mean	51.85

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Standard Deviation	46.259
Median	66.67
Q1, Q3	0.0, 88.9
Min, Max	0.0, 88.9
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
Mean	11.11
Standard Deviation	29.397
Median	0.00
Q1, Q3	-11.1, 44.4
Min, Max	-11.1, 44.4
Status [3]	
Improved	1 (33.3)
Stable	1 (33.3)
Worsened	1 (33.3)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.</p> <p>[2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.</p> <p>[3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Tabelle 4-170 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	34.08
Standard Deviation	31.707
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	21.04
Standard Deviation	25.441
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	-13.66
Standard Deviation	25.551
Median	-16.67
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 50.0
Status [3]	
Improved	32 (52.5)
Stable	19 (31.1)
Worsened	10 (16.4)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	20.97
Standard Deviation	24.319
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	-12.63
Standard Deviation	25.729
Median	-8.33
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 50.0
Status [3]	
Improved	31 (50.0)
Stable	20 (32.3)
Worsened	11 (17.7)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	23.98
Standard Deviation	30.049
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	-8.77
Standard Deviation	31.197
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 83.3
Status [3]	
Improved	23 (40.4)
Stable	22 (38.6)
Worsened	12 (21.1)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	21.33
Standard Deviation	27.155
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-10.33
Standard Deviation	28.944
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 50.0
Status [3]	
Improved	23 (46.0)
Stable	17 (34.0)
Worsened	10 (20.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	20.95
Standard Deviation	25.991
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-16.19
Standard Deviation	30.648
Median	-16.67
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	19 (54.3)
Stable	12 (34.3)
Worsened	4 (11.4)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	22.67
Standard Deviation	26.300
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 83.3

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
<hr/>	
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-20.00
Standard Deviation	29.266
Median	-16.67
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	14 (56.0)
Stable	9 (36.0)
Worsened	2 (8.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	14.58
Standard Deviation	22.603
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-33.33
Standard Deviation	30.861
Median	-25.00
Q1, Q3	-41.7, -16.7
Min, Max	-100.0, 0.0
Status [3]	
Improved	7 (87.5)
Stable	1 (12.5)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 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 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	3
Mean	38.89
Standard Deviation	41.944
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 83.3
Min, Max	0.0, 83.3

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)

Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
Mean	-16.67
Standard Deviation	28.868
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, 16.7
Min, Max	-33.3, 16.7
Status [3]	
Improved	2 (66.7)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (33.3)

[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.	

Tabelle 4-171 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	10.45
Standard Deviation	17.846
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 83.3
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	4.37
Standard Deviation	10.930
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 50.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	-5.46
Standard Deviation	17.930
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 50.0
Status [3]	
Improved	19 (31.1)
Stable	35 (57.4)
Worsened	7 (11.5)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	4.57
Standard Deviation	9.624
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	-4.84
Standard Deviation	15.206
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 33.3
Status [3]	
Improved	17 (27.4)
Stable	40 (64.5)
Worsened	5 (8.1)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	6.14
Standard Deviation	13.956
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Min, Max	0.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	-2.92
Standard Deviation	20.683
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 83.3
Status [3]	
Improved	15 (26.3)
Stable	33 (57.9)
Worsened	9 (15.8)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	2.67
Standard Deviation	9.135
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 50.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-4.67
Standard Deviation	16.162
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-50.0, 33.3
Status [3]	
Improved	12 (24.0)
Stable	34 (68.0)
Worsened	4 (8.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	8.57
Standard Deviation	16.848
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	0.48
Standard Deviation	19.590
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-50.0, 83.3
Status [3]	
Improved	7 (20.0)
Stable	23 (65.7)
Worsened	5 (14.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	6.67
Standard Deviation	10.758
Median	0.00

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-4.00
Standard Deviation	17.533
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 33.3
Status [3]	
Improved	7 (28.0)
Stable	14 (56.0)
Worsened	4 (16.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	4.17
Standard Deviation	7.715
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 8.3
Min, Max	0.0, 16.7
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-4.17
Standard Deviation	7.715
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 0.0
Min, Max	-16.7, 0.0
Status [3]	
Improved	2 (25.0)
Stable	6 (75.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 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 19 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
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	3
Mean	11.11
Standard Deviation	9.623

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 16.7
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
Mean	11.11
Standard Deviation	9.623
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 16.7
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (33.3)
Worsened	2 (66.7)

[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.	

Tabelle 4-172 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	28.36
Standard Deviation	30.292
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	19.67
Standard Deviation	26.089
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	-8.74
Standard Deviation	28.481
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	18 (29.5)
Stable	36 (59.0)
Worsened	7 (11.5)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	16.13
Standard Deviation	22.374
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]	62
Mean	-11.83
Standard Deviation	27.723
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	19 (30.6)
Stable	38 (61.3)
Worsened	5 (8.1)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	14.88
Standard Deviation	21.005
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	-9.52
Standard Deviation	28.930
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	18 (32.1)
Stable	30 (53.6)
Worsened	8 (14.3)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	17.33
Standard Deviation	26.290
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-8.00
Standard Deviation	29.012
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	16 (32.0)
Stable	25 (50.0)
Worsened	9 (18.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	18.10
Standard Deviation	24.711
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-8.57
Standard Deviation	31.667
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	8 (22.9)
Stable	22 (62.9)
Worsened	5 (14.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	24
Mean	23.61
Standard Deviation	26.882
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	24
Mean	-8.33
Standard Deviation	26.467
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	7 (29.2)
Stable	14 (58.3)
Worsened	3 (12.5)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	29.17
Standard Deviation	21.362
Median	33.33
Q1, Q3	16.7, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-12.50
Standard Deviation	35.355
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (25.0)
Stable	5 (62.5)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 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 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits	
Efficacy Analysis Set	
by Subpopulation	

Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
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	3 (100.0)
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.	

Tabelle 4-173 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	36.82
Standard Deviation	31.320
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	26.23
Standard Deviation	31.100
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	-11.48
Standard Deviation	29.114
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 66.7
Status [3]	
Improved	22 (36.1)
Stable	32 (52.5)
Worsened	7 (11.5)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	20.43
Standard Deviation	26.554
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]	62
Mean	-16.13
Standard Deviation	30.623
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	26 (41.9)
Stable	31 (50.0)
Worsened	5 (8.1)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	22.81
Standard Deviation	28.283
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
<hr/>	
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	-11.70
Standard Deviation	32.423
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 66.7
Status [3]	
Improved	20 (35.1)
Stable	30 (52.6)
Worsened	7 (12.3)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	24.67
Standard Deviation	30.721
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-12.67
Standard Deviation	31.508
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	19 (38.0)
Stable	23 (46.0)
Worsened	8 (16.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	20.00
Standard Deviation	24.522
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-19.05
Standard Deviation	25.928
Median	-33.33
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	18 (51.4)
Stable	15 (42.9)
Worsened	2 (5.7)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	24.00
Standard Deviation	28.087
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-17.33
Standard Deviation	27.420
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	12 (48.0)
Stable	11 (44.0)
Worsened	2 (8.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	16.67
Standard Deviation	25.198
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-29.17
Standard Deviation	27.817
Median	-33.33
Q1, Q3	-50.0, 0.0
Min, Max	-66.7, 0.0
Status [3]	
Improved	5 (62.5)
Stable	3 (37.5)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 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 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	-33.33
Standard Deviation	0.00
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)
End of Treatment	
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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)

Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
Mean	0.00
Standard Deviation	33.333
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (33.3)
Stable	1 (33.3)
Worsened	1 (33.3)

[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.	

Tabelle 4-174 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit	B
Statistics	(N=67)

Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	27.36
Standard Deviation	31.743
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	9.84
Standard Deviation	20.498
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	-16.94
Standard Deviation	28.299
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	25 (41.0)
Stable	33 (54.1)
Worsened	3 (4.9)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	10.75
Standard Deviation	23.200
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]	62
Mean	-15.59
Standard Deviation	32.903
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	26 (41.9)
Stable	29 (46.8)
Worsened	7 (11.3)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	12.87
Standard Deviation	25.003
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	-12.28
Standard Deviation	39.657
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 100.0
Status [3]	
Improved	21 (36.8)
Stable	26 (45.6)
Worsened	10 (17.5)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	12.67
Standard Deviation	24.178
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-10.67
Standard Deviation	35.277
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 100.0
Status [3]	
Improved	19 (38.0)
Stable	23 (46.0)
Worsened	8 (16.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	13.33
Standard Deviation	27.056
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-15.24
Standard Deviation	43.040
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 100.0
Status [3]	
Improved	15 (42.9)
Stable	15 (42.9)
Worsened	5 (14.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	9.33
Standard Deviation	18.053
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 66.7

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-18.67
Standard Deviation	36.107
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	11 (44.0)
Stable	11 (44.0)
Worsened	3 (12.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	8.33
Standard Deviation	15.430
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-12.50
Standard Deviation	39.591
Median	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (25.0)
Stable	5 (62.5)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 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 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits	
Efficacy Analysis Set	
by Subpopulation	

Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to End of Treatment	
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)
Stable	2 (66.7)
Worsened	1 (33.3)

[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.	

Tabelle 4-175 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	10.45
Standard Deviation	24.071
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	14.75
Standard Deviation	22.381
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]	61
Mean	4.37
Standard Deviation	28.852
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	8 (13.1)
Stable	38 (62.3)
Worsened	15 (24.6)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	15.05
Standard Deviation	24.649
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]	62
Mean	5.91
Standard Deviation	29.274
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 100.0
Status [3]	
Improved	6 (9.7)
Stable	41 (66.1)
Worsened	15 (24.2)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	12.28
Standard Deviation	23.258
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	3.51
Standard Deviation	27.229
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 100.0
Status [3]	
Improved	5 (8.8)
Stable	41 (71.9)
Worsened	11 (19.3)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	13.33
Standard Deviation	23.328
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	4.67
Standard Deviation	26.946
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	5 (10.0)
Stable	34 (68.0)
Worsened	11 (22.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	6.67
Standard Deviation	13.528
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-3.81
Standard Deviation	25.272
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	5 (14.3)
Stable	26 (74.3)
Worsened	4 (11.4)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	5.33
Standard Deviation	12.472
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-8.00
Standard Deviation	30.852
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	5 (20.0)
Stable	17 (68.0)
Worsened	3 (12.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	4.17
Standard Deviation	11.785
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-12.50
Standard Deviation	35.355
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0
Min, Max	-100.0, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (12.5)
Stable	7 (87.5)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 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 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	3
Mean	22.22
Standard Deviation	38.490
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits	
Efficacy Analysis Set	
by Subpopulation	

Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
Mean	22.22
Standard Deviation	38.490
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	2 (66.7)
Worsened	1 (33.3)

[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.	

Tabelle 4-176 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	66
Mean	43.94
Standard Deviation	37.053
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	15.56
Standard Deviation	23.343
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	-28.89
Standard Deviation	40.925
Median	-33.33
Q1, Q3	-66.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	35 (58.3)
Stable	18 (30.0)
Worsened	7 (11.7)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	16.39
Standard Deviation	20.748
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]	61
Mean	-30.60
Standard Deviation	40.504
Median	-33.33
Q1, Q3	-66.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	37 (60.7)
Stable	15 (24.6)
Worsened	9 (14.8)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	12.50
Standard Deviation	19.656
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	-30.95
Standard Deviation	36.436
Median	-33.33
Q1, Q3	-66.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3
Status [3]	
Improved	33 (58.9)
Stable	19 (33.9)
Worsened	4 (7.1)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	13.33
Standard Deviation	21.296
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	-32.67
Standard Deviation	39.550
Median	-33.33
Q1, Q3	-66.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	33 (66.0)
Stable	13 (26.0)
Worsened	4 (8.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	18.10
Standard Deviation	26.000
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	-26.67
Standard Deviation	46.301
Median	-33.33
Q1, Q3	-66.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 100.0
Status [3]	
Improved	21 (60.0)
Stable	9 (25.7)
Worsened	5 (14.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	16.00
Standard Deviation	21.773
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	-26.67
Standard Deviation	40.825
Median	-33.33
Q1, Q3	-66.7, 0.0
Min, Max	-100.0, 66.7
Status [3]	
Improved	13 (52.0)
Stable	10 (40.0)
Worsened	2 (8.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	16.67
Standard Deviation	17.817
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	-4.17
Standard Deviation	41.547
Median	0.00
Q1, Q3	-33.3, 33.3
Min, Max	-66.7, 33.3
Status [3]	
Improved	2 (25.0)
Stable	3 (37.5)
Worsened	3 (37.5)
Cycle 19 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 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	-66.67
Standard Deviation	
Median	-66.67
Q1, Q3	-66.7, -66.7
Min, Max	-66.7, -66.7
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	2
Mean	33.33
Standard Deviation	47.140
Median	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 66.7

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits	
Efficacy Analysis Set	
by Subpopulation	

Visit	B
Statistics	(N=67)

Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	2
Mean	-16.67
Standard Deviation	23.570
Median	-16.67
Q1, Q3	-33.3, 0.0
Min, Max	-33.3, 0.0
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	1 (50.0)
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.	

Anhang 4-G2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

Tabelle 4-177 (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*

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation B (N') (N=124)
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen	
Fatigue	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	51 (76,1)
Zensierte Patienten, n (%)	16 (23,9)
Verschlechterung, n (%)	27 (40,3)
Zensierte Patienten, n (%)	40 (59,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,0 [1,87; 3,48]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,8 [9,13; NE]
Schmerzen	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	44 (65,7)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (34,3)
Verschlechterung, n (%)	27 (40,3)
Zensierte Patienten, n (%)	40 (59,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,0 [1,87; 9,03]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,8 [7,39; NE]
Übelkeit und Erbrechen	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	22 (32,8)
Zensierte Patienten, n (%)	45 (67,2)
Verschlechterung, n (%)	23 (34,3)
Zensierte Patienten, n (%)	44 (65,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [10,15; NE]
Dyspnoe	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	27 (40,3)
Zensierte Patienten, n (%)	40 (59,7)
Verschlechterung, n (%)	22 (32,8)
Zensierte Patienten, n (%)	45 (67,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [5,55; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [9,69; NE]
Schlaflosigkeit	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	39 (58,2)

Endpunkt	Selpercatinib Subpopulation B (N') (N=124)
Zensierte Patienten, n (%)	28 (41,8)
Verschlechterung, n (%)	22 (32,8)
Zensierte Patienten, n (%)	45 (67,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	5,5 [2,00; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [8,34; NE]
Appetitverlust	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	33 (49,3)
Zensierte Patienten, n (%)	34 (50,7)
Verschlechterung, n (%)	17 (25,4)
Zensierte Patienten, n (%)	50 (74,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,00; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,79; NE]
Verstopfung	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	12 (17,9)
Zensierte Patienten, n (%)	55 (82,1)
Verschlechterung, n (%)	25 (37,3)
Zensierte Patienten, n (%)	42 (62,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [8,34; NE]
Diarrhoe	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	42 (62,7)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (37,3)
Verschlechterung, n (%)	15 (22,4)
Zensierte Patienten, n (%)	52 (77,6)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,0 [1,87; 5,59]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [13,90; NE]
<p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; 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.</p> <p>a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. b: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfmedikation mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p> <p>Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfmedikation und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomskalen.</p>	

Anhang 4-G3: Kaplan-Meier Kurven zur Morbidität – Symptomatik

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

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 für den EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set*).

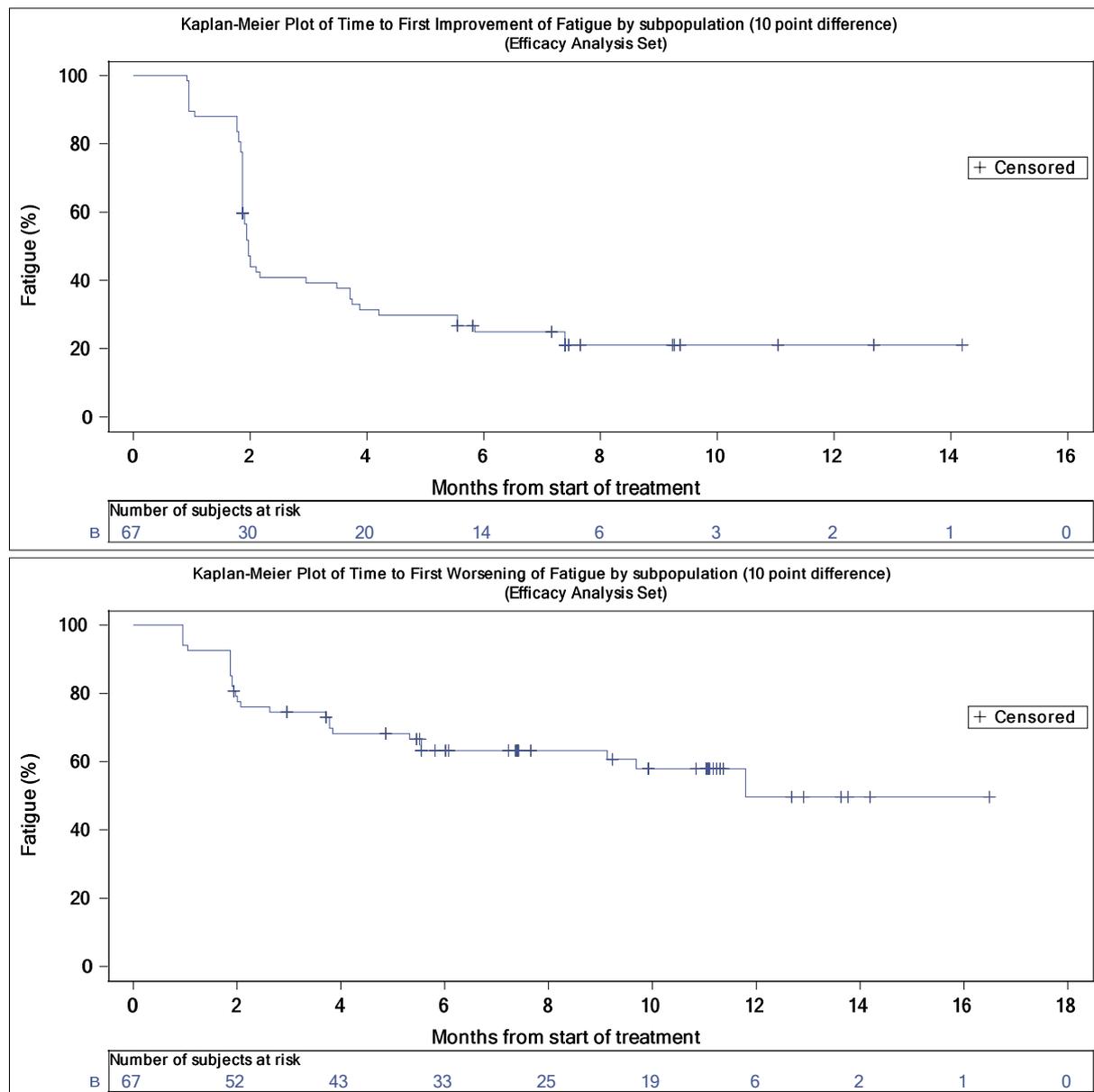


Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC

QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

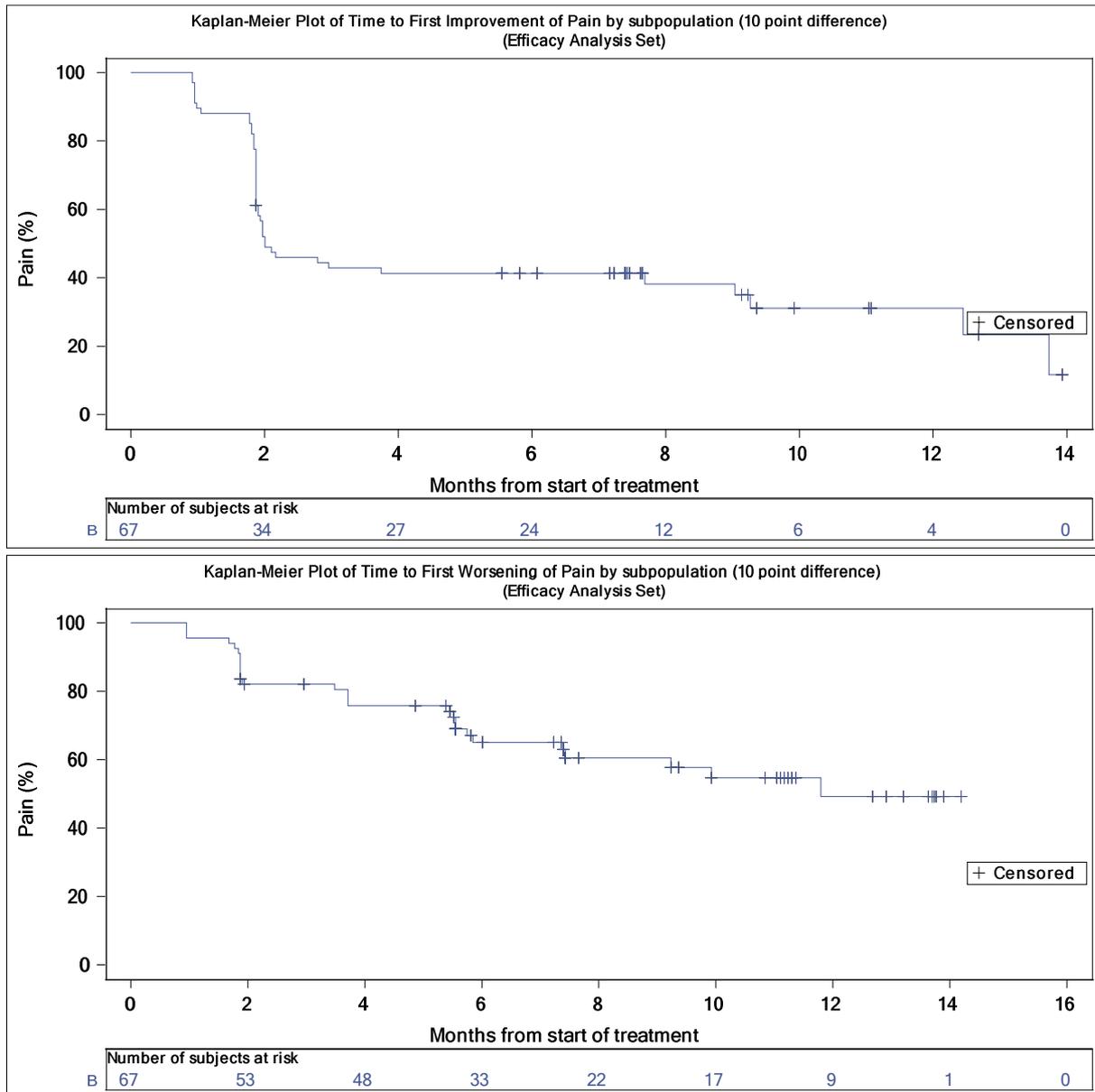


Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

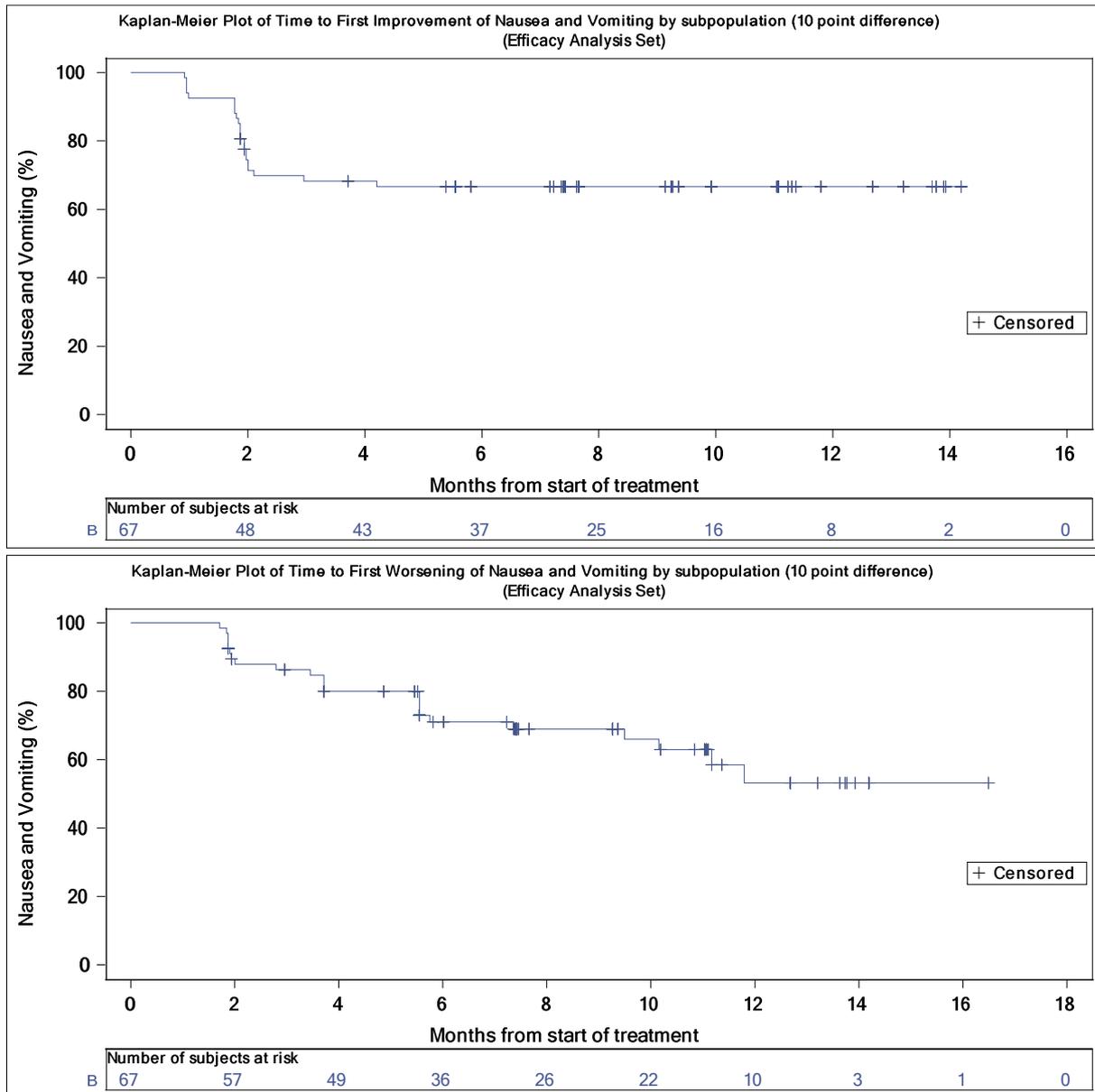


Abbildung 4-50 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

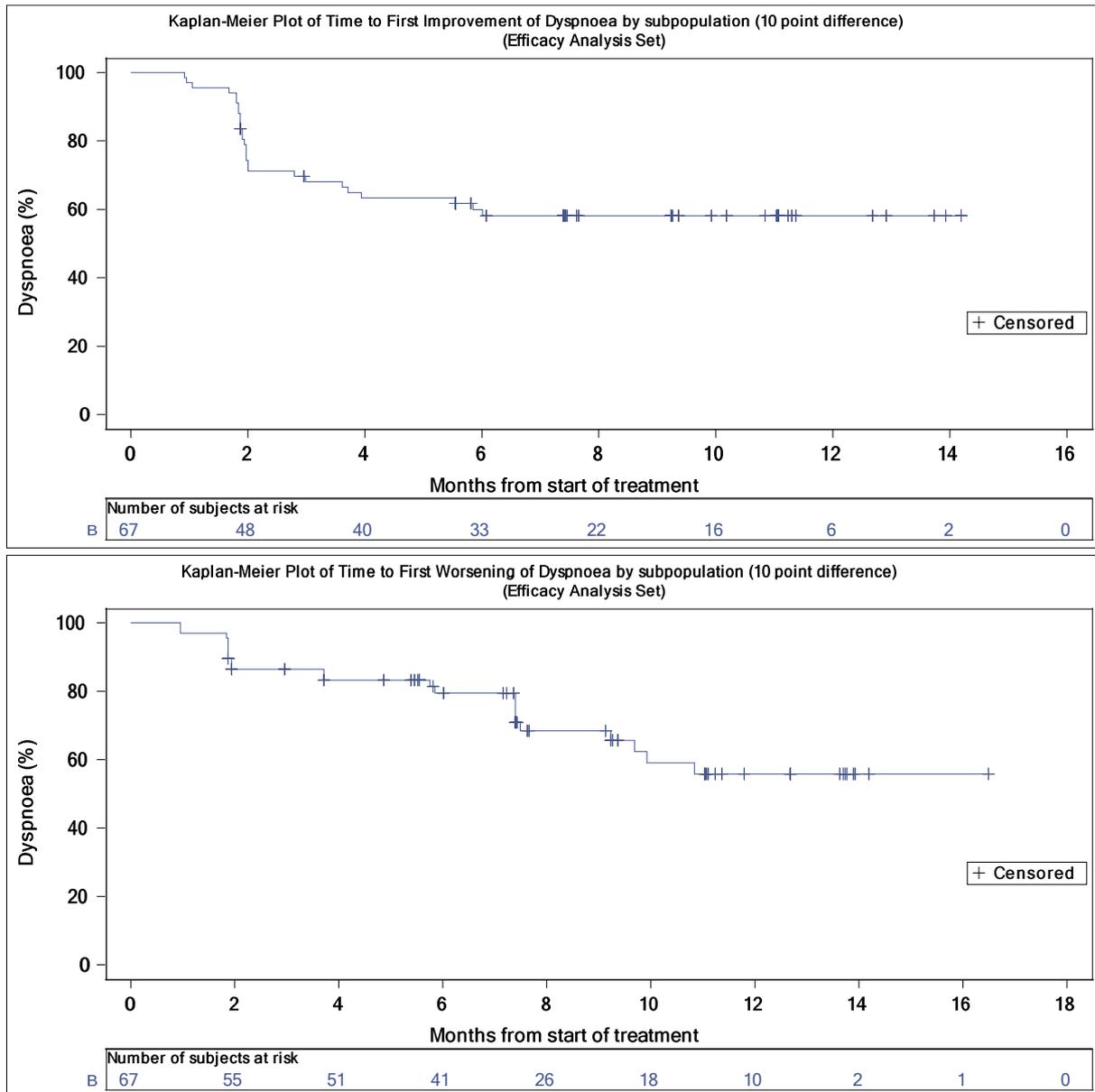


Abbildung 4-51 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

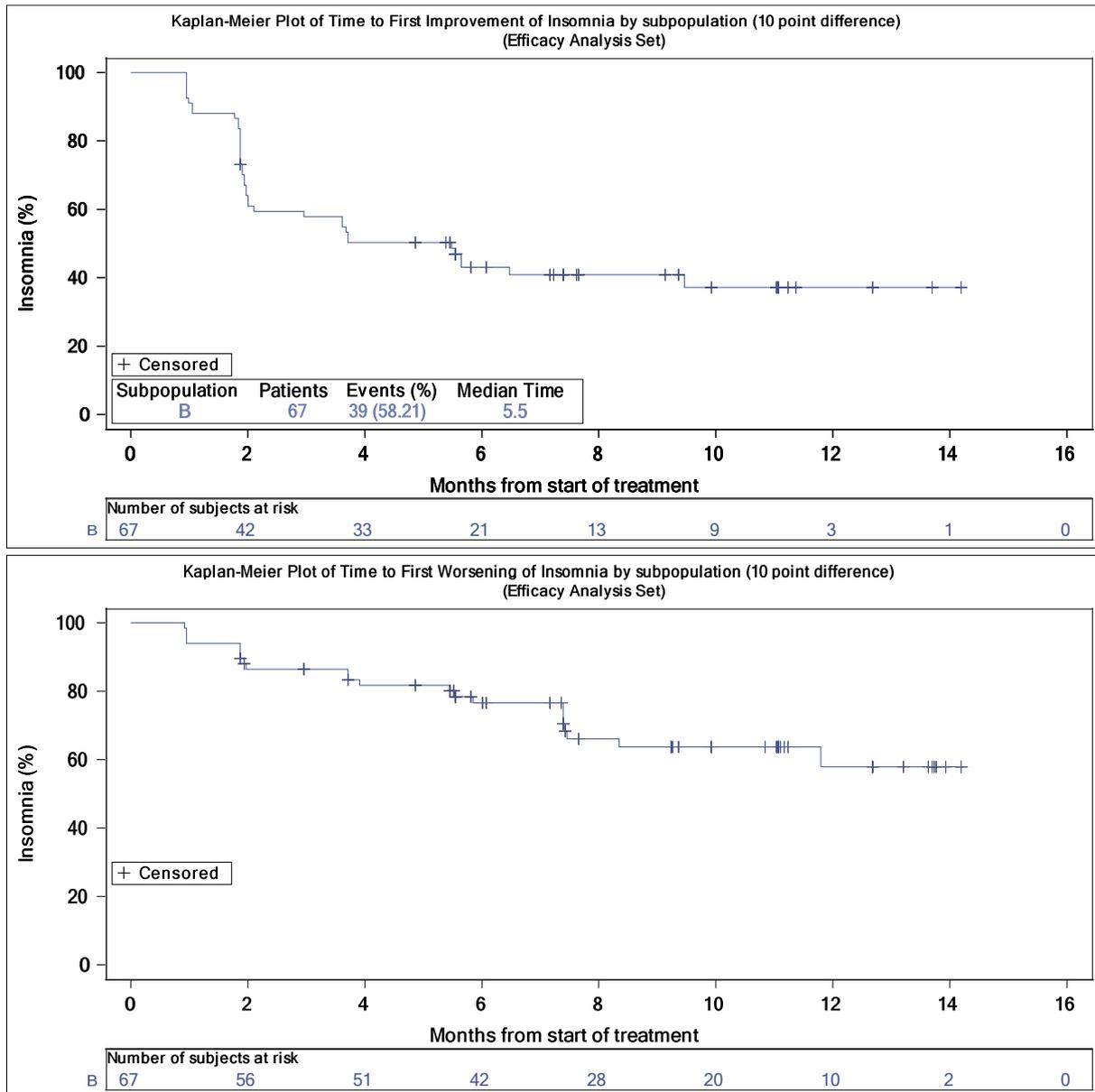


Abbildung 4-52 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schlaflosigkeit gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

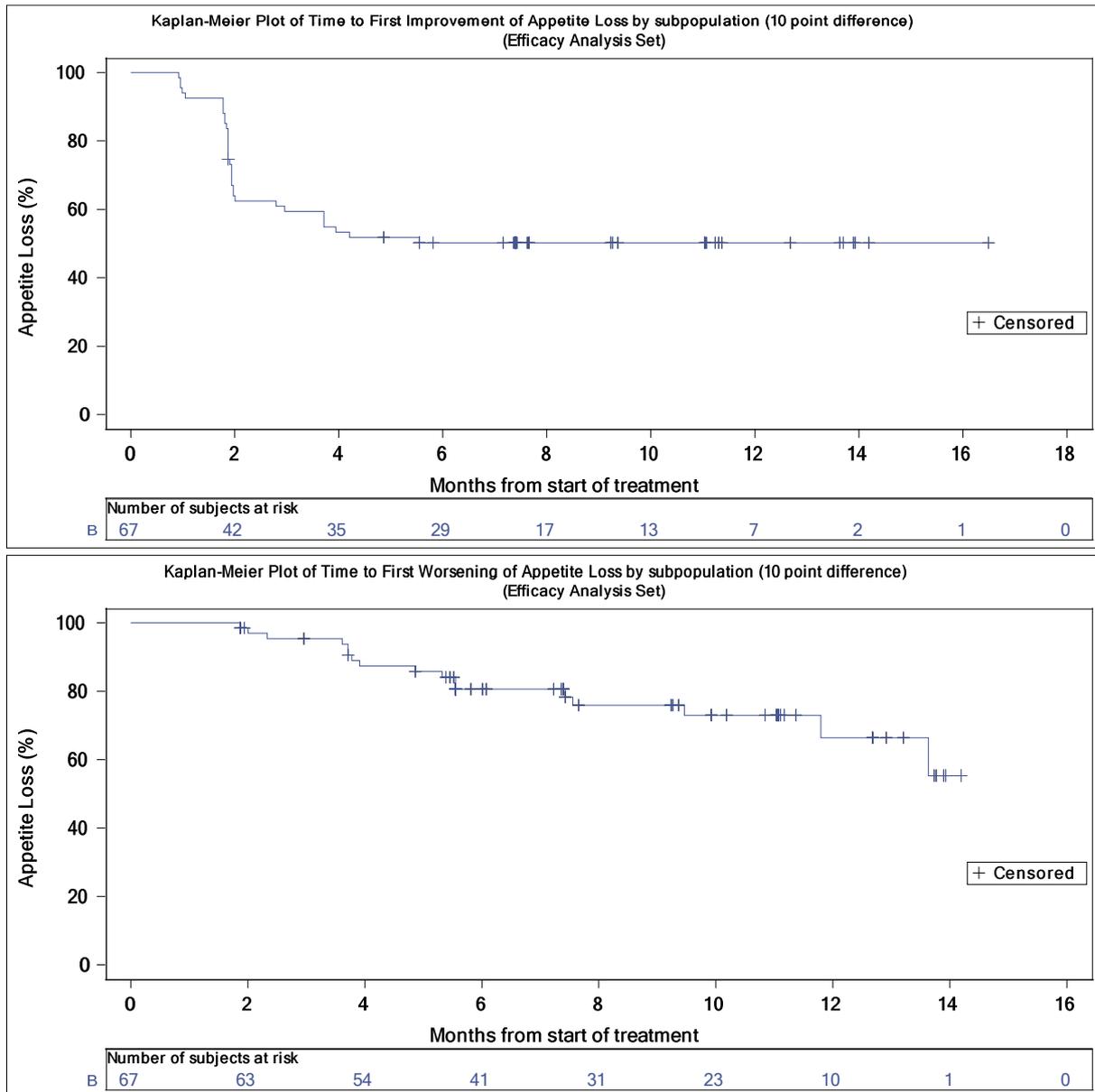


Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

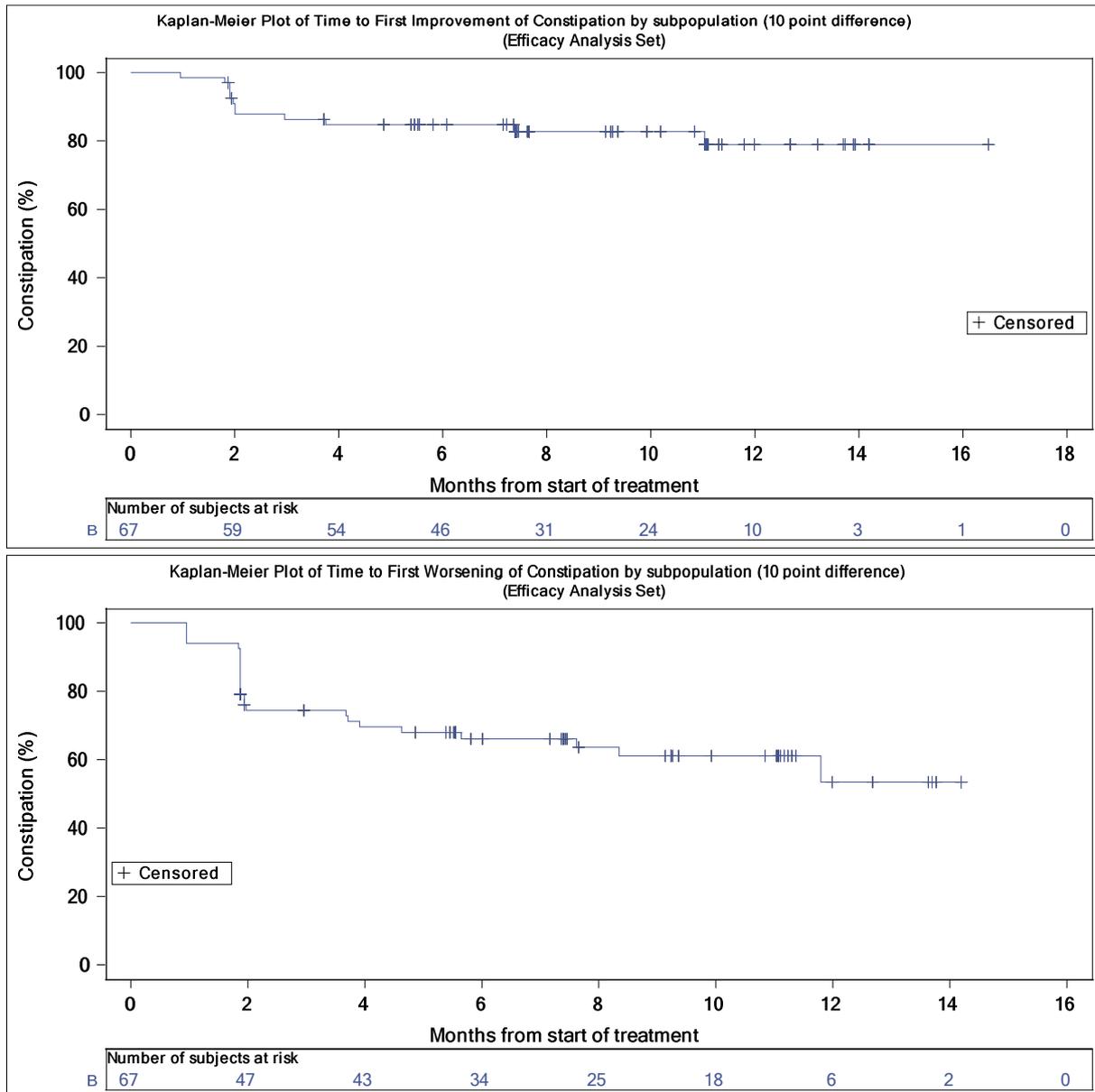


Abbildung 4-54 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

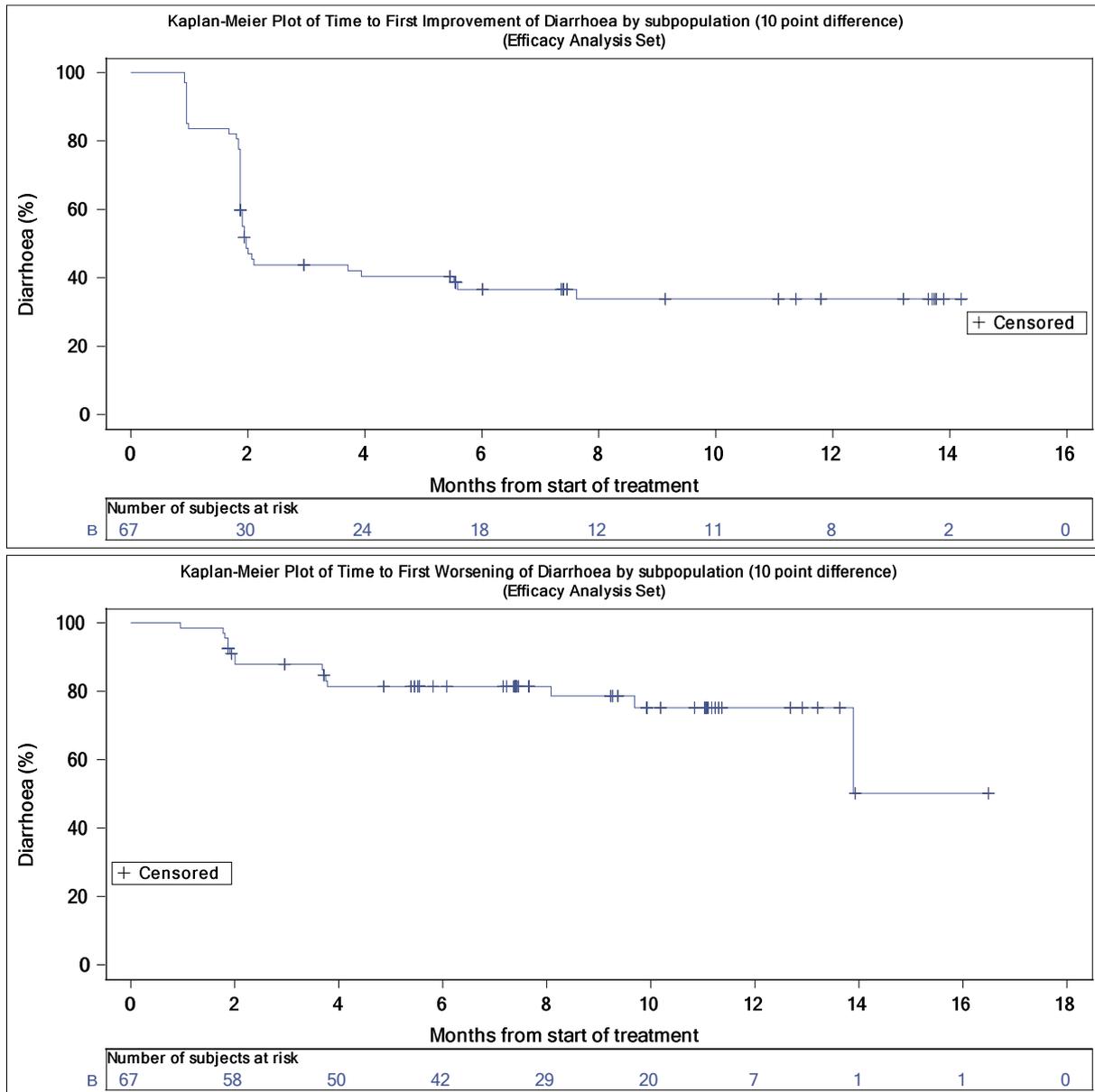


Abbildung 4-55 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

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*).

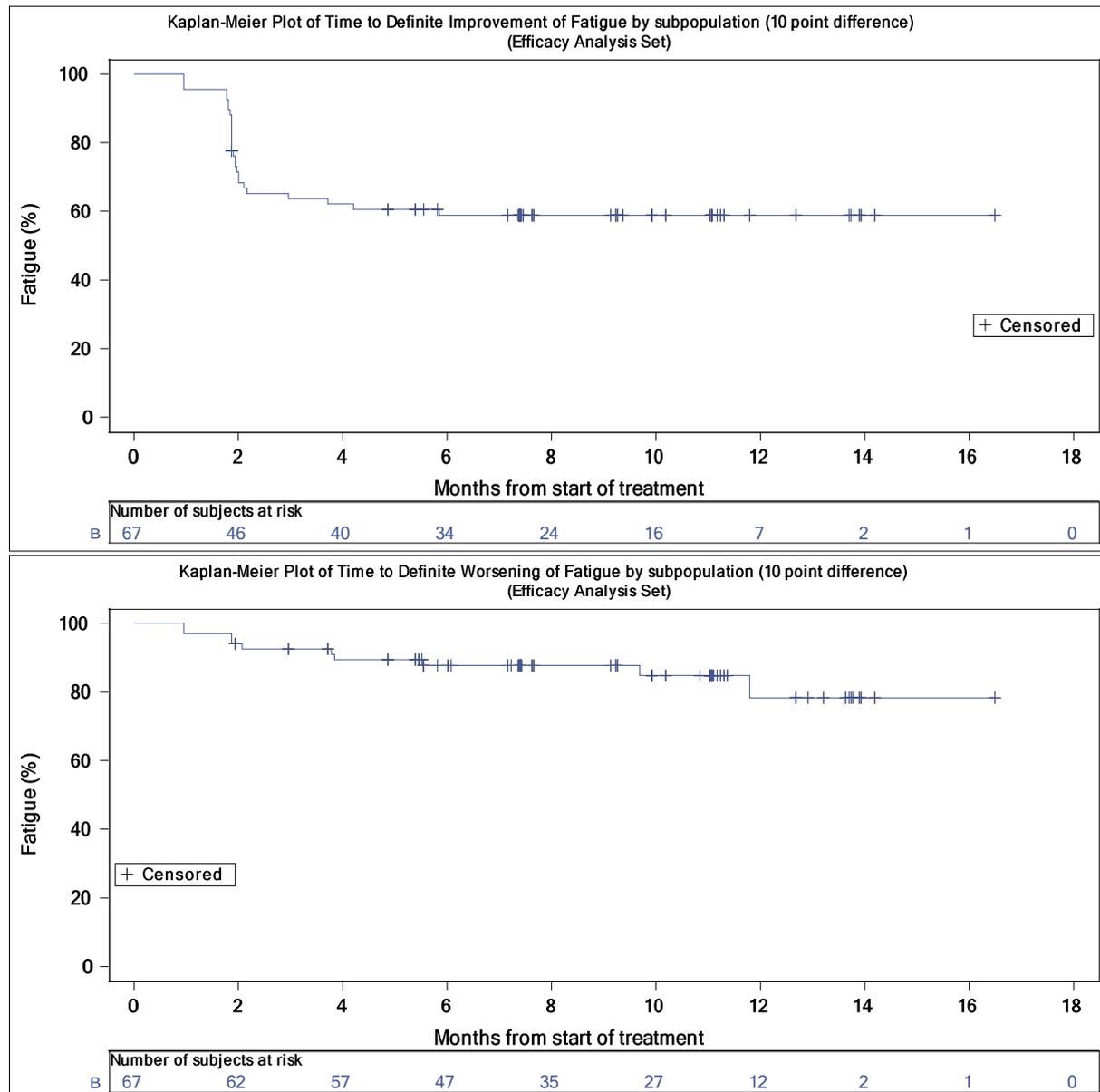


Abbildung 4-56 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

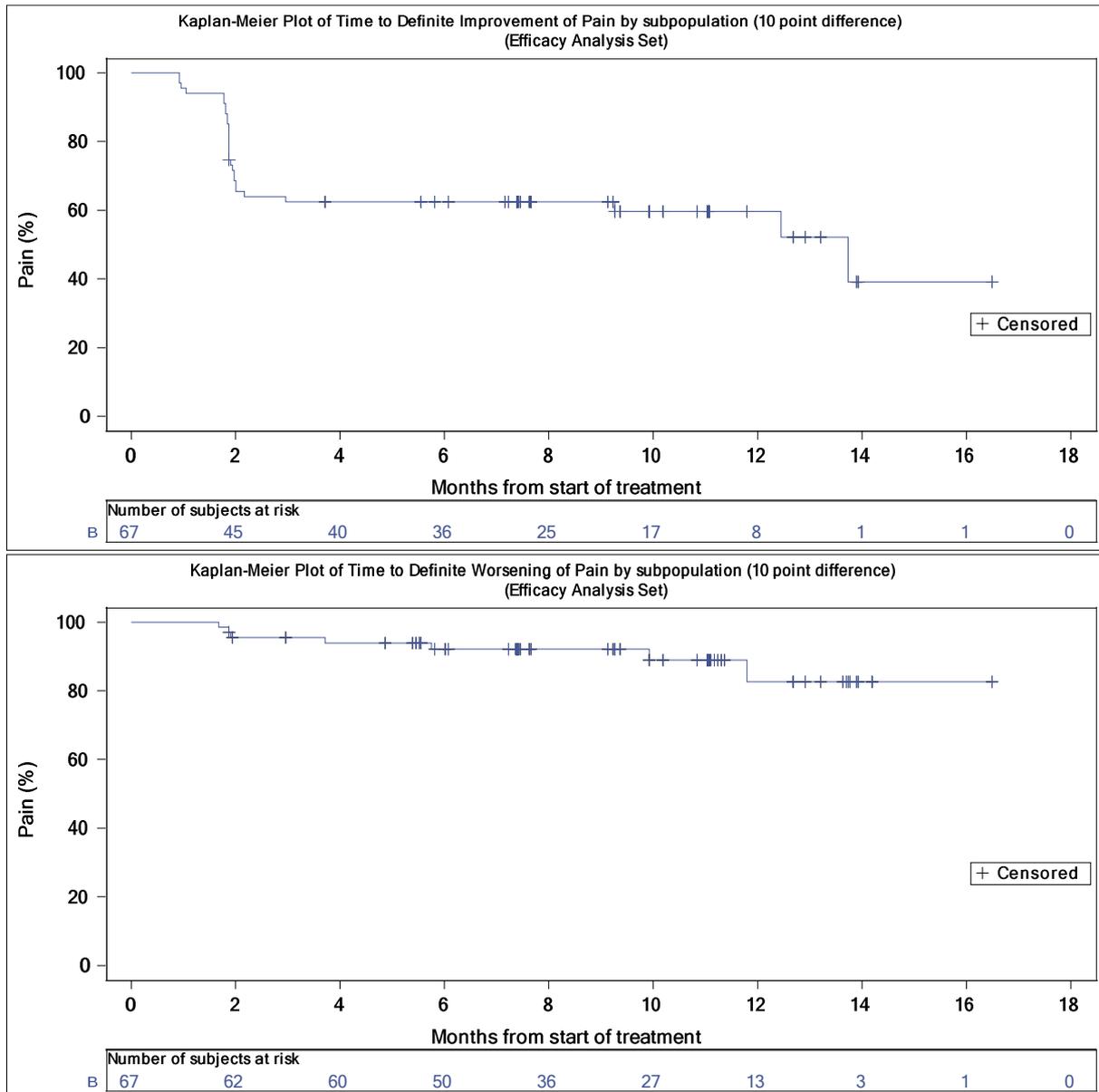


Abbildung 4-57 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Schmerzen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

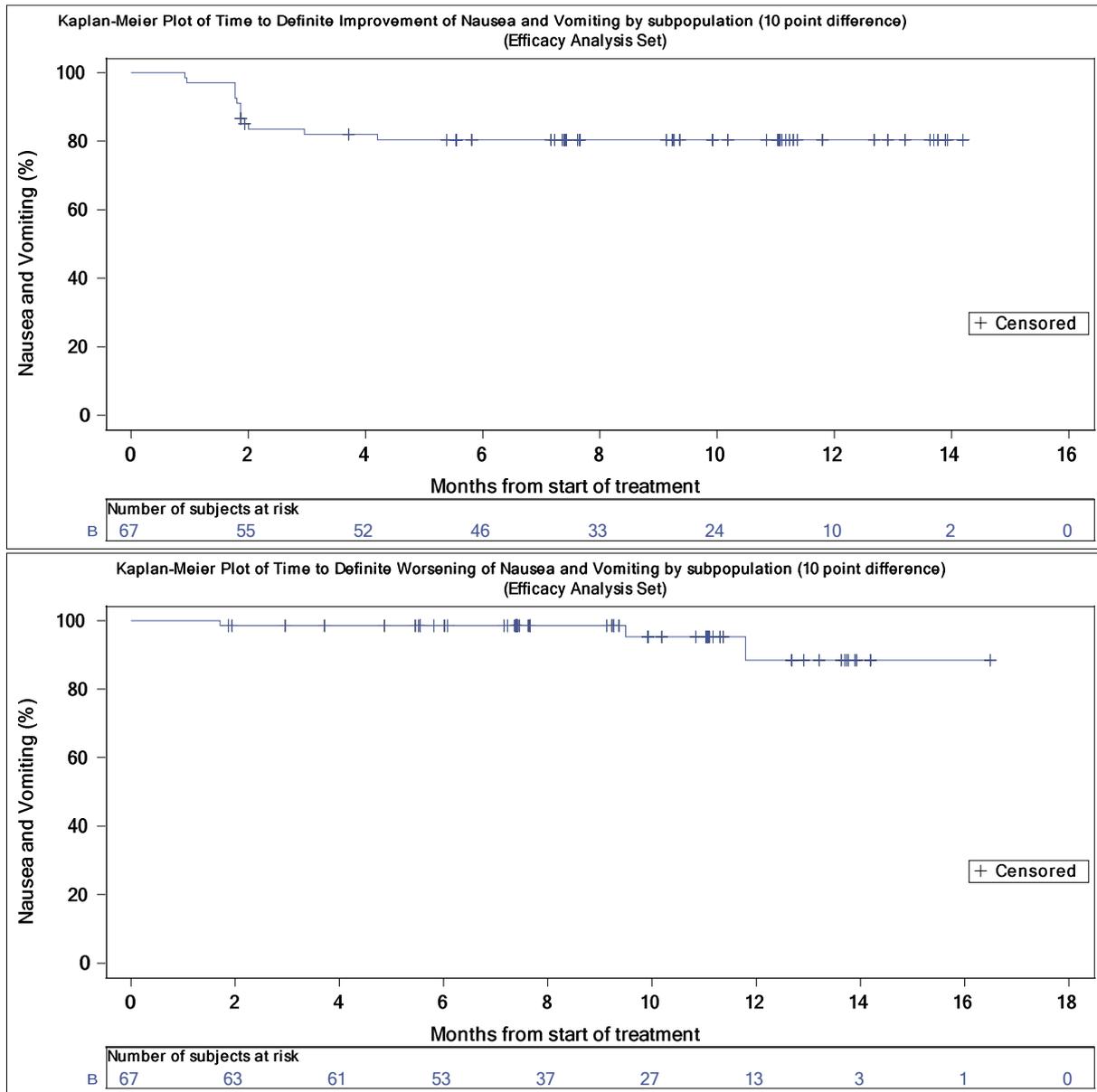


Abbildung 4-58 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

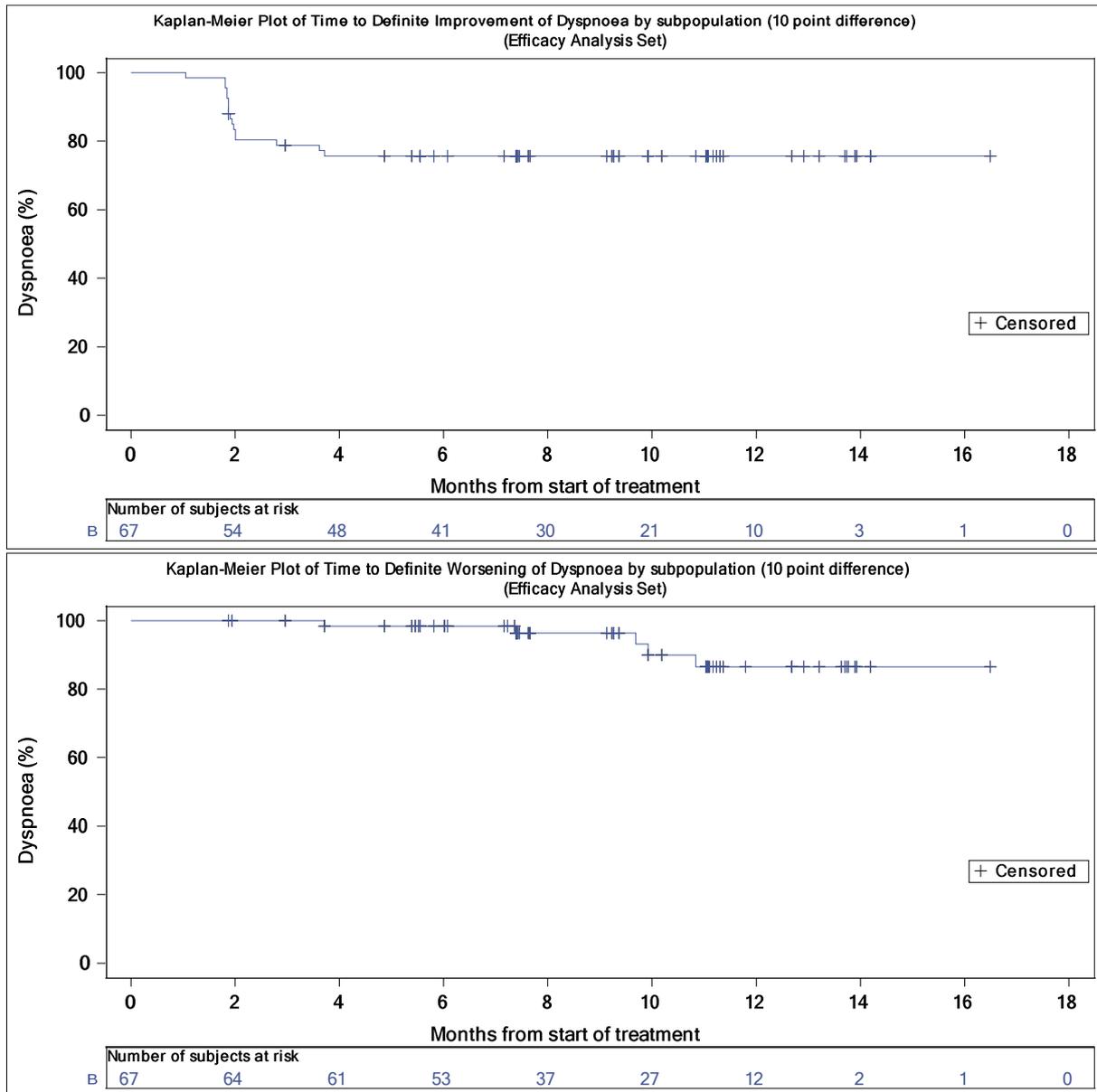
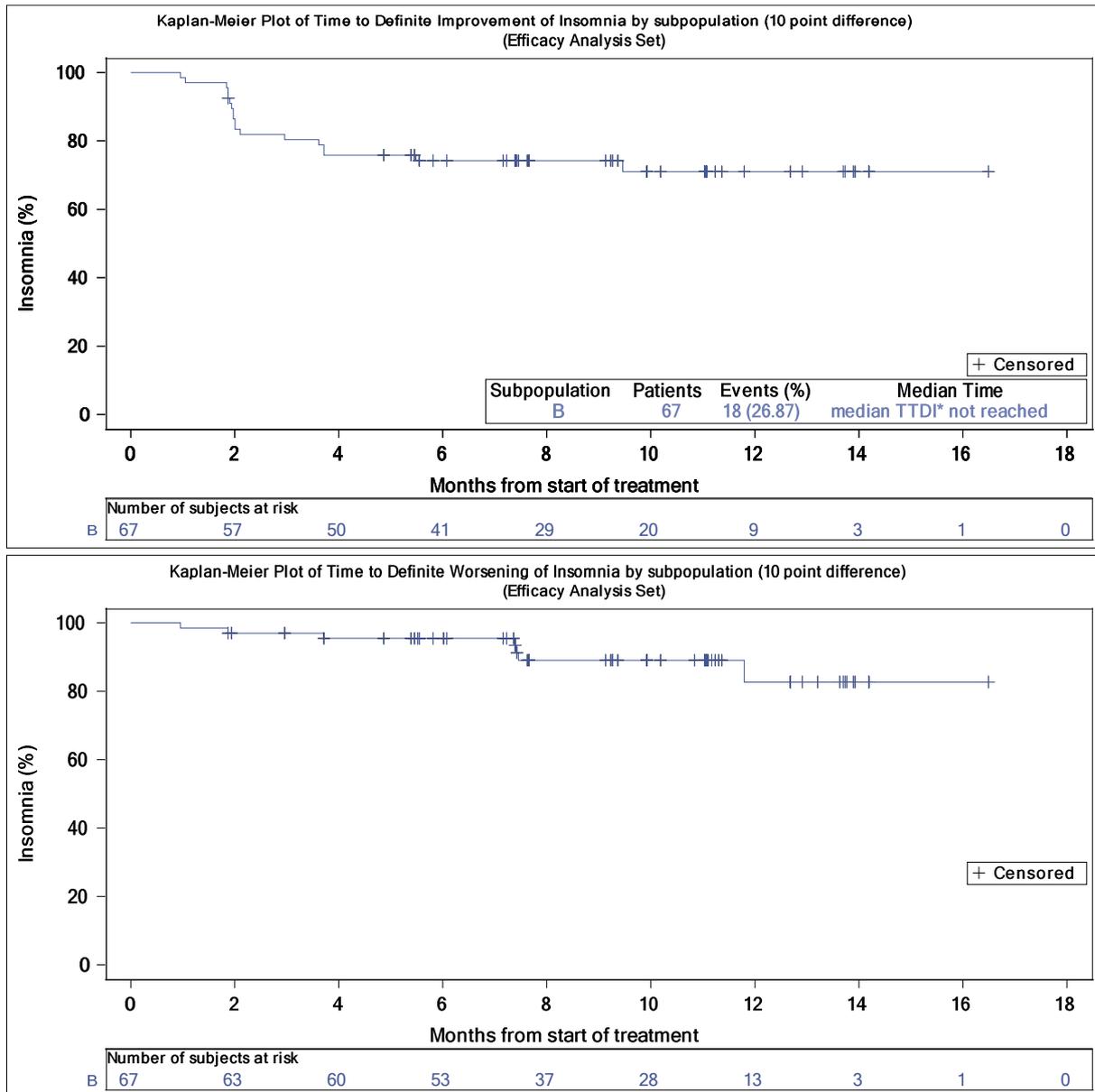


Abbildung 4-59 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Dyspnoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*



TTDI = Time-to-Definite Improvement

Abbildung 4-60 (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*

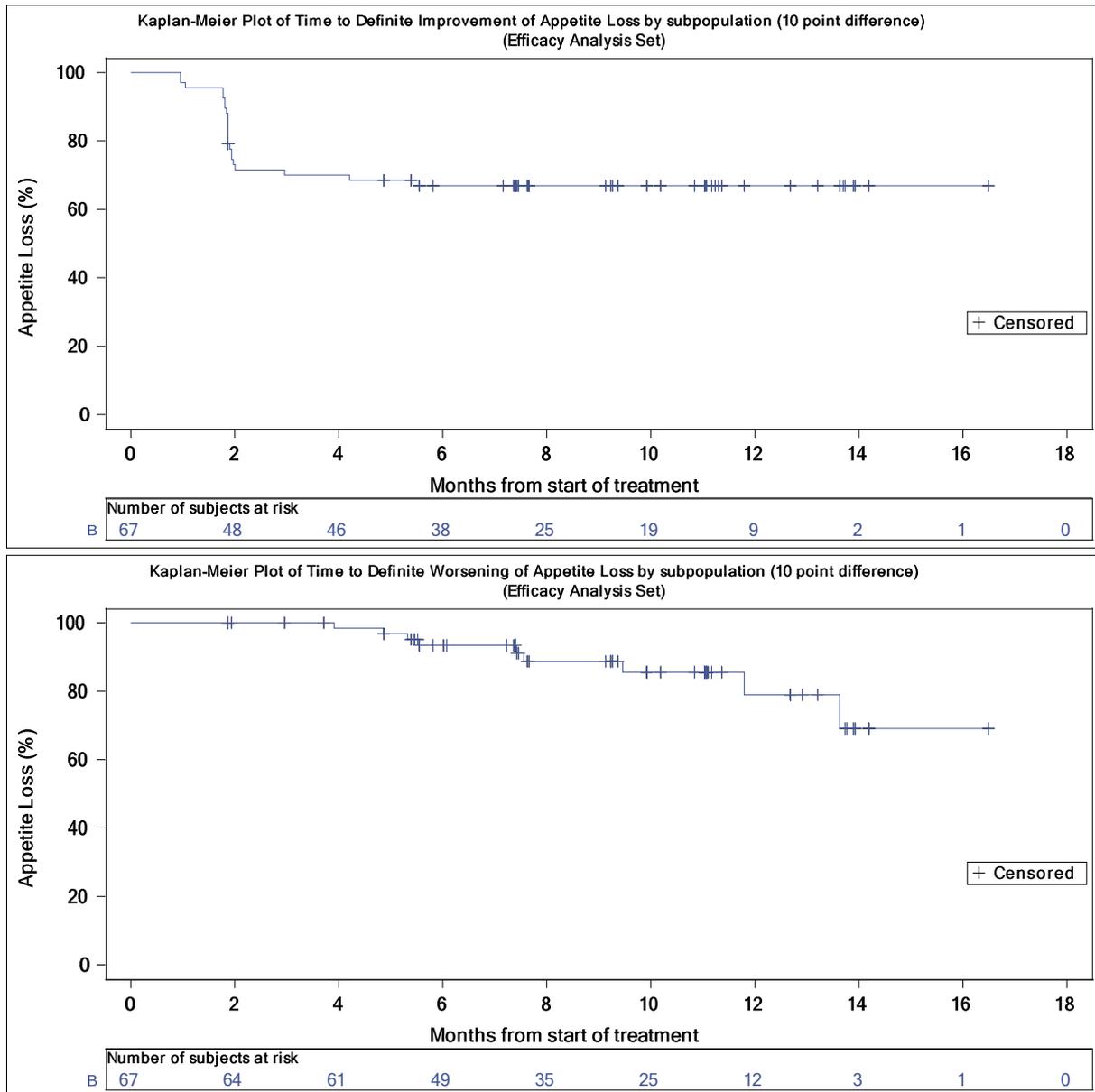


Abbildung 4-61 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Appetitverlust gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

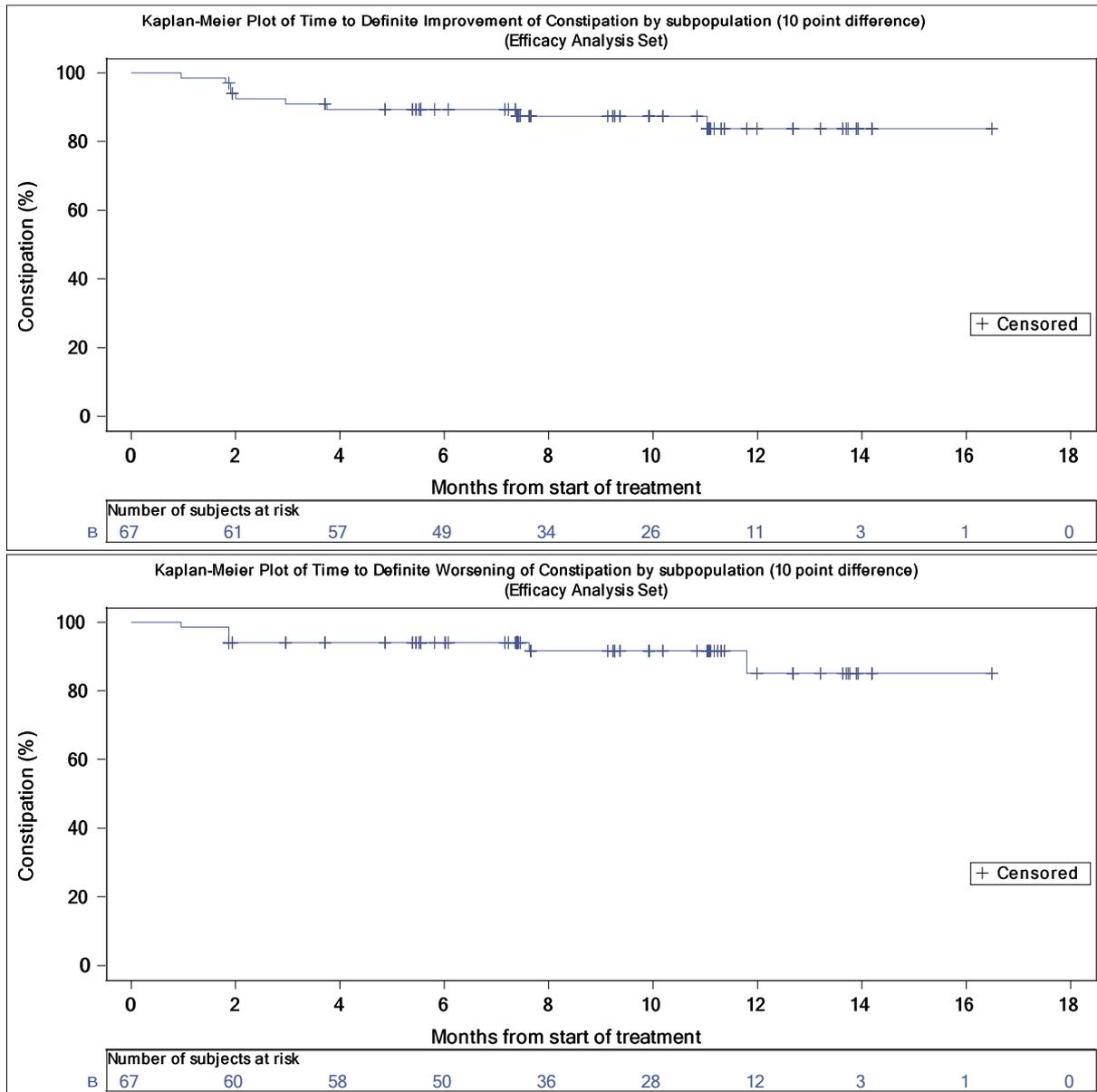


Abbildung 4-62 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Verstopfung gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

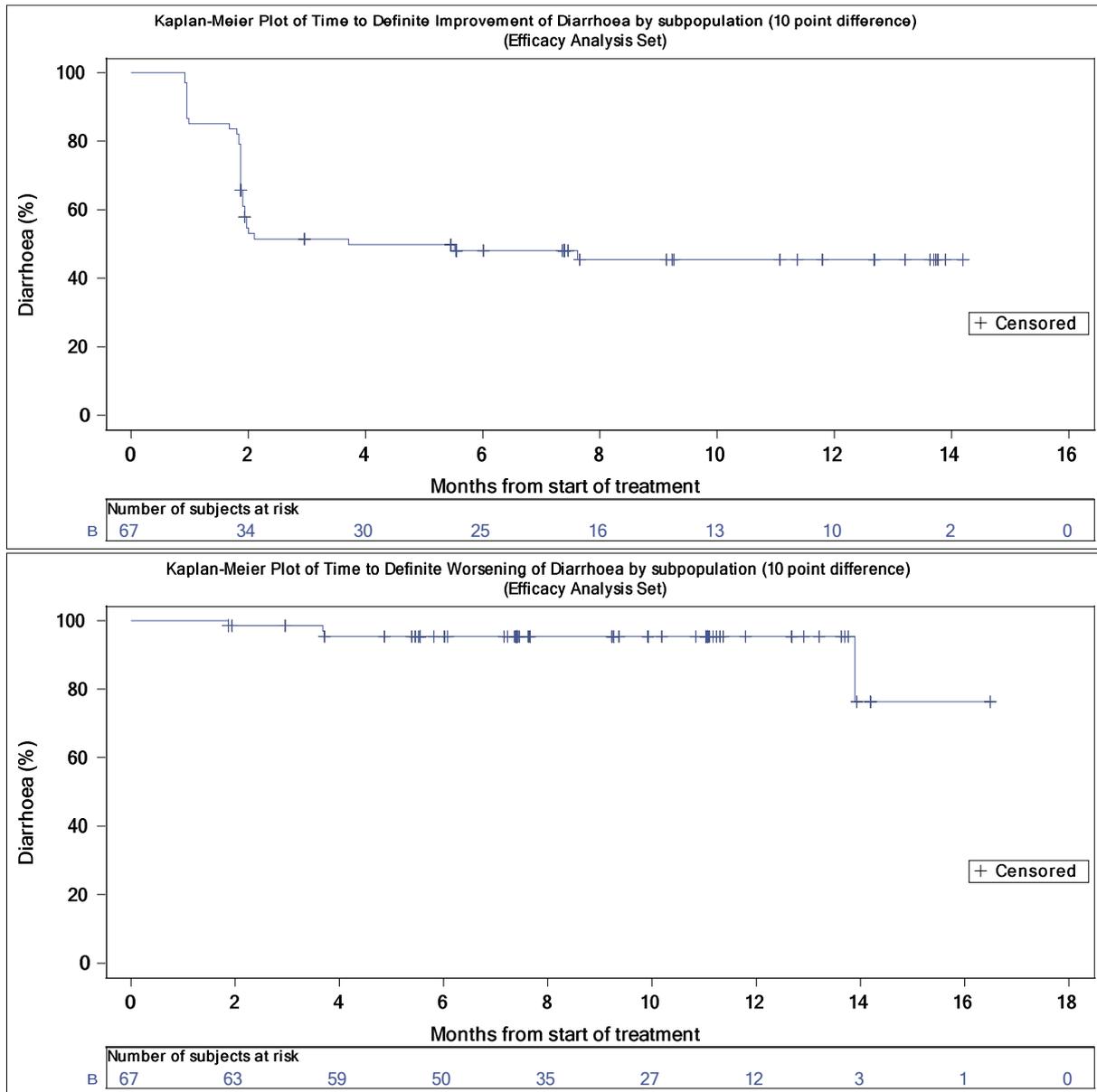


Abbildung 4-63 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhö gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

Anhang 4-H: Zusatzauswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**Anhang 4-H1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Tabelle 4-178 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by	
Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
<hr/>	
Baseline [1]	
n [2]	66
Mean	59.72
Standard Deviation	23.093
Median	62.50
Q1, Q3	41.7, 75.0
Min, Max	16.7, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	70.00
Standard Deviation	22.245
Median	66.67
Q1, Q3	50.0, 91.7
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	10.69
Standard Deviation	25.448
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 25.0
Min, Max	-50.0, 75.0
Status [3]	
Improved	26 (43.3)
Stable	25 (41.7)
Worsened	9 (15.0)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	70.22
Standard Deviation	18.350
Median	66.67
Q1, Q3	58.3, 83.3
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	10.66
Standard Deviation	20.077
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-50.0, 58.3
Status [3]	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Improved	27 (44.3)
Stable	29 (47.5)
Worsened	5 (8.2)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	71.43
Standard Deviation	19.323
Median	75.00
Q1, Q3	58.3, 83.3
Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	9.52
Standard Deviation	21.345
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 25.0
Min, Max	-50.0, 58.3
Status [3]	
Improved	25 (44.6)
Stable	24 (42.9)
Worsened	7 (12.5)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	72.17
Standard Deviation	19.821
Median	75.00
Q1, Q3	58.3, 83.3
Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	11.67
Standard Deviation	20.757
Median	8.33
Q1, Q3	0.0, 25.0
Min, Max	-50.0, 58.3
Status [3]	
Improved	21 (42.0)
Stable	25 (50.0)
Worsened	4 (8.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	72.62
Standard Deviation	16.737
Median	75.00
Q1, Q3	66.7, 83.3
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	15.24
Standard Deviation	21.148
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit	B
Statistics	(N=67)
Min, Max	-16.7, 58.3
Status [3]	
Improved	20 (57.1)
Stable	13 (37.1)
Worsened	2 (5.7)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	71.67
Standard Deviation	13.394
Median	66.67
Q1, Q3	66.7, 83.3
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	14.67
Standard Deviation	19.437
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-8.3, 50.0
Status [3]	
Improved	13 (52.0)
Stable	12 (48.0)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	76.04
Standard Deviation	15.064
Median	79.17
Q1, Q3	66.7, 83.3
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	18.75
Standard Deviation	19.796
Median	25.00
Q1, Q3	0.0, 29.2
Min, Max	-8.3, 50.0
Status [3]	
Improved	5 (62.5)
Stable	3 (37.5)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 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 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	0.00
Standard Deviation	
Median	0.00

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

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)
End of Treatment	
n [2]	2
Mean	41.67
Standard Deviation	11.785
Median	41.67
Q1, Q3	33.3, 50.0
Min, Max	33.3, 50.0
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	2
Mean	-12.50
Standard Deviation	5.893
Median	-12.50
Q1, Q3	-16.7, -8.3
Min, Max	-16.7, -8.3
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	1 (50.0)

[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.	

Tabelle 4-179 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	74.83
Standard Deviation	22.227
Median	73.33
Q1, Q3	60.0, 93.3
Min, Max	20.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	80.11
Standard Deviation	20.887
Median	86.67
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	26.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	4.92
Standard Deviation	20.291
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3
Min, Max	-66.7, 66.7
Status [3]	
Improved	19 (31.1)
Stable	33 (54.1)
Worsened	9 (14.8)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	84.97
Standard Deviation	16.788
Median	89.17
Q1, Q3	80.0, 100.0
Min, Max	13.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	9.60
Standard Deviation	16.158
Median	6.67
Q1, Q3	0.0, 20.0
Min, Max	-20.0, 46.7
Status [3]	
Improved	22 (35.5)
Stable	37 (59.7)
Worsened	3 (4.8)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	84.74
Standard Deviation	19.303
Median	93.33
Q1, Q3	73.3, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit	B
Statistics	(N=67)

Min, Max	20.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	7.19
Standard Deviation	17.249
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 20.0
Min, Max	-33.3, 46.7
Status [3]	
Improved	20 (35.1)
Stable	31 (54.4)
Worsened	6 (10.5)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	82.67
Standard Deviation	19.749
Median	86.67
Q1, Q3	73.3, 100.0
Min, Max	13.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	4.67
Standard Deviation	16.943
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3
Min, Max	-33.3, 46.7
Status [3]	
Improved	14 (28.0)
Stable	29 (58.0)
Worsened	7 (14.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	85.71
Standard Deviation	11.787
Median	86.67
Q1, Q3	80.0, 100.0
Min, Max	60.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	8.38
Standard Deviation	19.359
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 20.0
Min, Max	-20.0, 53.3
Status [3]	
Improved	14 (40.0)
Stable	16 (45.7)
Worsened	5 (14.3)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	82.67
Standard Deviation	18.359
Median	86.67

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit	B
Statistics	(N=67)

Q1, Q3	73.3, 100.0
Min, Max	40.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	6.67
Standard Deviation	16.216
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3
Min, Max	-26.7, 46.7
Status [3]	
Improved	7 (28.0)
Stable	16 (64.0)
Worsened	2 (8.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	77.50
Standard Deviation	17.067
Median	86.67
Q1, Q3	60.0, 86.7
Min, Max	53.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	5.00
Standard Deviation	21.307
Median	0.00
Q1, Q3	-6.7, 13.3
Min, Max	-20.0, 46.7
Status [3]	
Improved	2 (25.0)
Stable	5 (62.5)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	73.33
Standard Deviation	73.33
Median	73.33
Q1, Q3	73.3, 73.3
Min, Max	73.3, 73.3
Change from Baseline to Cycle 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	3
Mean	73.33
Standard Deviation	35.277

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

Median	86.67
Q1, Q3	33.3, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	3
Mean	4.44
Standard Deviation	26.943
Median	20.00
Q1, Q3	-26.7, 20.0
Min, Max	-26.7, 20.0
Status [3]	
Improved	2 (66.7)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (33.3)

<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.</p> <p>[2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.</p> <p>[3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Tabelle 4-180 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	66
Mean	75.84
Standard Deviation	23.595
Median	83.33
Q1, Q3	58.3, 100.0
Min, Max	8.3, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	82.92
Standard Deviation	20.088
Median	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	8.47
Standard Deviation	19.916
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 83.3
Status [3]	
Improved	22 (36.7)
Stable	31 (51.7)
Worsened	7 (11.7)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	82.10
Standard Deviation	21.128
Median	91.67
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	6.33
Standard Deviation	21.107
Median	2.78
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-41.7, 75.0
Status [3]	
Improved	17 (27.9)
Stable	37 (60.7)
Worsened	7 (11.5)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	82.89
Standard Deviation	18.355
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit	B
Statistics	(N=67)

Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	5.95
Standard Deviation	18.648
Median	4.17
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-25.0, 50.0
Status [3]	
Improved	18 (32.1)
Stable	28 (50.0)
Worsened	10 (17.9)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	83.33
Standard Deviation	20.825
Median	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	8.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	6.17
Standard Deviation	23.134
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 16.7
Min, Max	-50.0, 83.3
Status [3]	
Improved	15 (30.0)
Stable	28 (56.0)
Worsened	7 (14.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	88.10
Standard Deviation	15.163
Median	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	41.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	13.33
Standard Deviation	25.502
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 25.0
Min, Max	-25.0, 91.7
Status [3]	
Improved	14 (40.0)
Stable	19 (54.3)
Worsened	2 (5.7)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	78.00
Standard Deviation	21.230
Median	83.33

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	6.33
Standard Deviation	23.482
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 25.0
Min, Max	-25.0, 58.3
Status [3]	
Improved	9 (36.0)
Stable	10 (40.0)
Worsened	6 (24.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	85.42
Standard Deviation	17.107
Median	91.67
Q1, Q3	70.8, 100.0
Min, Max	58.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	22.92
Standard Deviation	31.418
Median	16.67
Q1, Q3	8.3, 41.7
Min, Max	-25.0, 75.0
Status [3]	
Improved	6 (75.0)
Stable	1 (12.5)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 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 19 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
Status [3]	
Improved	1 (100.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	2
Mean	45.83
Standard Deviation	17.678

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

Median	45.83
Q1, Q3	33.3, 58.3
Min, Max	33.3, 58.3
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	2
Mean	-25.00
Standard Deviation	35.355
Median	-25.00
Q1, Q3	-50.0, 0.0
Min, Max	-50.0, 0.0
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (50.0)
Worsened	1 (50.0)

[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.	

Tabelle 4-181 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	67
Mean	64.93
Standard Deviation	32.063
Median	66.67
Q1, Q3	33.3, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	72.40
Standard Deviation	29.327
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	61
Mean	7.92
Standard Deviation	32.999
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-100.0, 83.3
Status [3]	
Improved	29 (47.5)
Stable	20 (32.8)
Worsened	12 (19.7)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	79.30
Standard Deviation	24.459
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	62
Mean	14.78
Standard Deviation	27.840
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	29 (46.8)
Stable	24 (38.7)
Worsened	9 (14.5)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	80.41
Standard Deviation	25.612
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
<hr/>	
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	57
Mean	14.04
Standard Deviation	34.617
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-66.7, 100.0
Status [3]	
Improved	28 (49.1)
Stable	18 (31.6)
Worsened	11 (19.3)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	80.00
Standard Deviation	23.084
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	13.67
Standard Deviation	27.907
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	24 (48.0)
Stable	20 (40.0)
Worsened	6 (12.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	82.38
Standard Deviation	18.499
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	19.05
Standard Deviation	33.612
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	17 (48.6)
Stable	14 (40.0)
Worsened	4 (11.4)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	78.67
Standard Deviation	22.832
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
<hr/>	
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	18.67
Standard Deviation	32.030
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 100.0
Status [3]	
Improved	13 (52.0)
Stable	9 (36.0)
Worsened	3 (12.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	89.58
Standard Deviation	17.678
Median	100.00
Q1, Q3	83.3, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	22.92
Standard Deviation	29.463
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 83.3
Status [3]	
Improved	5 (62.5)
Stable	3 (37.5)
Worsened	0 (0.0)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	83.33
Standard Deviation	
Median	83.33
Q1, Q3	83.3, 83.3
Min, Max	83.3, 83.3
Change from Baseline to Cycle 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (100.0)
End of Treatment	
n [2]	3
Mean	61.11
Standard Deviation	53.576
Median	83.33
Q1, Q3	0.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	B (N=67)
Change from Baseline to End of Treatment	
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)
Stable	1 (33.3)
Worsened	0 (0.0)
<p>[1] Baseline is defined as the last measurement available prior to the first dose of LOXO-292.</p> <p>[2] n is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.</p> <p>[3] Percentage is calculated using the number of patients with both baseline and corresponding post-baseline assessment (n) as the denominator.</p>	

Tabelle 4-182 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	66
Mean	78.28
Standard Deviation	25.980
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	78.06
Standard Deviation	23.668
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	1.67
Standard Deviation	20.970
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-83.3, 66.7
Status [3]	
Improved	16 (26.7)
Stable	34 (56.7)
Worsened	10 (16.7)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	80.87
Standard Deviation	22.327
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	1.91
Standard Deviation	20.207
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-50.0, 50.0
Status [3]	
Improved	19 (31.1)
Stable	30 (49.2)
Worsened	12 (19.7)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	80.06
Standard Deviation	23.011
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit	B
Statistics	(N=67)

Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	-0.60
Standard Deviation	20.588
Median	0.00
Q1, Q3	-8.3, 16.7
Min, Max	-66.7, 50.0
Status [3]	
Improved	15 (26.8)
Stable	27 (48.2)
Worsened	14 (25.0)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	81.67
Standard Deviation	24.105
Median	91.67
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	2.33
Standard Deviation	26.728
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-83.3, 66.7
Status [3]	
Improved	14 (28.0)
Stable	26 (52.0)
Worsened	10 (20.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	81.43
Standard Deviation	21.682
Median	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	4.76
Standard Deviation	23.421
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-66.7, 66.7
Status [3]	
Improved	11 (31.4)
Stable	17 (48.6)
Worsened	7 (20.0)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	82.67
Standard Deviation	19.532
Median	83.33

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit	B
Statistics	(N=67)

Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	9.33
Standard Deviation	19.293
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 50.0
Status [3]	
Improved	11 (44.0)
Stable	12 (48.0)
Worsened	2 (8.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	81.25
Standard Deviation	22.603
Median	83.33
Q1, Q3	75.0, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	10.42
Standard Deviation	21.708
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 25.0
Min, Max	-16.7, 50.0
Status [3]	
Improved	3 (37.5)
Stable	4 (50.0)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	83.33
Standard Deviation	
Median	83.33
Q1, Q3	83.3, 83.3
Min, Max	83.3, 83.3
Change from Baseline to Cycle 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (100.0)
End of Treatment	
n [2]	2
Mean	58.33
Standard Deviation	35.355

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

Median	58.33
Q1, Q3	33.3, 83.3
Min, Max	33.3, 83.3
Change from Baseline to End of Treatment	
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)

[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.	

Tabelle 4-183 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Baseline [1]	
n [2]	66
Mean	67.93
Standard Deviation	28.691
Median	66.67
Q1, Q3	50.0, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	80.00
Standard Deviation	27.753
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1	
n [2]	60
Mean	13.61
Standard Deviation	29.670
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-83.3, 83.3
Status [3]	
Improved	33 (55.0)
Stable	19 (31.7)
Worsened	8 (13.3)
Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	86.61
Standard Deviation	20.821
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1	
n [2]	61
Mean	18.85
Standard Deviation	24.995
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-16.7, 83.3
Status [3]	
Improved	36 (59.0)
Stable	19 (31.1)
Worsened	6 (9.8)
Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	82.14
Standard Deviation	27.681
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit	B
Statistics	(N=67)

Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1	
n [2]	56
Mean	12.50
Standard Deviation	30.855
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-66.7, 83.3
Status [3]	
Improved	27 (48.2)
Stable	18 (32.1)
Worsened	11 (19.6)
Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	86.33
Standard Deviation	22.256
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1	
n [2]	50
Mean	16.00
Standard Deviation	24.963
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 83.3
Status [3]	
Improved	26 (52.0)
Stable	18 (36.0)
Worsened	6 (12.0)
Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	88.57
Standard Deviation	15.536
Median	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1	
n [2]	35
Mean	19.05
Standard Deviation	31.087
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 83.3
Status [3]	
Improved	19 (54.3)
Stable	12 (34.3)
Worsened	4 (11.4)
Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	83.33
Standard Deviation	19.245
Median	83.33

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation
Visit Statistics	B (N=67)
Q1, Q3	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1	
n [2]	25
Mean	16.67
Standard Deviation	30.429
Median	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 83.3
Status [3]	
Improved	12 (48.0)
Stable	9 (36.0)
Worsened	4 (16.0)
Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	91.67
Standard Deviation	23.570
Median	100.00
Q1, Q3	100.0, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1	
n [2]	8
Mean	22.92
Standard Deviation	37.731
Median	16.67
Q1, Q3	0.0, 50.0
Min, Max	-33.3, 83.3
Status [3]	
Improved	5 (62.5)
Stable	2 (25.0)
Worsened	1 (12.5)
Cycle 19 Day 1	
n [2]	1
Mean	66.67
Standard Deviation	66.67
Median	66.67
Q1, Q3	66.7, 66.7
Min, Max	66.7, 66.7
Change from Baseline to Cycle 19 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
Status [3]	
Improved	0 (0.0)
Stable	1 (100.0)
Worsened	0 (0.0)
End of Treatment	
n [2]	2
Mean	50.00
Standard Deviation	23.570

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by	
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation

Visit Statistics	B (N=67)

Median	50.00
Q1, Q3	33.3, 66.7
Min, Max	33.3, 66.7
Change from Baseline to End of Treatment	
n [2]	2
Mean	8.33
Standard Deviation	35.355
Median	8.33
Q1, Q3	-16.7, 33.3
Min, Max	-16.7, 33.3
Status [3]	
Improved	1 (50.0)
Stable	0 (0.0)
Worsened	1 (50.0)

[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.	

Anhang 4-H2: Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

Tabelle 4-184 (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 B - MTC (N')	(N=124)
EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus	67	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	43 (64,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	24 (35,8)	
Verschlechterung, n (%)	20 (29,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	47 (70,1)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,6 [1,97; 7,39]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,79; NE]	
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen		
Physische Funktion	67	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	30 (44,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	37 (55,2)	
Verschlechterung, n (%)	19 (28,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	48 (71,6)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,79; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,79; NE]	
Emotionale Funktion	67	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	31 (46,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	36 (53,7)	
Verschlechterung, n (%)	20 (29,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	47 (70,1)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [2,96; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,17; NE]	
Rollenfunktion	67	
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	41 (61,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	26 (38,8)	
Verschlechterung, n (%)	19 (28,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	48 (71,6)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	3,7 [1,91; 7,85]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [NE; NE]	
Kognitive Funktion	67	
Patienten mit Ereignis		

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

Verbesserung, n (%)	30 (44,8)
Zensierte Patienten, n (%)	37 (55,2)
Verschlechterung, n (%)	26 (38,8)
Zensierte Patienten, n (%)	41 (61,2)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,2 [3,75; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	11,8 [7,43; NE]
Soziale Funktion	67
Patienten mit Ereignis	
Verbesserung, n (%)	44 (65,7)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (34,3)
Verschlechterung, n (%)	21 (31,3)
Zensierte Patienten, n (%)	46 (68,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	2,1 [1,87; 3,81]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] ^{a,b}	NE [11,79; NE]

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall;
 MKI: Multikinase-Inhibitor; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;
 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.
 a: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar.
 b: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.
 Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfmedikation mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.
 Verbesserung ist definiert als Anstieg im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline.
 Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Monate zwischen der ersten Dosis der Prüfmedikation und dem ersten Auftreten einer Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomskalen.

Anhang 4-H3: Kaplan-Meier Kurven zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Das Efficacy Analysis Set* umfasst nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufweisen.

Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten 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*).

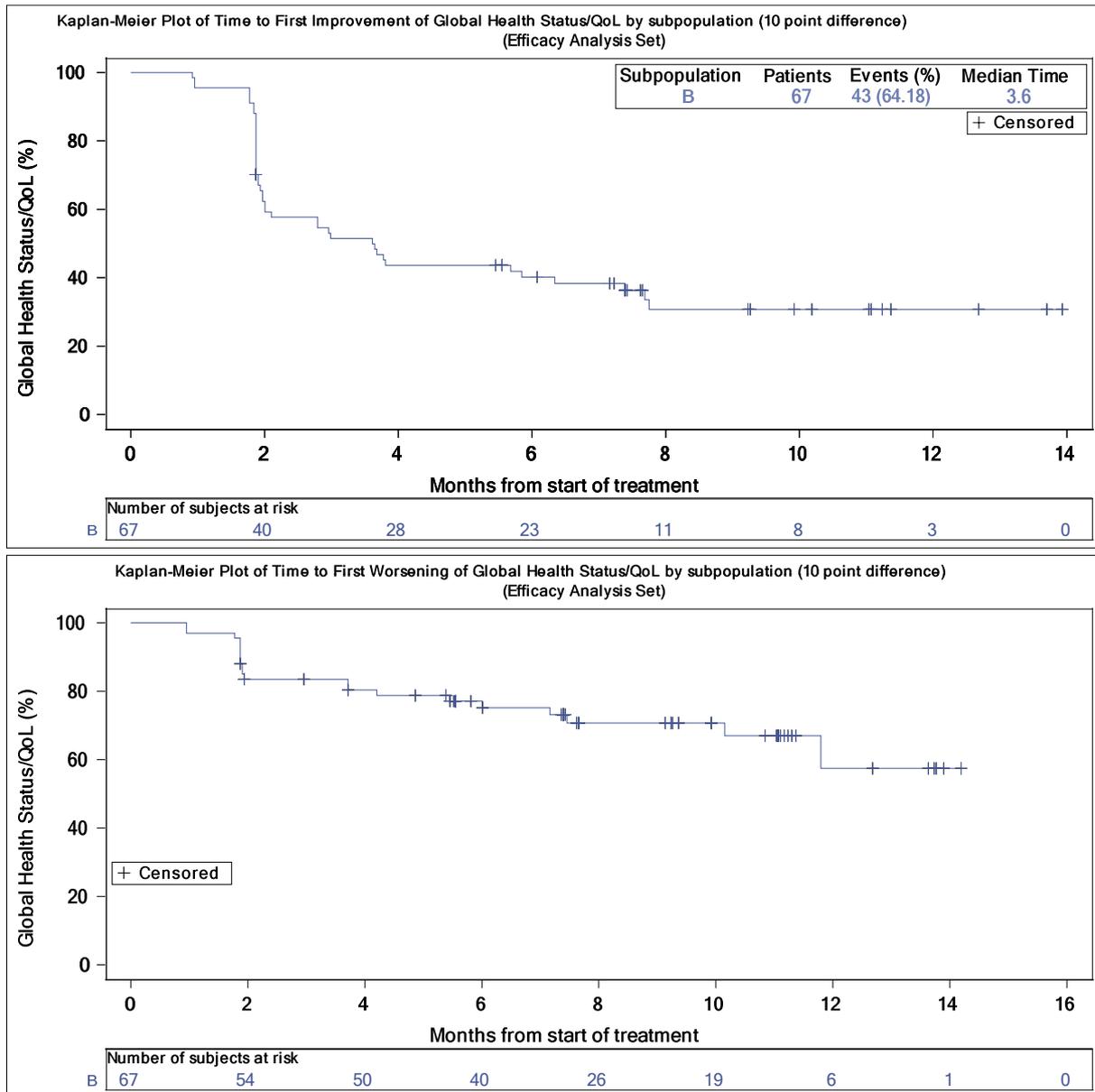


Abbildung 4-64 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

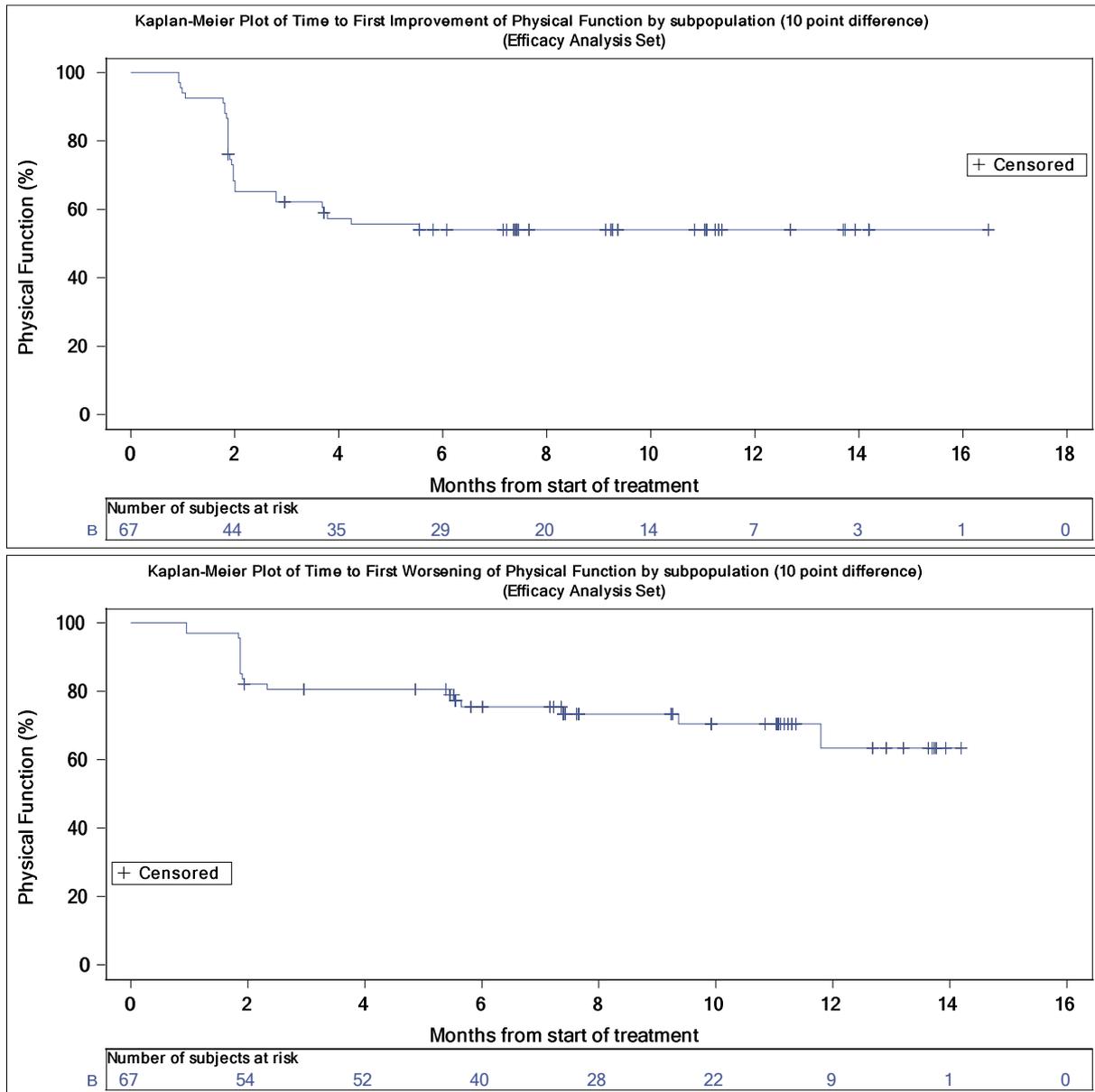


Abbildung 4-65 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der physischen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

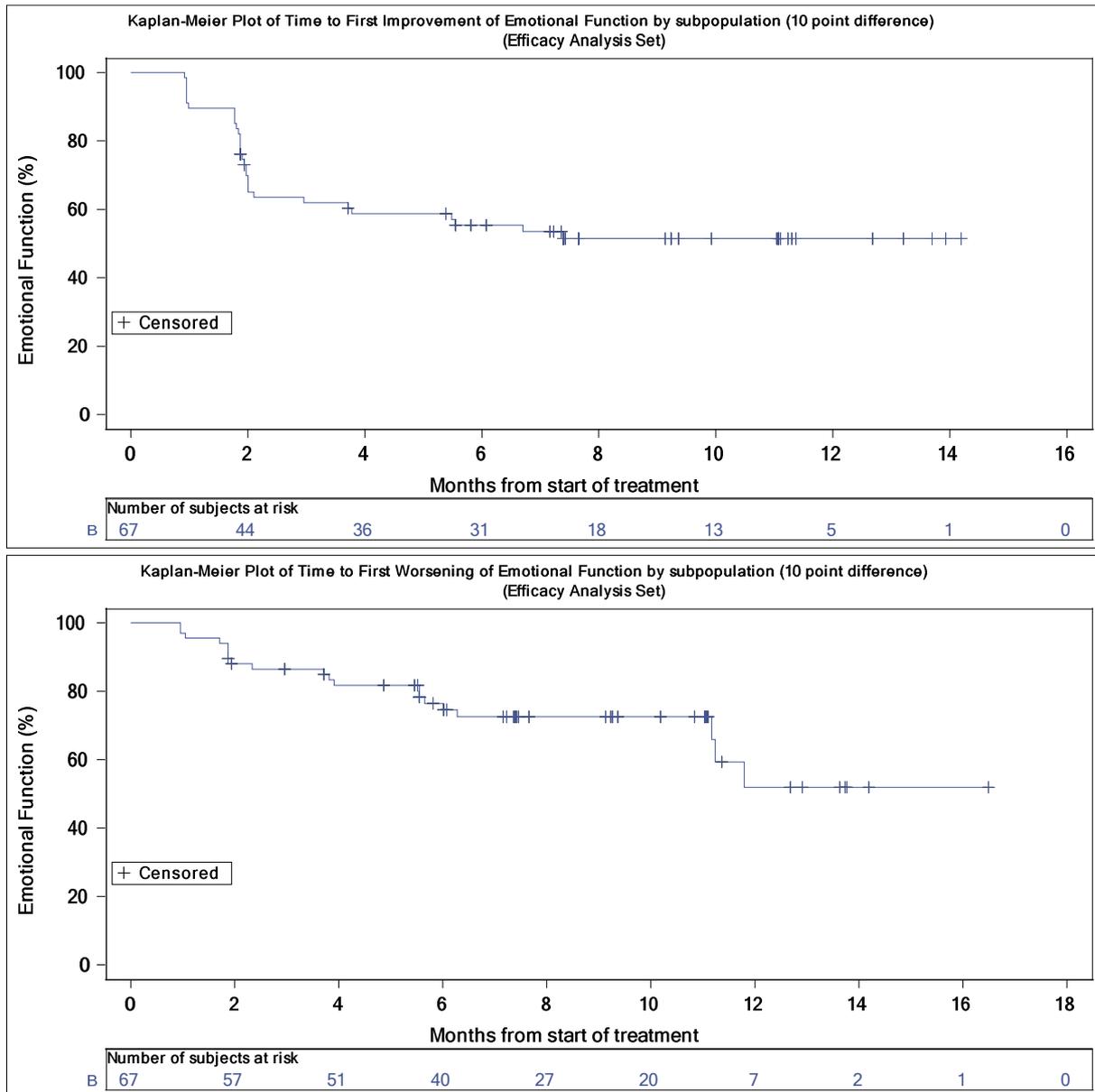


Abbildung 4-66 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der emotionalen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

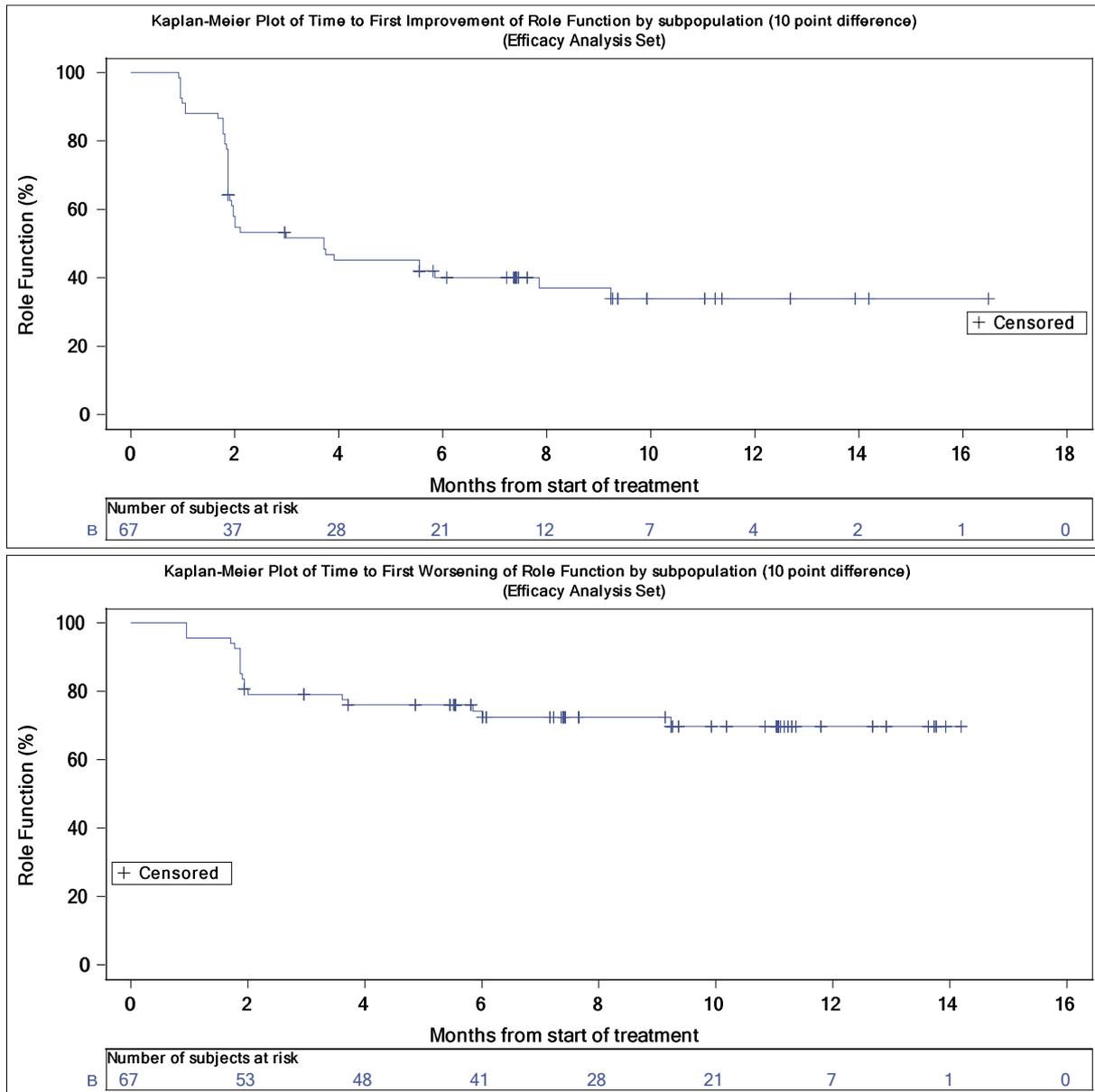


Abbildung 4-67 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

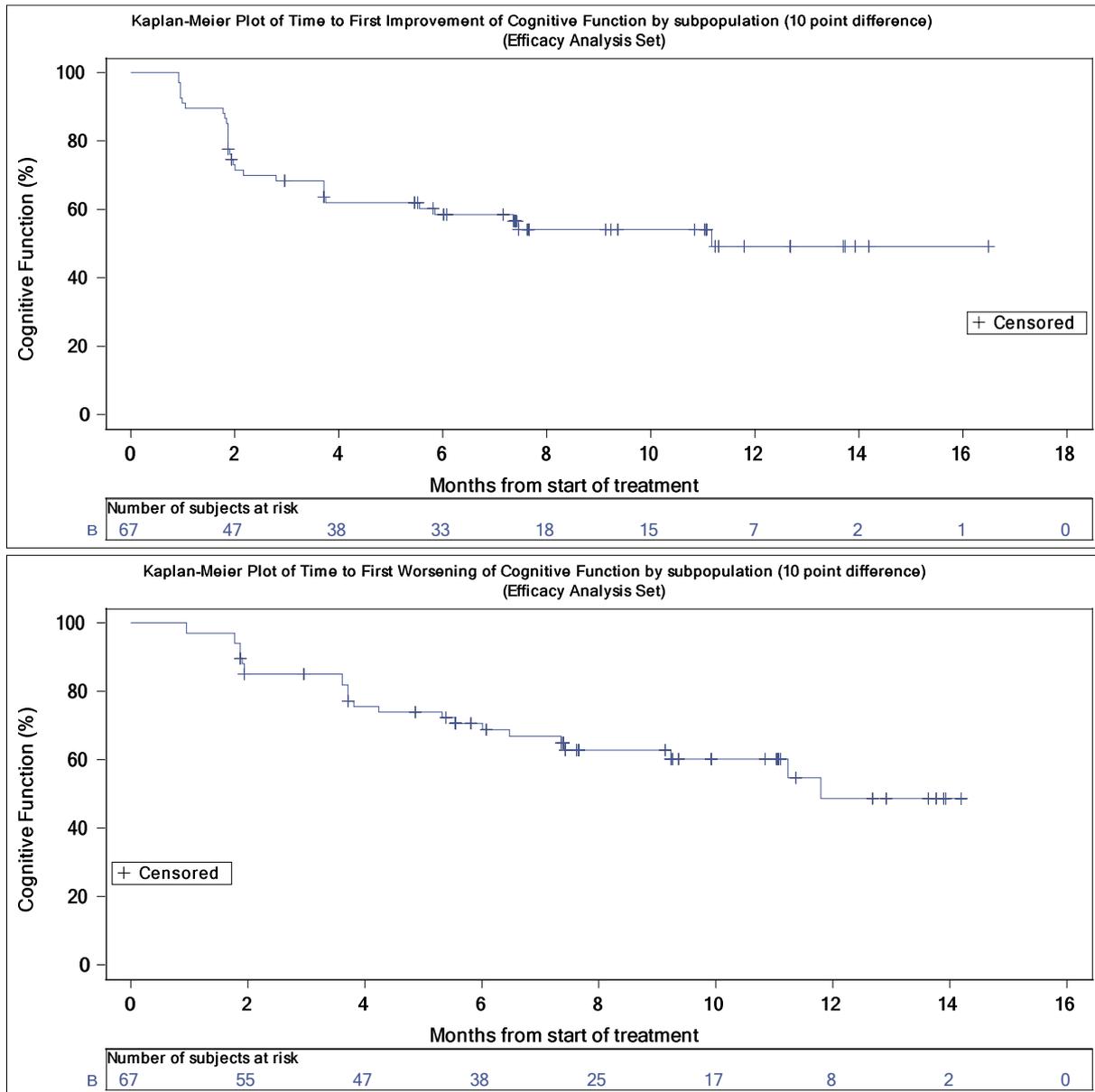


Abbildung 4-68 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

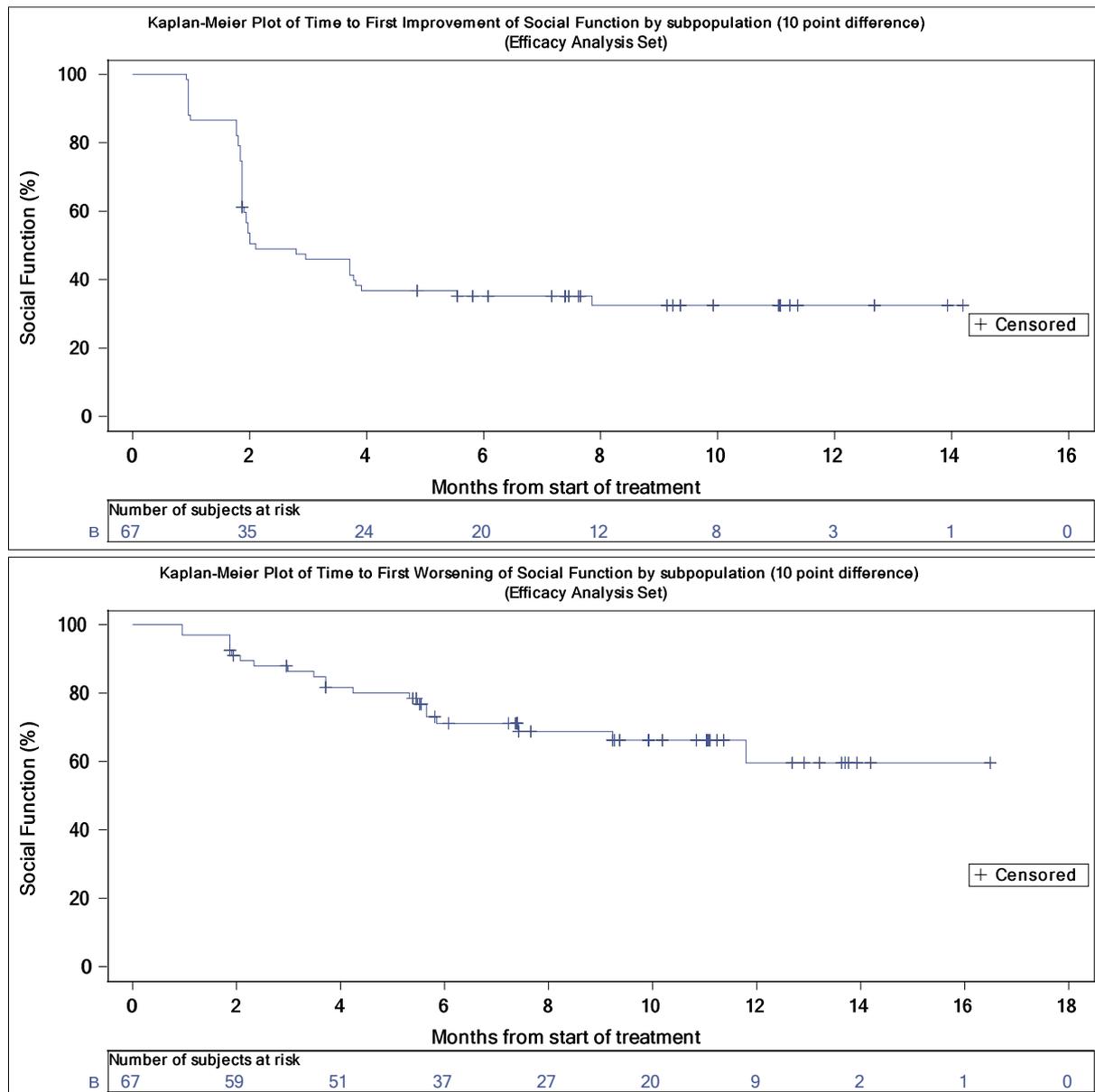
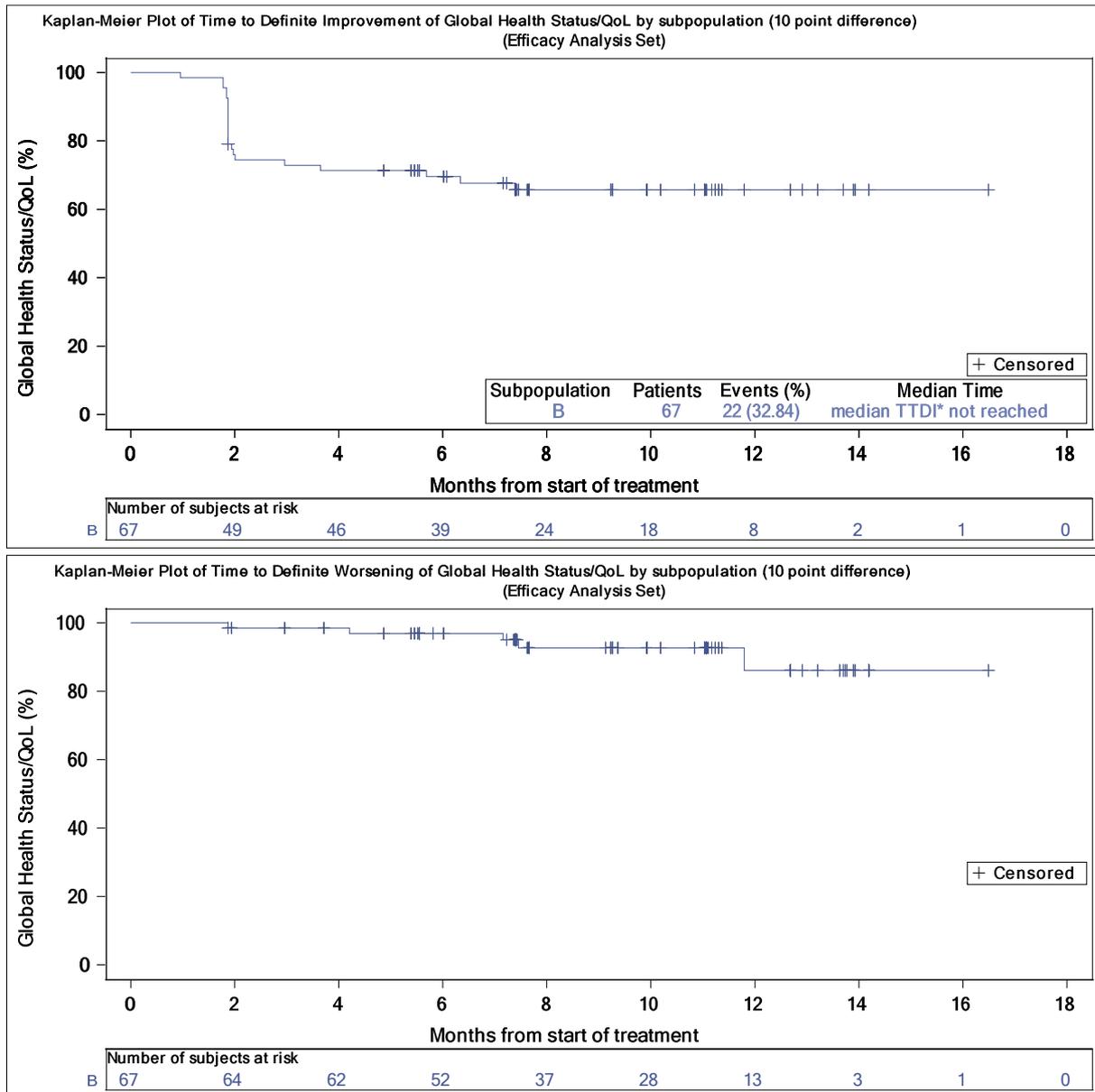


Abbildung 4-69 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy 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

Abbildung 4-70 (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*

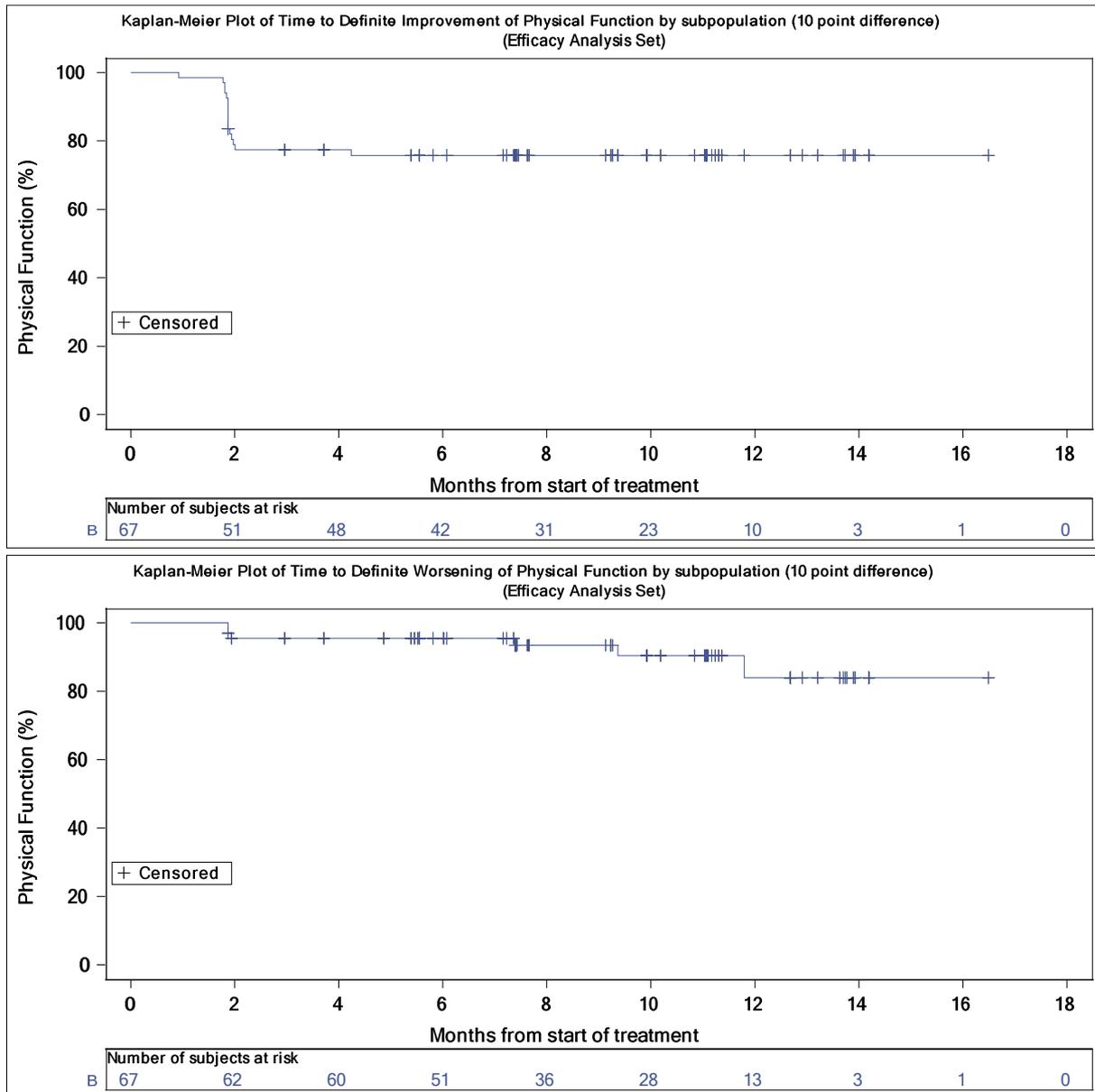


Abbildung 4-71 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der physischen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

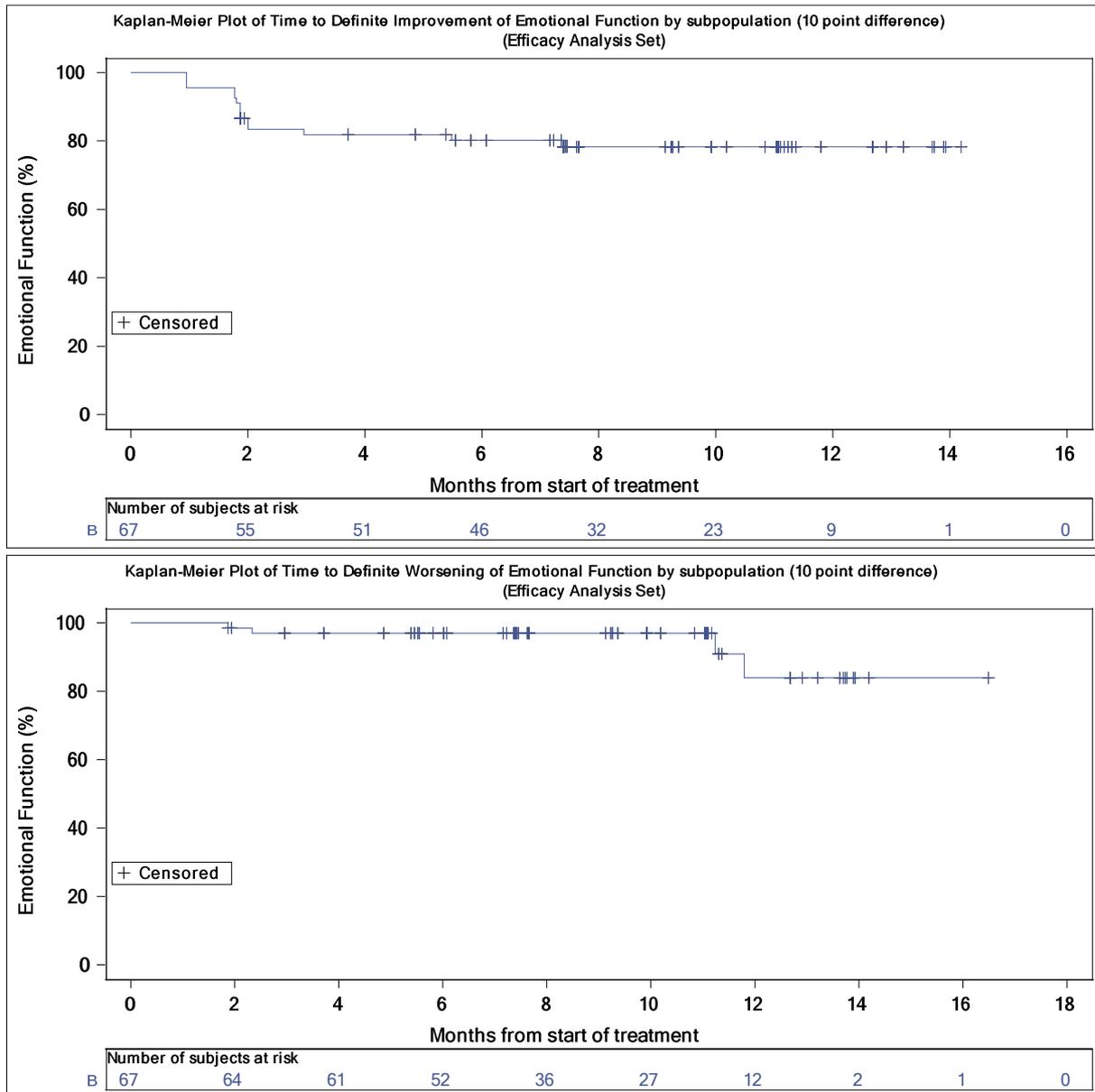


Abbildung 4-72 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der emotionalen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

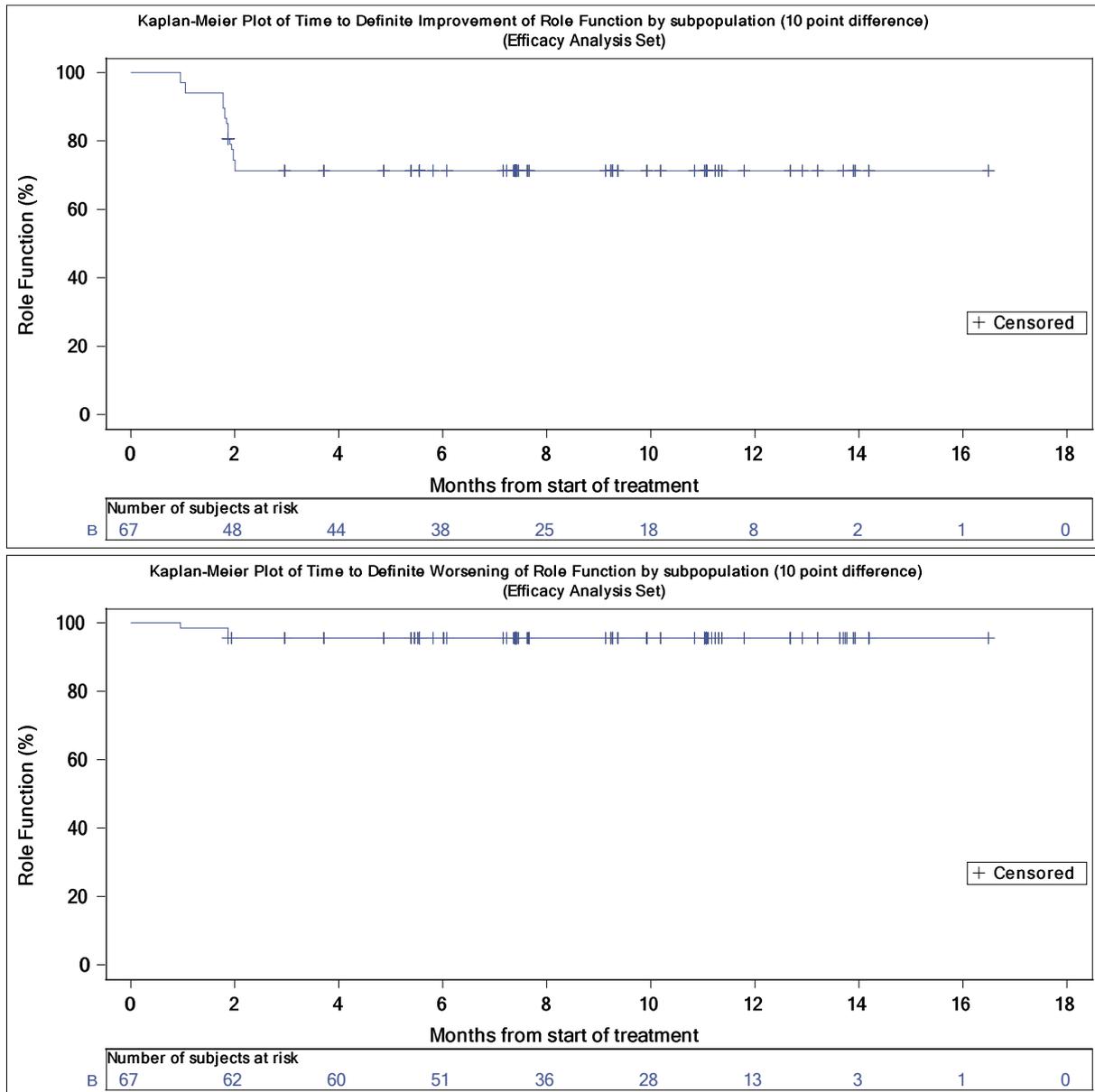


Abbildung 4-73 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

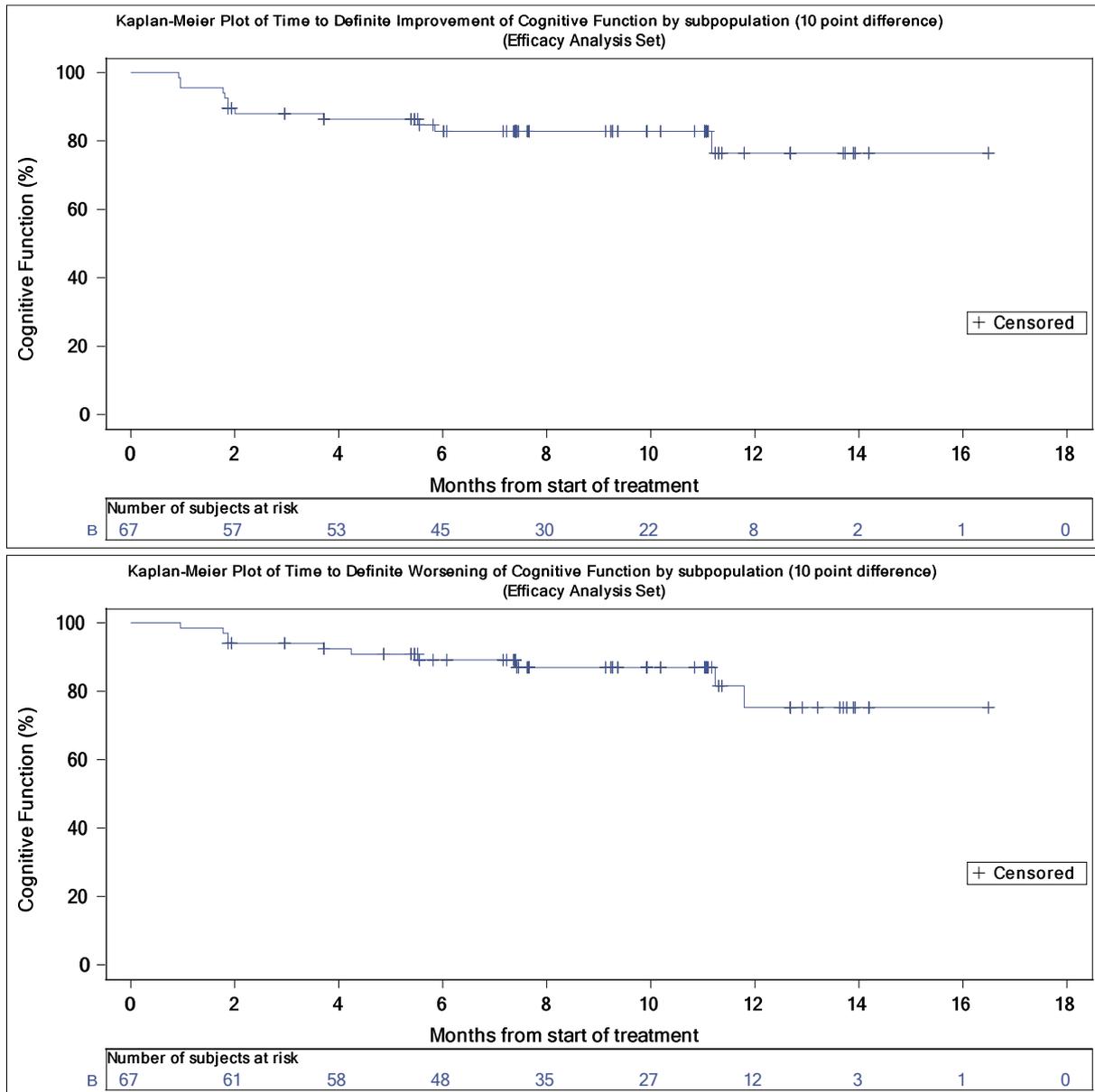


Abbildung 4-74 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set*

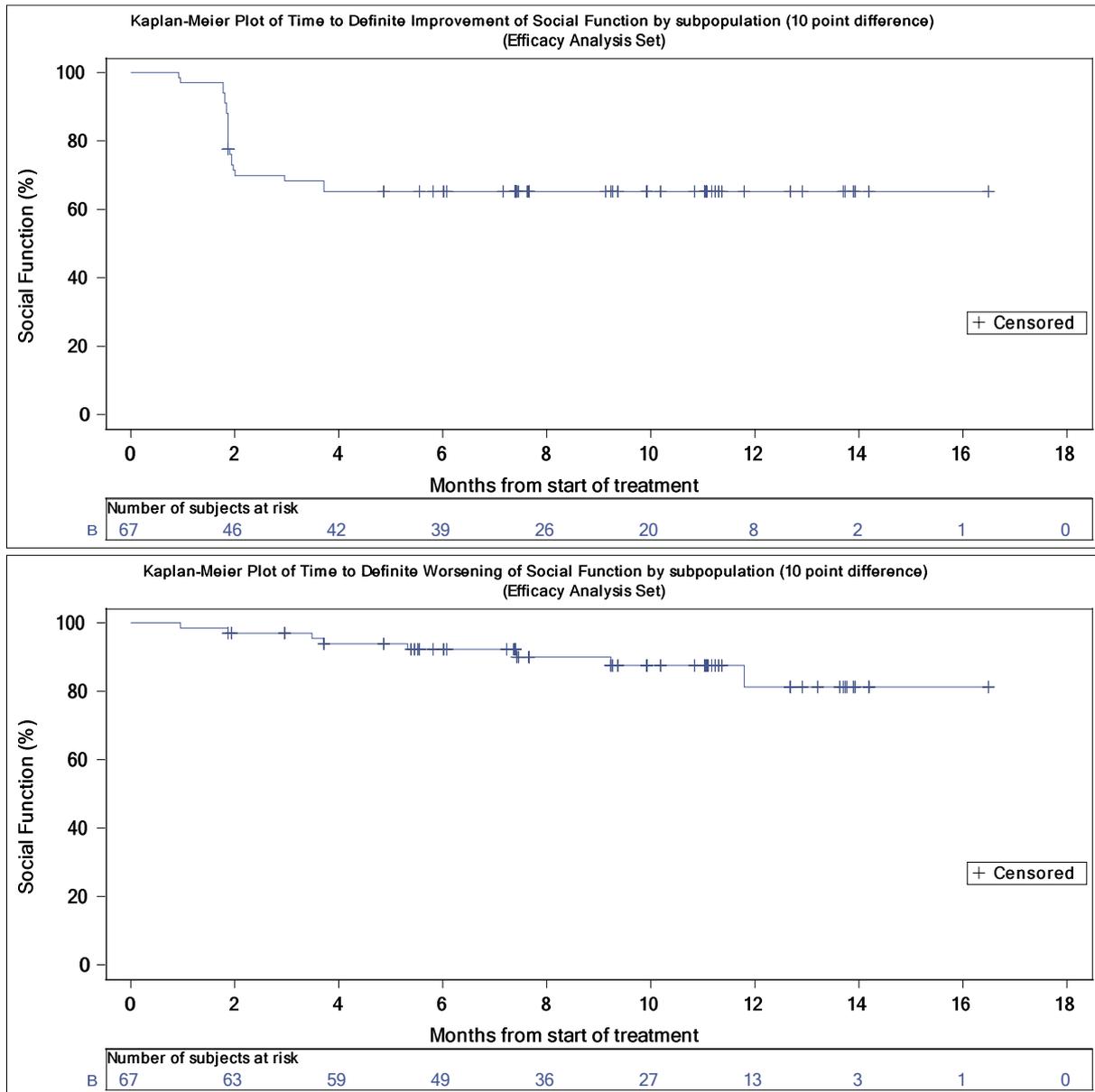


Abbildung 4-75 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – 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 4-185 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits		
(MMRM)		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		

----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 42.70 (27.92)	61 -10.03 (-15.46, -4.61)
CYCLE 5 DAY 1		62 -12.51 (-17.89, -7.13)
CYCLE 7 DAY 1		57 -10.62 (-16.24, -5.00)
CYCLE 9 DAY 1		50 -10.64 (-16.63, -4.65)
CYCLE 11 DAY 1		35 -16.34 (-23.50, -9.17)
CYCLE 13 DAY 1		25 -13.55 (-22.04, -5.05)
CYCLE 16 DAY 1		8 -18.79 (-33.77, -3.80)
CYCLE 19 DAY 1		1 -11.39 (-53.80, 31.01)
END OF TREATMENT		3 10.26 (-14.20, 34.72)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-186 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		

----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 34.08 (31.71)	61 -13.88 (-19.54, -8.22)
CYCLE 5 DAY 1		62 -13.45 (-19.07, -7.84)
CYCLE 7 DAY 1		57 -10.06 (-15.91, -4.20)
CYCLE 9 DAY 1		50 -12.21 (-18.46, -5.95)
CYCLE 11 DAY 1		35 -15.07 (-22.55, -7.60)
CYCLE 13 DAY 1		25 -15.87 (-24.73, -7.01)
CYCLE 16 DAY 1		8 -26.33 (-41.99, -10.67)
CYCLE 19 DAY 1		1 -0.96 (-45.16, 43.23)
END OF TREATMENT		3 -5.49 (-31.06, 20.08)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-187 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 10.45 (17.85)	61 -4.69 (-7.63, -1.76)
CYCLE 5 DAY 1		62 -4.44 (-7.35, -1.52)
CYCLE 7 DAY 1		57 -2.82 (-5.85, 0.22)
CYCLE 9 DAY 1		50 -6.05 (-9.29, -2.81)
CYCLE 11 DAY 1		35 -0.25 (-4.13, 3.62)
CYCLE 13 DAY 1		25 -2.51 (-7.10, 2.07)
CYCLE 16 DAY 1		8 -4.69 (-12.79, 3.41)
CYCLE 19 DAY 1		1 -10.01 (-32.94, 12.91)
END OF TREATMENT		3 3.41 (-9.84, 16.67)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-188 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits		
(MMRM)		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		

----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 28.36 (30.29)	61 -8.27 (-13.69, -2.85)
CYCLE 5 DAY 1		62 -11.64 (-17.02, -6.27)
CYCLE 7 DAY 1		56 -11.58 (-17.24, -5.92)
CYCLE 9 DAY 1		50 -9.47 (-15.46, -3.49)
CYCLE 11 DAY 1		35 -9.20 (-16.35, -2.05)
CYCLE 13 DAY 1		24 -5.64 (-14.28, 3.01)
CYCLE 16 DAY 1		8 -3.67 (-18.67, 11.32)
CYCLE 19 DAY 1		1 3.57 (-38.73, 45.88)
END OF TREATMENT		3 -22.76 (-47.22, 1.70)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-189 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 36.82 (31.32)	61 -11.38 (-17.69, -5.07)
CYCLE 5 DAY 1		62 -16.65 (-22.91, -10.39)
CYCLE 7 DAY 1		57 -13.33 (-19.87, -6.80)
CYCLE 9 DAY 1		50 -12.77 (-19.74, -5.80)
CYCLE 11 DAY 1		35 -18.22 (-26.56, -9.89)
CYCLE 13 DAY 1		25 -15.27 (-25.14, -5.41)
CYCLE 16 DAY 1		8 -24.67 (-42.12, -7.22)
CYCLE 19 DAY 1		1 -35.60 (-84.90, 13.69)
END OF TREATMENT		3 3.75 (-24.72, 32.21)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-190 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite Loss by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 27.36 (31.74)	61 -16.13 (-21.88, -10.39)
CYCLE 5 DAY 1		62 -15.15 (-20.85, -9.45)
CYCLE 7 DAY 1		57 -12.86 (-18.81, -6.91)
CYCLE 9 DAY 1		50 -12.79 (-19.14, -6.44)
CYCLE 11 DAY 1		35 -12.91 (-20.50, -5.32)
CYCLE 13 DAY 1		25 -16.82 (-25.80, -7.84)
CYCLE 16 DAY 1		8 -16.74 (-32.62, -0.87)
CYCLE 19 DAY 1		1 -21.95 (-66.88, 22.98)
END OF TREATMENT		3 8.05 (-17.87, 33.96)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-191 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 10.45 (24.07)	61 4.81 (-0.50, 10.11)
CYCLE 5 DAY 1		62 5.38 (0.12, 10.64)
CYCLE 7 DAY 1		57 2.69 (-2.79, 8.18)
CYCLE 9 DAY 1		50 3.77 (-2.09, 9.63)
CYCLE 11 DAY 1		35 -3.30 (-10.30, 3.70)
CYCLE 13 DAY 1		25 -5.28 (-13.57, 3.01)
CYCLE 16 DAY 1		8 -7.20 (-21.85, 7.46)
CYCLE 19 DAY 1		1 -7.62 (-49.04, 33.81)
END OF TREATMENT		3 14.61 (-9.32, 38.54)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-192 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits		
(MMRM)		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		

----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	66 43.94 (37.05)	60 -28.85 (-34.43, -23.27)
CYCLE 5 DAY 1		61 -28.19 (-33.72, -22.65)
CYCLE 7 DAY 1		56 -31.84 (-37.62, -26.07)
CYCLE 9 DAY 1		50 -31.18 (-37.29, -25.07)
CYCLE 11 DAY 1		35 -26.34 (-33.64, -19.03)
CYCLE 13 DAY 1		25 -28.29 (-36.94, -19.65)
CYCLE 16 DAY 1		8 -26.17 (-41.54, -10.80)
CYCLE 19 DAY 1		1 -45.89 (-89.14, -2.64)
END OF TREATMENT		2 -11.45 (-42.01, 19.12)

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 4-193 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL by		
Visits (MMRM)	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	

----- B -----		
	Baseline	Change from Baseline
Visit	N	N
	Average	LS mean
	(SD)	(95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	66 59.72 (23.09)	60 10.52 (6.21, 14.83)
CYCLE 5 DAY 1		61 10.64 (6.36, 14.91)
CYCLE 7 DAY 1		56 10.93 (6.46, 15.39)
CYCLE 9 DAY 1		50 12.22 (7.50, 16.94)
CYCLE 11 DAY 1		35 13.90 (8.25, 19.54)
CYCLE 13 DAY 1		25 13.09 (6.41, 19.77)
CYCLE 16 DAY 1		8 17.35 (5.55, 29.15)
CYCLE 19 DAY 1		1 9.36 (-24.04, 42.76)
END OF TREATMENT		2 -15.80 (-39.40, 7.81)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-194 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by		
Visits (MMRM)	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	

----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 74.83 (22.23)	61 4.38 (0.63, 8.13)
CYCLE 5 DAY 1		62 9.15 (5.43, 12.87)
CYCLE 7 DAY 1		57 7.78 (3.90, 11.66)
CYCLE 9 DAY 1		50 5.47 (1.33, 9.62)
CYCLE 11 DAY 1		35 8.87 (3.92, 13.82)
CYCLE 13 DAY 1		25 6.52 (0.66, 12.37)
CYCLE 16 DAY 1		8 3.17 (-7.19, 13.53)
CYCLE 19 DAY 1		1 -1.43 (-30.72, 27.86)
END OF TREATMENT		3 0.89 (-16.03, 17.81)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-195 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by Visits		
(MMRM)		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		

----- B -----		
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	66 75.84 (23.60)	60 8.07 (3.78, 12.37)
CYCLE 5 DAY 1		61 6.70 (2.45, 10.96)
CYCLE 7 DAY 1		56 7.00 (2.56, 11.45)
CYCLE 9 DAY 1		50 7.35 (2.65, 12.06)
CYCLE 11 DAY 1		35 13.12 (7.50, 18.74)
CYCLE 13 DAY 1		25 4.32 (-2.34, 10.97)
CYCLE 16 DAY 1		8 15.56 (3.76, 27.37)
CYCLE 19 DAY 1		1 21.44 (-11.82, 54.71)
END OF TREATMENT		2 -27.50 (-51.02, -3.98)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-196 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits		
(MMRM)	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
----- -----		
	----- B -----	
	Baseline	Change from Baseline
Visit	N	N
	Average	LS mean
	(SD)	(95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	67 64.93 (32.06)	61 7.83 (2.11, 13.55)
CYCLE 5 DAY 1		62 14.71 (9.04, 20.39)
CYCLE 7 DAY 1		57 15.21 (9.29, 21.13)
CYCLE 9 DAY 1		50 14.81 (8.49, 21.14)
CYCLE 11 DAY 1		35 18.18 (10.63, 25.73)
CYCLE 13 DAY 1		25 15.56 (6.62, 24.51)
CYCLE 16 DAY 1		8 24.29 (8.49, 40.09)
CYCLE 19 DAY 1		1 7.09 (-37.68, 51.87)
END OF TREATMENT		3 3.11 (-22.74, 28.96)
----- -----		
N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-197 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by		
Visits (MMRM)	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	

----- B -----		
	Baseline	Change from Baseline
	N	N
Visit	Average	LS mean
	(SD)	(95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	66 78.28 (25.98)	60 1.00 (-3.65, 5.65)
CYCLE 5 DAY 1		61 2.46 (-2.14, 7.07)
CYCLE 7 DAY 1		56 0.76 (-4.06, 5.57)
CYCLE 9 DAY 1		50 3.06 (-2.03, 8.15)
CYCLE 11 DAY 1		35 4.23 (-1.86, 10.31)
CYCLE 13 DAY 1		25 7.22 (0.01, 14.43)
CYCLE 16 DAY 1		8 7.12 (-5.62, 19.86)
CYCLE 19 DAY 1		1 -6.15 (-42.19, 29.89)
END OF TREATMENT		2 -9.22 (-34.72, 16.28)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.		

Tabelle 4-198 (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

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by Visits		
(MMRM)	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
----- -----		
	----- B -----	
	Baseline	Change from Baseline
Visit	N Average (SD)	N LS mean (95% CI)

CYCLE 3 DAY 1	66 67.93 (28.69)	60 12.37 (6.86, 17.88)
CYCLE 5 DAY 1		61 18.53 (13.07, 24.00)
CYCLE 7 DAY 1		56 13.45 (7.75, 19.15)
CYCLE 9 DAY 1		50 17.41 (11.38, 23.45)
CYCLE 11 DAY 1		35 19.92 (12.70, 27.13)
CYCLE 13 DAY 1		25 15.61 (7.08, 24.15)
CYCLE 16 DAY 1		8 23.27 (8.18, 38.35)
CYCLE 19 DAY 1		1 -1.05 (-43.73, 41.62)
END OF TREATMENT		2 -9.56 (-39.83, 20.71)
----- -----		
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 4-199 (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

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off: $\geq 10\%$ of patients)	
Safety Analysis Set by Subpopulation B	
System Organ Class Preferred Term	B (N=150) n (%)

System Organ Class	B (N=150)
Preferred Term	n (%)

Patients with TEAEs	149 (99.3)
Gastrointestinal disorders	115 (76.7)
Diarrhoea	49 (32.7)
Constipation	47 (31.3)
Nausea	41 (27.3)
Dry mouth	39 (26.0)
Abdominal pain	32 (21.3)
Vomiting	24 (16.0)
Abdominal distension	16 (10.7)
Investigations	106 (70.7)
Aspartate aminotransferase increased	34 (22.7)
Alanine aminotransferase increased	31 (20.7)
Blood creatinine increased	31 (20.7)
Electrocardiogram QT prolonged	25 (16.7)
Weight increased	22 (14.7)
Blood alkaline phosphatase increased	18 (12.0)
General disorders and administration site conditions	93 (62.0)
Oedema peripheral	41 (27.3)
Fatigue	40 (26.7)
Metabolism and nutrition disorders	92 (61.3)
Hyperphosphataemia	23 (15.3)
Hypocalcaemia	23 (15.3)
Decreased appetite	20 (13.3)
Hyperkalaemia	16 (10.7)
Hypomagnesaemia	16 (10.7)
Hypoalbuminaemia	15 (10.0)
Nervous system disorders	88 (58.7)
Headache	36 (24.0)
Dizziness	15 (10.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	81 (54.0)
Rash	20 (13.3)
Dry skin	17 (11.3)
Infections and infestations	79 (52.7)
Urinary tract infection	22 (14.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79 (52.7)
Dyspnoea	31 (20.7)
Cough	19 (12.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	75 (50.0)
Arthralgia	24 (16.0)
Back pain	18 (12.0)
Vascular disorders	65 (43.3)
Hypertension	53 (35.3)
Renal and urinary disorders	45 (30.0)

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off: $\geq 10\%$ of patients)	
Safety Analysis Set by Subpopulation B	

System Organ Class Preferred Term	B (N=150) n (%)

Blood and lymphatic system disorders	44 (29.3)
Lymphopenia	21 (14.0)
Psychiatric disorders	37 (24.7)
Eye disorders	36 (24.0)
Injury, poisoning and procedural complications	24 (16.0)
Reproductive system and breast disorders	23 (15.3)
Cardiac disorders	20 (13.3)
Endocrine disorders	20 (13.3)

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.	

UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten

Tabelle 4-200 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bei ≥ 10 Patienten und mit einer Inzidenz $\geq 1\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off: ≥ 10 patients and $\geq 1\%$ of patients)	
Safety Analysis Set by Subpopulation B	

System Organ Class Preferred Term	B (N=150) n (%)

Patients with TEAEs	149 (99.3)
Gastrointestinal disorders	115 (76.7)
Diarrhoea	49 (32.7)
Constipation	47 (31.3)
Nausea	41 (27.3)
Dry mouth	39 (26.0)
Abdominal pain	32 (21.3)
Vomiting	24 (16.0)
Abdominal distension	16 (10.7)
Dysphagia	14 (9.3)
Gastrooesophageal reflux disease	13 (8.7)
Investigations	106 (70.7)
Aspartate aminotransferase increased	34 (22.7)
Alanine aminotransferase increased	31 (20.7)
Blood creatinine increased	31 (20.7)
Electrocardiogram QT prolonged	25 (16.7)
Weight increased	22 (14.7)
Blood alkaline phosphatase increased	18 (12.0)
Weight decreased	14 (9.3)
Blood bilirubin increased	13 (8.7)
General disorders and administration site conditions	93 (62.0)
Oedema peripheral	41 (27.3)
Fatigue	40 (26.7)

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

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off: >=10 patients and >=1% of patients)	
Safety Analysis Set by Subpopulation B	

System Organ Class Preferred Term	B (N=150) n (%)

Asthenia	14 (9.3)
Pyrexia	11 (7.3)
Metabolism and nutrition disorders	92 (61.3)
Hyperphosphataemia	23 (15.3)
Hypocalcaemia	23 (15.3)
Decreased appetite	20 (13.3)
Hyperkalaemia	16 (10.7)
Hypomagnesaemia	16 (10.7)
Hypoalbuminaemia	15 (10.0)
Hypokalaemia	12 (8.0)
Hyponatraemia	11 (7.3)
Nervous system disorders	88 (58.7)
Headache	36 (24.0)
Dizziness	15 (10.0)
Paraesthesia	13 (8.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	81 (54.0)
Rash	20 (13.3)
Dry skin	17 (11.3)
Rash maculo-papular	14 (9.3)
Infections and infestations	79 (52.7)
Urinary tract infection	22 (14.7)
Upper respiratory tract infection	14 (9.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79 (52.7)
Dyspnoea	31 (20.7)
Cough	19 (12.7)
Dysphonia	12 (8.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	75 (50.0)
Arthralgia	24 (16.0)
Back pain	18 (12.0)
Myalgia	14 (9.3)
Neck pain	14 (9.3)
Vascular disorders	65 (43.3)
Hypertension	53 (35.3)
Renal and urinary disorders	45 (30.0)
Acute kidney injury	13 (8.7)
Proteinuria	11 (7.3)
Blood and lymphatic system disorders	44 (29.3)
Lymphopenia	21 (14.0)
Leukopenia	12 (8.0)
Anaemia	11 (7.3)
Thrombocytopenia	10 (6.7)
Psychiatric disorders	37 (24.7)
Anxiety	13 (8.7)
Insomnia	13 (8.7)
Eye disorders	36 (24.0)
Injury, poisoning and procedural complications	24 (16.0)
Reproductive system and breast disorders	23 (15.3)
Erectile dysfunction	13 (8.7)
Cardiac disorders	20 (13.3)
Endocrine disorders	20 (13.3)
Hypothyroidism	12 (8.0)

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.	

Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Dosierung

Tabelle 4-201 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation B, Safety Analysis Set

Gewicht	Startdosis			Gesamt
	160 mg BID	120 mg BID	andere	
< 50 kg	16 (10,7%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)	19 (12,7%)
≥ 50 kg	109 (72,7%)	1 (0,7%)	21 (14,0%)	131 (87,3%)
Gesamt	125 (83,3%)	2 (1,3%)	23 (15,3%)	150 (100,0%)

Tabelle 4-202 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation B, Efficacy Analysis Set

Gewicht	Startdosis			Gesamt
	160 mg BID	120 mg BID	andere	
< 50 kg	11 (8,9%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	13 (10,5%)
≥ 50 kg	89 (71,8%)	1 (0,8%)	21 (16,9%)	111 (89,5%)
Gesamt	100 (80,6%)	2 (1,6%)	22 (17,7%)	124 (100,0%)

Anhang 4-L: Auswertungen zum Datenschnitt vom 30. März 2020

Anhang 4-L1: LIBRETTO-001

Anhang 4-L2: (Nicht-adjustierte) indirekte Vergleiche