

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Selpercatinib (Retsevmo®)*

Lilly Deutschland GmbH

## **Modul 4A**

*Fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion nach  
vorheriger Therapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>21</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>35</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	36
4.2 Methodik .....	61
4.2.1 Fragestellung .....	61
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	64
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	74
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	74
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	74
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	76
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	77
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	78
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	79
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	81
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	81
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	82
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	95
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	96
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	98
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	102
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	102
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	102
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	103
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	105
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	106
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	108
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	110
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	111
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	111
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	115
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	117

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	118
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	118
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	119
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	119
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	121
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	122
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	122
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	122
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	122
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	123
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	123
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	125
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .....	125
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .....	125
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	126
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	127
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	128
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	129
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	131
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	131
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	154
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	155
4.3.2.3.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	157
4.3.2.3.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	161
4.3.2.3.3.3	Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	166
4.3.2.3.3.4	Morbidität: Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	180
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktion / globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) ..	213
4.3.2.3.3.6	Sicherheit: unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	238
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	253

4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .....	254
4.3.2.4	Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	254
4.3.2.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	254
4.3.2.4.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	255
4.3.2.4.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	256
4.3.2.4.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	258
4.3.2.4.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	260
4.3.2.4.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	260
4.3.2.4.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	261
4.3.2.4.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	261
4.3.2.4.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	287
4.3.2.4.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche .....	288
4.3.2.4.3.1	Mortalität: Gesamtüberleben .....	289
4.3.2.4.3.2	Morbidität: Progressionsfreies Überleben .....	302
4.3.2.4.3.3	Morbidität: Tumoransprechen .....	315
4.3.2.4.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	319
4.3.2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	320
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	323
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	323
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	325
4.4.2.1	Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte zur Wirksamkeit nach Subpopulation .....	326
4.4.2.1.1	Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulation A1 (Zweitlinie) .....	330
4.4.2.1.2	Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien) .....	334
4.4.2.2	Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte zur Sicherheit zusammengefasst für beide Subpopulationen A1 und A2.....	337
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	342
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	343
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	343
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	343
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	344
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	344
4.6	Referenzliste.....	345
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>352</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>360</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>364</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>369</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>379</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>414</b>
<b>Anhang 4-G : Zusatzauswertungen zur Symptomatik .....</b>	<b>440</b>
<b>Anhang 4-H : Zusatzauswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....</b>	<b>508</b>
<b>Anhang 4-I : Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn, zu jeder Visite und zum Ende der Behandlung.....</b>	<b>560</b>
<b>Anhang 4-J : Zusatzauswertungen zur Sicherheit .....</b>	<b>577</b>
<b>Anhang 4-K : Zusatzauswertungen zur Dosierung.....</b>	<b>588</b>
<b>Anhang 4-L : Subgruppenanalysen zu Subpopulation A1 .....</b>	<b>589</b>
<b>Anhang 4-M : Auswertungen zum Datenschnitt vom 30. März 2020 .....</b>	<b>606</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie).....	37
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien) .....	39
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie) .....	40
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien).....	40
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für indirekte Vergleiche .....	41
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) .....	45
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Zweitlinie .....	50
Tabelle 4-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Drittlinie.....	53
Tabelle 4-9: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse zur Sicherheit für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 .....	54
Tabelle 4-10: Zweckmäßige Vergleichstherapie nach Subpopulation beim fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion (Subpopulationen A1 und A2) .....	62
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie).....	65
Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie) .....	67
Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie).....	69
Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie).....	70
Tabelle 4-15: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche .....	71
Tabelle 4-16: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib in der LIBRETTO-001 Studie.....	84
Tabelle 4-17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen von Subgruppenanalysen für Studie LIBRETTO-001 .....	98
Tabelle 4-18: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	103

Tabelle 4-19: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-20: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	114
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-31 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	116
Tabelle 4-32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	117
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	119
Tabelle 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	119
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	120
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	120
Tabelle 4-37: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	121
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	123
Tabelle 4-39: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	123
Tabelle 4-40: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	123

Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	124
Tabelle 4-42: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-43: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-44: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-45: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-46: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-47: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Subpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	142
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Subpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set.....	147
Tabelle 4-51: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	152
Tabelle 4-52: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	153
Tabelle 4-53: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	155
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	157
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 .....	157
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	158
Tabelle 4-58: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .....	161

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	162
Tabelle 4-60: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	163
Tabelle 4-61: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	166
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 .....	168
Tabelle 4-63: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen und Krankheitskontrollrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	169
Tabelle 4-64: Ergebnisse für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	170
Tabelle 4-65: Ergebnisse für objektive Ansprechrate - ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	171
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	172
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens – ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	175
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	178
Tabelle 4-69: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	180
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 .....	181
Tabelle 4-71: 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.....	182
Tabelle 4-72: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	183
Tabelle 4-73: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik .....	184
Tabelle 4-74: 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.....	185

Tabelle 4-75: 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.....	187
Tabelle 4-76: 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.....	189
Tabelle 4-77: 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.....	191
Tabelle 4-78: 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.....	193
Tabelle 4-79: 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 .....	194
Tabelle 4-80: 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.....	196
Tabelle 4-81: 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.....	198
Tabelle 4-82: 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.....	200
Tabelle 4-83: 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 .....	201
Tabelle 4-84: 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.....	203

Tabelle 4-85: 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.....	204
Tabelle 4-86: 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.....	206
Tabelle 4-87: 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.....	208
Tabelle 4-88: 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.....	210
Tabelle 4-89: 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.....	211
Tabelle 4-90: Operationalisierung von Funktion - globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .....	213
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion / globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 .....	214
Tabelle 4-92: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores .....	215
Tabelle 4-93: 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.....	217
Tabelle 4-94: 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 .....	218
Tabelle 4-95: 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.....	220

Tabelle 4-96: 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 .....	222
Tabelle 4-97: 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.....	224
Tabelle 4-98: 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 .....	225
Tabelle 4-99: 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.....	227
Tabelle 4-100: 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 .....	229
Tabelle 4-101: 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.....	231
Tabelle 4-102: 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 .....	232
Tabelle 4-103: 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.....	234
Tabelle 4-104: 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.....	236
Tabelle 4-105: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001).....	238
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 .....	239

Tabelle 4-107: Ergebnisse für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	239
Tabelle 4-108: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Sicherheit in Anhang 4-J .....	241
Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ (SOC nach MedDRA) bzw. $\geq 20\%$ (PT nach MedDRA) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	242
Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 30\%$ (SOC nach MedDRA) bzw. $\geq 20\%$ (PT nach MedDRA) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	243
Tabelle 4-111: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	245
Tabelle 4-112: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	246
Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	247
Tabelle 4-114: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	248
Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	249
Tabelle 4-116: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set .....	249
Tabelle 4-117: 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 .....	250
Tabelle 4-118: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen von Subgruppenanalysen für Studie LIBRETTO-001 .....	253
Tabelle 4-119: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) .....	254

Tabelle 4-120: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	255
Tabelle 4-121: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	256
Tabelle 4-122. Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	259
Tabelle 4-123: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	260
Tabelle 4-124: Studienpool – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	260
Tabelle 4-125: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	263
Tabelle 4-126: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	269
Tabelle 4-127: Charakterisierung der Subpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set) .....	271
Tabelle 4-128: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Chemotherapie) .....	274
Tabelle 4-129: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit PD-L1/PD-1-Antikörpern).....	276
Tabelle 4-130: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit PD-L1/PD-1-Antikörpern und/oder Chemotherapie) .....	277
Tabelle 4-131: Matrix der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche.....	283
Tabelle 4-132: Beschreibung der Teilpopulation der Patienten mit (lokal fortgeschrittenem und metastasiertem) NSCLC und RET-Fusion aus dem CRISP-Register (Datenschnitt: 30. Juni 2020) .....	285
Tabelle 4-133: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	287
Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	288
Tabelle 4-135: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	289
Tabelle 4-136: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	290
Tabelle 4-137: Vergleich des Gesamtüberlebens (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	293
Tabelle 4-138: Vergleich des Gesamtüberlebens (Drittlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	294

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Patienten aus Flatiron CGDB.....	296
Tabelle 4-140: Vergleich des Gesamtüberlebens (Ergänzende Analyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	297
Tabelle 4-141: Vergleich der Überlebensraten (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	299
Tabelle 4-142: Vergleich der Überlebensraten (Drittlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	300
Tabelle 4-143: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	302
Tabelle 4-144: Gegenüberstellung des berichteten medianen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	304
Tabelle 4-145: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	306
Tabelle 4-146: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Drittlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	308
Tabelle 4-147: Charakterisierung der Patienten aus Flatiron CGDB.....	309
Tabelle 4-148: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Ergänzende Analyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	310
Tabelle 4-149: Vergleich der 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	312
Tabelle 4-150: Vergleich der 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens (Drittlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	313
Tabelle 4-151: Operationalisierung von Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	315
Tabelle 4-152: Ergebnisse für die objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	317
Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	318
Tabelle 4-154: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion aus dem CRISP-Register (Datenschnitt: 30. Juni 2020) .....	319
Tabelle 4-155: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) .....	326
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse zur Sicherheit für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 .....	330
Tabelle 4-157: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Zweitlinie....	332
Tabelle 4-158: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Drittlinie.....	336

Tabelle 4-159: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	343
Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001 (nach TREND <sup>a</sup> ) .....	380
Tabelle 4-161: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shen et al. 2020 .....	390
Tabelle 4-162: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Drilon et al. 2016.....	394
Tabelle 4-163: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) .....	399
Tabelle 4-164: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Guisier et al. 2020 (IMAD2).....	404
Tabelle 4-165: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB) .....	408
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001 .....	415
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shen et al. 2020 .....	424
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Drilon et al. 2016.....	427
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mazieres et al. 2019.....	430
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Guisier et al. 2020 .....	433
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hess et al. 2021 .....	436
Tabelle 4-172 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLC-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	440
Tabelle 4-173 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	444
Tabelle 4-174 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	448
Tabelle 4-175 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	452
Tabelle 4-176 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden	

Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	456
Tabelle 4-177 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	460
Tabelle 4-178 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	464
Tabelle 4-179 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	468
Tabelle 4-180 (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 – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set* .....	472
Tabelle 4-181 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	508
Tabelle 4-182 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	512
Tabelle 4-183 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	516
Tabelle 4-184 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	520
Tabelle 4-185 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	524
Tabelle 4-186 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	528

Tabelle 4-187 (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* .....	532
Tabelle 4-188 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	561
Tabelle 4-189 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	562
Tabelle 4-190 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set .....	563
Tabelle 4-191 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	564
Tabelle 4-192 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	566
Tabelle 4-193 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	567
Tabelle 4-194 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	568
Tabelle 4-195 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	569
Tabelle 4-196 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	570
Tabelle 4-197 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	571

Tabelle 4-198 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	572
Tabelle 4-199 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	573
Tabelle 4-200 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	574
Tabelle 4-201 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set.....	575
Tabelle 4-202 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq$ 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	577
Tabelle 4-203 (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 – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	579
Tabelle 4-204 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq$ 10% nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	581
Tabelle 4-205 (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 – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	583
Tabelle 4-206 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set.....	586
Tabelle 4-207 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1, Safety Analysis Set.....	588
Tabelle 4-208 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1, Efficacy Analysis Set.....	588
Tabelle 4-209 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2, Safety Analysis Set.....	588

Tabelle 4-210 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2, Efficacy Analysis Set.....	588
Tabelle 4-211 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper.....	589
Tabelle 4-212 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie.....	590
Tabelle 4-213 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie.....	591
Tabelle 4-214 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit anderen systemischen Therapien .....	592
Tabelle 4-215 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper.....	593
Tabelle 4-216 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie.....	594
Tabelle 4-217 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie.....	596
Tabelle 4-218 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit anderen systemischen Therapien .....	597
Tabelle 4-219 (Anhang): Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper.....	599
Tabelle 4-220 (Anhang): Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie.....	600
Tabelle 4-221 (Anhang): Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001	

(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie.....	601
Tabelle 4-222 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper.....	602
Tabelle 4-223 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie.....	603
Tabelle 4-224 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie.....	604
Tabelle 4-225 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit anderen systemischen Therapien .....	605

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set .....	159
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set .....	160
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set .....	165
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set .....	165
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	174
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	175
Abbildung 4-9: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	187
Abbildung 4-10: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set .....	188
Abbildung 4-11: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	191
Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set .....	192
Abbildung 4-13: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf 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* .....	194

Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	195
Abbildung 4-15: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) –; Efficacy Analysis Set* .....	197
Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	199
Abbildung 4-17: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	201
Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	202
Abbildung 4-19: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	204
Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	205
Abbildung 4-21: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	207
Abbildung 4-22: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	209
Abbildung 4-23: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	211
Abbildung 4-24: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	212
Abbildung 4-25: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	218

Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	219
Abbildung 4-27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	221
Abbildung 4-28: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die physische Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	223
Abbildung 4-29: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	225
Abbildung 4-30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die emotionale Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	226
Abbildung 4-31: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	228
Abbildung 4-32: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die Rollenfunktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	230
Abbildung 4-33: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	232
Abbildung 4-34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die kognitive Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	233
Abbildung 4-35: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set* .....	235
Abbildung 4-36: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die soziale Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set.....	237
Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche .....	257
Abbildung 4-38: Flussdiagramm der Suche im Suchportal der WHO – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche .....	258

Abbildung 4-39: Patientenfluss CRISP-Register (Patienten mit NSCLC und RET-Fusion, Datenschnitt: 30. Juni 2020).....	284
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Zweitlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	294
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Drittlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	295
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Ergänzende Analyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)..	298
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Zweitlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) .....	307
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Drittlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche).....	309
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Ergänzende Analyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)..	311
Abbildung 4-46 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 17. Juni 2019).....	389
Abbildung 4-47 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) .....	389
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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set*.....	475
Abbildung 4-49 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	476
Abbildung 4-50 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	477
Abbildung 4-51 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	478
Abbildung 4-52 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	479

Abbildung 4-53 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	480
Abbildung 4-54 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	481
Abbildung 4-55 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	482
Abbildung 4-56 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	483
Abbildung 4-57 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	484
Abbildung 4-58 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	485
Abbildung 4-59 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	486
Abbildung 4-60 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	487
Abbildung 4-61 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	488

Abbildung 4-62 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	489
Abbildung 4-63 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	490
Abbildung 4-64 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	492
Abbildung 4-65 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	493
Abbildung 4-66 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	494
Abbildung 4-67 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	495
Abbildung 4-68 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	496
Abbildung 4-69 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	497
Abbildung 4-70 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	498

Abbildung 4-71 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	499
Abbildung 4-72 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	500
Abbildung 4-73 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	501
Abbildung 4-74 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	502
Abbildung 4-75 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	503
Abbildung 4-76 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	504
Abbildung 4-77 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	505
Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	506
Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	507

Abbildung 4-80 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	535
Abbildung 4-81 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	536
Abbildung 4-82 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	537
Abbildung 4-83 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	538
Abbildung 4-84 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	539
Abbildung 4-85 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	540
Abbildung 4-86 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	541
Abbildung 4-87 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	542
Abbildung 4-88 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	543

Abbildung 4-89 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	544
Abbildung 4-90 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	545
Abbildung 4-91 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	546
Abbildung 4-92 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	548
Abbildung 4-93 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	549
Abbildung 4-94 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	550
Abbildung 4-95 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	551
Abbildung 4-96 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	552
Abbildung 4-97 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	553

Abbildung 4-98 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	554
Abbildung 4-99 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	555
Abbildung 4-100 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	556
Abbildung 4-101 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	557
Abbildung 4-102 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set* .....	558
Abbildung 4-103 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set* .....	559

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AK	Antikörper
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AST	Aspartataminotransferase
BID	Zweimal täglich
BOR	Best Overall Response
BRAF	B-Raf
CCDC6	Coiled-Coil Domain Containing 6
CGDB	Clinico-Genomische Datenbank
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)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration of Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EHR	elektronischen Patientenakten
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Database)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FMI	Foundation Medicine, Inc
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFPC	Zentren der Französischen Lungenkrebsgruppe
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hazard Ratio

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitoren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention to treat
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KIF5B	Kinesin Family Member 5B
KRAS	K-Ras
L	Leucin
LC-MAP	Lungenkrebs Mutationsanalyseprogramm
LS	Least Squares
M	Methionin
max	Maximum
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
MSK	Memorial Sloan Kettering
MTC	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl der Patienten in der Analyse
NCI	National Cancer Institute
NCOA4	Nuclear Receptor Coactivator 4
NE	Nicht schätzbar
NGS	Next-Generation-Sequencing
NSCLC	Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PD-1/PD-L1	Programmed Cell Death Protein 1 Receptor/Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term (nach MedDRA)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QD	Einmal täglich
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire C30
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	Stable Disease
SD*	SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklassen (System Organ Class [nach MedDRA])
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T	Threonin
TEAE	Unter der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event)
TPS	Tumor Proportion Score
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTDI	Time-to-Definite Improvement
TTDW	Time-to-Definite Worsening
TTFI	Time-to-First Improvement
TTFW	Time-to-First Worsening
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
V	Valin
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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 der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) in dem Anwendungsgebiet Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem *RET* (*REarranged During Transfection*)-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

Die Fragestellung bezieht sich auf die zwei vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Patientenpopulationen:

##### ***Subpopulation A1 (Zweitlinie)***

- Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1 Receptor)/PD-L1 (Programmed Cell Death Ligand 1)-Antikörper als Monotherapie
- Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit Chemotherapie
- Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

##### ***Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)***

- Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinientherapie

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 jeweiligen ZVT für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Library.

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

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister clinicaltrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform, EU Clinical Trials Register,

das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie das Arzneimittel-Informationssystem. Die Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt.

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

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von Randomized Controlled Trials (RCT) mit Selpercatinib wurden die in Tabelle 4-1 (Subpopulation A1, Zweitlinie) und Tabelle 4-2 (Subpopulation A2, Drittlinie und höhere Linien) aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben (Zweitlinie - Subpopulation A1).	Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Intervention</b>	Selpercatinib gemäß Zulassung.	Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) Oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <sup>a</sup> Oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) Oder Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) Oder Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer	Abweichende Vergleichstherapie.

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
		bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) Oder Nivolumab Oder Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1%)) Oder Atezolizumab Oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) Oder Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab Oder Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.	
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	<b>Studiendesign</b>	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	Nicht zutreffend.
7	<b>Publikationstyp</b>	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).

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score. a: Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.		

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	
<b>1</b>	<b>Patientenpopulation</b>	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (Drittlinie - Subpopulation A2).	Abweichende Patientenpopulation.
<b>2</b>	<b>Intervention</b>	Selpercatinib gemäß Zulassung.	Abweichende Intervention.
<b>3</b>	<b>Vergleichstherapie</b>	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.	Abweichende Vergleichstherapie.
<b>4</b>	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
<b>5</b>	<b>Studiendesign</b>	Randomisierte kontrollierte Studien.	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
<b>6</b>	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	<b>Publikationstyp</b>	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).
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection.			

Für die Subpopulationen A1 und A2 liegen keine RCT zu Selpercatinib vor.

Für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib wurden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben (Zweitlinie - Subpopulation A1).	Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Intervention</b>	Selpercatinib gemäß Zulassung.	Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkungen.	Keine Einschränkungen.
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	<b>Studiendesign</b>	Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	Nicht zutreffend.
7	<b>Publikationstyp</b>	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).

NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (Drittlinie - Subpopulation A2).	Abweichende Patientenpopulation.

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

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
2	<b>Intervention</b>	Selpercatinib gemäß Zulassung.	Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Keine Einschränkung.	Keine Einschränkung.
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	<b>Studiendesign</b>	Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	Nicht zutreffend.
7	<b>Publikationstyp</b>	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).
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection.			

Um die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zu eruieren, wurde eine Suche nach Studien mit der ZVT durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-5 aufgeführt:

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für indirekte Vergleiche

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
1	<b>Patientenpopulation</b>	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion.	Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Behandlung</b>	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) Oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <sup>a</sup>	Abweichende Behandlung.

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
		<p>Oder</p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p>Oder</p> <p>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</p> <p>Oder</p> <p>Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)</p> <p>Oder</p> <p>Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)</p> <p>Oder</p> <p>Nivolumab</p> <p>Oder</p> <p>Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 1%))</p> <p>Oder</p> <p>Atezolizumab</p> <p>Oder</p> <p>Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)</p> <p>Oder</p> <p>Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab</p> <p>Oder</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin</p> <p>Oder</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in</p>	

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab	
3	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
4	<b>Studiendesign</b>	Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen	Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten
5	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	Nicht zutreffend.
6	<b>Publikationstyp</b>	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).
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score. a: Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.			

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 5 (retrospektive) Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, für die zweckmäßige Vergleichstherapien identifiziert. Diese Studien sind die bestverfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden können, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 über einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

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

LIBRETTO-001 ist eine laufende, internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie in Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren, welche genetische Veränderungen im RET-Gen aufweisen. Die Studie wurde auf Basis der Angaben des statistischen Analyseplans (Statistical Analysis Plan, SAP), des klinischen Studienprotokolls (Clinical Study Protokoll, 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 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 potenziell 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 Ergebnisse der Studie 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 Intervention 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**

In den Subpopulationen A1 und A2 (Safety Analysis Set; N = 81) und A2 (Safety Analysis Set; N = 169) der Studie LIBRETTO-001 sind die Patientencharakteristika wie folgt: Der Anteil an Frauen ist etwas höher als der an Männern. Das Durchschnittsalter liegt jeweils bei etwa 60 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Ein Großteil der Patienten hat die primäre Diagnose Adenokarzinom, zudem wurde die Krankheit meist erst im Stadium IV diagnostiziert. Nahezu alle Patienten wiesen bei Baseline eine metastasierte Erkrankung auf. Ca. ein Drittel der Patienten hatte bei Baseline Metastasen im Zentralnervensystem (ZNS). Mehr als vier Fünftel der Patienten erhielt vor Selpercatinib bereits eine platinhaltige Chemotherapie. In der Subpopulation A2 mit mindestens zwei vorherigen systemischen

Therapien erhielten in der Vergangenheit darüber hinaus ca. die Hälfte der Patienten einen Multikinase-Inhibitor (MKI) und ca. zwei Drittel einen PD-1/PD-L1-Inhibitor, wohingegen in Subpopulation A1 nur 4,9% der Patienten bereits mit einem MKI und 42,0% der Patienten mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor behandelt wurden.

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

### Ergebnisse aus Studie LIBRETTO-001

Die folgende Tabelle 4-6 fasst die Ergebnisse für die Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulationen A1 und A2 zusammen.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
<b>Endpunkte zur Wirksamkeit (Efficacy Analysis Set)</b>	<b>N=64</b>	<b>N=136</b>
<b>Mortalität</b>		
Medianes Gesamtüberleben <sup>a</sup>	NE [95%-KI: 16,9; NE]	NE [95%-KI: 22,3; NE]
1-Jahres-Überlebensrate	86,8% [95%-KI: 73,3; 93,7]	85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6]
2-Jahres-Überlebensrate	71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4]	63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2]
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Medianes progressionsfreies Überleben <sup>a</sup>	19,3 Monate [95%-KI: 10,9; NE]	NE [95%-KI: 13,9; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8]	69,8% [95%-KI: 60,3; 77,5]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	NE [95%-KI: NE; NE]	51,1% [95%-KI: 37,4; 63,3]
<b>Tumoransprechen</b>		
Objektive Ansprechrates	56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6]	55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7]
Objektive Ansprechrates – ZNS Patienten mit messbaren ZNS- Metastasen	50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2]	100% [95%-KI: 75,3; 100,0]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren und nicht- messbaren ZNS-Metastasen	39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5]	50,0% [95%-KI: 35,2; 64,8]

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
Mediane Dauer des Ansprechens <sup>a,b</sup>	12,02 Monate [95%-KI: 7,8; NE]	NE [95%-KI: 12,1; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens - ZNS <sup>a,b</sup> Patienten mit messbaren und nicht- messbaren ZNS-Metastasen	NE [95%-KI: 8,3; NE]	10,09 Monate [95%-KI: 9,3; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen <sup>a,b</sup>	1,8 Monate [95%-KI: 1,6; 1,9]	1,8 Monate [95%-KI: 1,8; 1,9]
<b>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen</b>		
<b>Fatigue</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (33,3)	17 (31,5)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	12 (22,2)
<b>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen</b>		
<b>Schmerzen</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (33,3)	18 (33,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	7 (13,0)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (17,9)	12 (22,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	8 (14,8)
<b>Dyspnoe</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (17,9)	21 (38,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)	3 (5,6)
<b>Schlaflosigkeit</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (10,3)	17 (31,5)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)	7 (13,0)
<b>Appetitverlust</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (35,9)	14 (25,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	11 (20,4)
<b>Verstopfung</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (20,5)	9 (16,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (12,8)	46 (85,2)
<b>Diarrhö</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0	4 (7,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	16 (29,6)
<b>Endpunkte zur Lebensqualität (Efficacy Analysis Set)</b>	<b>N=64</b>	<b>N=136</b>
<b>EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus</b>		
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	15 (38,5)	22 (40,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	8 (14,8)
<b>Physische Funktion</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (25,6)	12 (22,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	10 (18,5)
<b>Emotionale Funktion</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (10,3)	12 (22,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)	5 (9,3)
<b>Rollenfunktion</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (25,6)	16 (29,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	6 (11,1)
<b>Kognitive Funktion</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (23,1)	5 (9,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	7 (13,0)
<b>Soziale Funktion</b>	<b>N'=39</b>	<b>N'=54</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (41,0)	17 (31,5)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)	13 (24,1)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; 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; PR: partielles Ansprechen; SD*: stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire C30; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Median (Monate) b: bezogen auf die Responder</p>		

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

### **Ergebnisse zur Wirksamkeit in Subpopulation A1 (Zweitlinie)**

#### **Mortalität**

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

Bis zum Datenschnitt betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 86,8% [95%-Konfidenzintervall (KI): 73,3; 93,7] und die 2-Jahres-Überlebensrate 71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4]. Es verstarben 9 Patienten (14,1%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht (NE; [95%-KI: 16,9; NE]).

#### **Morbidität**

##### **Progressionsfreies Überleben**

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

Für die Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 19,3 Monaten [95%-KI: 10,9; nicht erreicht (NE)].

Die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens lag für die Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 bei 85,3% [95%-KI: 73,6; 92,1] und die entsprechende 1-Jahres-Rate bei 64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8].

##### **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 56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6].

Die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+Stabile Erkrankung [Stable Disease, SD] über mindestens 16 Wochen [SD\*]) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 87,5% [95%-KI: 76,8; 94,4].

Die mediane **Dauer des Ansprechens** lag bei 12 Monaten [95%-KI: 7,8; NE]. Die mediane **Zeit bis zum Ansprechen** lag bei 1,8 Monaten [95%-KI: 1,6; 1,9].

Die **objektive Ansprechrates bezogen auf das zentrale Nervensystem (ZNS)** lag bei 50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und bei 39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Die mediane **Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS** wurde weder für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen noch für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen erreicht.

In der Zusammenschau zeigte sich für Patienten in der Zweitlinie unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Ansprechrates. Zudem setzte der Therapieeffekt von Selpercatinib rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend. Darüber hinaus weisen die Daten auf ein bedeutendes intrakranielles Ansprechen hin.

### Symptomatik

Patienten mit NSCLC zeigen krankheitsspezifische Symptome wie z.B. Dyspnoe und Schmerzen. Die Erhebung der Symptomatik aus Patientenperspektive erfolgt anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire C30 (QLQ-C30). Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen generischen Onkologie-spezifischen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig zur Untersuchung von Symptomen und der Lebensqualität bei NSCLC Patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert.

Zu Baseline zeigten sich in Subpopulation A1 insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast (Angaben jeweils als Mittelwert [MW] und [Standardabweichung ([Standard Deviation; STD])): Dyspnoe (23,08 [27,74]), Schmerzen (26,50 [33,27]) und Übelkeit und Erbrechen (8,12 [17,47]).

Die betrachteten Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung der Schmerzen (33,3%). Dyspnoe sowie Übelkeit und Erbrechen waren bei jeweils 17,9% der Patienten anhaltend verbessert.

Die meisten Patienten hatten unter der Behandlung mit Selpercatinib zumindest eine stabile Symptomatik über die restlichen Symptomskalen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zu Baseline zeigte sich in Subpopulation A1 eine klinisch relevante Beeinträchtigung der physischen Funktion (Angaben als MW [STD]) (79,83 [21,00]).

Über ein Viertel der Patienten zeigte unter der Behandlung mit Selpercatinib eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion. Darüber hinaus wiesen 41,0% der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion auf, 38,5% der Patienten des globalen Gesundheitsstatus und jeweils ca. ein Viertel der Patienten der Rollen- und kognitiven Funktion.

### **Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs**

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für die Zweitlinie deuten darauf hin, dass Selpercatinib den ZVT in den Endpunkten Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und Objektive Ansprechrates (Overall Response Rate, ORR) überlegen ist (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Zweitlinie

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
<b>Zweitlinie</b>		
<b>Endpunkte zur Wirksamkeit</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,28 [0,10; 0,77]; p < 0,01
1-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	86,8% vs. 53,9% RR [95%-KI] = 1,61 [1,00; 2,42]; p = 0,008
2-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	71,4% vs. 35,9% RR [95%-KI] = 1,99 [1,00; 3,68]; p = 0,017
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Progressionsfreies Überleben	<b>vs. Chemotherapie:</b>	HR [95%-KI] = 0,14 [0,08; 0,25]; p < 0,001
	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,12 [0,06; 0,25]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	<b>vs. Chemotherapie:</b>	64,9% vs. 35,7% RR [95%-KI] = 1,82 [1,08; 3,11]; p = 0,01
	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	64,9% vs. 6,3%

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
		RR [95%-KI] = 10,3 [1,56; 70,63]; p < 0,001
<b>Tumoransprechen</b>		
Objektive Ansprechrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	56,2% vs. 6,2% RR [95%-KI] = 9,00 [1,33; 60,78]; p < 0,01
	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK und/oder Chemotherapie:</b>	56,2% vs. 26,1% RR [95%-KI] = 2,16 [1,05; 4,43]; p = 0,0158
AK: Antikörper; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (Hazard Ratio (HR) = 0,28 [95%-KI: 0,10; 0,77]; p < 0,01). Dies bestätigt sich auch im Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten.

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern (HR = 0,12 [95%-KI: 0,06; 0,25]; p < 0,001) als auch Chemotherapie (mit und ohne Pemetrexed) (HR = 0,14 [95%-KI: 0,08; 0,25]; p < 0,001) an. Dies bestätigt sich auch im Vergleich der 1-Jahresraten des progressionsfreien Überlebens.

Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. So liegt das ORR in der LIBRETTO-001 bei 56%, in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie bei 6% bzw. 26%. Die Raten unterscheiden sich deutlich, der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität liegen keine nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die positiven Studienergebnisse für die beschriebenen Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität sind jedoch für die bereits vorbehandelten NSCLC Patienten von großer Bedeutung.

### **Ergebnisse zur Wirksamkeit in Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)**

#### ***Mortalität***

Bis zum Datenschnitt betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6] und die 2-Jahres-Überlebensrate 63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2]. Es verstarben 27 Patienten (19,9%). Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht (NE; [95%-KI: 22,3; NE]).

## **Morbidität**

### Progressionsfreies Überleben

Für die Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 wurde das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht (die untere Grenze des 95%-KI lag bei 13,9 Monaten).

Die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens lag für die Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 bei 81,0% [95%-KI: 73,0; 86,9%], die 1-Jahres-Rate bei 69,8% [95%-KI: 60,3; 77,5] und die 2-Jahres-Rate bei 51,1% [95%-KI: 37,4; 63,3].

### Tumoransprechen

Die **objektive Ansprechrates** (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7].

Die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD\*) lag in der Subpopulation A2 zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 80,9% [95%-KI: 73,3; 87,1].

Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 1,8 Monaten [95%-KI: 1,8; 1,9].

Die **objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS** lag bei 100% [95%-KI: 75,3; 100,0] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und bei 50,0% [95%-KI: 35,2; 64,8] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Die mediane Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS lag für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bei 9,4 Monaten [95%-KI: 6,7; 10,1] und für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen bei 10,1 Monaten [95%-KI: 9,3; NE].

In der Zusammenschau zeigte sich auch für die Patienten in der Drittlinie und in höheren Linien unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Ansprechrates. Zudem setzte der Therapieeffekt von Selpercatinib auch in dieser Subpopulation rasch ein. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde für die Subpopulation A2 noch nicht erreicht, jedoch hatten 51 Responder (67,9%) ein Ansprechen, das mindestens 6 Monaten andauerte, und 20 Responder (26,6%) ein Ansprechen, das mindestens 12 Monaten anhielt. Diese Daten implizieren einen langanhaltenden Effekt der Behandlung mit Selpercatinib. Darüber hinaus deuten die Daten auf ein sehr hohes und langanhaltendes intrakranielles Ansprechen hin.

### Symptomatik

Zu Baseline zeigten sich in Subpopulation A2 insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast (Angaben als MW [STD]): Fatigue (41,77 [26,34]), Dyspnoe (37,65 [28,26]), Schmerzen (28,40 [28,71]) sowie Übelkeit und Erbrechen (11,11 [16,82]).

Die durchgeführten Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung von Dyspnoe (38,9%), Schmerzen (33,3%) und Fatigue (31,5%). Übelkeit und Erbrechen waren bei 22,2% der Patienten anhaltend verbessert.

Die meisten Patienten hatten unter der Behandlung mit Selpercatinib zumindest eine stabile Symptomatik über die restlichen Symptomskalen.

Im Hinblick auf die Studienergebnisse kann festgehalten werden, dass die beobachteten Verbesserungen, insbesondere im Hinblick auf das Symptom Dyspnoe, für die stark vorbehandelten NSCLC Patienten eminent wichtig sind.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zu Baseline zeigte sich in Subpopulation A2 hinsichtlich der physischen Funktion eine klinisch relevante Beeinträchtigung (Angaben als MW [STD]) (76,05 [18,83]).

Knapp ein Viertel der Patienten verbesserte sich anhaltend hinsichtlich der physischen Funktion. Des Weiteren zeigten 40,7% der Patienten eine anhaltende Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, 31,5% der Patienten der sozialen Funktion und 22,2% der Patienten der emotionalen Funktion.

### **Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs**

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für die Drittlinie deuten darauf hin, dass Selpercatinib den ZVT in den Endpunkten OS, PFS und ORR überlegen ist (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Drittlinie

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
<b>Drittlinie</b>		
<b>Endpunkte zur Wirksamkeit</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,30 [0,14; 0,65]; p < 0,01
1-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	85,2% vs. 53,9% RR [95%-KI] = 1,58 [1,00; 2,35]; p = 0,01
2-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	63,8% vs. 35,9% RR [95%-KI] = 1,78 [0,90; 3,25]; p = 0,056
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Progressionsfreies Überleben	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,12 [0,07; 0,23]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	69,8% vs. 6,3% RR [95%-KI] = 11,1 [1,7; 74,8]; p < 0,001
<b>Tumoransprechen</b>		
Objektive Ansprechrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	55,1% vs. 6,2% RR [95%-KI] = 8,82 [1,31; 59,22]; p < 0,01

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT
AK: Antikörper; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (HR = 0,30 [95%-KI: 0,14; 0,65];  $p < 0,01$ ). Dies bestätigt sich auch im Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten.

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (HR = 0,12 [95%-KI: 0,07; 0,23];  $p < 0,001$ ). Dies bestätigt sich auch im Vergleich der 1-Jahresraten des progressionsfreien Überlebens.

Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. So liegt das ORR in der LIBRETTO-001 bei 55%, in der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PD-L1/PD-1-Antikörper bei 6%. Die Raten unterscheiden sich deutlich, der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität liegen keine nicht-adjustierten indirekten Vergleiche vor. Die positiven Studienergebnisse für die beschriebenen Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität sind jedoch für die bereits vorbehandelten NSCLC Patienten von großer Bedeutung.

### ***Ergebnisse zur Sicherheit in beiden Subpopulationen A1 und A2***

Die Sicherheit wurde im Rahmen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht evaluiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Sicherheit in den Subpopulationen A1 und A2 der LIBRETTO-001 Studie in der Gesamtschau diskutiert.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion ist als günstig zu bezeichnen und über die betrachteten Subpopulationen, aber auch über die untersuchten Anwendungsgebiete (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg konsistent.

Tabelle 4-9: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse zur Sicherheit für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001

	<b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L</b>	<b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L</b>
<b>Endpunkt</b>		
<b>Endpunkte zur Sicherheit (Safety Analysis Set)</b>	<b>(N=81)</b>	<b>(N=169)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</b>		
<i>Gesamtraten</i>		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	80 (98,8)	167 (98,8)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), n (%)	47 (58,0)	100 (59,2)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	26 (32,1)	68 (40,2)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	5 (6,2)	11 (6,5)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> nach PT</i>		
PT Pneumonie, n (%)		9 (5,3)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>		
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	35 (43,2)	60 (35,5)
Überempfindlichkeit, n (%)	7 (8,6)	12 (7,1)
Hypertonie, n (%)	27 (33,3)	48 (28,4)
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); PT: Preferred Term.		

Für die Subpopulationen A1 und A2 lag die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) bei jeweils 98,8%.

Diese Rate spiegelt die Morbidität der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wider.

#### *Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads nach SOC und PT*

Die drei Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA] mit den höchsten Inzidenzen an UE in der Subpopulation A1 waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (84,0%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (72,8%) sowie Untersuchungen (66,7%). Dieses Muster war auch in der Subpopulation A2 zu beobachten, die Inzidenzen waren jeweils etwas niedriger: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (76,9%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (63,9%), Untersuchungen (62,7%).

In der Subpopulation A1 traten die UE (als Preferred Terms (PT) nach MedDRA) Mundtrockenheit (46,9%), Diarrhö (42,0%), Aspartataminotransferase (AST) erhöht (42,0%), Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (38,3%), Hypertonie (32,1%), Fatigue (28,4%), Fieber (27,2%), peripheres Ödem (25,9%), Kreatinin im Blut erhöht (24,7%), Übelkeit (22,2%) sowie Ausschlag (22,2%) am häufigsten auf. In der Subpopulation A2 waren Diarrhö (42,6%), Mundtrockenheit (37,3%), ALT erhöht (32,0%), AST erhöht (30,8%), Hypertonie (28,4%), peripheres Ödem (26,6%), Fatigue (23,1%), Kopfschmerzen (21,3%), Thrombozytopenie (20,7%) sowie Übelkeit (20,7%) die häufigsten UE. Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen

UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse*

UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3 und höher traten in der Subpopulation A1 bei 58,0% der Patienten und in der Subpopulation A2 bei 59,2% der Patienten auf. Für beide Subpopulationen fiel die Mehrzahl der schweren UE in die Kategorie CTCAE-Grad 3. 9,9% der Patienten der Subpopulation A1 sowie 10,1% der Patienten der Subpopulation A2 hatten ein UE vom CTCAE-Grad 4. Keines der UE vom CTCAE-Grad 5 (Subpopulation A1: 2 Patienten hatten eine respiratorische Insuffizienz; Subpopulation A2: ein Patient hatte eine respiratorische Insuffizienz und ein Patient hatte eine Hirnblutung) war auf Selpercatinib zurückzuführen, sondern auf das Fortschreiten der Erkrankung, auf UE, die nicht in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen oder auf unbekannte Ursachen.

Die drei SOC mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Subpopulation A1 ( $\geq 5\%$  der Patienten) waren Gefäßerkrankungen (19,8%), Untersuchungen (18,5%) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,3%). Die drei SOC mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Subpopulation A2 entsprachen denen in der Subpopulation A1, allerdings war die Reihenfolge leicht verschoben: Untersuchungen (22,5%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16,0%) sowie Gefäßerkrankungen (15,4%).

Das häufigste schwere UE nach PT ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A1, das nicht als Laborparameter zu klassifizieren ist, war Hypertonie (18,5%) und in der Subpopulation A2 neben Hypertonie (14,8%) auch QT-Intervall verlängert (7,1%).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Schwerwiegende UE (SUE) traten in der Subpopulation A1 bei 32,1% der Patienten und in der Subpopulation A2 bei 40,2% der Patienten auf. Ein potenzieller Zusammenhang der SUE mit dem Prüfpräparat wurde jedoch nur in 11,1% der Fälle (Subpopulation A1) bzw. 10,7% der Fälle (Subpopulation A2) angenommen.

Die SOC mit den höchsten Inzidenzen an SUE ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A1 waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8,6%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6,2%). In der Subpopulation A2 waren es Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,8%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7,1%), Erkrankungen des Nervensystems (7,1%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (7,1%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,9%).

In der Subpopulation A1 traten keine SUE nach PT mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  der Patienten auf. In der Subpopulation A2 trat als einziges SUE über dem Cut-off Wert Pneumonie (5,3%) auf.

Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war über beide Subpopulationen ausgesprochen niedrig (Subpopulation A1: 6,2%; Subpopulation A2: 6,5%).

#### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Adverse Events of Special Interest*

Zu den Adverse Events of Special Interest (AESI) für Selpercatinib zählen AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie.

#### *AST bzw. ALT erhöht*

##### Subpopulation A1

AST bzw. ALT erhöht trat bei knapp der Hälfte der Patienten der Subpopulation A1 auf (n = 35, 43,2%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; n = 23, 28,4%). Es traten einige Fälle einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad  $\geq$  3; n = 12, 14,8%). Bei 3 Patienten (3,7%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

##### Subpopulation A2

AST bzw. ALT erhöht trat bei gut einem Drittel der Patienten der Subpopulation A2 auf (n = 60, 35,5%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; n = 41, 24,3%). Es traten einige Fälle einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad  $\geq$  3; n = 19, 11,2%). Bei 4 Patienten (2,4%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Ein Patient (0,6%) brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

#### *Diskussion des AESI AST bzw. ALT erhöht*

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*

##### Subpopulation A1

Eine Überempfindlichkeit trat in der Subpopulation A1 bei 7 Patienten (8,6%) auf. Bei 6 Patienten (7,4%) war die Ausprägung niedriggradig (CTCAE-Grad < 3), ein Patient (1,2%) zeigte eine Überempfindlichkeit vom CTCAE-Grad  $\geq$  3. Bei 2 Patienten (2,5%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

### Subpopulation A2

Eine Überempfindlichkeit trat in der Subpopulation A2 bei 12 Patienten (7,1%) auf. Bei 7 Patienten (4,1%) war die Ausprägung niedriggradig (CTCAE-Grad < 3), 5 Patienten (3,0%) zeigten eine Überempfindlichkeit vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Bei 6 Patienten (3,6%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. 2 Patienten (1,2%) brachen aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

### *Diskussion Überempfindlichkeit*

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 zeigten 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. Das AESI wurde nur bei relativ wenigen Patienten beobachtet. Zehn der zwölf NSCLC Patienten, die eine Überempfindlichkeit entwickelten, waren vor Einschluss in die LIBRETTO-001 Studie mit Immunonkologika behandelt worden. Ein Großteil der Patienten konnte die Behandlung mit Selpercatinib durch Implementierung einer Dosismodifizierungsstrategie in Verbindung mit einer Steroidtherapie fortsetzen. Das AESI wird in der Fachinformation unter Nennung der Dosismodifizierungsstrategie adressiert.

### *Hypertonie*

#### Subpopulation A1

Ein Drittel der Patienten der Subpopulation A1 war von Hypertonie betroffen (n = 27, 33,3%). Dabei war die Hypertonie bei knapp der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 12, 14,8%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; n = 15, 18,5%). Eines der hypertensiven Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft (1,2%), kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

#### Subpopulation A2

Knapp ein Drittel der Patienten der Subpopulation A2 war von Hypertonie betroffen (n = 48, 28,4%). Dabei war die Hypertonie bei knapp der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 23, 13,6%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; n = 25, 14,8%). Zwei der hypertensiven Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft (1,2%), kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

### *Diskussion des AESI Hypertonie*

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.

Demgemäß war die Rate an UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, ausgesprochen niedrig (Subpopulation A1 (6,2%), Subpopulation A2 (6,5%)).

Zusammenfassend wurde in der Studie LIBRETTO-001 Selpercatinib von Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren mit RET-Alteration generell gut vertragen. Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib war nicht nur über die Subpopulationen A1 und A2 (Tabelle 4-9), sondern auch über die untersuchten Anwendungsgebiete (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg konsistent. Die unter Selpercatinib auftretenden UE waren in der Regel einfach zu erkennen und zu überwachen; sie waren durch Dosisreduktion oder -unterbrechung bzw. durch Begleitmedikation wirksam zu behandeln.

### **Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Patienten mit fortgeschrittenem inoperablem NSCLC weisen generell eine schlechte Prognose auf. Die Behandlungsoptionen in den Zweit- und Folgelinien sind für viele dieser Patienten begrenzt und nicht zielgerichtet auf spezifische genomische Veränderungen abgestimmt. Patienten mit metastasiertem NSCLC zeigen zudem mit jeder weiteren Therapielinie ein vermindertes Ansprechen im Vergleich zur vorherigen Therapie.

Eine Fusion des RET-Gens tritt in 1-2% der Karzinome vom Typ NSCLC auf. Die Fusion des RET-Gens gilt als onkogener Treiber für die Progression des NSCLC. Das Vorhandensein einer RET-Fusion schließt in der Regel das Vorliegen weiterer bekannter Treibermutationen aus. Damit erweitert Selpercatinib als erster spezifischer, niedermolekularer und oral verfügbarer RET-Inhibitor das Portfolio an zielgerichteten Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, und zwar für Patienten, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, und deren Tumor eine Fusion des RET-Gens aufweist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurden in der laufenden Studie LIBRETTO-001, einer adäquat geplanten und durchgeführten Studie hoher methodischer Güte, geprüft.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate sowohl in der Zweitlinie als auch in der Drittlinie- und Folgelinie von 86,8% (Zweitlinie) und 85,2% (Drittlinie und Folgelinie). Die Höhe der progressionsfreien Überlebensrate und die Dauer des progressionsfreien Überlebens unter Selpercatinib sind klinisch ebenfalls relevant: in der Zweitlinie betrug die 6-Monatsrate 85,3% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 19,3 Monaten; in der Dritt- und Folgelinie wurde das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht, wobei die untere Grenze des 95%-KI 13,9 Monaten betrug. Der Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben wird durch die hohe Rate von Patienten mit objektivem

Tumoransprechen unter Selpercatinib in der Zweit- sowie Dritt- und Folgelinie (56,3% bzw. 55,1%) wiedergespiegelt. Mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von ca. 1,8 Monaten sowohl in der Zweit- als auch in der Dritt- und Folgelinie trat der Effekt unter Selpercatinib sehr schnell ein und war langanhaltend. Als sehr positiv ist zudem das bedeutende und langanhaltende intrakranielle Ansprechen zu werten. Für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen betrug die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS unter Selpercatinib in der Dritt- und Folgelinie 100%.

Der indirekte Vergleich deutet darauf hin, dass Selpercatinib sowohl in der Zweit- als auch in der Dritt- und Folgelinie hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und objektiver Ansprechrates der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. Chemotherapie und PD-L1/PD-1-Antikörpern, 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 ergab, dass knapp 70% der Patienten unter Selpercatinib ein höheres bestes Gesamtansprechen aufweisen als unter der jeweiligen vorherigen Therapie. Unter dieser erreichten nur 25 der in diesem intraindividuellen Vergleich betrachteten 184 Patienten (13,5%) entweder eine CR oder PR. Unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib erreichten von diesen Patienten dann 104 eine CR oder PR (56,5%).

Einhergehend mit der vorteilhaften Gesamt- und progressionsfreien Überlebensrate und dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten beider Subpopulationen A1 und A2 in der Studie LIBRETTO-001 eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Schmerzen, der Fatigue, der Dyspnoe wie auch bei Übelkeit und des Erbrechen. Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren in der Zweit- sowie Dritt- und Folgelinie bei einem signifikanten Anteil der Patienten dauerhaft verbessert, darunter die physische Funktion bei jeweils mehr als einem Viertel der Zweitlinien und mehr als einem Fünftel der Dritt- und Folgelinien Patienten.

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 später mit der Behandlung fortfahren. Unter Selpercatinib wurde insgesamt eine nur geringe Behandlungsabbruchrate beobachtet.

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 der RET-Fusion, der Schwere der NSCLC-Erkrankung und der begrenzten Therapieoptionen wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Unter Selpercatinib ist eine

hohe Ansprechrate verbunden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten, wobei Selpercatinib PD-L1/PD-1-Antikörpern und Chemotherapie überlegen scheint. Die niedrige Behandlungs-Abbruchrate 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 [1]

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

- mit 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 [1]:

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

Im vorliegenden Modul 4A wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib in dem Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC bei Erwachsenen mit bestehender Fusion der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase bewertet, die eine systemische Therapie nach Platinbasierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Dieses Anwendungsgebiet wird im Folgenden als fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie bezeichnet.

Für die frühe Nutzenbewertung von Selpercatinib wurde entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA das Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion in zwei Subpopulationen nach Therapielinie aufgeteilt [2; 3]:

- Subpopulation A1 (Zweitlinie): Patienten nach Erstlinientherapie
- Subpopulation A2 (Drittlinie): Patienten nach Zweit- und Mehrlinientherapie

Tabelle 4-10: Zweckmäßige Vergleichstherapie nach Subpopulation beim fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion (Subpopulationen A1 und A2)

Subpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<b>Eine vorherige systemische Therapie (Zweitlinie – Subpopulation A1)</b>	
(a) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <b>PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie.</b>	<p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))</p> <p><b>Oder</b></p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie))<sup>b</sup></p> <p><b>Oder</b></p> <p>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</p> <p><b>Oder</b></p> <p>Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als</p>

Subpopulationen	Zweckmäßige Vergleichstherapie
<p>(b) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit <b>Chemotherapie</b>.</p> <p>(c) Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Erstlinientherapie mit einem <b>PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie</b>.</p>	<p>Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung)</p> <p>Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)  <b>Oder</b>  Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)  <b>Oder</b>  Nivolumab  <b>Oder</b>  Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS <math>\geq</math> 1%))  <b>Oder</b>  Atezolizumab  <b>Oder</b>  Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)  <b>Oder</b>  Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab<sup>a</sup></p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin.</p>
<b>Mindestens zwei vorherige systemische Therapien (Drittlinie – Subpopulation A2)</b>	
<p>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach Zweit- und Mehrlinientherapie.</p>	<p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.</p>
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score.</p> <p>a: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) ergänzt, siehe dazu auch Modul 3A (Abschnitt 3.1.2).</p> <p>b: Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p>	

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib für die in Tabelle 4-10 aufgeführten Subpopulationen erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen

Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in den folgenden Abschnitten näher spezifiziert.

Die Zulassung von Selpercatinib basiert auf der laufenden LIBRETTO-001 Studie. LIBRETTO-001 ist eine internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, welche genetische Alterationen im RET-Gen aufweisen. Zu diesen gehören beispielsweise chromosomale Fusionen des für die RET-Kinase Domäne kodierenden DNA-Abschnitts mit DNA-Abschnitten, die andere Signalmoleküle kodieren. Derartige Fusionen liegen weltweit bei ungefähr 1-2% der NSCLC Patienten vor und in Deutschland bei weniger als 1% der NSCLC Patienten [4-6].

Die Zulassungsstudie LIBRETTO-001 stellt derzeit die beste verfügbare Evidenz für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Selpercatinib beim fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion 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 4-11 und Tabelle 4-12 die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl von Studien mit Selpercatinib zur Beantwortung der Fragestellung getrennt nach den Subpopulationen A1 und A2 gemäß Abschnitt 4.2.1 aufgeführt.

**Auswahl randomisierter kontrollierter Studien (RCT)**

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	<b>E1</b> Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben (Zweitlinie - Subpopulation A1).	<b>A1</b> Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Intervention</b>	<b>E2</b> Selpercatinib gemäß Zulassung.	<b>A2</b> Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	<b>E3</b> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) Oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <sup>a</sup> Oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) Oder Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) Oder Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) Oder Nivolumab Oder Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1%))	<b>A3</b> Abweichende Vergleichstherapie.

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
		Oder Atezolizumab Oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) Oder Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab Oder Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin	
<b>4</b>	<b>Endpunkte</b>	<b>E4</b> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<b>A4</b> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
<b>5</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>E5</b> Randomisierte kontrollierte Studien.	<b>A5</b> Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
<b>6</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>E6</b> Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	<b>A6</b> Nicht zutreffend.
<b>7</b>	<b>Publikationstyp</b>	<b>E7</b> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<b>A7</b> 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).
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score. a: Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.			

Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von RCT mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	<b>E1</b> Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (Drittlinie - Subpopulation A2).	<b>A1</b> Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Intervention</b>	<b>E2</b> Selpercatinib gemäß Zulassung.	<b>A2</b> Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	<b>E3</b> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab.	<b>A3</b> Abweichende Vergleichstherapie.
4	<b>Endpunkte</b>	<b>E4</b> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<b>A4</b> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	<b>Studiendesign</b>	<b>E5</b> Randomisierte kontrollierte Studien.	<b>A5</b> Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.
6	<b>Studiendauer</b>	<b>E6</b> Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	<b>A6</b> Nicht zutreffend.
7	<b>Publikationstyp</b>	<b>E7</b> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<b>A7</b> 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).
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection.			

### *Patientenpopulation*

Für die frühe Nutzenbewertung wurden solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion beinhaltet, die entweder eine vorherige systemische Therapie (Subpopulation A1) oder mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhielten (Subpopulation A2) [1; 2].

### *Intervention*

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

### *Vergleichstherapie*

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 2. Juni 2020 gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-063) bzw. dem Schreiben des G-BA vom 10. Februar 2021 benannte der G-BA die in Tabelle 4-10 beschriebenen Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Subpopulation A1 bzw. A2. Es wurden nur solche Studien als adäquat gewertet, in denen die jeweiligen Arzneimittel zulassungskonform angewendet wurden.

### *Endpunkte*

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

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

### *Studiendesign*

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

### *Studiendauer*

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

*Publikationstyp*

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

***Auswahl weiterer Untersuchungen mit Selpercatinib***

Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	<b>E1</b> Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die eine vorherige systemische Therapie erhalten haben (Zweitlinie - Subpopulation A1).	<b>A1</b> Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Intervention</b>	<b>E2</b> Selpercatinib gemäß Zulassung.	<b>A2</b> Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	<b>E3</b> Keine Einschränkungen.	<b>A3</b> Keine Einschränkungen.
4	<b>Endpunkte</b>	<b>E4</b> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<b>A4</b> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	<b>Studiendesign</b>	<b>E5</b> Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	<b>A5</b> Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
6	<b>Studiendauer</b>	<b>E6</b> Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	<b>A6</b> Nicht zutreffend.
7	<b>Publikationstyp</b>	<b>E7</b> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<b>A7</b> 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).
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged During Transfection			

Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von weiteren Untersuchungen mit Selpercatinib – Subpopulation A2 (Drittlinie)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	<b>E1</b> Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben (Drittlinie - Subpopulation A2).	<b>A1</b> Abweichende Patientenpopulation.
2	<b>Intervention</b>	<b>E2</b> Selpercatinib gemäß Zulassung.	<b>A2</b> Abweichende Intervention.
3	<b>Vergleichstherapie</b>	<b>E3</b> Keine Einschränkung.	<b>A3</b> Keine Einschränkung.
4	<b>Endpunkte</b>	<b>E4</b> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<b>A4</b> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	<b>Studiendesign</b>	<b>E5</b> Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen.	<b>A5</b> Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
6	<b>Studiendauer</b>	<b>E6</b> Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert.	<b>A6</b> Nicht zutreffend.
7	<b>Publikationstyp</b>	<b>E7</b> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<b>A7</b> 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).
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 4.3.1.1.5). Daher wurde die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs eruiert. Es wurde dafür eine Suche nach Studien mit der ZVT 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 4-15 aufgeführt.

Tabelle 4-15: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
<b>1</b>	<b>Patientenpopulation</b>	<b>E1</b> Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion.	<b>A2</b> Abweichende Patientenpopulation.
<b>2</b>	<b>Behandlung</b>	<b>E2</b> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) Oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) <sup>a</sup> Oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Oder Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin (nur für Patienten mit ECOG Performance Status 2 als Alternative zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung) Oder Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren) Oder Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) Oder Nivolumab Oder	<b>A2</b> Abweichende Behandlung.

	<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>
		Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1%)) Oder Atezolizumab Oder Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) Oder Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab Oder Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und Histologie, unter Auswahl von Afatinib, Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib und Vinorelbin Oder Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Ansprechen und Verträglichkeit der Vortherapie, Histologie, und Gesundheitszustand, unter Auswahl von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel, Vinorelbin, Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib, Pembrolizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab	
<b>3</b>	<b>Endpunkte</b>	<b>E3</b> Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	<b>A3</b> Keine patientenrelevanten Endpunkte.
<b>4</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>E4</b> Interventionsstudien, Beobachtungsstudien, Register oder retrospektive Analysen	<b>A4</b> Meta-Analysen und systematische Übersichtsarbeiten.
<b>5</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>E5</b> Keine Einschränkung, da ereignisgesteuert	<b>E5</b> Nicht zutreffend.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
<b>6</b>	<b>Publikationstyp</b>	<b>E6</b> Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z.B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	<b>A6</b> 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).
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; TPS: Tumor Proportion Score. a: Siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.			

### *Patientenpopulation*

Es werden nur solche Studien als geeignet betrachtet, deren Patientenpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion umfassen. 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, d.h. keine Differenzierung nach den Subpopulationen A1 und A2 vorgenommen. Eine sich daraus möglicherweise ergebende Heterogenität der Studien wird nachfolgend bei der Beschreibung eines indirekten Vergleiches entsprechend diskutiert.

### *Intervention*

Im Hinblick auf die Behandlung umfasste die Suche die vom G-BA festgelegten sowie die von Lilly ergänzte ZVT, es wurde nicht zwischen Intervention und Vergleichstherapie differenziert.

### *Endpunkte*

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

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

### *Studiendesign*

Bezüglich des Studiendesigns wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### *Studiendauer*

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

### *Publikationstyp*

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

## **4.2.3 Informationsbeschaffung**

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

### **4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

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

### **4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

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

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

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

Pro Register wurde für die Suche nach Studien für indirekte Vergleiche eine Strategie verwendet, die sowohl das Anwendungsgebiet (Subpopulation A1 und Subpopulation A2) als auch die vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien abfragt und zusätzlich auf RET einschränkt. Die Suche erfolgte zwischen dem 17. Dezember 2020 und dem 23. Februar 2021 ohne zeitliche Einschränkung. Die Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suche in Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und im 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

---

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

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 25. Februar 2021 statt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß 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 Literaturlatenbanken, Studienregistern und auf der Internetseite des G-BA wurden jeweils einmal durchgeführt. Bei der Sichtung der Treffer wurden die in Abschnitt 4.2.2 für die Subpopulationen A1 und A2 separat definierten Ein- und Ausschlusskriterien simultan überprüft.

#### 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.

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
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

*Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnissteuerte 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Modul 4A wird die in Abschnitt 4.3.2.3 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 [8-12].

---

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

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 Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statements (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 NSCLC mit RET-Fusion (Patienten der Subpopulationen A1 und A2) 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 untersuchten Patientenpopulationen werden folgende demografische und krankheitsspezifische Daten berichtet:

### **Demografische Daten und Baseline Charakteristika**

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

### **Krankheitsspezifische Daten zu Baseline**

#### ***Erkrankungshistorie***

- Primäre Diagnose
- Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose
- Zeit seit der Erstdiagnose
- Metastasierte Erkrankung
- Metastasen im ZNS

#### ***Vortherapien***

- Vorherige systemische Therapie
- Art der vorherigen systemischen Therapie
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapien
- Vorherige Strahlentherapie
- Vorherige krebsbedingte Operation

**RET-Status**

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

**Krankheitscharakteristika**

- Messbare Erkrankung
- Tumorlast

**Patientenrelevante Endpunkte**

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: 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
<b>LIBRETTO-001</b>	ja	ja	ja	ja
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	•			
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen <sup>a</sup>		•		
Symptomatik <sup>b</sup>		•		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Funktion / globaler Gesundheitsstatus <sup>b</sup>			•	
<b>Sicherheit</b>				
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				•
Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI <sup>c</sup> , SOC und PT <sup>d</sup>				•
AESI: Adverse Event of Special Interest; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; SOC: System Organ Class; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.				

	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>Studie</b>				
<b>Zielgröße</b>				
<b>Endpunkt</b>				
<p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrates (gesamt und bezogen auf das zentrale Nervensystem), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das zentrale Nervensystem) 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 bzw. zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen.</p> <p>c: AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie [13].</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im 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 4-55.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem fortgeschrittenen NSCLC. 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 Independent Review Committee (ICR) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien, Version 1.1) bestimmt [14].

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 4-58.

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

Eine Präferenzstudie bei 89 Patienten mit NSCLC zeigte, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens neben der Verbesserung der Symptomatik als besonders wichtig von den Patienten bewertet wurde [15]. Auch eine weitere Patientenpräferenzstudie mit 211 deutschen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB / IV kommt zu dem Ergebnis, dass unabhängig voneinander die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen die beiden wichtigsten Faktoren für die Präferenz der Patienten bei einer Therapieentscheidung sind [16].

Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für den Patienten [17]. 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, die z. B. im Falle einer Chemotherapie mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist aus Sicht der SAG eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben ein klinischer und patientenrelevanter Endpunkt per se [18].

Zudem deutet eine Analyse von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, Pankreaskarzinom, Lungenkrebs und Kolorektalkarzinom an, dass sich die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens positiv auf die Lebensqualität auswirkt [19]

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:

- Objektive Ansprechrates

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

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

- Zusätzlich wurde die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS bestimmt. Für Patienten, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen, ist die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS definiert als Anteil der Patienten mit einem bestätigten CR oder PR der ZNS Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem. Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch ein Independent Review Committee (IRC).

Die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS ist ein sekundärer Endpunkt des Phase 2 Teils der LIBRETTO-001 Studie.

- Krankheitskontrollrate

Die Krankheitskontrollrate ist definiert als Anteil der Patienten mit bestätigtem CR, PR oder SD für eine Dauer von mindestens 16 Wochen als bestes Gesamtansprechen. Die Dauer der stabilen Erkrankung berechnete 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.

- 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 Krankheitsprogress. Wenn ein Patient ohne vorherigen dokumentierten Progress 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.

- Darüber hinaus wird die Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS ermittelt. Für die Population der Patienten, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen, wird die Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS für Patienten mit einem bestätigten CR oder PR der ZNS Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem berechnet. Die Definition der Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS entspricht der oben aufgeführten Definition der Dauer des Ansprechens.

Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS wird als sekundärer Endpunkt des Phase 2 Teils der LIBRETTO-001 Studie ermittelt.

- 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 objektiven Ansprechens (CR oder PR, je nachdem, welches früher auftritt) mit anschließender Bestätigung.

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

- Bestes Gesamtansprechen

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

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

Weitere Details zur Auswertung des Tumoransprechens finden sich in Tabelle 4-61.

Das Tumoransprechen ist allgemein ein wichtiger Indikator für den Therapieerfolg. Die objektive Ansprechrate als Endpunkt erlaubt eine Bewertung der Anti-Tumoraktivität 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 [20; 21].

#### *Tumoransprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem*

Für Tumorpatienten können ZNS-Metastasen die Prognose deutlich verschlechtern, zudem haben ZNS-Metastasen oftmals erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten [22]. Häufige Symptome bei ZNS-Befall sind Kopfschmerzen, Übelkeit, fokale neurologische Manifestationen, Krampfanfälle und Verwirrtheit [23]. Neben dieser typischen Symptomatik belasten auch mögliche Veränderungen von Wahrnehmung und Kognition sowie Angst oder depressive Verstimmungen die Lebensqualität der Patienten [24]. Bei Hirnmetastasierung sind zudem weitreichende therapeutische Maßnahmen zu treffen. Symptomatische Hirnmetastasen sollten entweder lokal (durch Resektion oder lokale strahlentherapeutische Verfahren) oder durch Ganzhirnbestrahlung behandelt werden. Bei RPA (Recursive Partitioning Analysis) Klasse I/II Patienten mit mehr als drei Hirnmetastasen gilt eine Ganzhirnbestrahlung nach wie vor als Standardtherapie [25]. Die Ganzhirnbestrahlung geht mit einer Einschränkung der Lebensqualität und einer kognitiven Verschlechterung einher [26]. Im Falle einer Absiedelung von Metastasen im Rückenmark oder in der Wirbelsäule sind

progrediente Rückenschmerzen sowie Symptome und Zeichen des progredienten Querschnittsyndroms die führende klinische Symptomatik [27].

Das NSCLC ist durch eine hohe ZNS-Metastasierungstendenz charakterisiert [28]. Ist eine Therapie der Erkrankung mit einem zeitnahen Ansprechen der ZNS-Metastasen verbunden, ermöglicht dies die Verzögerung des Auftretens bzw. der Verschlechterung von Krankheitssymptomen. In diesem Zusammenhang kann möglicherweise eine Ganzhirnbestrahlung vermieden werden. Berücksichtigt man dies und auch die Tatsache, dass Hirnmetastasen die Lebensqualität besonders stark beeinträchtigen und die verbleibende Lebenserwartung erheblich reduzieren, ist das Tumoransprechen bezogen auf das ZNS als besonders patientenrelevantes therapeutisches Ziel zu sehen [29].

### ***Morbidität – Symptomatik***

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC weisen generell eine hohe Symptomlast auf [23]. 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 [30; 31]. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig zur Untersuchung von Symptomen und der Lebensqualität bei NSCLC Patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert [30; 32-34]. 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 und Diarrhö (Symptomskalen in Form von Einzelfragen). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (1 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Die Auswertung der Symptomskalen erfolgt gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group und die Werte werden jeweils linear in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Symptomskalen zeigen eine größere Schwere der Symptome an.

Die Symptomatik wird anhand der folgenden Variablen bewertet:

- Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline
- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Symptomscores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline
- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Symptomscores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline
- Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung der Symptomscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline

Eine Veränderung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (Minimally Important Difference [MID]) [35; 36]. Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt [37; 38].

Weitere Details zur Auswertung der Symptomatik finden sich in Tabelle 4-69.

Im Hinblick auf Endpunkte zur Symptomatik sieht der G-BA in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Atemnot, Schmerz, (Blut)-Husten, Fatigue und Kachexie als patientenrelevant an [39].

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Funktionen / globaler Gesundheitsstatus***

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann die Funktionsfähigkeit und Lebensqualität stark eingeschränkt sein [23]. 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 bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline
- Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um  $\geq 10$  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  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline wird für den EORTC QLQ-C30 als klinisch relevant angesehen (MID) [35; 36] Diese MID wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bestätigt [37; 38].

Weitere Details zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in Tabelle 4-90.

Die Verwendung eines Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Endpunkt erachtet [39].

### **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 [39].

### Definition der Sicherheitsvariablen

#### ***Unerwünschtes Ereignis***

Ein unerwünschtes Ereignis (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 [8; 12].

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 [8].

Ein Progress des Primärtumors soll gemäß Studienprotokoll nicht als UE, sondern im Rahmen der Wirksamkeitsbewertung dokumentiert werden, es sei denn, der Progress wird in einem potenziell kausalen Zusammenhang mit dem Prüfpräparat gesehen. Wenn Symptome oder Toxizitäten im Zusammenhang mit dem Krankheitsprogress neu auftreten oder sich gegenüber Baseline verschlechtern, werden sie als UE berichtet. Bei Auftreten eines neuen Primärtumors wird dieser als UE gewertet [8].

Unerwünschte Ereignisse werden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 21.0) klassifiziert und bei jeder Studienvsiste erfasst.

Der Schweregrad eines jeden UE wird vom Prüfarzt gemäß den National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Version 4.03 (wenn zutreffend) bestimmt [8].

### ***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 [12].

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

### ***Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis***

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (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

### ***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 [7]):

- UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten.
- Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) 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 Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) wurden basierend auf theoretischen Überlegungen zur RET-Biologie, zur präklinischen Toxizität und zu den Sicherheitsdaten der laufenden LIBRETTO-001 Studie analysiert [13]:

- AST bzw. ALT erhöht
- Überempfindlichkeit
- Hypertonie

Weitere Details zur Auswertung der Sicherheitsdaten sind in Tabelle 4-105 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/objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS und die Krankheitskontrollrate wurden mit der Clopper-Pearson Methode ermittelt.

Die Compliance-Rate 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; [31]) wurden für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:

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

Für die Analyse der Veränderung der EORTC QLQ-C30 Skalen gegenüber Baseline wurde ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model of Repeated 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 mittels Kaplan-Meier Methode durchgeführt [40; 41]. Nähere Details zu den Ereigniszeitanalysen und zur Berechnung der zugehörigen Konfidenzintervalle sind den Operationalisierungs-Tabellen in Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen.

### ***Analysepopulationen***

Für die Analysen des vorliegenden Moduls 4A wurden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion 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.

In Analogie zur Einteilung des G-BA bei der Festlegung der ZVT, wurden die Patienten in drei Subpopulationen unterteilt:

- Subpopulation A1: Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie (Zweitlinie)
- Subpopulation A2: Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Drittlinie und höhere Linien)

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird für die Subpopulation A2 in den Tabellen des Dossiers der Begriff „Drittlinie“ verwendet, auch wenn die Population höhere Therapielinien umfasst.

Die Sicherheitsanalysen wurden basierend auf dem Safety Analysis Set der jeweiligen Subpopulation (A1 und A2) durchgeführt. Das jeweilige Safety Analysis Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhalten hatten [12].

Die Wirksamkeitsanalysen wurden mit dem Efficacy Analysis Set der jeweiligen Subpopulation (A1 und A2) durchgeführt. Das jeweilige 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 Tumoransprechen bei allen eingeschlossenen Patienten gewährleistet war.

Für die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS und die Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS wurden nur Patienten berücksichtigt, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen.

### 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> 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 verwendet<sup>6</sup> 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<sup>7</sup> 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.

---

<sup>5</sup> 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.

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

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

Im Zuge der Bestimmung der ZVT teilte der G-BA die Subpopulation A1 (Patienten in der Zweitlinie) gemäß Vorbehandlung in der Erstlinie auf. Hierbei unterschied der G-BA nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie und Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie. Um diese Einteilung im vorliegenden Dossier abzubilden, wurden entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt.

Eine Subgruppenanalyse wurde nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppenkategorie  $\geq 10$  Patienten umfasste und bei binären Variablen  $\geq 10$  Patienten mit Ereignis in mindestens einer der Subgruppenkategorien auftraten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die Subgruppenanalyse erfolgte nur für ausgewählte Endpunkte (siehe Tabelle 4-17). Für diese Endpunkte wurden die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten statistischen Analysen für die genannten Merkmale aufgeteilt nach den jeweiligen Subgruppenkategorien durchgeführt.

Tabelle 4-17: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen von Subgruppenanalysen für Studie LIBRETTO-001

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>LIBRETTO-001 (Subpopulation A1)</b>	ja	ja	nein	ja
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	•			
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben		•		
Objektive Ansprechrates <sup>a</sup>		•		
<b>Sicherheit</b>				
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				•
Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Ermittelt anhand RECIST 1.1.				

Auf die Darstellung weiterer Subgruppenanalysen wird verzichtet, da kein Erkenntnisgewinn zu erwarten ist.

#### 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 darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

<sup>8</sup> 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](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> 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 ist<sup>12</sup>.

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). [42-45]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*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.*

---

<sup>9</sup> 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.

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

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

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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

<sup>15</sup> 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.

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

Die zur Verfügung stehenden Quellen der über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion entnommen werden können.

Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Jeder der identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die entsprechende Subpopulation aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt und 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 [46]. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit den Subpopulationen A1 und A2 der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt. 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 die Einzelergebnisse und den nicht-adjustierten indirekten Vergleich ausführlich diskutiert. Diese Diskussion schließt auch die Prüfung der Homogenität der Ergebnisse ein.

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

Aus den zur Verfügung stehenden Quellen der über die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergaben sich zudem keine Ansätze für relevante Sensitivitätsanalysen.

### 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 4-18: 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-431 (J2G-MC-JZJC)	nein	ja	laufend	Februar/2020 - laufend	Selpercatinib, Platin-basierte Pemetrexed Therapie mit oder ohne Pembrolizumab

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 4-18 hat den Stand 23. Februar 2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-18 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: 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-431	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.

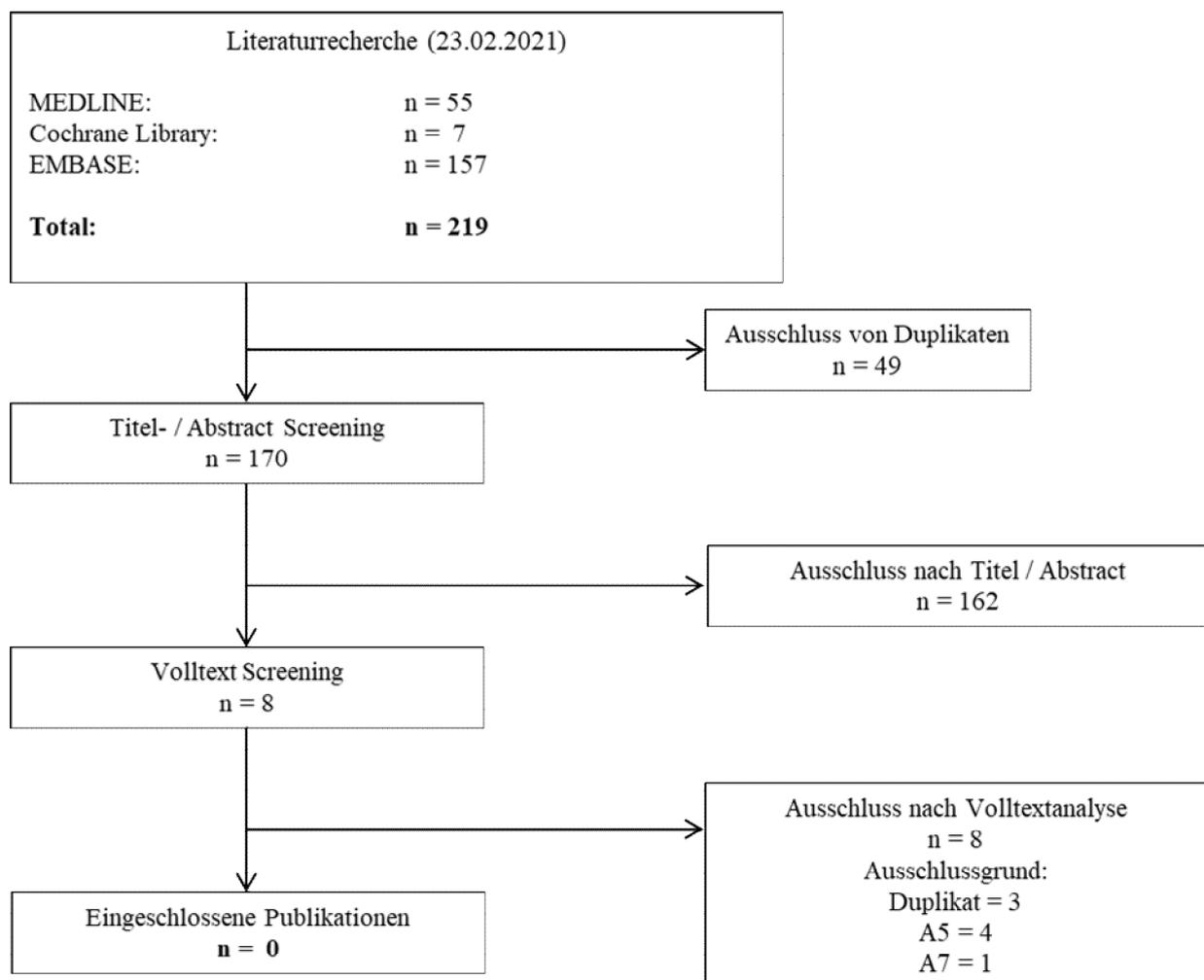


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 weitere 162 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei dem anschließenden Volltextscreening konnten die letzten 8 Treffer 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 für die Subpopulationen A1 und A2 separat definierten Ein- und Ausschlusskriterien simultan 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 4-18) 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 4-20: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
LIBRETTO-431 <sup>b</sup>	ct.gov: NCT04194944 EU-CTR: 2019-001979-36 ICTRP: NCT04194944, 2019-001979-36	ja	nein	laufend
<p>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.</p> <p>b: Die Studie LIBRETTO-431 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.</p>				

Die Recherche wurde einmal durchgeführt. Bei der Sichtung der Treffer wurden die in Abschnitt 4.2.2 für die Subpopulationen A1 und A2 separat definierten Ein- und Ausschlusskriterien simultan überprüft.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 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 4-20 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 4-18) 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 4-21: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	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 4-21 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 4-21 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 4-22: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
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 durchgeführten 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 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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			
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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
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  $\geq 3$ ) 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 4-28: 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 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 4-30: 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.<sup>16</sup>

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.

<sup>16</sup> 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 -4-31 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 4-4-32 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 4-4-32: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Studie						
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 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
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 4-34: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
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 4-35: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<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.

*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 4-37: 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)
<Studie 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 4-38: 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 4-39: 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 4-40: 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 4-41: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

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

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

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

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

**4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-42: 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 <sup>a</sup>	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 4-42 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 4-42 ist der 23. Februar 2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-42 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: 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.*

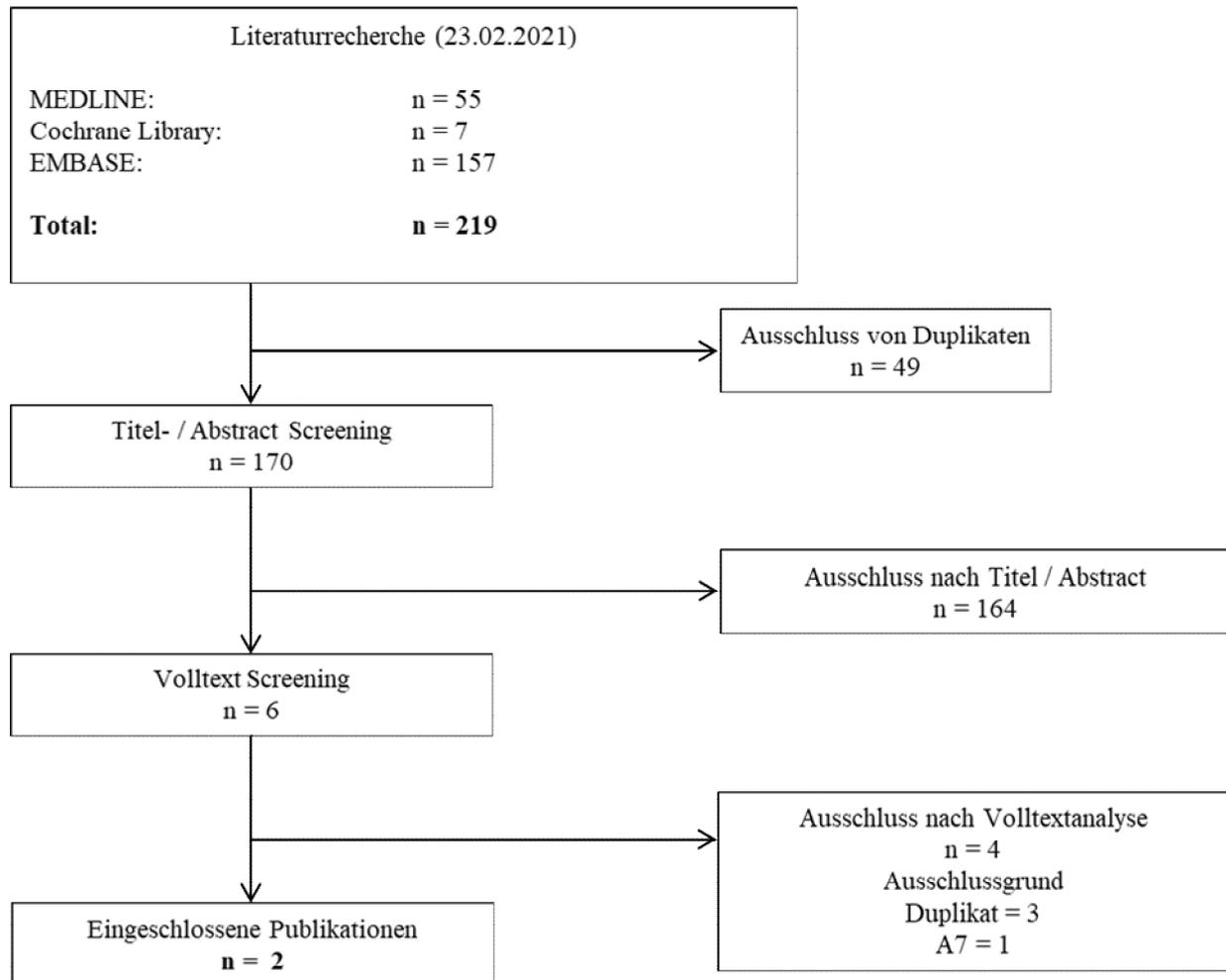


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-42) 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 4-44: 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 <sup>a</sup> )	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 [47] EU-CTR 2017-000800-59 [48] ICTRP NCT03157128 [49]	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 4-44 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-44 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 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-42) 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 4-45: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien/Quelle identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-45 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 4-45 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 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-46: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserter Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Nicht vergleichende Phase 1/2 Studie</b>						
LIBRETTO-001	ja	ja	nein	ja [12]	ja [8]	ja [50-52]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen (LIBRETTO-001)

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

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

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

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-47: 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 <sup>a</sup> <u>Phase 2:</u> Dosisexpansion <sup>b</sup>	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 zur 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: etwa 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 17. Juni 2019: Australien, Kanada, Dänemark, Deutschland, Japan, Hong Kong, Israel, Singapur, Frankreich, Italien, Spanien, Südkorea, Schweiz, Taiwan, UK und Vereinigte Staaten. Zeitraum: Mai 2017 <sup>c</sup> - 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<sup>d</sup>:</i> Ermittlung der/des

	<p>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,                  Krankheits-                  kontrollrate,                  progressionsfreien                  Überlebens,                  Gesamtüberlebens,                  Sicherheit und                  Verträglichkeit.</p>
<p>IRC: Independent Review Committee; MTD: maximal tolerierbare Dosis; RCT: Randomized Controlled Trial; 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 4-160 im Anhang 4-E entnommen werden.</p>	

Tabelle 4-48: 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 <sup>a</sup> ): 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“ [8]. 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 wird zunächst kurz das Studiendesign und die Patientenpopulation der LIBRETTO-001 Studie beschrieben, und im Anschluss daran folgt eine Beschreibung der Subpopulationen A1 und A2, welche Gegenstand des vorliegenden Moduls 4A sind.

## **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 RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinomen und anderen 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 vorherigen 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 vorherige 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  $\geq 18$  Jahren eingeschlossen; in manchen Ländern und Studienzentren durften vorbehaltlich einer Genehmigung auch Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren

eingeschlossen werden. Eine detaillierte Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich im Anhang 4-E, Tabelle 4-160.

#### *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, 240 mg BID oder 200 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 ZNS, das beste Gesamtansprechen, die Ansprechdauer (allgemein und bezogen auf das ZNS), 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 4-160 im Anhang 4-E entnommen werden.

##### *Studienkohorten (Phase 2)*

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

- Kohorte 1: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 2: Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie.
- Kohorte 3: Patienten mit fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.
- Kohorte 4: Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation ohne vorherige 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*

Definition der RET-Alterationen:

- RET-Mutation:

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

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

- RET-Fusion:

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

- 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*

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

##### Kohorte 1 bis 4:

- Gesicherter Nachweis einer Alteration des RET-Gens im Tumorgewebe (nicht nur im Blut). Für Patienten mit einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist im Falle des Fehlens einer Gewebeprobe der Nachweis einer RET-Mutation in der Keimbahn ausreichend.
- Mindestens eine messbare Läsion, ermittelt anhand RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität), die nicht vorher bestrahlt wurde (es 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 dem 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 zur 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 klinische Studienbericht (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 unterstützend für das Zulassungsverfahren bei der EMA herangezogen. 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 Subpopulationen A1 und A2 (fortgeschrittenes NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie)***

Das vorliegende Modul 4A bewertet den Nutzen und Zusatznutzen von Selpercatinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit [1]:

**fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen** Folglich wurden für die in diesem Modul dargestellten Analysen aus der gesamten Studienpopulation nur erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und bestehender RET-Fusion berücksichtigt, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen. Konform mit der Durchführung der LIBRETTO-001 Studie und den regulatorischen Analysen wurden keine Restriktionen hinsichtlich der Startdosis von Selpercatinib vorgenommen.

In Analogie zur Einteilung des G-BA bei der Festlegung der ZVT, wurden die so identifizierten Patienten gemäß Vorbehandlung in zwei Subpopulationen unterteilt:

- Subpopulation A1: Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie (Zweitlinie)
- Subpopulation A2: Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Drittlinie und höhere Linien)

***Patienten Disposition (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1***

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 81 Patienten die oben genannten Kriterien für die Subpopulation A1 (Safety Analysis Set). Hiervon erhielten 74 Patienten (91,4%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 23 Patienten (28,4%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogress (n = 16 (19,8%)) und unerwünschten Ereignissen (n = 3 (3,7%)). 15 Patienten (18,5%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: 9 Patienten (11,1%) verstarben, 6 Patienten (7,4%) zogen ihre Einwilligung zurück.

Für das Efficacy Analysis Set ergaben sich folgende Zahlen:

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 64 Patienten die oben genannten Kriterien für die Subpopulation A1 und hatten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten. Hiervon erhielten 57 Patienten (89,1%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 19 Patienten (29,7%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogress (n = 14 (21,9%)) und unerwünschten Ereignissen (n = 2 (3,1%)). 14 Patienten (21,9%) hatten bis zum Datenschnitt

die Studie abgebrochen: 8 Patienten (12,5%) verstarben, 6 Patienten (9,4%) zogen ihre Einwilligung zurück.

### ***Patienten Disposition (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2***

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 169 Patienten die oben genannten Kriterien für die Subpopulation A2 (Safety Analysis Set). Hiervon erhielten 159 Patienten (94,1%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 50 Patienten (29,6%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogress (n = 27 (16,0%)) und unerwünschten Ereignissen (n = 10; 5,9%). 38 Patienten (22,5%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: 27 Patienten (16,0%) verstarben, 11 Patienten (6,5%) zogen ihre Einwilligung zurück.

Für das Efficacy Analysis Set ergaben sich folgende Zahlen:

Bis zum Datum des Datenschnitts vom 16. Dezember 2019 erfüllten 136 Patienten die oben genannten Kriterien für die Subpopulation A2 und hatten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten. Hiervon erhielten 126 Patienten (92,6%) mindestens eine Gabe von Selpercatinib in der Zieldosis der Studienphase 2 von 160 mg BID.

Bis zum 16. Dezember 2019 brachen insgesamt 48 Patienten (35,3%) die Behandlung mit Selpercatinib ab, am häufigsten aufgrund von Krankheitsprogress (n = 26 (19,1%)) und unerwünschten Ereignissen (n = 9; 6,6%). 38 Patienten (27,9%) hatten bis zum Datenschnitt die Studie abgebrochen: 27 Patienten (19,9%) verstarben, 11 Patienten (8,1%) zogen ihre Einwilligung zurück.

### ***Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019) - Subpopulationen A1 und A2***

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des jeweiligen Safety Analysis Sets und des jeweiligen Efficacy Analysis Sets der Subpopulationen A1 und A2 sind in Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50 dargestellt. Aufgrund der zahlenmäßig größeren Patientenpopulationen des Safety Analysis Sets werden im Folgenden 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 (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2 - Analysepopulationen).

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Subpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=169)
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	36 (44,4)	76 (45,0)
Weiblich	45 (55,6)	93 (55,0)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>		
Kaukasier	40 (49,4)	76 (45,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	7 (8,6)	5 (3,0)
Asiaten	31 (38,3)	82 (48,5)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	1 (0,6)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	2 (2,5)	4 (2,4)
Fehlend	1 (1,2)	1 (0,6)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	42 (51,9)	75 (44,4)
Europa	10 (12,3)	23 (13,6)
Rest der Welt	29 (35,8)	71 (42,0)
<b>Altersgruppen, n (%)</b>		
18 bis < 45 Jahre	9 (11,1)	22 (13,0)
45 bis < 65 Jahre	48 (59,3)	83 (49,1)
65 bis < 75 Jahre	18 (22,2)	53 (31,4)
≥ 75 Jahre	6 (7,4)	11 (6,5)
<b>Alter in Jahren</b>		
Anzahl der Patienten	81	169
Mittelwert (STD)	59,4 (11,05)	58,9 (11,74)
Median (min–max)	60,0 (35-80)	61,0 (23-81)
<b>Gewicht in kg</b>		
Anzahl der Patienten	71,2 (18,24)	66,9 (17,32)
Mittelwert (SD)	66,0 (45-122)	63,2 (39-148)

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=169)
Median (min–max)		
<b>Gewicht nach Kategorie, n (%)</b>	6 ( 7,4)	25 ( 14,8)
< 50 kg	75 ( 92,6)	143 ( 84,6)
≥ 50 kg	0 ( 0,0)	1 ( 0,6)
Fehlend	81	168
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>		
0	32 (39,5)	58 (34,3)
1	47 (58,0)	106 (62,7)
2	2 (2,5)	5 (3,0)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>		
Nieraucher	56 (69,1)	116 (68,6)
Früherer Raucher	24 (29,6)	50 (29,6)
Raucher	1 (1,2)	3 (1,8)
<b>Erkrankungshistorie</b>		
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>		
Adenokarzinom	69 (85,2)	154 (91,1)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	3 (3,7)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	1 (0,6)
Andere	1 (1,2)	0 (0,0)
Unbekannt	8 (9,9)	14 (8,3)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	1 (1,2)	2 (1,2)
II	0 (0,0)	3 (1,8)
III	2 (2,5)	10 (5,9)
IV	78 (96,3)	154 (91,1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten</b>		
Anzahl der Patienten	81	169
Mittelwert (STD)	16,9 (20,87)	41,5 (33,27)
Median (min–max)	8,8 (2-128)	32,0 (3-165)
<b>Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)</b>		
Ja	81 (100,0)	163 (96,4)

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=169)
Nein	0 (0,0)	6 (3,6)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Ja	29 (35,8)	54 (32,0)
Nein	52 (64,2)	115 (68,0)
<b>Vortherapien</b>		
<b>Vorherige systemische Therapie, n (%)</b>		
Ja	81 (100,0)	169 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Art der vorherigen systemischen Therapie<sup>b</sup>, n (%)</b>		
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	4 (4,9)	76 (45,0)
- Cabozantinib	1 (1,2)	27 (16,0)
- Vandetanib	1 (1,2)	12 (7,1)
- Sorafenib	0 (0,0)	0 (0,0)
- Lenvatinib	0 (0,0)	9 (5,3)
- Andere MKI	2 (2,5)	50 (29,6)
Chemotherapie	67 (82,7)	165 (97,6)
- Platinhaltige Chemotherapie	67 (82,7)	164 (97,0)
- Taxanhaltige Chemotherapie	3 (3,7)	75 (44,4)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	34 (42,0)	110 (65,1)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,6)
Andere systemische Therapie	18 (22,2)	88 (52,1)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)</b>		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1-2	81 (100,0)	64 (37,9)
3 oder mehr	0 (0,0)	105 (62,1)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien</b>		
Anzahl der Patienten	81	169
Mittelwert (STD)	1,0 (0,00)	3,5 (1,92)
Median (min–max)	1,0 (1-1)	3,0 (2-15)
<b>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</b>		

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=169)
Ja	39 (48,1)	94 (55,6)
Nein	42 (51,9)	75 (44,4)
<b>Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)</b>		
Ja	32 (39,5)	79 (46,7)
Nein	49 (60,5)	90 (53,3)
<b>RET-Status</b>		
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>		
Fusion	81 (100,0)	169 (100,0)
- KIF5B	55 (67,9)	100 (59,2)
- CCDC6	18 (22,2)	35 (20,7)
- NCOA4	1 (1,2)	5 (3,0)
- Andere	3 (3,7)	13 (7,7)
- Unbekannt	4 (4,9)	16 (9,5)
<b>Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)</b>		
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	66 (81,5)	143 (84,6)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	10 (12,3)	13 (7,7)
PCR	1 (1,2)	5 (3,0)
FISH	3 (3,7)	7 (4,1)
Andere	1 (1,2)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)
<b>Krankheitscharakteristika zu Baseline</b>		
<b>Messbare Erkrankung<sup>c</sup>, n (%)</b>		
Ja	81 (100,0)	168 (99,4)
Nein	0 (0,0)	1 (0,6)
<b>Tumorlast in mm<sup>d</sup></b>		
Anzahl der Patienten	81	168
Mittelwert (STD)	60,1 (50,09)	72,1 (52,60)

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=169)
Median (min–max)	44,0 (10-250)	58,9 (10-297)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; L: Leucin; M: Methionin; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; mm: Millimeter; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); T: Threonin; V: Valin; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>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.</p> <p>b: Patienten können in mehreren Zeilen berücksichtigt sein.</p> <p>c: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt.</p> <p>d: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.</p>		

Die Patienten in den Safety Analysis Sets der Subpopulationen A1 und A2 weisen einen etwas höheren Anteil an Frauen auf. In beiden Subpopulationen sind etwa die Hälfte der Patienten kaukasischer Ethnie. In beiden Subpopulationen wurden gut 10% der Patienten in europäischen Ländern rekrutiert. Im Hinblick auf das Alter sind in beiden Subpopulationen mehr als die Hälfte der Patienten unter 65 Jahren, das Durchschnittsalter liegt jeweils bei etwa 60 Jahren. Bezogen auf die Krankheitsschwere haben in beiden Subpopulationen etwa ein Drittel der Patienten einen ECOG Performance Score von 0 und etwa 60% der Patienten einen ECOG Performance Score von 1; die übrigen Patienten haben einen ECOG Performance Status von 2. In beiden Subpopulationen haben etwa zwei Drittel der Patienten nie geraucht.

Betrachtet man die Erkrankungshistorie, so hat in beiden Subpopulationen ein Großteil der Patienten die primäre Diagnose Adenokarzinom, zudem wurde die Krankheit meist erst im Stadium IV diagnostiziert. In der Subpopulation A1 lag die mittlere Zeit seit der Erstdiagnose bei 116,9 Monaten und in der Subpopulation A2 bei 41,5 Monaten. Fast alle Patienten beider Subpopulationen litten bei Baseline an metastasierter Erkrankung, in der Subpopulation A1 waren es alle Patienten. In beiden Subpopulationen hatten etwa 30% der Patienten ZNS-Metastasen bei Baseline.

In der Subpopulation A1 hatten 82,7% der Patienten bereits eine platinhaltige Chemotherapie und 42,0% der Patienten waren mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren vorbehandelt. Die Subpopulation A2 ist in Einklang mit den Populations-Kriterien bereits stark vorbehandelt (im Mittel hatten die Patienten bereits 3-4 vorherige systemische Therapien). Fast die Hälfte der Patienten (45,0%) wurde bereits mit einem Multikinase-Inhibitor behandelt, fast alle Patienten (97,0%) erhielten bereits eine platinhaltige Chemotherapie und etwa zwei Drittel der Patienten (65,1%) waren mit PD-1/PD-L1-Inhibitoren vorbehandelt.

In Einklang mit dem Label wiesen alle Patienten eine RET Fusion auf, am häufigsten lag in beiden Subpopulationen eine Fusion des RET-Gens mit dem Kinesin Family Member 5B (KIF5B)-Gen vor.

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Subpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set

<b>Selpercatinib</b>		
<b>Merkmal</b>	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	27 (42,2)	58 (42,6)
Weiblich	37 (57,8)	78 (57,4)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>		
Kaukasier	31 (48,4)	66 (48,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	6 (9,4)	3 (2,2)
Asiaten	25 (39,1)	62 (45,6)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	1 (0,7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	1 (1,6)	3 (2,2)
Fehlend	1 (1,6)	1 (0,7)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	36 (56,3)	66 (48,5)
Europa	6 (9,4)	18 (13,2)
Rest der Welt	22 (34,4)	52 (38,2)
<b>Altersgruppen, n (%)</b>		
18 bis < 45 Jahre	7 (10,9)	19 (14,0)
45 bis < 65 Jahre	36 (56,3)	65 (47,8)
65 bis < 75 Jahre	15 (23,4)	43 (31,6)
≥ 75 Jahre	6 (9,4)	9 (6,6)
<b>Alter in Jahren</b>		
Anzahl der Patienten	64	136
Mittelwert (STD)	60,1 (11,30)	59,0 (11,61)
Median (min–max)	61,5 (35-80)	61,0 (23-81)

<b>Selpercatinib</b>		
<b>Merkmal</b>	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
<b>Gewicht in kg</b>		
Anzahl der Patienten	64	135
Mittelwert (SD)	69,8 (17,78)	66,1 (16,47)
Median (min–max)	65,8 (45-115)	62,3 (39-148)
<b>Gewicht nach Kategorie, n (%)</b>		
< 50 kg	6 ( 9,4)	20 ( 14,7)
≥ 50 kg	58 ( 90,6)	115 ( 84,6)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>		
0	23 (35,9)	46 (33,8)
1	39 (60,9)	87 (64,0)
2	2 (3,1)	3 (2,2)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>		
Nieraucher	40 (62,5)	96 (70,6)
Früherer Raucher	23 (35,9)	37 (27,2)
Raucher	1 (1,6)	3 (2,2)
<b>Erkrankungshistorie</b>		
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>		
Adenokarzinom	52 (81,3)	122 (89,7)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	3 (4,7)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	1 (0,7)
Andere	1 (1,6)	0 (0,0)
Unbekannt	8 (12,5)	13 (9,6)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	1 (1,6)	2 (1,5)
II	0 (0,0)	3 (2,2)
III	2 (3,1)	8 (5,9)
IV	61 (95,3)	123 (90,4)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Zeit seit der Erstdiagnose in Monaten</b>		
Anzahl der Patienten	64	136
Mittelwert (STD)	13,9 (15,75)	42,7 (32,15)
Median (min–max)	7,8 (2-72)	34,9 (4-165)

<b>Selpercatinib</b>		
<b>Merkmal</b>	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
<b>Metastasierte Erkrankung bei Baseline, n (%)</b>		
Ja	64 (100,0)	131 (96,3)
Nein	0 (0,0)	5 (3,7)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Ja	23 (35,9)	48 (35,3)
Nein	41 (64,1)	88 (64,7)
<b>Vortherapien</b>		
<b>Vorherige systemische Therapie, n (%)</b>		
Ja	64 (100,0)	136 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Art der vorherigen systemischen Therapie<sup>b</sup>, n (%)</b>		
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	4 (6,3)	69 (50,7)
- Cabozantinib	1 (1,6)	25 (18,4)
- Vandetanib	1 (1,6)	11 (8,1)
- Sorafenib	0 (0,0)	0 (0,0)
- Lenvatinib	0 (0,0)	8 (5,9)
- Andere MKI	2 (3,1)	46 (33,8)
Chemotherapie	52 (81,3)	133 (97,8)
- Platinhaltige Chemotherapie	52 (81,3)	132 (97,1)
- Taxanhaltige Chemotherapie	2 (3,1)	60 (44,1)
PD-1/PD-L1-Inhibitoren	26 (40,6)	84 (61,8)
Selektive RET Inhibitoren	0 (0,0)	1 (0,7)
Andere systemische Therapie	13 (20,3)	70 (51,5)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)</b>		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1-2	64 (100,0)	50 (36,8)
3 oder mehr	0 (0,0)	86 (63,2)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien</b>		
Anzahl der Patienten	64	136
Mittelwert (STD)	1,0 (0,00)	3,5 (1,94)

<b>Selpercatinib</b>		
<b>Merkmal</b>	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
Median (min–max)	1,0 (1-1)	3,0 (2-15)
<b>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</b>		
Ja	31 (48,4)	81 (59,6)
Nein	33 (51,6)	55 (40,4)
<b>Vorherige krebsbedingte Operation, n (%)</b>		
Ja	26 (40,6)	70 (51,5)
Nein	38 (59,4)	66 (48,5)
<b>RET-Alterationsstatus</b>		
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>		
Fusion	64 (100,0)	136 (100,0)
- KIF5B	44 (68,8)	82 (60,3)
- CCDC6	15 (23,4)	28 (20,6)
- NCOA4	1 (1,6)	4 (2,9)
- Andere	1 (1,6)	11 (8,1)
- Unbekannt	3 (4,7)	11 (8,1)
<b>Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)</b>		
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	52 (81,3)	117 (86,0)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	8 (12,5)	10 (7,4)
PCR	1 (1,6)	3 (2,2)
FISH	3 (4,7)	6 (4,4)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Krankheitscharakteristika zu Baseline</b>		
<b>Messbare Erkrankung<sup>c</sup>, n (%)</b>		
Ja	64 (100,0)	135 (99,3)
Nein	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>Tumorlast in mm<sup>d</sup></b>		
Anzahl der Patienten	64	135
Mittelwert (STD)	65,8 (52,35)	71,7 (52,05)

<b>Selpercatinib</b>		
<b>Merkmal</b>	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
Median (min–max)	45,5 (10-250)	59,0 (10-297)
<b>Symptome (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, MW (STD)</b>		
Fatigue	(N = 39) 31,91 (27,36)	(N = 54) 41,77 (26,34)
Schmerzen	(N = 39) 26,50 (33,27)	(N = 54) 28,40 (28,71)
Übelkeit und Erbrechen	(N = 39) 8,12 (17,47)	(N = 54) 11,11 (16,82)
Dyspnoe	(N = 39) 23,08 (27,74)	(N = 54) 37,65 (28,26)
Schlaflosigkeit	(N = 39) 27,35 (31,41)	(N = 54) 33,33 (33,02)
Appetitverlust	(n = 39) 24,79 (30,32)	(n = 54) 27,16 (31,77)
Verstopfung	(N = 39) 13,68 (22,58)	(N = 54) 20,99 (28,44)
Diarrhö	(N = 39) 6,84 (15,63)	(N = 53) 10,06 (18,00)
<b>Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) zu Baseline, MW (STD)</b>		
Globaler Gesundheitsstatus	(N = 39) 65,17 (23,48)	(N = 53) 60,38 (22,64)
Physische Funktion	(N = 39) 79,83 (21,00)	(N = 54) 76,05 (18,83)
Emotionale Funktion	(N = 39) 82,69 (16,27)	(N = 53) 78,51 (20,24)
Rollenfunktion	(N = 39) 75,21 (29,83)	(N = 54) 69,14 (28,85)
Kognitive Funktion	(N = 39) 87,61 (16,09)	(N = 53) 86,16 (18,98)
Soziale Funktion	(N = 39) 73,08 (29,27)	(N = 53) 76,10 (21,31)

<b>Selpercatinib</b>		
<b>Merkm</b>	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; L: Leucin; M: Methionin; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse (für EORTC: Anzahl der Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); T: Threonin; V: Valin; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>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.</p> <p>b: Patienten können in mehreren Zeilen berücksichtigt sein.</p> <p>c: Messbare Erkrankung ist definiert als mindestens eine messbare Läsion gemäß Prüfarzt.</p> <p>d: Die Tumorlast ist definiert als die Summe der Durchmesser aller Zielläsionen gemäß Prüfarzt.</p>		

Die Patienten in den Efficacy Analysis Sets der Subpopulationen A1 und A2 wiesen sehr ähnliche Charakteristika auf wie die Patienten in den Safety Analysis Sets.

### **Behandlungsdauer (Datenschnitt vom 16. Dezember 2019)**

Die Behandlungsdauer der Patienten in Monaten ist für das jeweilige Safety Analysis Set und das jeweilige Efficacy Analysis Set der Subpopulationen A1 und A2 in Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52 dargestellt.

Tabelle 4-51: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L</b>
Anzahl der Patienten	81	169
Mittelwert (STD)	8,7 (5,51)	10,2 (7,10)
Median (min–max)	7,62 (0,23–25,69)	8,90 (0,10–31,05)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; max: Maximum; min: Minimum; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).</p>		

Für die Subpopulation A1 lag die mittlere Behandlungsdauer für die Patienten des Safety Analysis Sets bei A1 knapp 9 Monaten und für die Subpopulation A2 bei gut 10 Monaten.

Tabelle 4-52: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L</b>
Anzahl der Patienten	64	136
Mittelwert (STD)	10,2 (5,22)	11,7 (7,03)
Median (min–max)	9,74 (1,38-25,69)	11,66 (0,10-31,05)
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; max: Maximum; min: Minimum; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; STD: Standard Deviation (Standardabweichung).		

Für die Subpopulation A1 lag die mittlere Behandlungsdauer für die Patienten des Efficacy Analysis Sets bei gut 10 Monaten und für die Subpopulation A2 bei knapp 12 Monaten.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird anhand der Kriterien Geschlecht, Alter und Tumorhistologie dargestellt. Hierfür werden die Patientencharakteristika der Subpopulationen A1 und A2 der LIBRETTO-001 mit den Patientencharakteristika von NSCLC-Patienten mit RET-Fusion in Deutschland verglichen. Da sich die allgemeine Population der Patienten mit NSCLC in Deutschland von der Zielpopulation von Selpercatinib (Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem NSCLC mit RET-Fusion) unterscheiden kann, würde eine allgemeine Betrachtung aller Patienten mit NSCLC in Deutschland zu kurz greifen und wäre aufgrund der starken Diversifizierung des NSCLC im Hinblick auf verschiedene Biomarker und mögliche individualisierte Therapieoptionen nicht zielführend. Aufgrund der Tatsache, dass RET-Fusionen beim NSCLC sehr selten auftreten und bisher keine zielgerichteten Therapieoptionen zur Behandlung zur Verfügung standen, liegen jedoch nur wenige und limitierte Daten zu NSCLC-Patienten mit RET-Fusionen in Deutschland vor.

Der Anteil an Patienten mit RET-Fusion an allen NSCLC-Patienten in Deutschland wird auf 0,6% bis 0,9% geschätzt [5; 6; 53]. In zwei Analysen, die jeweils auf 12 [CRISP, 2020] bzw. 22 NSCLC-Patienten mit RET-Fusion [Michels, 2016] beruhen, wird ein höherer Anteil von Männern (75% bzw. 59%) im Vergleich zu Frauen berichtet, wobei im Safety Analysis und Efficacy Analysis Set im vorliegenden Modul jeweils ein leicht höherer Anteil von Frauen (zwischen 55% und 58%) im Vergleich zu Männern vorliegt. Die vorliegenden Anteile deuten bis auf die Ergebnisse des CRISP-Registers [CRISP, 2020], deren Abweichung auch an der geringen Stichprobengröße liegen kann, auf einen vergleichbaren Anteil zwischen Frauen und Männern mit RET-Fusion hin.

Das mediane Erkrankungsalter von Patienten mit NSCLC mit RET-Fusion (62 Jahre) [Michels, 2016 & CRISP, 2020] bzw. das mediane Alter beim Start einer systemischen Therapie (63 Jahre) [CRISP, 2020] entspricht dem medianen Alter der Patienten im Safety Analysis Set (60 bzw. 61 Jahre) und Efficacy Analysis Set (61 bzw. 62 Jahre). RET-Fusionen treten bei Adenokarzinomen der Lunge deutlich häufiger auf als bei anderen Histologien [CRISP, 2020 & Michels, 2016], dies entspricht ebenfalls der eingeschlossenen Studienpopulation im Safety und Efficacy Analysis Set (81% bis 91% Adenokarzinom der Lunge).

Aufgrund der grundsätzlichen Übereinstimmung von demografischen Merkmalen und Krankheitsmerkmalen der Studienpopulation mit denjenigen der Zielpopulation in Deutschland und einer Beteiligung von deutschen und europäischen Studienzentren (Dänemark, Frankreich, Italien, Spanien, Schweiz, UK) 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.

#### 4.3.2.3.2.2 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 4-53: 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 hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

In der Phase 2 der LIBRETTO-001 Studie wurden die Patienten unabhängig vom Körpergewicht auf eine Startdosis von 160 mg BID eingestellt (siehe Anhang 4-K). Im Rahmen der Zulassung wurde ebenfalls eine Körpergewichts-unabhängige Startdosis von Selpercatinib von 160 mg BID angestrebt. Im Laufe des Zulassungsprozesses wurde eine Körpergewichts-basierte Dosierung eingeführt: Startdosis von 120 mg BID für Patienten < 50 kg und Startdosis von 160 mg BID für Patienten  $\geq$  50 kg Körpergewicht. Diese Anpassung erfolgte aufgrund pharmakokinetischer Befunde und 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 [54]. 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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>LIBRETTO-001</b>	ja	ja	ja	ja
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	•			
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben		•		
Tumoransprechen <sup>a</sup>		•		
Symptomatik <sup>b</sup>		•		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
Funktion / globaler Gesundheitsstatus <sup>b</sup>			•	
<b>Sicherheit</b>				
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				•
Schwere UE (CTCAE Grad $\geq$ 3)				•

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
Individuelle unerwünschte Ereignisse nach AESI <sup>c</sup> , SOC und PT <sup>d</sup>				•
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Ermittelt anhand RECIST 1.1; beinhaltet die objektive Ansprechrates (gesamt und bezogen auf das zentrale Nervensystem), das beste Gesamtansprechen, die Krankheitskontrollrate, die Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das zentrale Nervensystem) 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 bzw. zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den Scores der jeweiligen Symptom- und Funktionsskalen.</p> <p>c: AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie [13].</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT werden im Anhang 4-J dargestellt.</p>				

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

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

Tabelle 4-55: 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 (<math>\geq 12</math> und <math>\geq 24</math> 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 [55].</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 4-56: 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 generell 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 4-57: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Gesamtüberleben</b>		
Überlebensstatus <sup>a</sup> , n (%)		
Tot	9 (14,1)	27 (19,9)
Lebend	55 (85,9)	109 (80,1)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>b,c</sup>	NE [16,9; NE]	NE [22,3; NE]
Überlebensrate, % [95%-KI] <sup>b,c</sup>		
(≥ 12 Monate)	86,8 [73,3; 93,7]	85,2 [77,0; 90,6]
(≥ 24 Monate)	71,4 [43,1; 87,4]	63,8 [45,7; 77,2]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>b</sup>	10,8	13,6
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom. 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.		

*Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 waren in der Subpopulation A1 9 Patienten (14,1%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 86,8% [95%-KI: 73,3; 93,7], die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4].

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Bis zum Datenschnitt am 16. Dezember 2019 waren in der Subpopulation A2 27 Patienten (19,9%) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht. Die 1-Jahres-Überlebensrate lag bei 85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6], die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2].

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 4-3 und Abbildung 4-4 dargestellt.

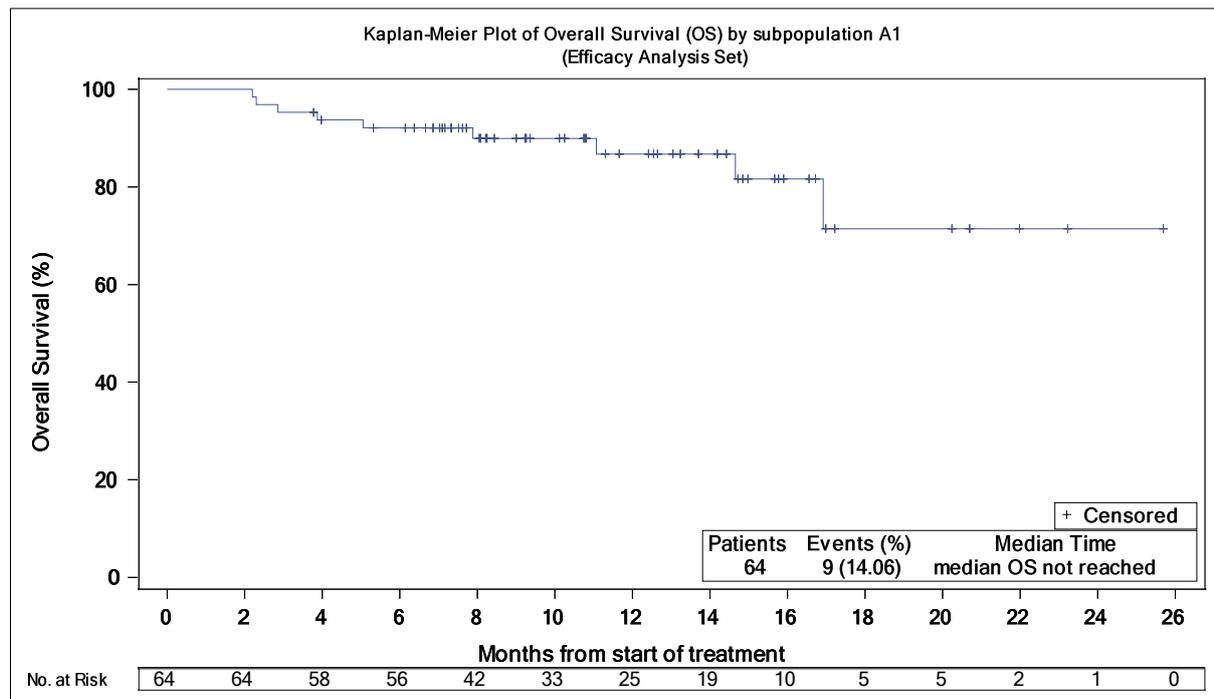
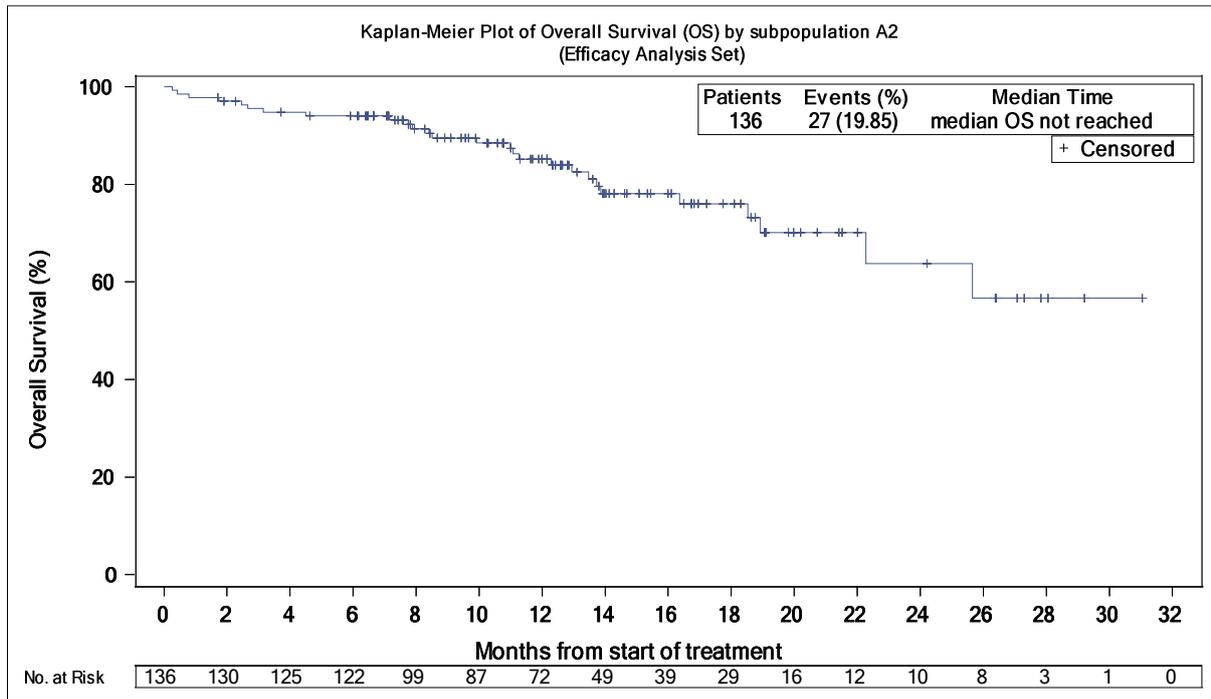


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set



OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier Kurve für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set

Die Ergebnisse der Überlebensraten zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind für Subpopulation A1 und A2 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.

#### 4.3.2.3.3.2 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 4-58: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt und danach alle 8 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des Independent Review Committees (IRC) gezeigt.</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutraf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress.</li> <li>• Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach <math>\geq 2</math> konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen.</li> <li>• Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress.</li> </ul> <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 (<math>\geq 6</math> Monate, <math>\geq 12</math> Monate, <math>\geq 24</math> 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 [55].</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 4-59: 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 Independent Review Committee beurteilt. Entsprechend kann von einer adäquaten Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden, trotz des auf Studienebene generell 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 4-60: 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 A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Progressionsstatus <sup>a,b</sup> , n (%)		
Progression	16 (25,0)	35 (25,7)
Tod (ohne vorherigen Progress)	3 (4,7)	8 (5,9)
Zensiert	45 (70,3)	93 (68,4)
Grund für Zensierung, n (%)		
Am Leben ohne Progress <sup>c</sup>	40 (62,5)	81 (59,6)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress <sup>c</sup>	3 (4,7)	8 (5,9)
Abbruch der Studie ohne Progress <sup>c</sup>	2 (3,1)	4 (2,9)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>d,e</sup>	19,3 [10,9; NE]	NE [13,9; NE]
Progressionsfreie Überlebensrate, % [95%-KI] <sup>d,e</sup>		
≥ 6 Monate	85,3 [73,6; 92,1]	81,0 [73,0; 86,9]
≥ 12 Monate	64,9 [47,4; 77,8]	69,8 [60,3; 77,5]
≥ 24 Monate	NE [NE; NE]	51,1 [37,4; 63,3]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>d</sup>	9,2	11,1
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a: Der Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).</p> <p>c: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.</p> <p>d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode.</p> <p>e: Das 95%-KI wurde mittels Greenwood Formel berechnet.</p> <p>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.</p>		

*Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen in der Subpopulation A1 16 Patienten (25,0%) einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 3 Patienten (4,7%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 45 Patienten (70,3%) zensiert, die Mehrheit der Patienten der Subpopulation A1 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress.

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug für die Subpopulation A1 19,3 Monate [95%-KI: 10,9; NE].

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese für die Subpopulation A1 bei 85,3% [95%-KI: 73,6; 92,1]. Die entsprechende 1-Jahres-Rate lag bei 64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8], die 2-Jahres-Rate wurde noch nicht erreicht.

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen in der Subpopulation A2 35 Patienten (25,7%) einen Krankheitsprogress auf. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 8 Patienten (5,9%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde das progressionsfreie Überleben für 93 Patienten (68,4%) zensiert, die Mehrheit der Patienten der Subpopulation A2 war zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress.

Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in der Subpopulation A2 nicht erreicht.

Betrachtet man die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens, lag diese für die Subpopulation A2 bei 81,0% [95%-KI: 73,0; 86,9%]. Die entsprechende 1-Jahres-Rate lag bei 69,8% [95%-KI: 60,3; 77,5], die 2-Jahres-Rate bei 51,1% [95%-KI: 37,4; 63,3].

In Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 sind die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven dargestellt.

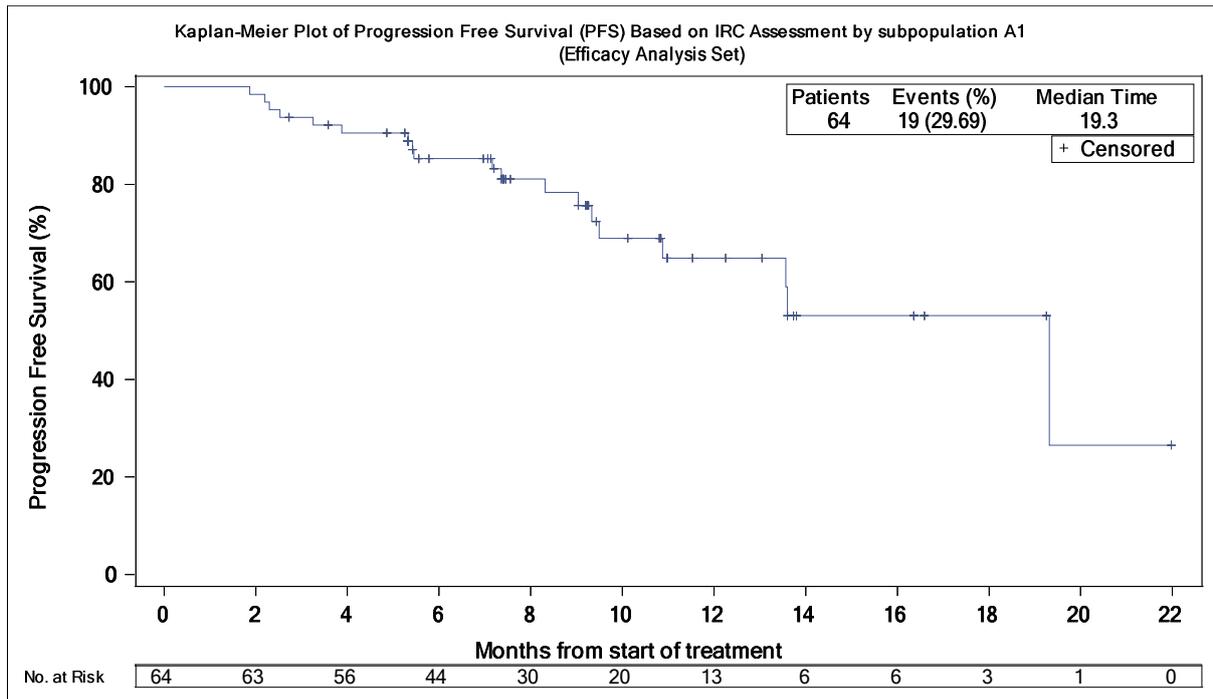


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set

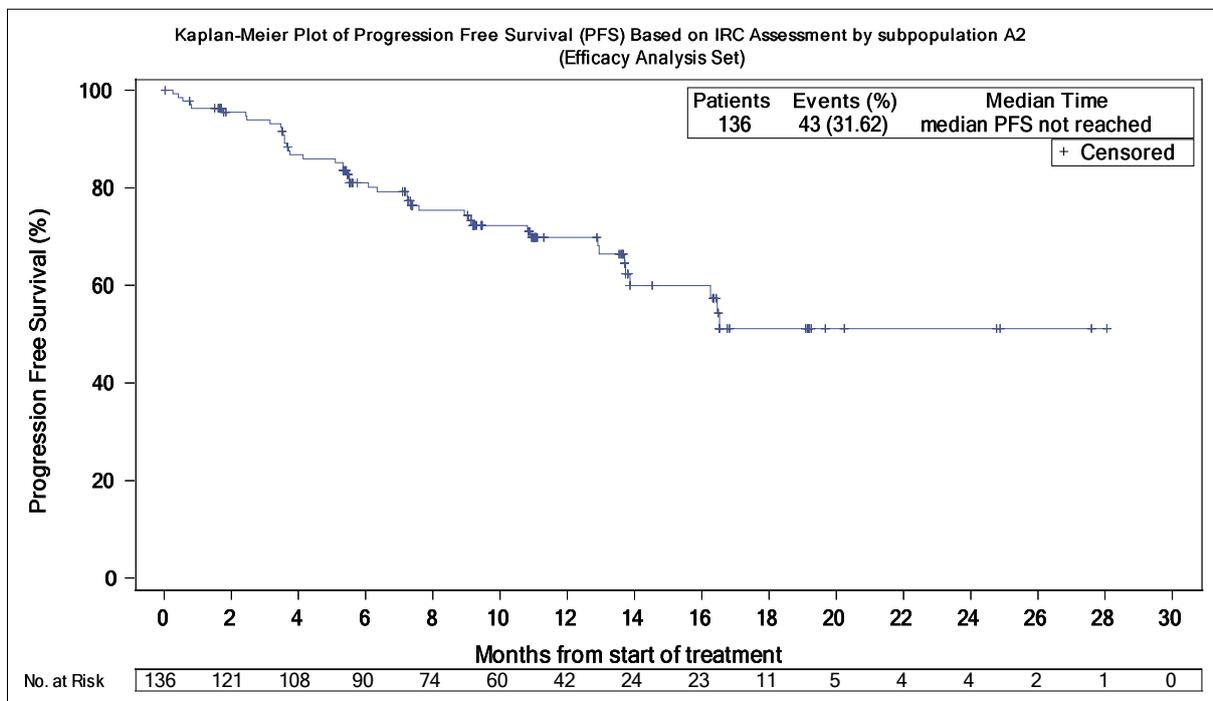


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set

Die Ergebnisse der progressionsfreien Überlebensraten zum Datenschnitt vom 30. März 2020 sind für Subpopulation A1 und A2 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 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 4-61: Operationalisierung von Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Gesamtansprechens, der objektiven Ansprechrates, der 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>Tumorbewertungen nach RECIST 1.1 wurden zum Screening durchgeführt, und danach alle 8 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage).</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden die Auswertungen basierend auf der Tumorbewertung des Independent Review Committees (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 komplettes Ansprechen (CR), partielles Ansprechen (PR), stabile Erkrankung (SD) und Krankheitsprogress (PD).</p> <p>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 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 komplettem Ansprechen (CR), partiellem Ansprechen (PR), stabiler Erkrankung (SD) und progressiver Erkrankung (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>Objektive Ansprechrates bezogen auf das zentrale Nervensystem</u></p>

Die objektive Ansprechrate bezogen auf das zentrale Nervensystem wurde analog zur objektiven Ansprechrate ermittelt (das bestätigte komplette Ansprechen (CR) oder partielle Ansprechen (PR) bezieht sich auf die ZNS Metastasen). Für die Analyse dieses Endpunkts wurden nur Patienten herangezogen, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen. Die objektive Ansprechrate bezogen auf das zentrale Nervensystem wird zum einen für Patienten dargestellt, die bei Baseline messbare ZNS-Metastasen aufwiesen und zum anderen für Patienten, die bei Baseline messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen aufwiesen.

#### Krankheitskontrollrate

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 des Prüfpräparats bis zum ersten Auftreten eines Krankheitsprogresses.

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.

#### Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten mit einem bestätigten komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen berechnet. Sie ist definiert als Anzahl der Monate vom Datum des Beginns des bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (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.

Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten rechtszensiert, auf die mindestens eine der folgenden Beschreibungen zutrifft:

- Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne vorherigen dokumentierten Progress.
- Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach  $\geq 2$  konsekutiv geplanten, aber fehlenden Tumorbewertungen.
- Patient vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress.

Trafen auf einen Patienten mehrere der Zensierungs-Kriterien zu, wurde das Szenario, das zuerst eintrat, berücksichtigt.

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.

Zusätzlich wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Ansprechdauer deskriptiv zusammengefasst.

Die grafische Darstellung erfolgt mittels Kaplan-Meier-Kurve.

#### Dauer des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem

Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem wurde analog zur Dauer des Ansprechens ermittelt (das bestätigte komplette Ansprechen (CR) oder partielle Ansprechen (PR) bezieht sich auf die ZNS Metastasen). Für die Analyse dieses Endpunkts wurden nur Patienten herangezogen, die bei Baseline vom Prüfarzt mittels RECIST 1.1 bewertete ZNS-Metastasen aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem wird zum einen für Patienten dargestellt, die bei Baseline messbare ZNS-Metastasen aufwiesen und zum anderen für Patienten, die bei Baseline messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen aufwiesen.

Für diesen Endpunkt erfolgt aufgrund der kleinen Patientenzahlen keine grafische Darstellung.

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 (komplettes Ansprechen [CR] oder partielles Ansprechen [PR], je nachdem, welches früher auftritt).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wurde deskriptiv zusammengefasst, das zugehörige 2-seitige 95%-KI wurde anhand der Greenwood-Formel berechnet.

Zusätzlich wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten nach Kategorie der Zeit bis zum Ansprechen deskriptiv zusammengefasst.

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.

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; ZNS: zentrales Nervensystem.

*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 4-62: 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 generell 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 4-63: 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 A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Bestes Gesamtansprechen<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Komplettes Ansprechen (CR)	1 (1,6)	5 (3,7)
Partielles Ansprechen (PR)	35 (54,7)	70 (51,5)
Stabile Erkrankung (SD)	26 (40,6)	51 (37,5)
Stabile Erkrankung über mind. 16 Wochen (SD*)	20 (31,3)	35 (25,7)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (1,6)	4 (2,9)
Nicht auswertbar	1 (1,6)	6 (4,4)
<b>Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)<sup>b</sup>, n (%)</b>		
Krankheitskontrollrate [95%-KI] <sup>c</sup>	56 (87,5) [76,8; 94,4]	110 (80,9) [73,3; 87,1]
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; SD: stabile Erkrankung; SD*: stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen.</p> <p>a: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).</p> <p>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.</p> <p>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.</p>		

#### Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei einem Patienten (1,6%) ein komplettes Ansprechen (CR) vor, bei 54,7% der Patienten ein partielles Ansprechen (PR) und bei 40,6% der Patienten eine stabile Erkrankung (SD). 31,3% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen. Ein Patient hatte einen Krankheitsprogress (PD) und bei einem Patienten war das beste Gesamtansprechen nicht auswertbar.

Basierend auf diesen Werten betrug die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD\*) in der Subpopulation A1 zum Zeitpunkt des Datenschnitts 87,5% [95%-KI: 76,8; 94,4].

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Als bestes Gesamtansprechen lag gemäß Einschätzung des IRC bei 3,7% der Patienten des Efficacy Analysis Sets ein komplettes Ansprechen (CR) vor, bei 51,5% der Patienten ein partielles Ansprechen (PR) und bei 37,5% der Patienten eine stabile Erkrankung (SD) (25,7% der Patienten hatten eine stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen (SD\*)). 2,9% der Patienten hatten einen Krankheitsprogress (PD) und bei 4,4% der Patienten war das beste Gesamtansprechen nicht auswertbar.

Basierend auf diesen Werten betrug die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD\*) in der Subpopulation A2 zum Zeitpunkt des Datenschnitts 80,9% [95%-KI: 73,3; 87,1].

### Objektive Ansprechrare

Tabelle 4-64: 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 A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Objektive Ansprechrare (CR+PR)<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Objektive Ansprechrare [95%-KI] <sup>b</sup>	36 (56,3) [43,3; 68,6]	75 (55,1) [46,4; 63,7]
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PR: partielles Ansprechen.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrare (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt.</p> <p>b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>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.</p>		

#### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Die objektive Ansprechrare (CR+PR) lag in der Subpopulation A1 zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6].

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Die objektive Ansprechrate (CR+PR) lag in der Subpopulation A2 zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7].

**Objektive Ansprechrate ZNS**

Tabelle 4-65: Ergebnisse für objektive Ansprechrate - ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Objektive Ansprechrate – ZNS (CR+PR)<sup>a</sup>, n (%) - Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen</b>		
N'	6	13
Objektive Ansprechrate - ZNS [95%-KI] <sup>b</sup>	3 (50,0) [11,8; 88,2]	13 (100,0) [75,3; 100,0]
<b>Objektive Ansprechrate – ZNS (CR+PR)<sup>a</sup>, n (%) - Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen</b>		
N'	23	48
Objektive Ansprechrate - ZNS [95%-KI] <sup>b</sup>	9 (39,1) [19,7; 61,5]	24 (50,0) [35,2; 64,8]
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der auswertbaren Patienten in der Analyse; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PR: partielles Ansprechen; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrate (%) bezogen auf das zentrale Nervensystem ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) der ZNS-Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt.</p> <p>b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit messbaren ZNS Metastasen / messbaren und nicht-messbaren ZNS Metastasen als Nenner berechnet.</p> <p>Auswertbare Patienten mussten bei Baseline vom Prüfarzt bewertete ZNS-Metastasen aufweisen.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>		

*Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

In der Subpopulation A1 wiesen bei Baseline 6 Patienten messbare ZNS-Metastasen und 23 Patienten messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen auf. Bezogen auf diese Patienten lag die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS bei 50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und 39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

In der Subpopulation A2 wiesen bei Baseline 13 Patienten messbare ZNS-Metastasen und 48 Patienten messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen auf. Bezogen auf diese Patienten lag die objektive Ansprechrate bezogen auf das ZNS bei 100% [95%-KI: 75,3; 100,0] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und 50,0% [95%-KI: 35,2; 64,8] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

**Dauer des Ansprechens**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Subpopulation A1	Subpopulation A2
	– NSCLC 2L (N=64)	– NSCLC 3L (N=136)
Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n	36	75
<b>Status des Ansprechens<sup>c,d</sup>, n (%)</b>		
Progression	11 (30,6)	13 (17,3)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)	2 (2,7)
Zensiert	25 (69,4)	60 (80,0)
<b>Grund für Zensierung, n (%)</b>		
Am Leben ohne Progress <sup>e</sup>	24 (66,7)	58 (77,3)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress <sup>e</sup>	1 (2,8)	2 (2,7)
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate), [95%-KI] <sup>a,d,f,g</sup>	12,02 [7,8; NE]	NE [12,1; NE]
Beobachtete Dauer des Ansprechens nach Kategorie <sup>a,d</sup> , n (%)		
< 6 Monate	16 (44,4)	24 (32,0)
≥ 6 bis < 12 Monate	15 (41,7)	31 (41,3)
≥ 12 bis < 18 Monate	5 (13,9)	16 (21,3)
≥ 18 bis < 24 Monate	0 (0,0)	3 (4,0)

Endpunkt	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
≥ 24 Monate	0 (0,0)	1 (1,3)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NE: nicht schätzbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</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 unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [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 Gesamtansprechen.</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 Krankheitsprogress 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>		

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Von den Respondern der Subpopulation A1 (n = 36) hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 11 Patienten (30,6%) einen Krankheitsprogress. Bis zum selben Zeitpunkt traten unter den Patienten mit Ansprechen keine Todesfälle ohne vorherigen Progress auf. Entsprechend wurde die Dauer des Ansprechens für 25 Patienten (69,4%) zensiert. Fast alle zensierten Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** lag in der Subpopulation A1 bei 12 Monaten [95%-KI: 7,8; NE].

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Von den Respondern der Subpopulation A2 (n = 75) hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 13 Patienten (17,3%) einen Krankheitsprogress. Bis zum selben Zeitpunkt verstarben 2 der Patienten mit Ansprechen (2,7%) ohne vorherigen Progress. Entsprechend wurde die Dauer des Ansprechens für 60 Patienten (80,0%) zensiert. Fast alle zensierten Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne dokumentierten Krankheitsprogress.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** wurde für die Subpopulation A2 nicht erreicht.

Die zugehörigen Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 dargestellt.

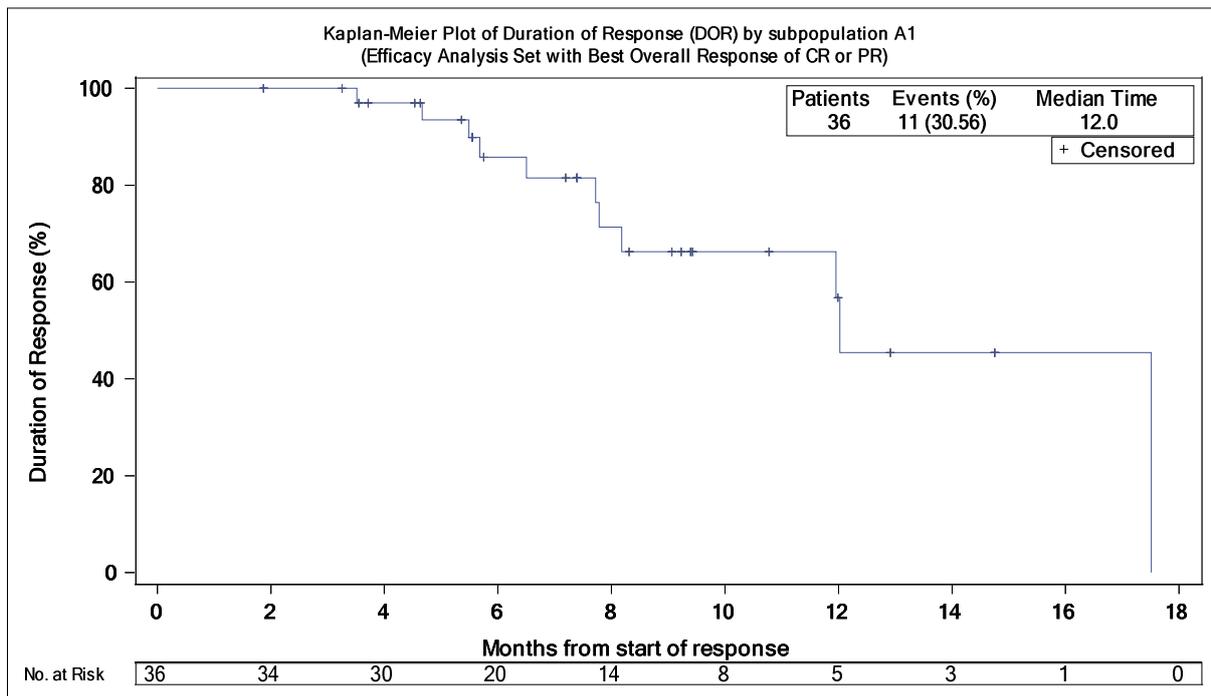


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*

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

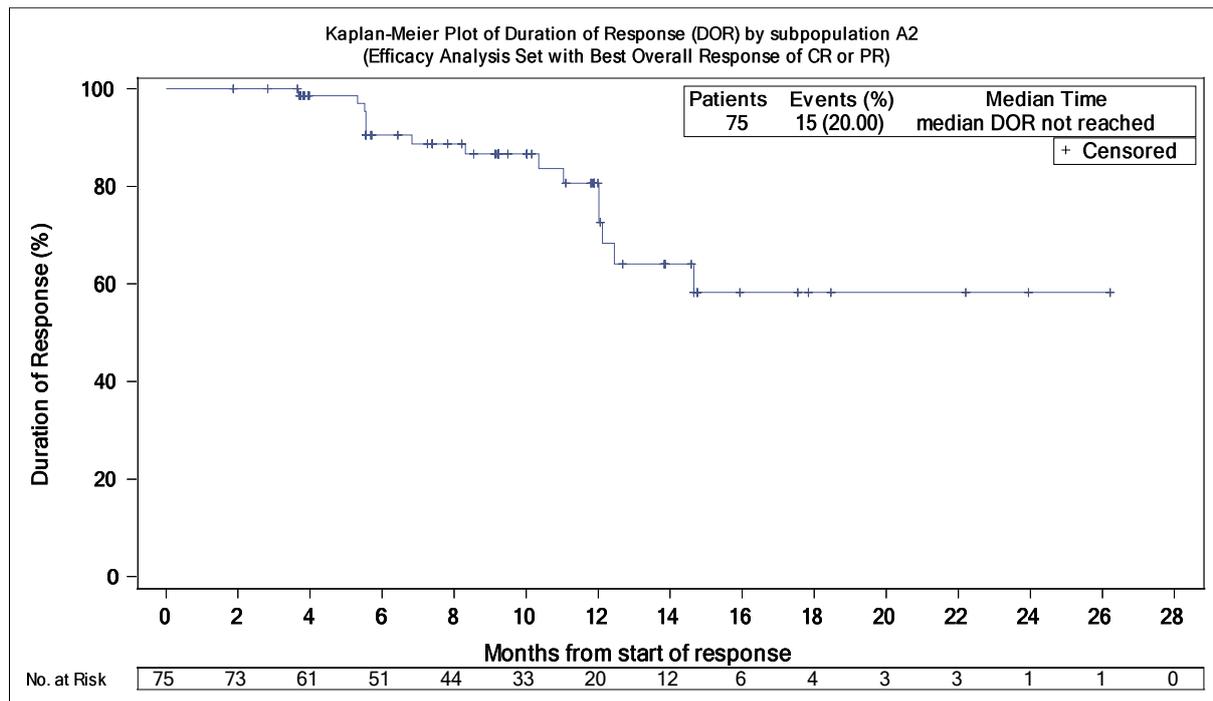


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier Kurve für Dauer des Ansprechens aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

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

### Dauer des Ansprechens (ZNS)

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens – ZNS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen</b>		
N'	6	13
Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n	3	13
<b>Status des Ansprechens<sup>c,d</sup>, n (%)</b>		
Progress	1 (33,3)	7 (53,8)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)	1 (7,7)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
Zensiert	2 (66,7)	5 (38,5)
<b>Grund für Zensierung, n (%)</b>		
Am Leben ohne Progress <sup>e</sup>	2 (66,7)	4 (30,8)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress <sup>e</sup>	0 (0,0)	1 (7,7)
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate), [95% KI] <sup>a,d,f,g</sup>	NE [8,3; NE]	9,36 [6,7; 10,1]
<b>Beobachtete Dauer des Ansprechens nach Kategorie<sup>a,d</sup>, n (%)</b>		
< 6 Monate	0 (0,0)	3 (23,1)
≥ 6 bis < 12 Monate	2 (66,7)	9 (69,2)
≥ 12 bis < 18 Monate	0 (0,0)	1 (7,7)
≥ 18 bis < 24 Monate	1 (33,3)	0 (0,0)
<b>Patienten mit messbaren und nicht- messbaren ZNS-Metastasen</b>		
N'	23	48
Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n	9	24
<b>Status des Ansprechens<sup>c,d</sup>, n (%)</b>		
Progress	1 (11,1)	7 (29,2)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 (0,0)	2 (8,3)
Zensiert	8 (88,9)	15 (62,5)
<b>Grund für Zensierung, n (%)</b>		
Am Leben ohne Progress <sup>e</sup>	7 (77,8)	12 (50,0)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress <sup>e</sup>	1 (11,1)	2 (8,3)
Abbruch der Studie ohne Progress <sup>e</sup>	0 (0,0)	1 (4,2)
<b>Dauer des Ansprechens</b>		
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate), [95% KI] <sup>a,d,f,g</sup>	NE [8,3; NE]	10,09 [9,3; NE]
<b>Beobachtete Dauer des Ansprechens nach Kategorie<sup>a,d</sup>, n (%)</b>		
< 6 Monate	4 (44,4)	6 (25,0)
≥ 6 bis < 12 Monate	4 (44,4)	14 (58,3)
≥ 12 bis < 18 Monate	0 (0,0)	4 (16,7)

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
≥ 18 bis < 24 Monate	1 (11,1)	0 (0,0)

2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der auswertbaren Patienten in der Analyse; NE: nicht schätzbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ZNS: zentrales Nervensystem.

a: Ansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) der ZNS Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem.

b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).

c: Der Status des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem 16. Dezember 2019.

d: Bezogen auf Patienten mit bestätigtem komplettem (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) der ZNS Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem.

e: Ohne dokumentierten Krankheitsprogress.

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

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

Der Prozentsatz wurde basierend auf der Anzahl an Patienten mit messbaren ZNS Metastasen / messbaren und nicht-messbaren ZNS Metastasen und mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) der ZNS Metastasen als bestes Gesamtansprechen bezogen auf das zentrale Nervensystem als Nenner berechnet.

Auswertbare Patienten mussten bei Baseline vom Prüfarzt bewertete ZNS-Metastasen aufweisen.

Die Dauer des Ansprechens bezogen auf das zentrale Nervensystem ist definiert als die Anzahl der Monate von Beginn des bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) der ZNS Metastasen (je nachdem, was früher auftrat) bis zum Datum der dokumentierten Progression.

Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

### Subpopulation A1 (Zweitlinie)

In der Subpopulation A1 wiesen bei Baseline 6 Patienten messbare ZNS-Metastasen auf. 3 der Patienten sprachen auf die Behandlung an. Einer der Responder hatte bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress, während die 2 weiteren Responder zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren ohne Krankheitsprogress.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** bezogen auf das ZNS wurde für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen nicht erreicht.

23 Patienten der Subpopulation A1 wiesen bei Baseline messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen auf. Davon sprachen 9 Patienten auf die Behandlung an. Einer der Responder hatte zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress hatten. Die weiteren 8 Patienten wurden zensiert, davon waren 7 Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne Krankheitsprogress.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** bezogen auf das ZNS wurde für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen nicht erreicht.

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

In der Subpopulation A2 wiesen bei Baseline 13 Patienten messbare ZNS-Metastasen auf. Alle diese Patienten sprachen auf die Behandlung an. 7 der Responder hatten bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress, 1 Responder verstarb ohne vorherigen Krankheitsprogress und die weiteren 5 Responder wurden zensiert. Von diesen Patienten waren 4 Responder zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne Krankheitsprogress.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** bezogen auf das ZNS lag für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bei 9,4 Monaten [95%-KI: 6,7; 10,1].

48 Patienten der Subpopulation A2 wiesen bei Baseline messbare und nicht-messbare ZNS-Metastasen auf. Davon sprachen 24 Patienten auf die Behandlung an. 7 der Responder hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts einen Krankheitsprogress hatten und 2 Responder waren ohne vorherigen Krankheitsprogress verstorben. Die weiteren 15 Responder wurden zensiert, davon waren 12 Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben ohne Krankheitsprogress.

Die mediane **Dauer des Ansprechens** bezogen auf das ZNS lag für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen bei 10,1 Monaten [95%-KI: 9,3; NE].

### **Zeit bis zum Ansprechen**

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Zeit bis zum Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
Patienten mit Ansprechen <sup>a,b</sup> , n	36	75
<b>Zeit bis zum Ansprechen</b>		
Mediane Zeit bis zum Ansprechen (Monate) <sup>c</sup> , [95%-KI]	1,82 [1,6; 1,9]	1,84 [1,8; 1,9]
Zeit bis zum Ansprechen nach Kategorie <sup>c</sup> , n (%)		
< 2 Monate	25 (69,4)	47 (62,7)
≥ 2 und < 4 Monate	7 (19,4)	13 (17,3)
≥ 4 und < 6 Monate	1 (2,8)	8 (10,7)
≥ 6 und < 9 Monate	1 (2,8)	4 (5,3)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
≥ 9 Monate	2 (5,6)	3 (4,0)

2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.

a: Ansprechen ist definiert als Erreichen eines bestätigten kompletten Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) als bestes Gesamtansprechen.

b: Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [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 wurde 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 des Prüfpräparats 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.

*Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug für die Responder der Subpopulation A1 1,8 Monate [95%-KI: 1,6; 1,9].

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag auch für die Responder der Subpopulation A2 bei 1,8 Monaten [95%-KI: 1,8; 1,9].

Die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 30. März 2020 hinsichtlich der objektiven Ansprechrates und der Zeit bis zum Ansprechen sind für Subpopulation A1 und A2 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.

**4.3.2.3.3.4 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 4-69: Operationalisierung von Symptomatik – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die Symptomatik wird mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des Zyklus 1, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d.h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des Zyklus 1 vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Scores der jeweiligen Symptomskalen gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse).</li> <li>• Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Symptome basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Symptomscores um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse).</li> <li>• Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Symptome basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Symptomscores um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse).</li> </ul> <p>Eine Veränderung um <math>\geq 10</math> 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"> <li>a) Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline,</li> <li>b) Datum der letzten Bewertung nach Baseline,</li> <li>c) Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde.</li> </ol> <p>Die Compliance-Rate des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben der Compliance-Rate bezogen auf die Studiervisite 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"> <li>• Wenn mindestens 50% der Fragen einer Skala beantwortet wurden, wurden die</li> </ul>

<p>entsprechenden Antworten mittels der Standardformel linear in die Skala von 0 bis 100 transformiert. Fehlende Antworten wurden nicht berücksichtigt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Es fand keine Imputation statt.</li> </ul> <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 4-70: 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 des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben mussten. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung, weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

Für die Subpopulation A1 wiesen 39 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 auf ( $N' = 39$ ). In der Subpopulation A2 hatten 54 Patienten einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 ( $N' = 54$ ).

Zu Baseline betrug die Compliance Rate für den Fragebogen in der Subpopulation A1 60,9% . Für die Subpopulation A2 betrug die Compliance Rate 39,7%. Patienten der Subpopulation A1, welche über einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert verfügten, erzielten

bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte eine Rücklaufquote von durchgängig mindestens 80%, bis auf die Visite zum Ende der Behandlung. Patienten der Subpopulation A2, welche über einen Baseline und mindestens einen Post-Baseline-Wert verfügten, erzielten bezogen auf die einzelnen Messzeitpunkte bis Zyklus 13 eine Rücklaufquote von über 85%. Die Compliance Rate und die Rücklaufquoten sind in Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 zusammengefasst.

Tabelle 4-71: 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 A1 - NSCLC 2L  (N'=39) (N=64)	Subpopulation A2 - NSCLC 3L  (N'=54) (N=136)
<b>Gesamtrate<sup>a</sup> über alle Zeitpunkte</b>	184/214 (86,0)	253/286 (88,5)
<b>Compliance-Rate<sup>b</sup> pro geplante Visite</b>		
Baseline	39/64 (60,9)	54/136 (39,7)
Zyklus 3, Tag 1	32/64 (50,0)	47/136 (34,6)
Zyklus 5, Tag 1	29/64 (45,3)	43/136 (31,6)
Zyklus 7, Tag 1	29/64 (45,3)	41/136 (30,1)
Zyklus 9, Tag 1	22/64 (34,4)	28/136 (20,6)
Zyklus 11, Tag 1	15/64 (23,4)	20/136 (14,7)
Zyklus 13, Tag 1	10/64 (15,6)	12/136 (8,8)
Zyklus 16, Tag 1	4/64 (6,3)	2/136 (1,5)
Zyklus 19, Tag 1	2/64 (3,1)	0/136 (0,0)
Visite bei Ende der Behandlung	2/64 (3,1)	6/136 (4,4)
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire C30; RET: Rearranged during Transfection. 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.		

Tabelle 4-72: Rücklaufquote 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 A1 - NSCLC 2L (N=64) (N'=39)	Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=136) (N'=54)
Gesamtrate über alle Zeitpunkte <sup>a</sup>	184/214 (86,0)	253/286 (88,5)
<b>Rücklaufquote pro geplanter Visite<sup>b</sup></b>		
Baseline	39/39 (100,0)	54/54 (100,0)
Zyklus 3, Tag 1	32/39 (82,1)	47/53 (88,7)
Zyklus 5, Tag 1	29/35 (82,9)	43/49 (87,8)
Zyklus 7, Tag 1	29/35 (82,9)	41/46 (89,1)
Zyklus 9, Tag 1	22/25 (88,0)	28/31 (90,3)
Zyklus 11, Tag 1	15/16 (93,8)	20/22 (90,9)
Zyklus 13, Tag 1	10/11 (90,9)	12/14 (85,7)
Zyklus 16, Tag 1	4/5 (80,0)	2/4 (50,0)
Zyklus 19, Tag 1	2/2 (100,0)	0/1 (0,0)
Visite beim Ende der Behandlung	2/7 (28,6)	6/12 (50,0)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); N': Anzahl der behandelten Patienten mit einem Baseline- und mindestens einem Post-Baseline-Wert; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>		

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
- Mittlere 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.

Ein Überblick über Analysen zur Symptomatik findet sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 4-73: Übersichtstabelle für die Analysen zur Symptomatik

Analyse	Subpopulation A1	Subpopulation A2
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-172 (Anhang) bis Tabelle 4-179 (Anhang)	
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-180 (Anhang)	
	Abbildung 4-48 (Anhang) bis Abbildung 4-62 (Anhang) (gerade Zahlen)	Abbildung 4-49 (Anhang) bis Abbildung 4-63 (Anhang) (ungerade Zahlen)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-74 bis Tabelle 4-88 (gerade Zahlen)	
	Abbildung 4-64 (Anhang) bis Abbildung 4-78 (Anhang) (gerade Zahlen)	Abbildung 4-65 (Anhang) bis Abbildung 4-79 (Anhang) (ungerade Zahlen)
Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für die Symptomscores des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-75 bis Tabelle 4-89 (ungerade Zahlen) Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-23 (ungerade Zahlen)	
Mittlere Veränderung der einzelnen Symptomscores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Tabelle 4-188 (Anhang) bis Tabelle 4-195 (Anhang) Abbildung 4-10 bis Abbildung 4-24 (gerade 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 in Subpopulation A1 und A2 jeweils insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast [56] (Angaben jeweils als MW (STD) [57], Subpopulation A1 bzw. A2): Dyspnoe (23,08 [27,74] bzw. 37,65 [28,26]), Schmerzen (26,50 [33,27] bzw. 28,40 [28,71]) und Übelkeit und Erbrechen (8,12 [17,47] bzw. 11,11 [16,82]); siehe Tabelle 4-50. Zusätzlich hatten Patienten in Subpopulation A2 eine klinische relevante Beeinträchtigung hinsichtlich Fatigue (41,77 [26,34]); siehe Tabelle 4-50.

### Symptomskala Fatigue

#### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Fatigue berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 13) als eine Verschlechterung (n = 6).

Im Zeitverlauf hatten in den Behandlungszyklen 3, 5, 7 und 11 mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte in diesen Behandlungszyklen eine Verschlechterung. In den Behandlungszyklen 9 und 13 hatten mehr als die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline.

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Fatigue berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 17) als eine Verschlechterung (n = 12).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

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

Tabelle 4-74: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N' = 39)	(N=64)	(N' = 54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Fatigue</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	13 (33,3)		17 (31,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	26 (66,7)		37 (68,5)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [5,62; NE]		NE [NE; NE]	

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N' = 39)	(N=64)	(N' = 54)	(N=136)
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)		6 (15,4)		12 (22,2)
Zensierte Patienten, n (%)		33 (84,6)		42 (77,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		16,6 [NE; NE]		NE [11,14; NE]

2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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  $\geq 10$  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  $\geq 10$  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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.

Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.

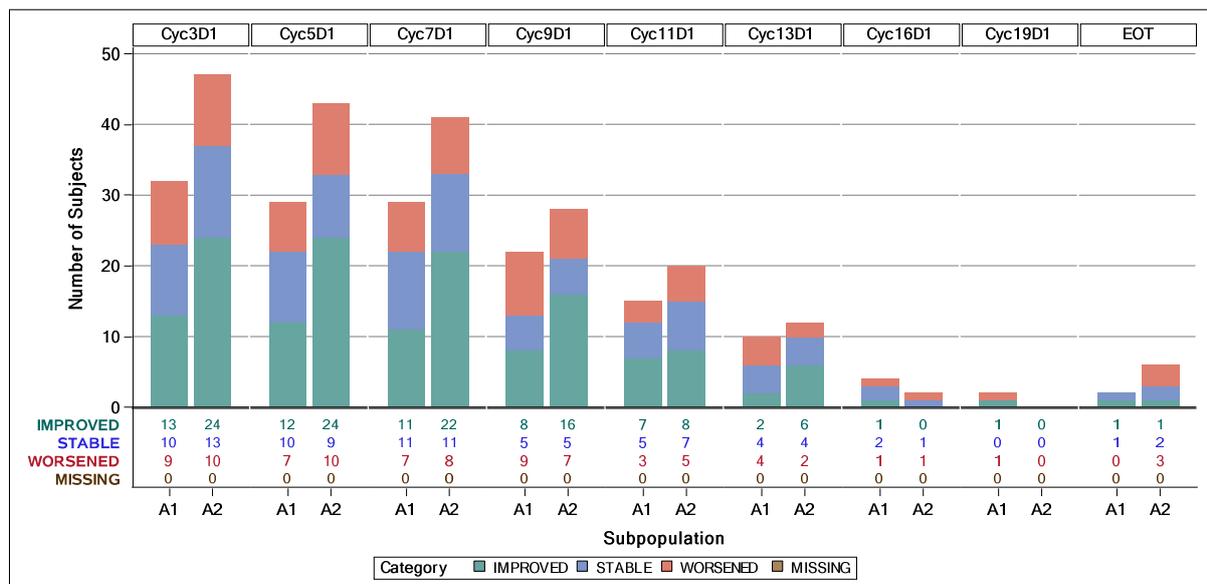


Abbildung 4-9: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-75: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Fatigue</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	71,9	75,9	75,9	59,1	80,0	60,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	78,7	76,7	80,5	75,0	75,0	83,3
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

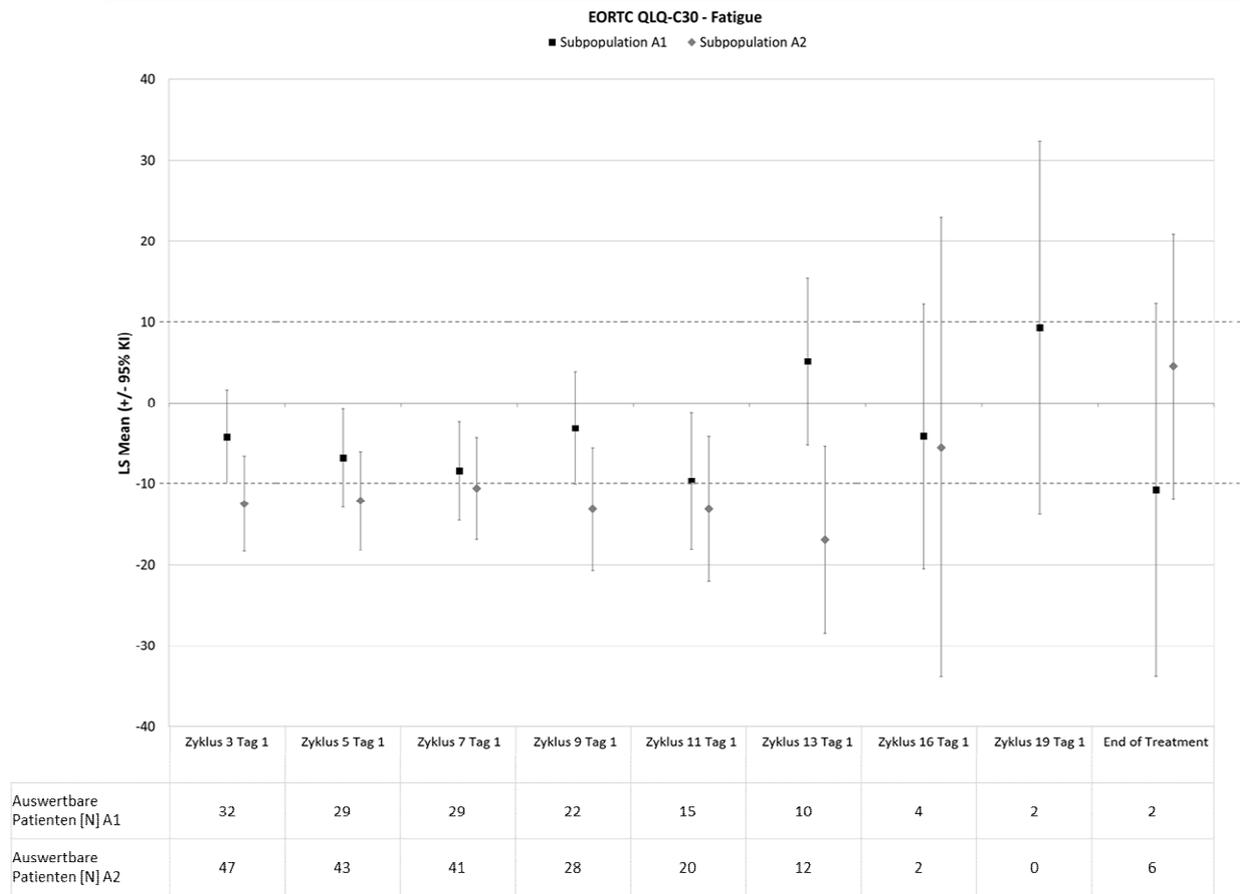


Abbildung 4-10: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Fatigue gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Schmerzen

### Subpopulation A1 (Zweitlinie)

Für die Symptomskala Schmerzen berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n =13) als eine Verschlechterung (n = 4).

Im Zeitverlauf hatten von Behandlungszyklus 3 bis Behandlungszyklus 11 mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung. Lediglich in Behandlungszyklus 13 wiesen die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores auf oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline lag der entsprechende Wert in den Behandlungszyklen 5, 7 und 9 im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung. In den Behandlungszyklen 3, 11 und 13 lagen die Werte nicht im klinisch relevanten Bereich.

### Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)

Für die Symptomskala Schmerzen berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n =18) als eine Verschlechterung (n = 7).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline lag der entsprechende Wert in den Behandlungszyklen 5 und 7 im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung. In den Behandlungszyklen 3, 9, 11 und 13 lagen die Werte nicht im klinisch relevanten Bereich.

Tabelle 4-76: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N' = 39)	(N=64)	(N' = 54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Schmerzen</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	13 (33,3)		18 (33,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	26 (66,7)		36 (66,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [2,20; NE]		NE [9,30; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)		7 (13,0)	

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N' = 39)	(N=64)	(N' = 54)	(N=136)
Zensierte Patienten, n (%)	35 (89,7)		47 (87,0)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats 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>				

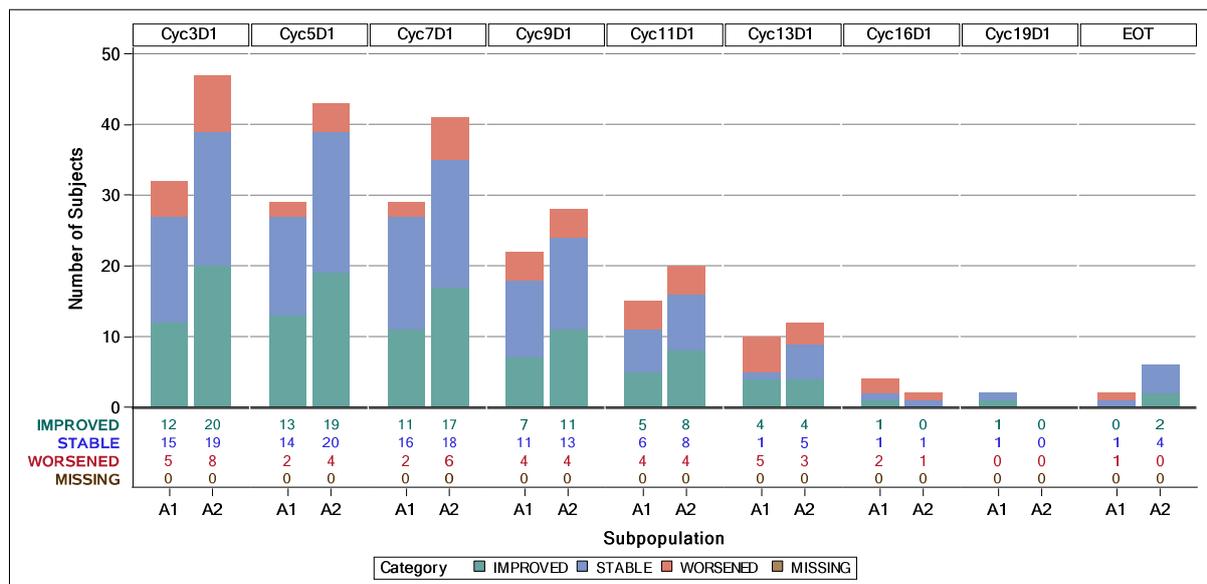


Abbildung 4-11: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-77: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Schmerzen</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	84,4	93,1	93,1	81,8	73,3	50,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	83,0	90,7	85,4	85,7	80,0	75,0

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

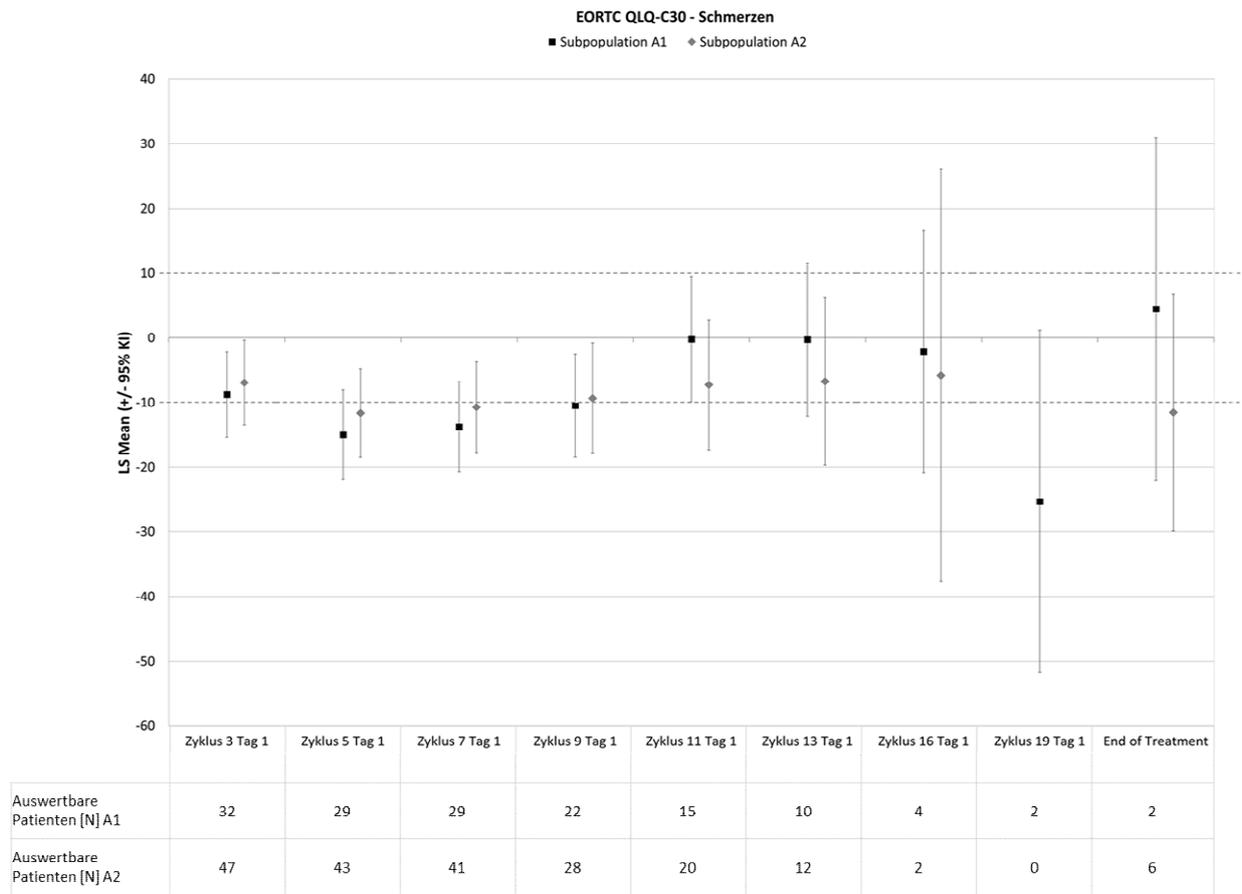


Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schmerzen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 7) als eine Verschlechterung (n = 4).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens 10% der Patienten zeigten eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 12) als eine Verschlechterung (n = 8).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

Tabelle 4-78: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	7 (17,9)		12 (22,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	32 (82,1)		42 (77,8)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)		8 (14,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	35 (89,7)		46 (85,2)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [11,40; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats 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>				

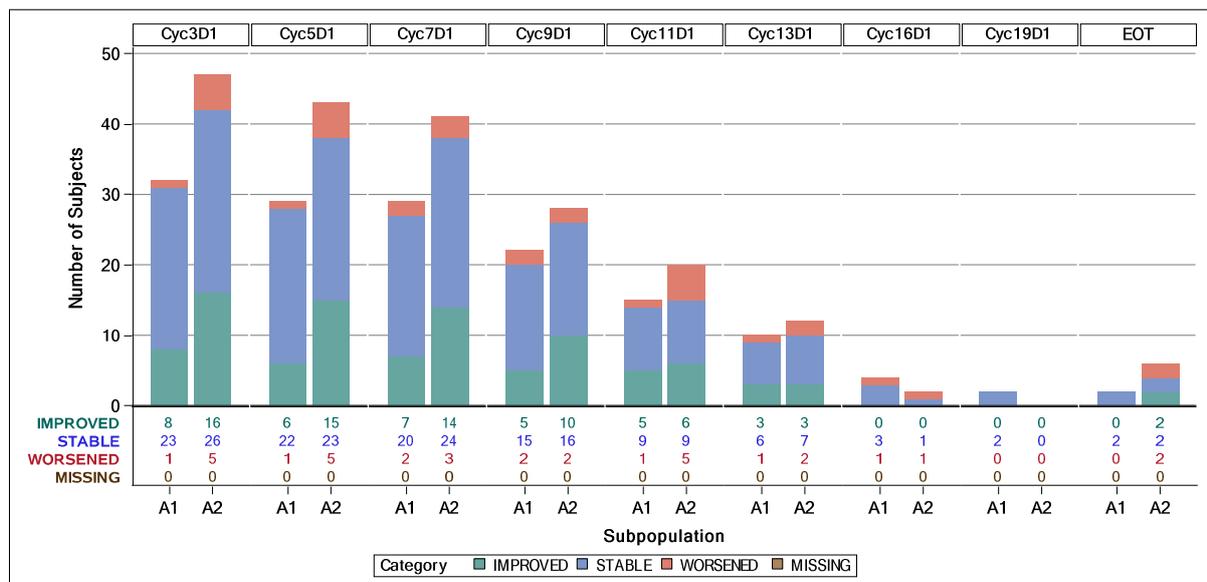


Abbildung 4-13: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-79: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	96,9	96,6	93,1	90,1	93,3	90,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	89,4	88,4	92,7	92,9	75,0	83,3
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

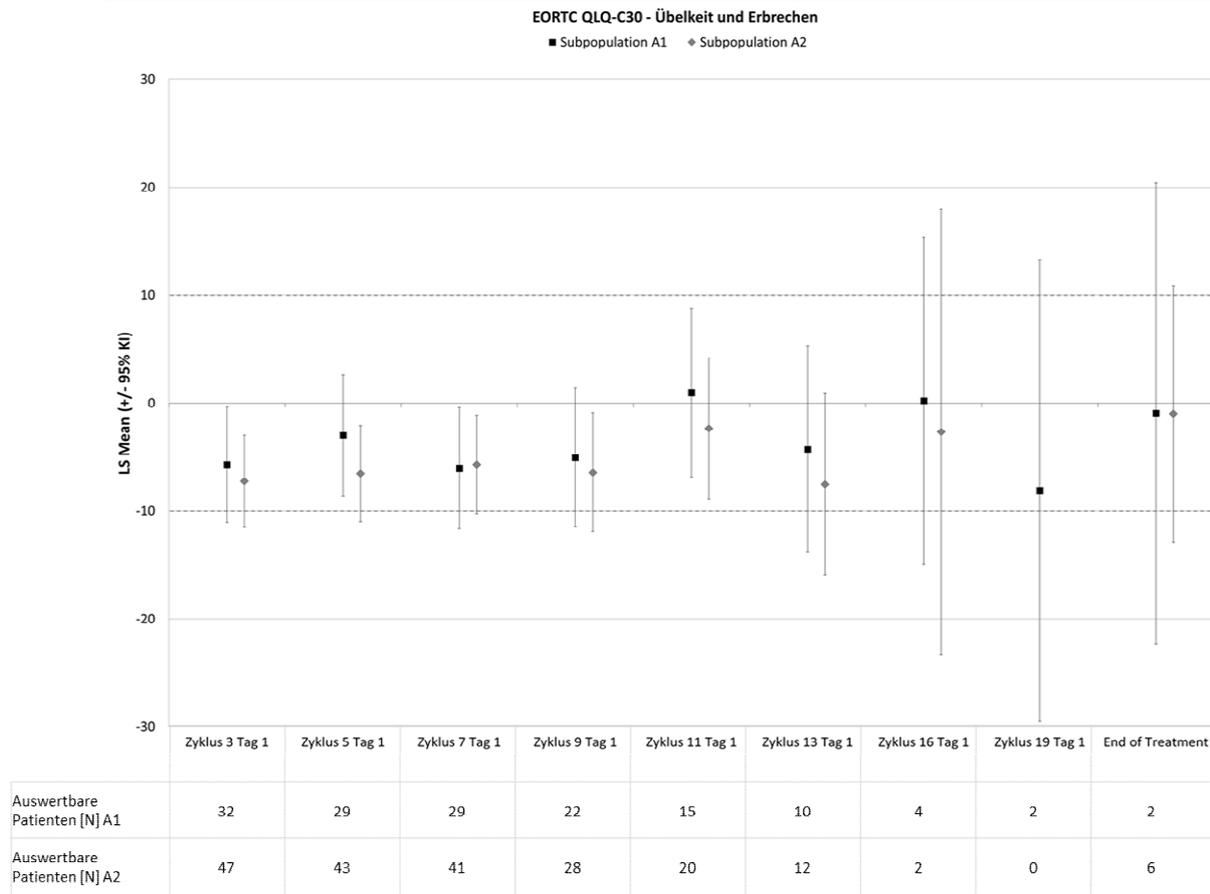


Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Dyspnoe

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Dyspnoe berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 7) als eine Verschlechterung (n = 1).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline lag der entsprechende Wert in den Behandlungszyklen 5, 9 und 11 im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung. In den Behandlungszyklen 3, 7 und 13 lagen die Werte nicht im klinisch relevanten Bereich (in Behandlungszyklus 7 lag die Abnahme bei 9,9 Punkten).

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Dyspnoe berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 21) als eine Verschlechterung (n = 3).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als 90% der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als 10% der Patienten zeigten eine Verschlechterung.

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

Tabelle 4-80: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Dyspnoe</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	7 (17,9)		21 (38,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	32 (82,1)		33 (61,1)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [3,45; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)		3 (5,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	38 (97,4)		51 (94,4)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 $\geq 10$ 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 $\geq 10$ 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.				
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.				

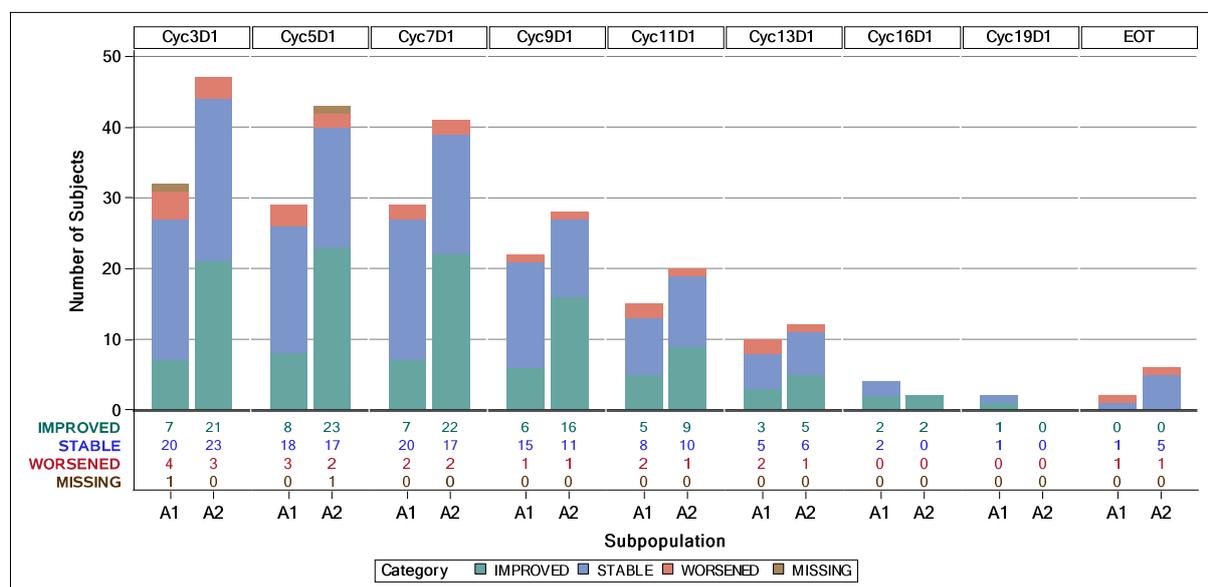


Abbildung 4-15: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) –; Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-81: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Dyspnoe</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	87,1	89,7	93,1	95,5	86,7	80,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	93,6	95,2	95,1	96,4	95,0	91,7
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

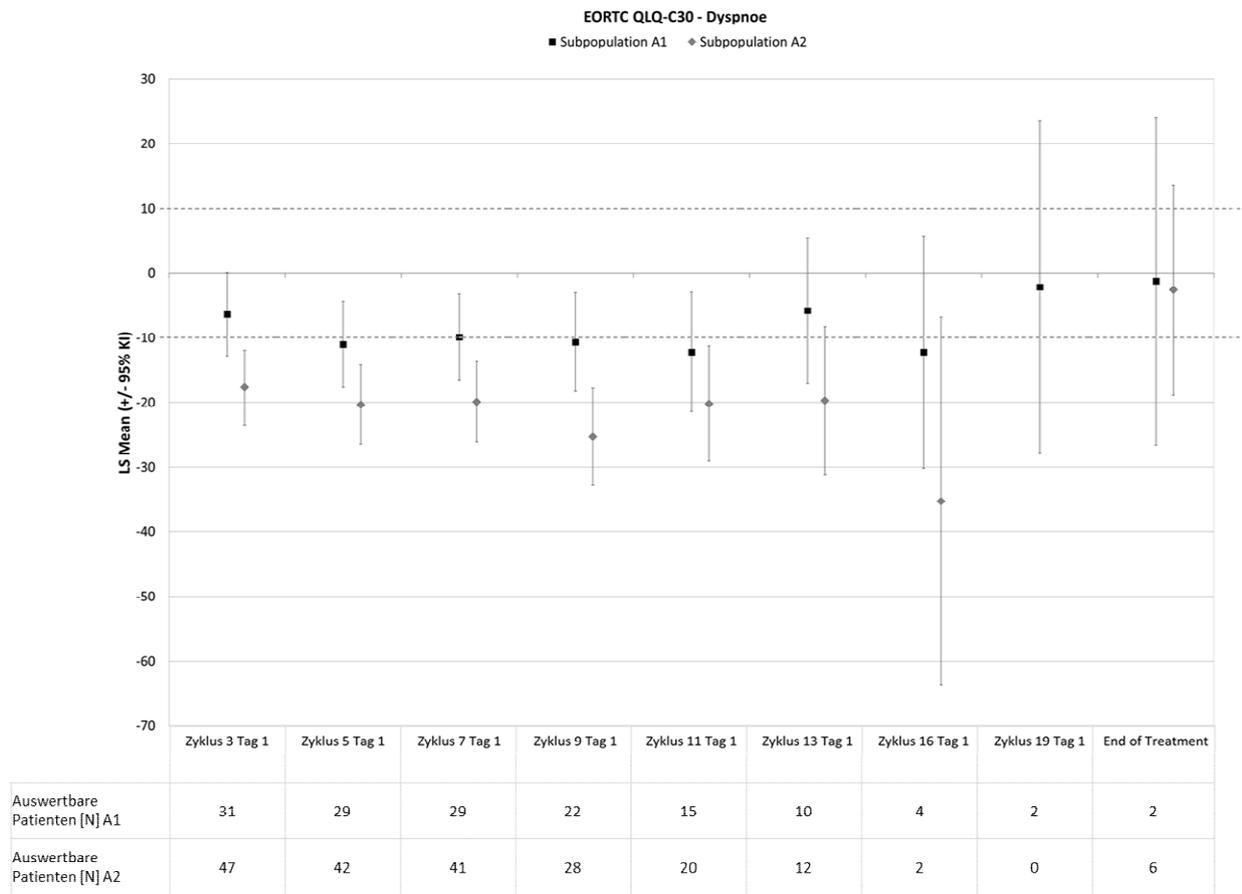


Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Dyspnoe gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Schlaflosigkeit

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichteten etwa gleich viele Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 4) bzw. eine Verschlechterung (n = 3).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 17) als eine Verschlechterung (n = 7).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline lag der entsprechende Wert in den Behandlungszyklen 5, 9 und 11 im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung. In den Behandlungszyklen 3, 7 und 13 lagen die Werte nicht im klinisch relevanten Bereich (in Behandlungszyklus 7 lag die Abnahme bei 9,4 Punkten).

Tabelle 4-82: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Schlaflosigkeit</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	4 (10,3)		17 (31,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	35 (89,7)		37 (68,5)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [9,30; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)		7 (13,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	36 (92,3)		47 (87,0)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats 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>				

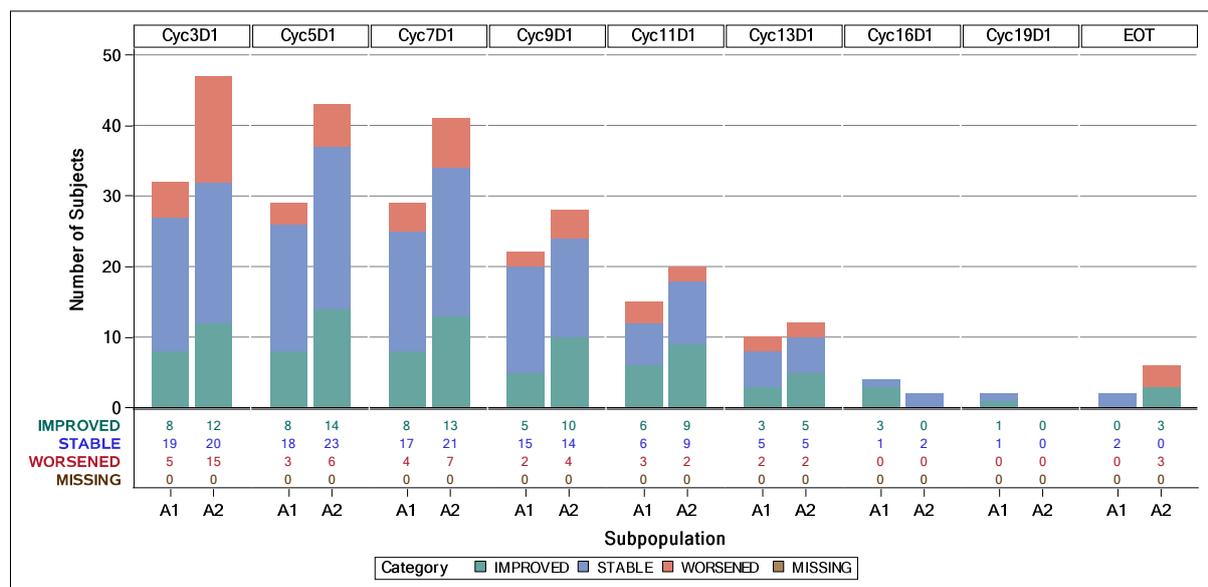


Abbildung 4-17: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-83: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Schlaflosigkeit</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	84,4	89,7	86,2	90,1	80,0	80,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	68,1	86,1	82,9	85,7	90,0	83,3
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

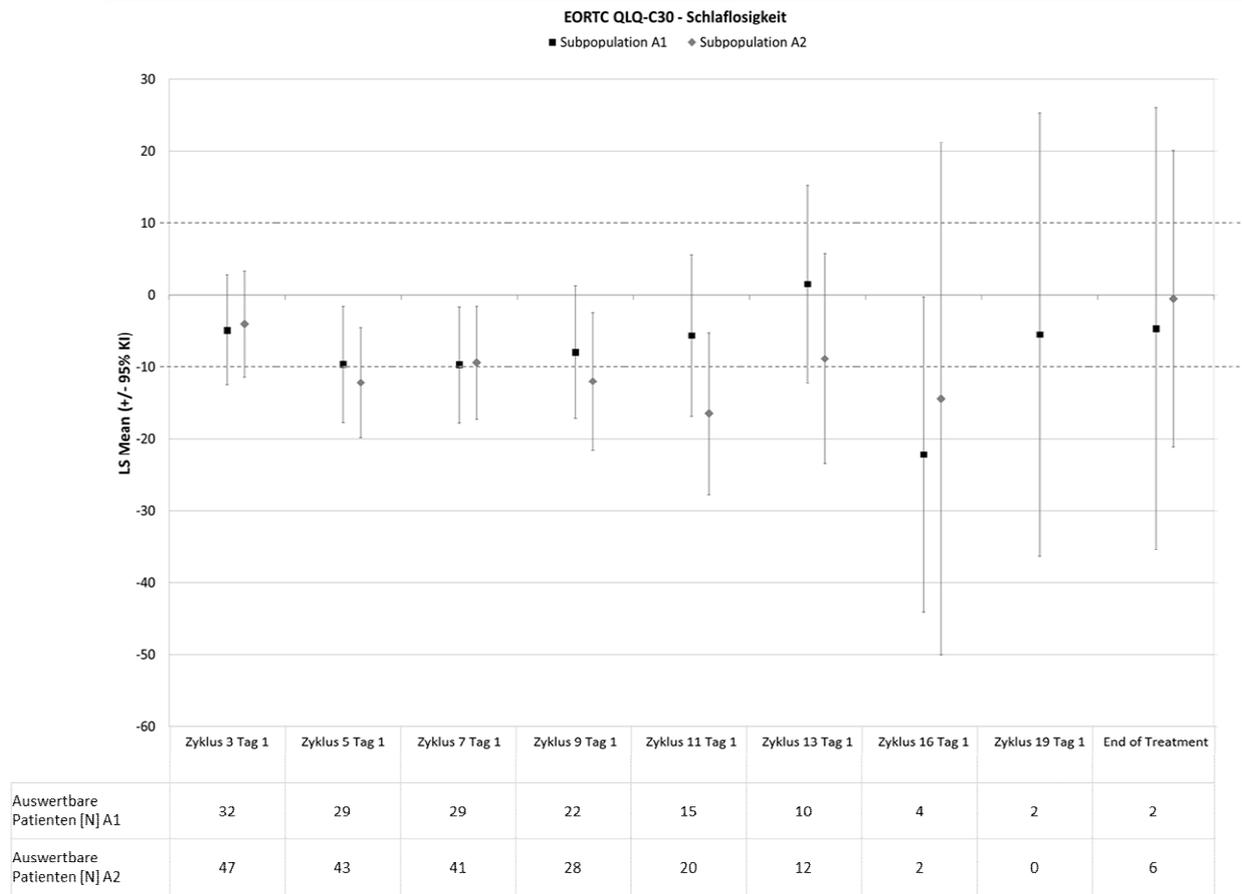


Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Schlaflosigkeit gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Appetitverlust

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Appetitverlust berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 14) als eine Verschlechterung (n = 2).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

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

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Appetitverlust berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 14) als eine Verschlechterung (n = 11).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline lag der entsprechende Wert mit einer Ausnahme in allen Behandlungszyklen im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung. Lediglich in Behandlungszyklus 11 lag der Wert nicht im klinisch relevanten Bereich.

Tabelle 4-84: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Appetitverlust</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	14 (35,9)		14 (25,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	25 (64,1)		40 (74,1)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [5,82; NE]		NE [11,10; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)		11 (20,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	37 (94,9)		43 (79,6)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [13,83; NE]		NE [NE; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats 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>				

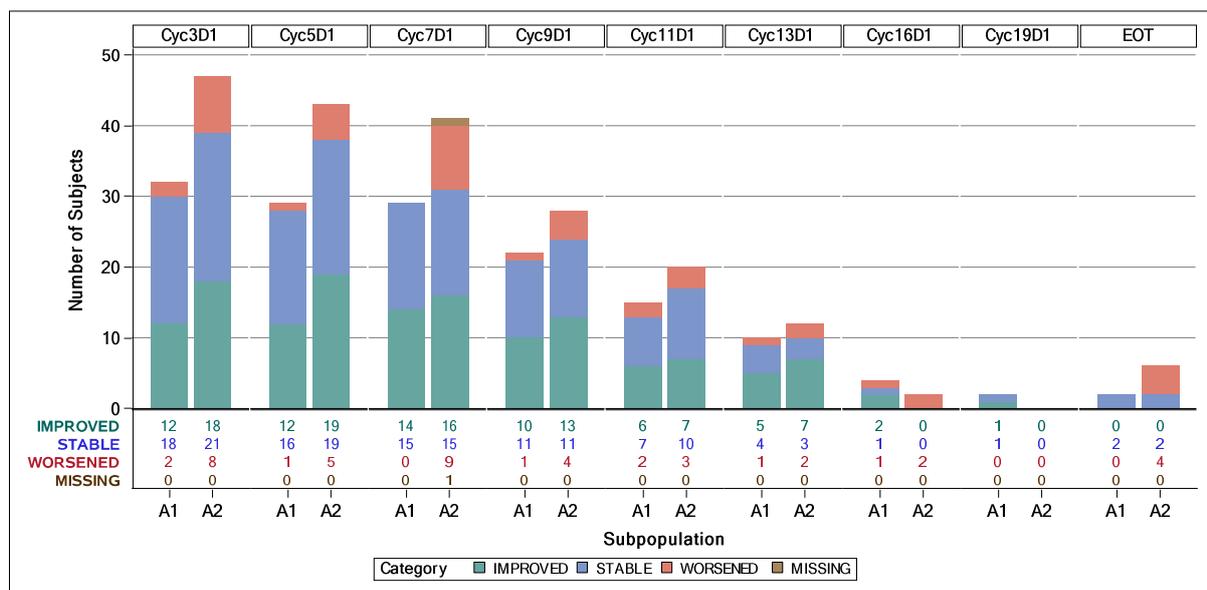


Abbildung 4-19: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-85: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Appetitverlust</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	93,8	96,6	100	95,5	86,7	90,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	83,0	88,4	77,5	85,7	85,0	83,3
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

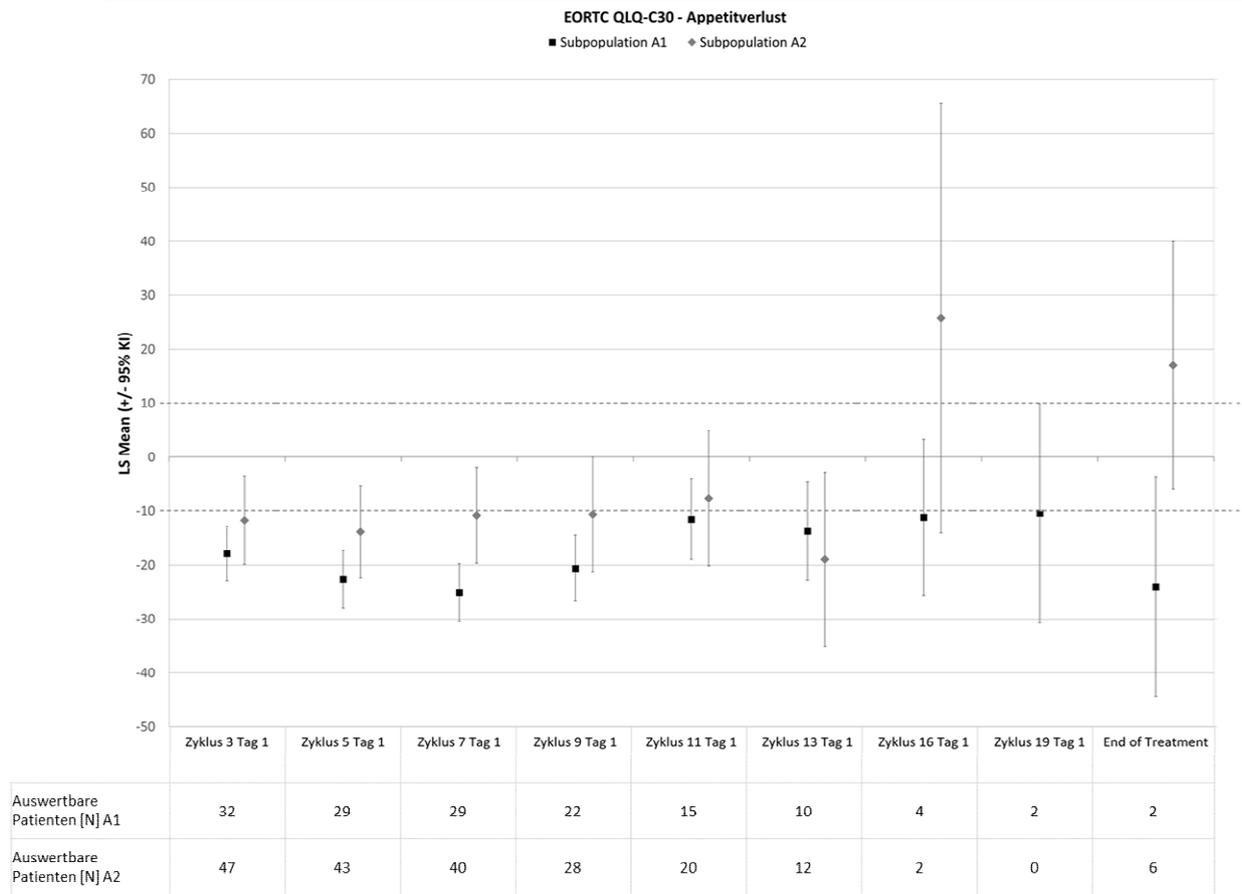


Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Appetitverlust gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Verstopfung

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Verstopfung berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 8) als eine Verschlechterung (n = 5).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich mit einer Ausnahme für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung. Nur im Behandlungszyklus 11 lag der Wert im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Verstopfung berichteten etwa gleich viele Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 9) bzw. eine anhaltende Verschlechterung (n = 8).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

Tabelle 4-86: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Verstopfung</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	8 (20,5)		9 (16,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	31 (79,5)		45 (83,3)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	5 (12,8)		8 (14,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	34 (87,2)		46 (85,2)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [11,50; NE]		NE [NE; NE]	

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 $\geq 10$ 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 $\geq 10$ 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.				
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.				

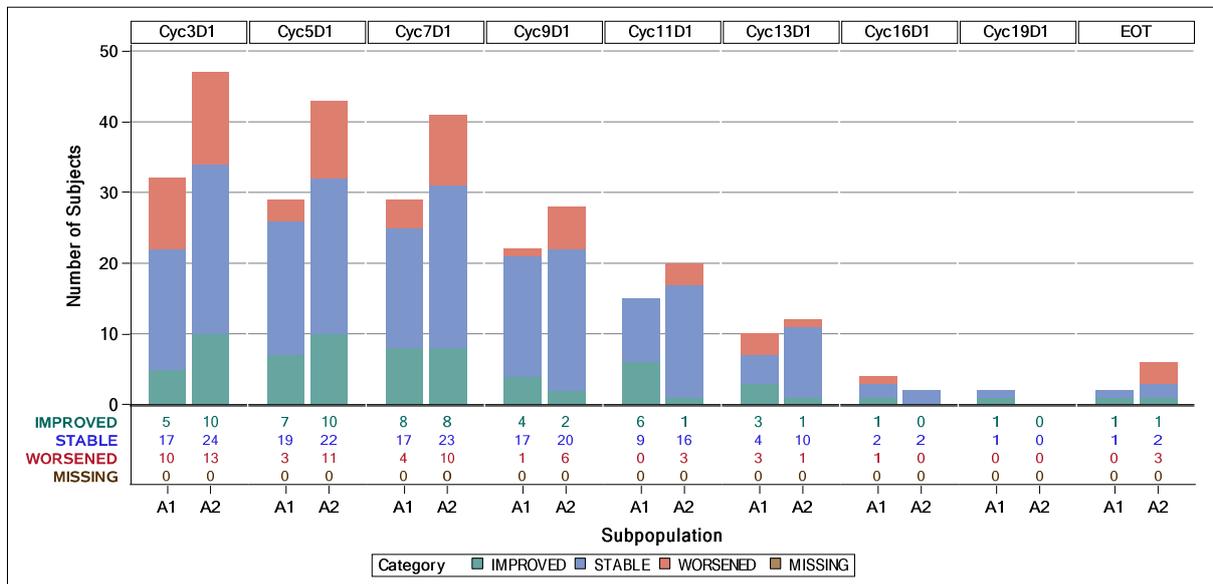


Abbildung 4-21: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-87: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Verstopfung</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	68,8	89,7	86,2	95,5	100	70,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	72,3	74,4	75,6	78,6	85,0	91,7
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

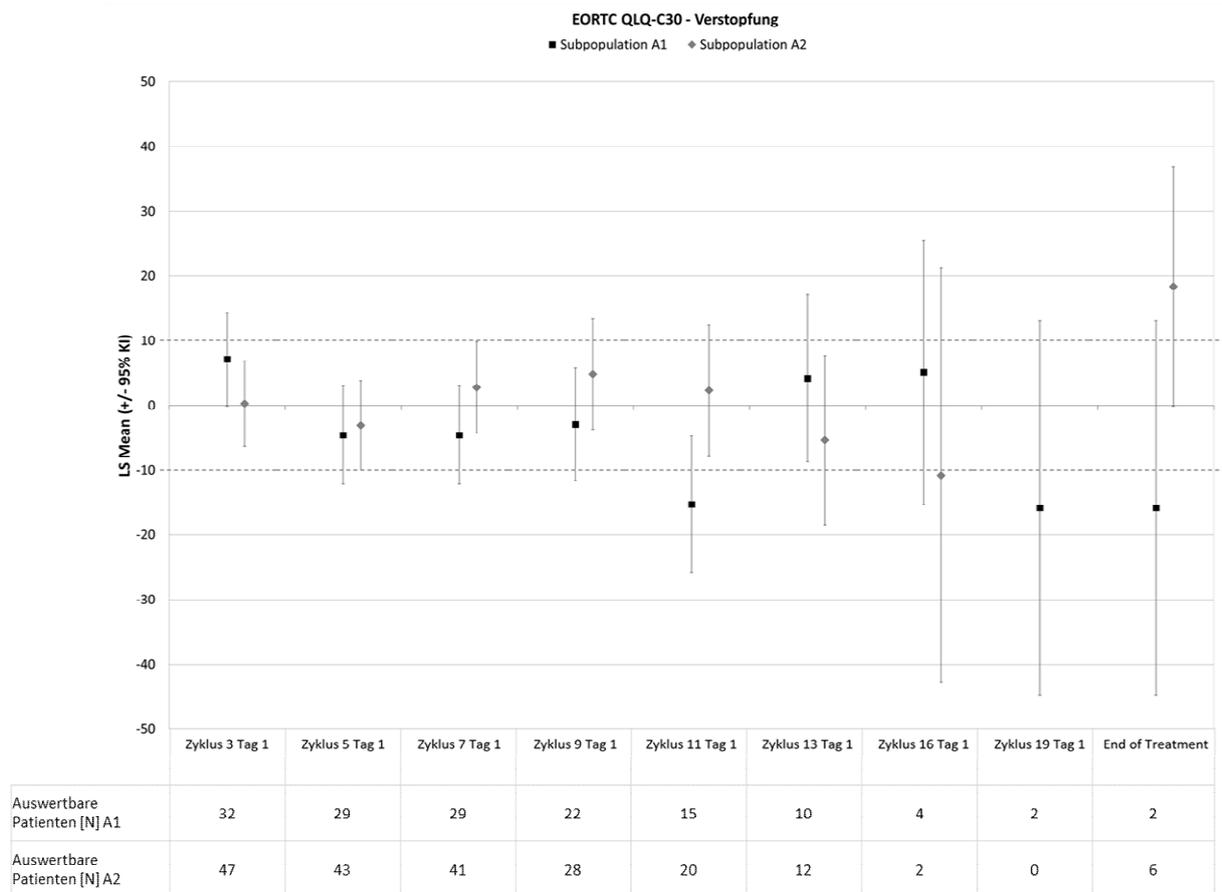


Abbildung 4-22: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Verstopfung gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Symptomskala Diarrhö

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Symptomskala Diarrhö berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (n = 6) als eine Verbesserung (n = 0).

Im Zeitverlauf hatten jedoch über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Symptomskala Diarrhö berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (n = 16) als eine Verbesserung (n = 4).

Im Zeitverlauf hatten in den Behandlungszyklen 3, 9 und 13 jeweils mindestens zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung. In den Behandlungszyklen 5, 7 und 11 hatten jeweils mehr als die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Symptomscores oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Bei der Betrachtung der Veränderung des Symptomscores gegenüber Baseline zeigte sich für den Behandlungszyklus 3 keine klinisch relevante Veränderung. In den Behandlungszyklen 5 bis 13 lag die Veränderung gegenüber Baseline jeweils im Bereich einer klinisch relevanten Verschlechterung.

Tabelle 4-88: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Diarrhö</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	0		4 (7,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	39 (100,0)		50 (92,6)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)		16 (29,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	33 (84,6)		38 (70,4)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [9,23; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats 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>				

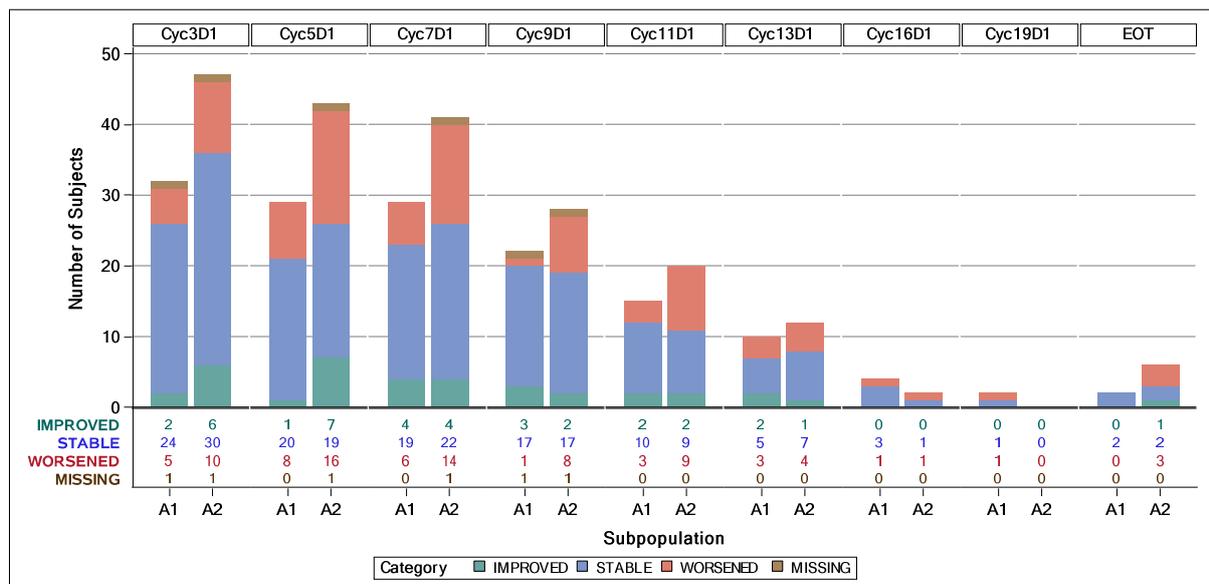


Abbildung 4-23: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhö aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

\* 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 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Diarrhö</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	83,9	72,4	79,3	95,2	80,0	70,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	78,3	61,9	65,0	70,4	55,0	66,7

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

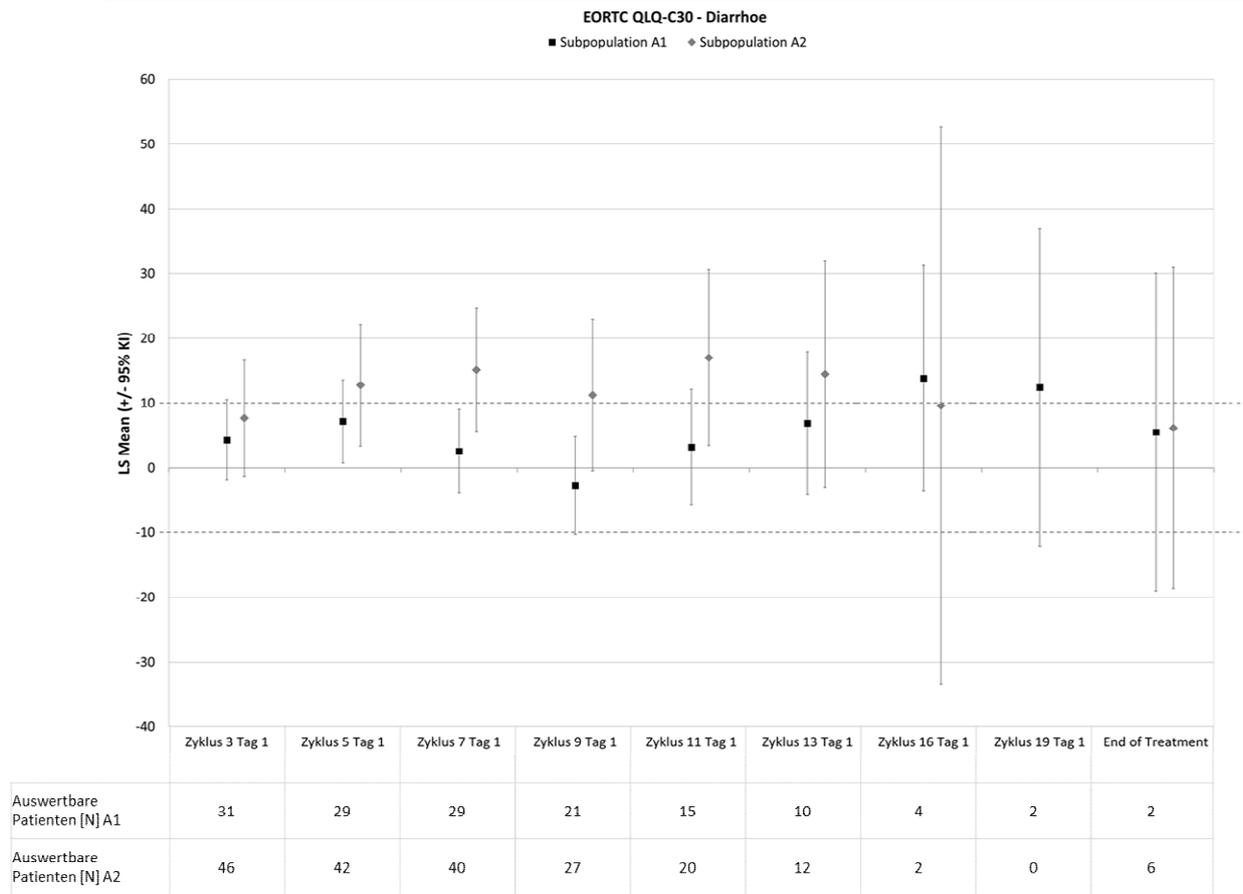


Abbildung 4-24: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomscores Diarrhö gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

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

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

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Funktion - globaler Gesundheitsstatus – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte sind an Tag 1 des Zyklus 1, an den Tagen der radiografischen Tumorbewertung und abschließend bei der „End of Treatment“-Visite (d.h. am Tag der Anwendung der letzten Dosis des Prüfpräparats oder des Entschlusses für einen Behandlungsabbruch). Die Komplettierung des Fragebogens soll an Tag 1 des Zyklus 1 vor der Anwendung des Prüfpräparats und bei allen weiteren Visiten vor der Besprechung der Ergebnisse der radiologischen Untersuchungen erfolgen. Nur die Patienten, die den Fragebogen bei Baseline ausgefüllt haben, füllen den Fragebogen auch bei den weiteren Visiten aus.</p> <p>Die Funktionen und der globale Gesundheitsstatus wurden anhand der folgenden Variablen bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Scores der jeweiligen Funktionsskalen und der Skala des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline (mittels MMRM-Analyse).</li> <li>• Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verbesserung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einem Anstieg des jeweiligen Scores um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse).</li> <li>• Zeit bis zur ersten bzw. zur anhaltenden Verschlechterung der Funktionen und des globalen Gesundheitsstatus basierend auf einer Reduktion des jeweiligen Scores um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline (mittels Kaplan-Meier-Analyse).</li> </ul> <p>Eine Veränderung um <math>\geq 10</math> 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"> <li>Datum der ersten fehlenden Bewertung nach Baseline,</li> <li>Datum der letzten Bewertung nach Baseline,</li> <li>Datum des Behandlungsbeginns, wenn keine Bewertung nach Baseline vorgenommen wurde.</li> </ol> <p>Die Compliance-Rate des EORTC QLQ-C30 wurde berechnet als prozentualer Anteil der Patienten, für die der Fragebogen bei der entsprechenden Visite erhoben wurde, an den Patienten, die bei dieser Visite unter Behandlung waren. Neben der Compliance-Rate bezogen auf die Studienvisite wird die Gesamtrate dargestellt.</p> <p>Zu jedem Erhebungszeitpunkt wurde die Anzahl der Patienten, bei denen eine Verbesserung eintrat, die stabil blieben und bei denen eine Verschlechterung eintrat, erhoben (ebenfalls basierend auf einer MID von 10 Punkten). Die Daten werden mittels Bar Chart für jede Funktionsskala und den globalen Gesundheitsstatus grafisch dargestellt.</p> <p>Gemäß den Instruktionen der EORTC Quality of Life Study Group (EORTC QLQ-C30</p>

<p>Scoring Manual) wurden folgende Regeln für den Umgang mit fehlenden Werten angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• Es fand keine Imputation statt.</li> </ul> <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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Funktion / globaler Gesundheitsstatus in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001

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

Bei der 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.

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
- Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung für den globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsscores des EORTC QLQ-C30 sowie
- Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline.

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.

Ein Überblick über Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores findet sich in der folgenden Tabelle:

Tabelle 4-92: Übersichtstabelle für die Analysen zum globalen Gesundheitsstatus und zu den Funktionsscores

Analyse	Subpopulation A1	Subpopulation A2
Zusammenfassende Statistik	Tabelle 4-181 (Anhang) bis Tabelle 4-186 (Anhang)	
Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-187 (Anhang)	
	Abbildung 4-80 (Anhang) bis Abbildung 4-90 (Anhang) (gerade Zahlen)	Abbildung 4-81 (Anhang) bis Abbildung 4-91 (Anhang) (ungerade Zahlen)
Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30	Tabelle 4-93 bis Tabelle 4-103 (ungerade Zahlen)	
	Abbildung 4-92 (Anhang) bis Abbildung 4-102 (Anhang) (gerade Zahlen)	Abbildung 4-93 (Anhang) bis Abbildung 4-103 (Anhang) (ungerade Zahlen)
Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des	Tabelle 4-94 bis Tabelle 4-104 (gerade Zahlen) Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-35 (ungerade Zahlen)	

Analyse	Subpopulation A1	Subpopulation A2
globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des EORTC QLQ-C30		
Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline	Tabelle 4-196 (Anhang) bis Tabelle 4-201 (Anhang) Abbildung 4-26 bis Abbildung 4-36 (gerade Zahlen)	
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 in den Subpopulationen A1 und A2 für die physische Funktion jeweils eine klinisch relevante Beeinträchtigung (Angaben als MW [57]) (79,83 [21,00] bzw. 76,05 [18,83]) [56]; siehe Tabelle 4-50.

### Globaler Gesundheitsstatus

#### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für den globalen Gesundheitsstatus berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n=15) als eine Verschlechterung (n = 2).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline zeigte sich für den Behandlungszyklus 3 keine klinisch relevante Veränderung. In den Behandlungszyklen 5 bis 13 lag die Veränderung gegenüber Baseline jeweils im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für den globalen Gesundheitsstatus berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n =22) als eine Verschlechterung (n = 8).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung des globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline zeigte sich für die Behandlungszyklen 3 und 7 keine klinisch relevante Veränderung (in Behandlungszyklus 7 lag die Zunahme bei 9,5 Punkten). In den Behandlungszyklen 5, 9, 11 und 13 lag die Veränderung gegenüber Baseline jeweils im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-93: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)		15 (38,5)		22 (40,7)
Zensierte Patienten, n (%)		24 (61,5)		32 (59,3)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		NE [3,75; NE]		11,5 [3,45; NE]
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)		2 (5,1)		8 (14,8)
Zensierte Patienten, n (%)		37 (94,9)		46 (85,2)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		NE [NE; NE]		NE [13,47; NE]
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomcores.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>				

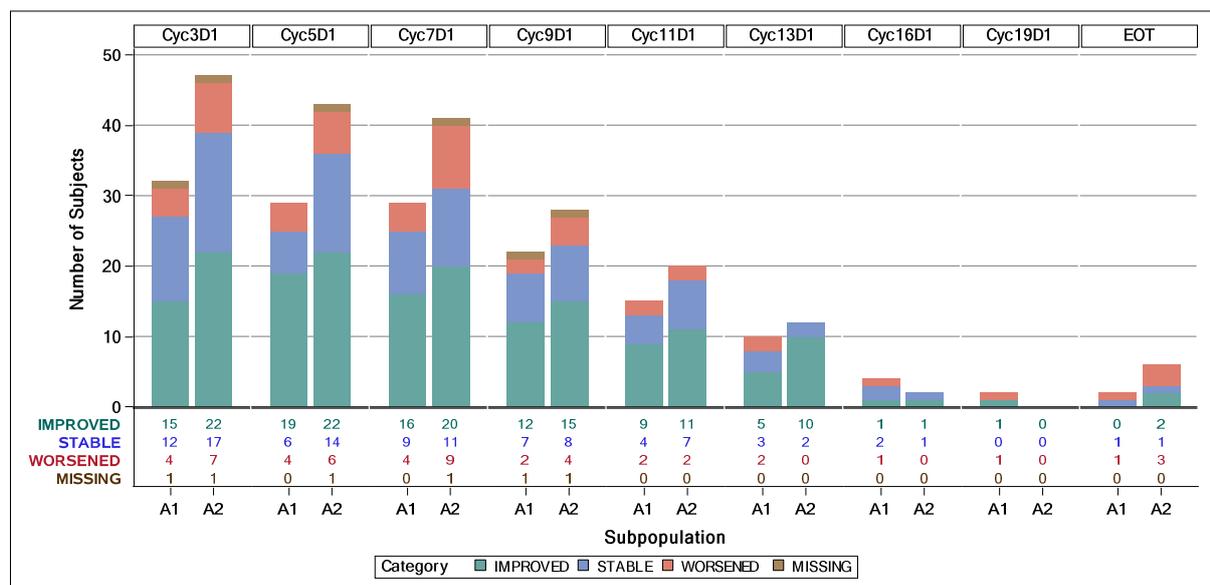


Abbildung 4-25: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-94: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	87,1	86,2	86,2	90,5	86,7	80,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	84,8	85,7	77,5	85,2	90,0	100

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

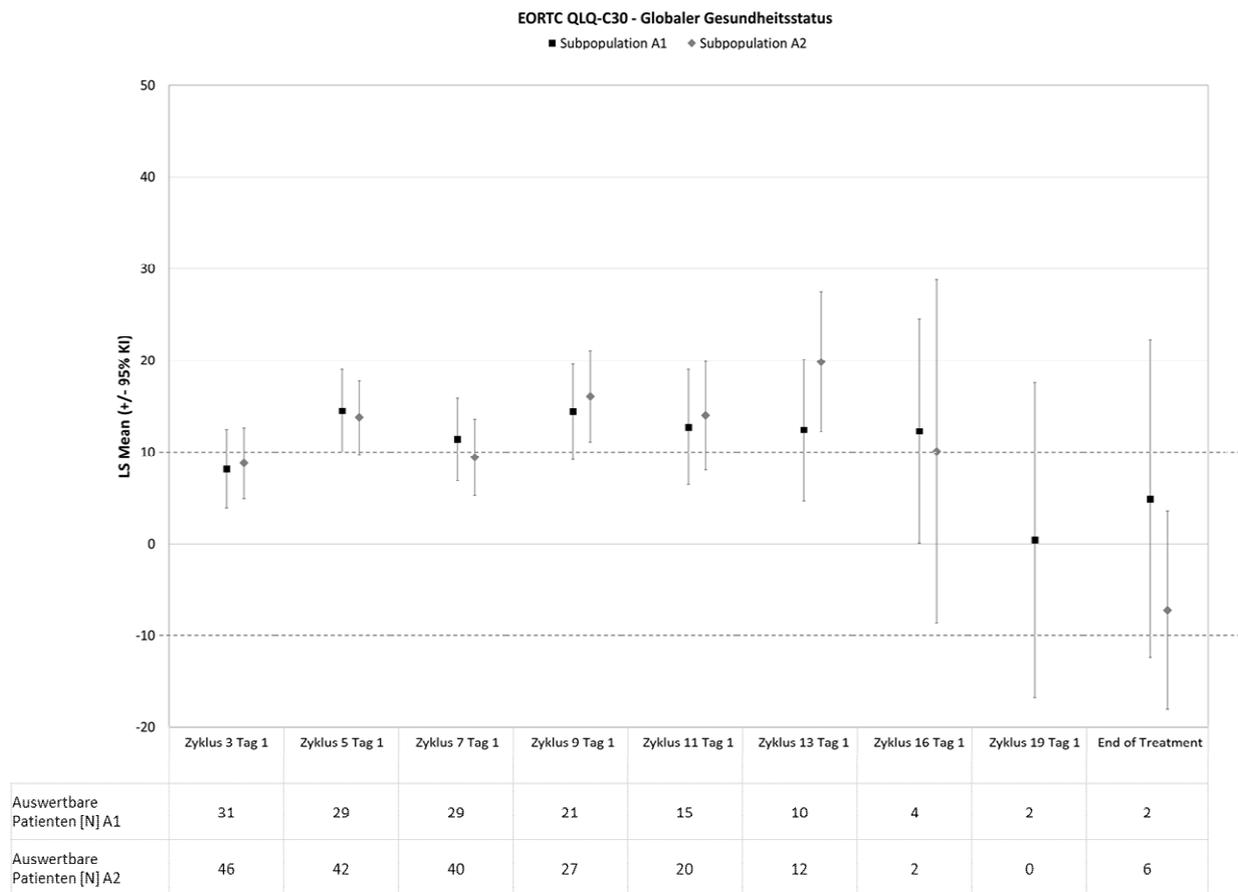


Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Physische Funktion

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Funktionsskala physische Funktion berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 10) als eine Verschlechterung (n = 2).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der physischen Funktion gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Funktionsskala physische Funktion berichteten etwa gleich viele Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 12) bzw. eine Verschlechterung (n = 10).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der physischen Funktion gegenüber Baseline zeigte sich für die Behandlungszyklen 3, 5, 7 und 9 keine klinisch relevante Veränderung. Für die Behandlungszyklen 11 und 13 lagen die Werte im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-95: 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 A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Physische Funktion</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)		10 (25,6)		12 (22,2)
Zensierte Patienten, n (%)		29 (74,4)		42 (77,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		NE [NE; NE]		13,8 [NE; NE]
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)		2 (5,1)		10 (18,5)
Zensierte Patienten, n (%)		37 (94,9)		44 (81,5)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		16,6 [NE; NE]		NE [NE; NE]

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'= 39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 $\geq 10$ 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 $\geq 10$ 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.				
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.				

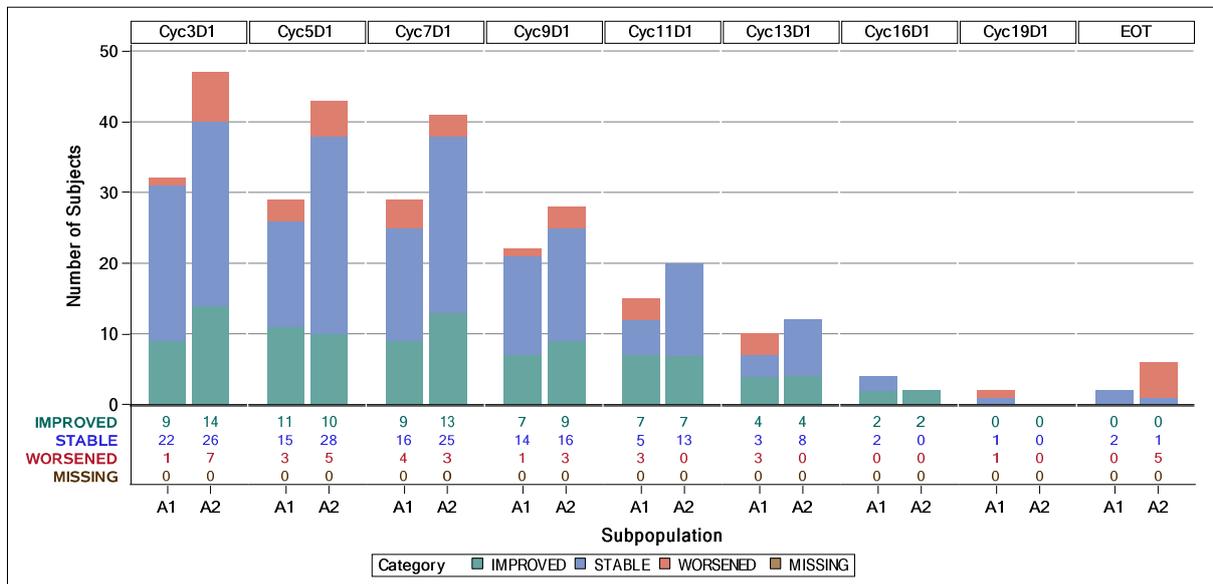


Abbildung 4-27: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die physische Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-96: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Physische Funktion</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	96,9	89,7	86,2	95,5	80,0	70,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	85,1	88,4	92,7	89,3	100	100
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

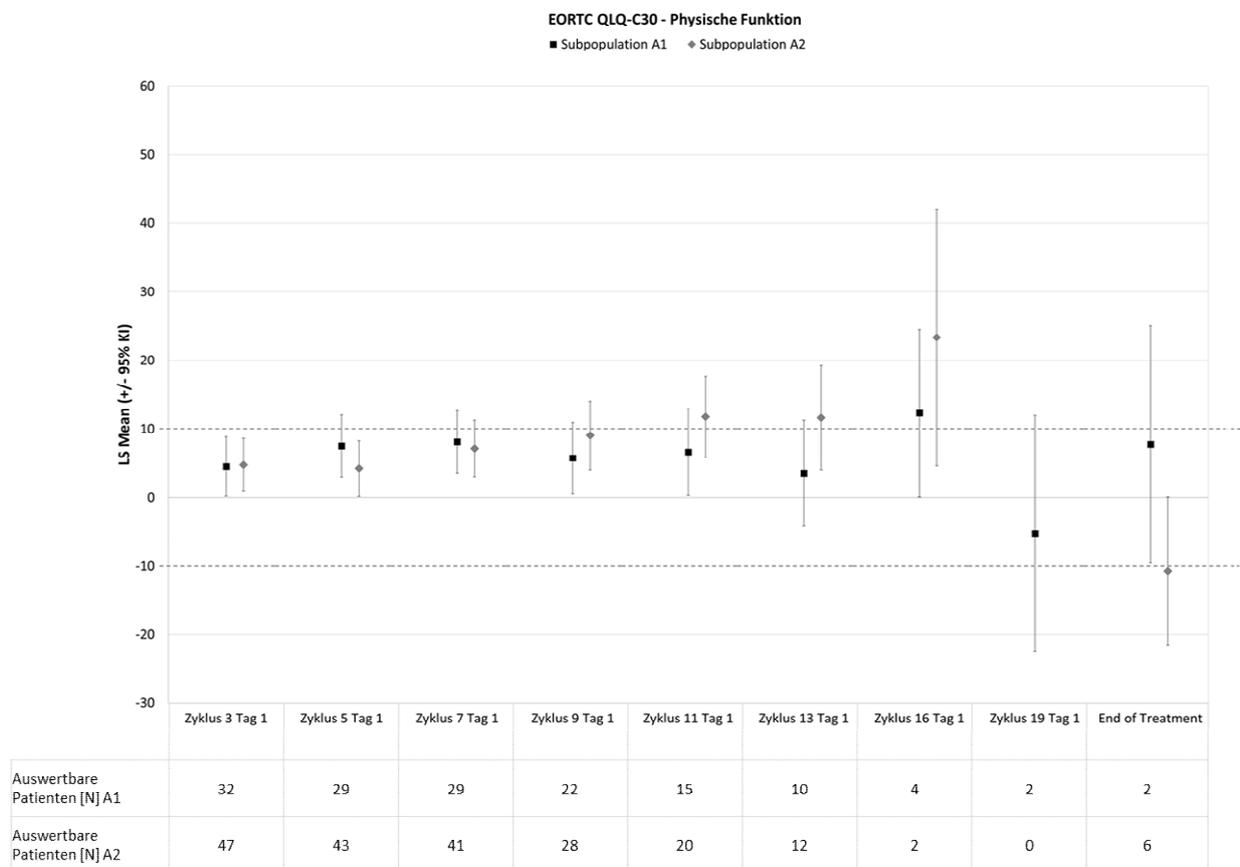


Abbildung 4-28: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die physische Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## **Emotionale Funktion**

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Funktionsskala emotionale Funktion berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 4) als eine Verschlechterung (n = 1).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der emotionalen Funktion gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Funktionsskala emotionale Funktion berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 12) als eine Verschlechterung (n = 5).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als vier Fünftel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Fünftel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der emotionalen Funktion gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

Tabelle 4-97: 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 A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Emotionale Funktion</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	4 (10,3)		12 (22,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	35 (89,7)		42 (77,8)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		13,8 [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)		5 (9,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	38 (97,4)		49 (90,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats 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>				

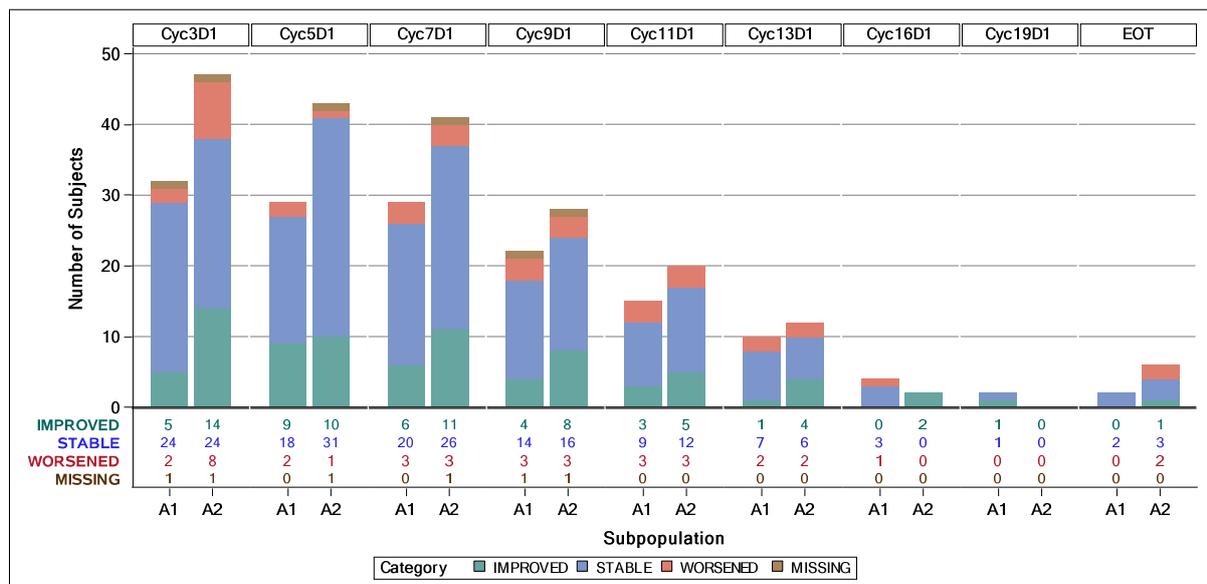


Abbildung 4-29: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die emotionale Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-98: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Emotionale Funktion</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	93,6	93,1	89,7	85,7	80,0	80,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	82,6	97,6	92,5	88,9	85,0	83,3

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

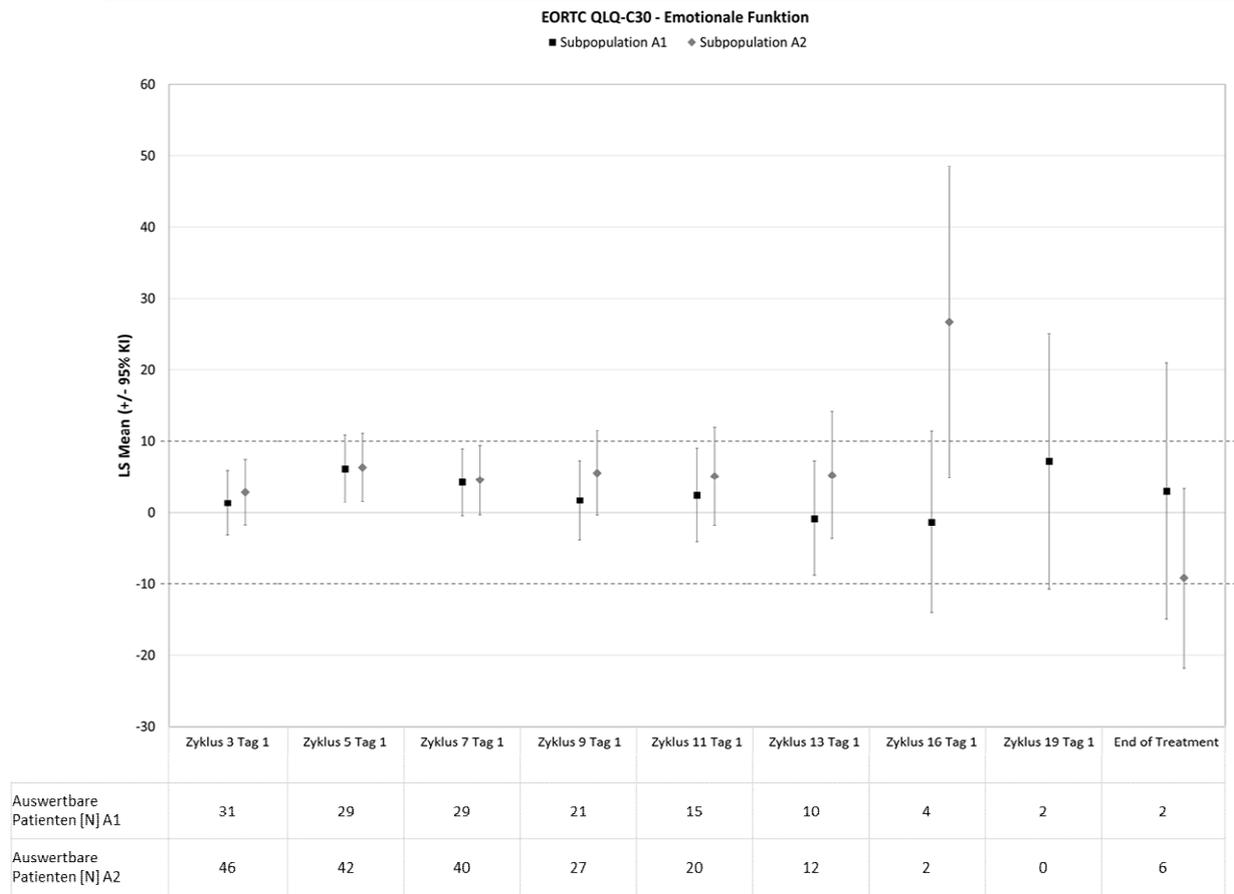


Abbildung 4-30: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die emotionale Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Rollenfunktion

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Funktionsskala Rollenfunktion berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 10) als eine Verschlechterung (n = 6).

Im Zeitverlauf hatten über die Behandlungszyklen 3 bis 11 hinweg jeweils mehr als drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Rollenfunktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung. In Behandlungszyklus 13 hatten mehr als die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Rollenfunktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Bei der Betrachtung der Veränderung der Rollenfunktion gegenüber Baseline zeigte sich mit einer Ausnahme für keinen Behandlungszyklus mit ausreichender Patientenzahl eine klinisch relevante Veränderung. Lediglich in Behandlungszyklus 5 lag die Veränderung im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Funktionsskala Rollenfunktion berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 16) als eine Verschlechterung (n = 12).

Im Zeitverlauf hatten über alle Behandlungszyklen hinweg mindestens drei Viertel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Rollenfunktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, höchstens ein Viertel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der Rollenfunktion gegenüber Baseline zeigte sich für die Behandlungszyklen 3, 5 und 7 keine klinisch relevante Veränderung. In den Behandlungszyklen 9, 11 und 13 lag die Veränderung jeweils im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-99: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Rollenfunktion</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)		10 (25,6)		16 (29,6)
Zensierte Patienten, n (%)		29 (74,4)		38 (70,4)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		NE [NE; NE]		NE [NE; NE]
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)		6 (15,4)		12 (22,2)
Zensierte Patienten, n (%)		33 (84,6)		42 (77,8)
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>		NE [NE; NE]		NE [11,40; NE]

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 $\geq 10$ 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 $\geq 10$ 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomcores.				
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.				

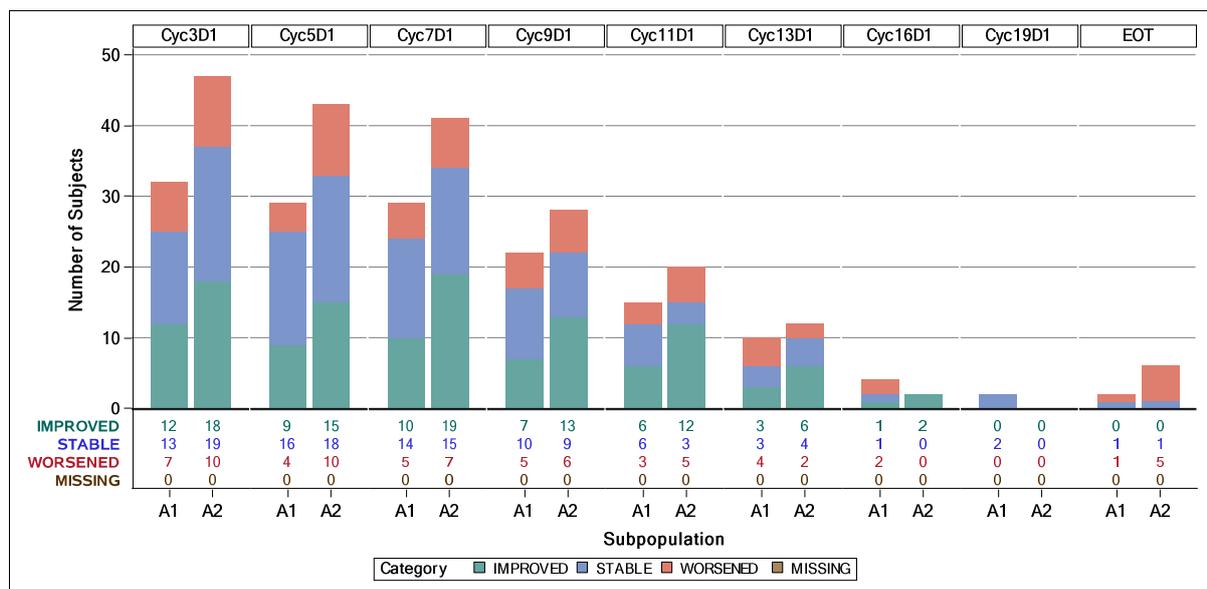


Abbildung 4-31: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die Rollenfunktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-100: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Rollenfunktion</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	78,1	86,2	82,8	77,3	80,0	60,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	78,7	76,7	82,9	78,6	75,0	83,3
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

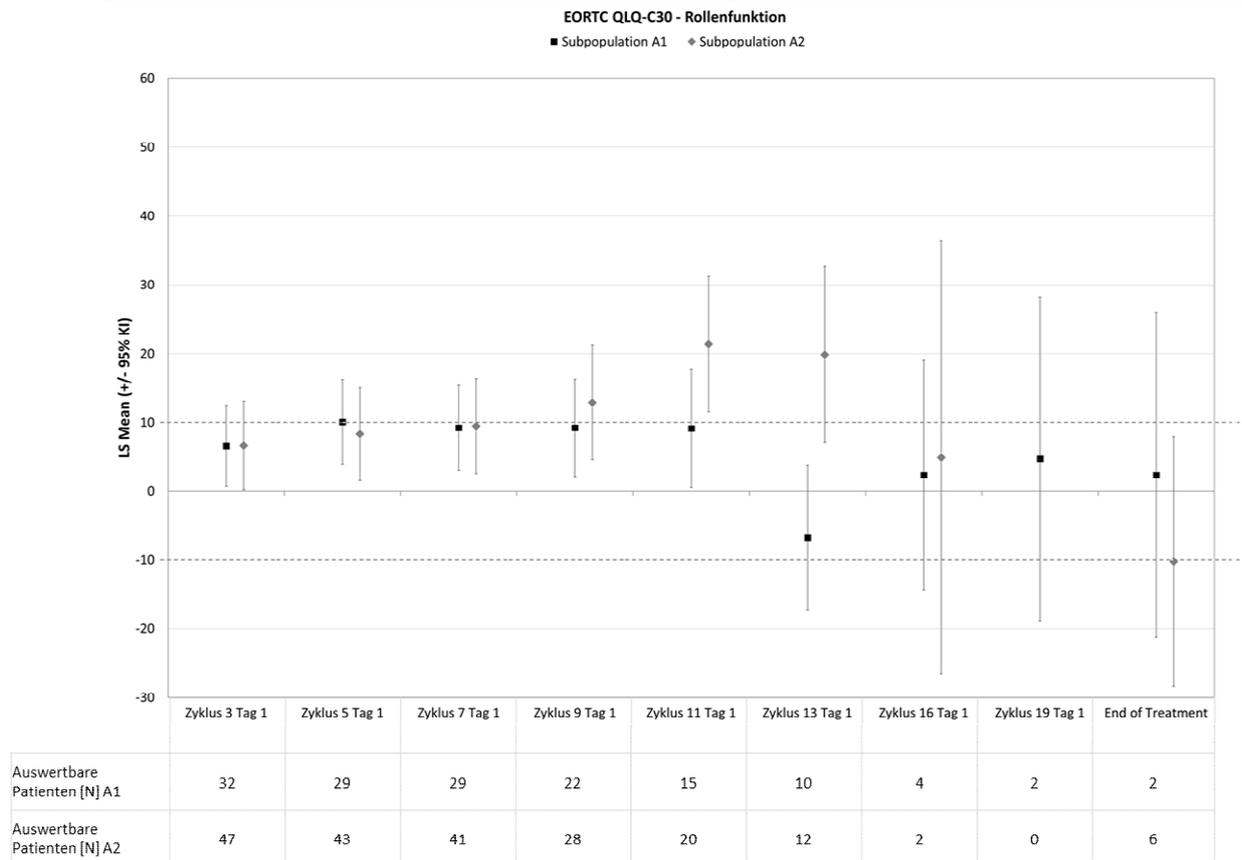


Abbildung 4-32: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die Rollenfunktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Kognitive Funktion

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Funktionsskala kognitive Funktion berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 9) als eine Verschlechterung (n = 4).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der kognitiven Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der kognitiven Funktion gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Funktionsskala kognitive Funktion berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verschlechterung (n = 7) als eine Verbesserung (n = 5).

Im Zeitverlauf hatten jedoch über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der kognitiven Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

Bei der Betrachtung der Veränderung der kognitiven Funktion gegenüber Baseline zeigte sich für keinen Behandlungszyklus eine klinisch relevante Veränderung.

Tabelle 4-101: 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	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Kognitive Funktion</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	9 (23,1)		5 (9,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	30 (76,9)		49 (90,7)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [13,83; NE]		NE [NE; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)		7 (13,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	35 (89,7)		47 (87,0)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [11,04; NE]		NE [11,14; NE]	
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 <math>\geq 10</math> 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 <math>\geq 10</math> 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomcores.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>				

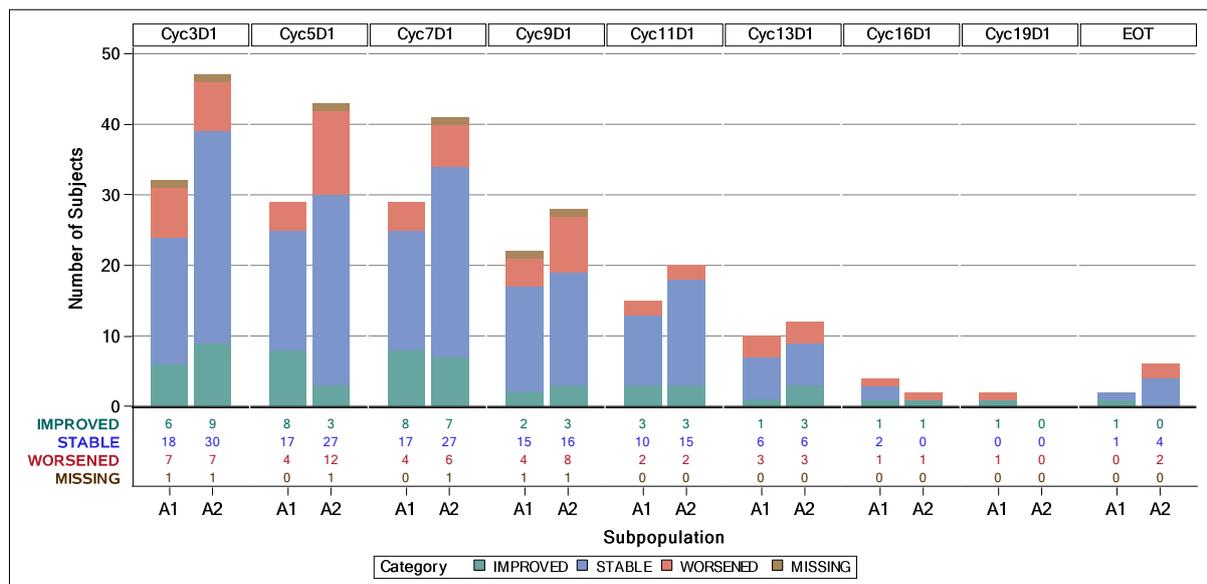


Abbildung 4-33: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die kognitive Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-102: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Kognitive Funktion</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	77,4	86,2	86,2	81,0	86,7	70,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	84,8	71,4	85,0	70,4	90,0	75,0
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

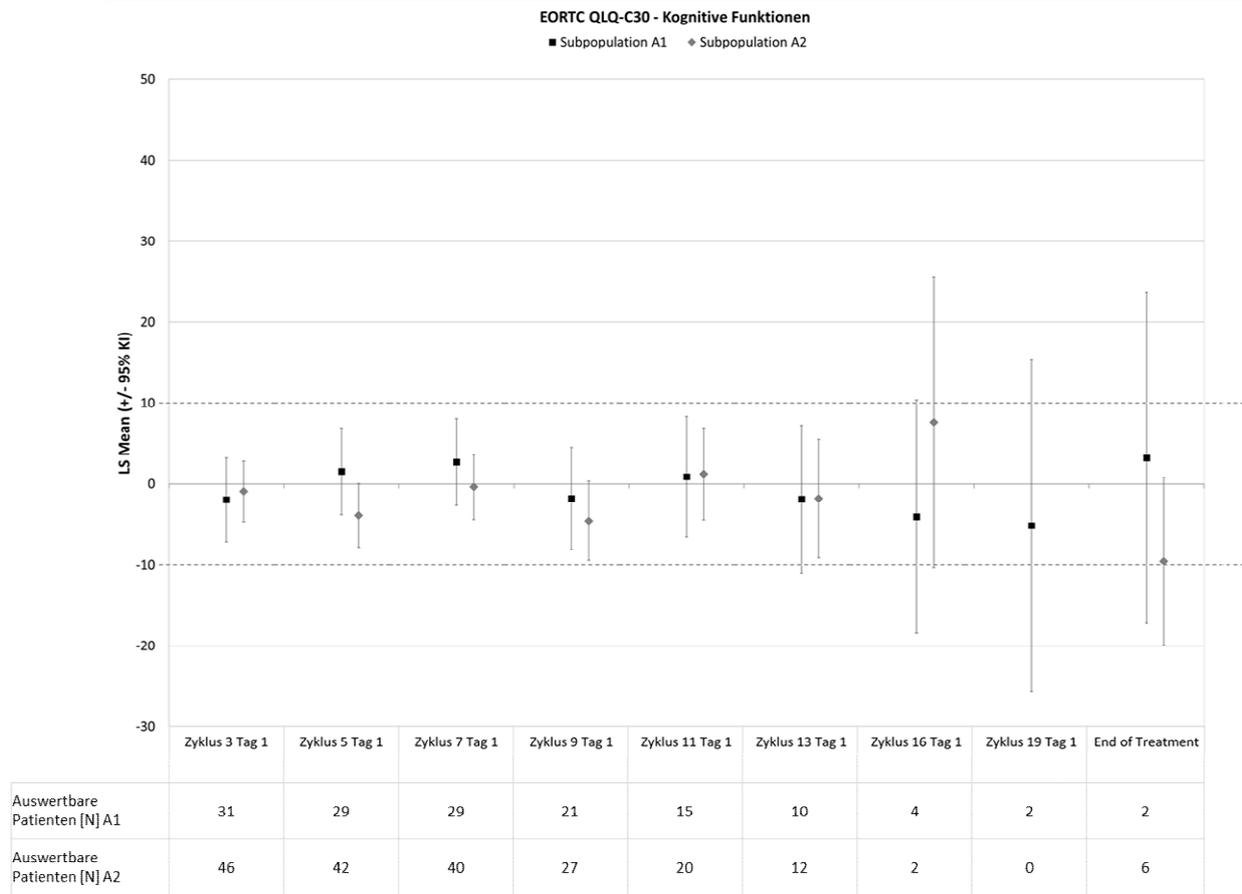


Abbildung 4-34: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die kognitive Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

## Soziale Funktion

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Für die Funktionsskala soziale Funktion berichteten deutlich mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 16) als eine Verschlechterung (n = 3).

Im Zeitverlauf hatten zudem über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung.

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

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Für die Funktionsskala soziale Funktion berichteten mehr Patienten eine anhaltende klinisch relevante Verbesserung (n = 17) als eine Verschlechterung (n = 13).

Im Zeitverlauf hatten mit einer Ausnahme über alle Behandlungszyklen hinweg mehr als zwei Drittel der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline, weniger als ein Drittel der Patienten zeigte eine Verschlechterung. In Behandlungszyklus 9 hatten mehr als die Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der sozialen Funktion oder blieben stabil gegenüber Baseline.

Bei der Betrachtung der Veränderung der sozialen Funktion gegenüber Baseline zeigte sich mit einer Ausnahme für keinen der Behandlungszyklen eine klinisch relevante Veränderung. Lediglich für den Behandlungszyklus 11 lag der Wert im Bereich einer klinisch relevanten Verbesserung.

Tabelle 4-103: 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 A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Soziale Funktion</b>				
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verbesserung, n (%)	16 (41,0)		17 (31,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	23 (59,0)		37 (68,5)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 3,75; NE]		NE [11,07; NE]	
Patienten mit Ereignis				
Anhaltende Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)		13 (24,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	36 (92,3)		41 (75,9)	
Mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [NE; NE]		NE [NE; NE]	

Endpunkt	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N'=39)	(N=64)	(N'=54)	(N=136)
2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimally Important Difference; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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 $\geq 10$ 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 $\geq 10$ 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 des Prüfpräparats und dem ersten Auftreten einer anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung in den jeweiligen Symptomscores.				
Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis des Prüfpräparats mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.				

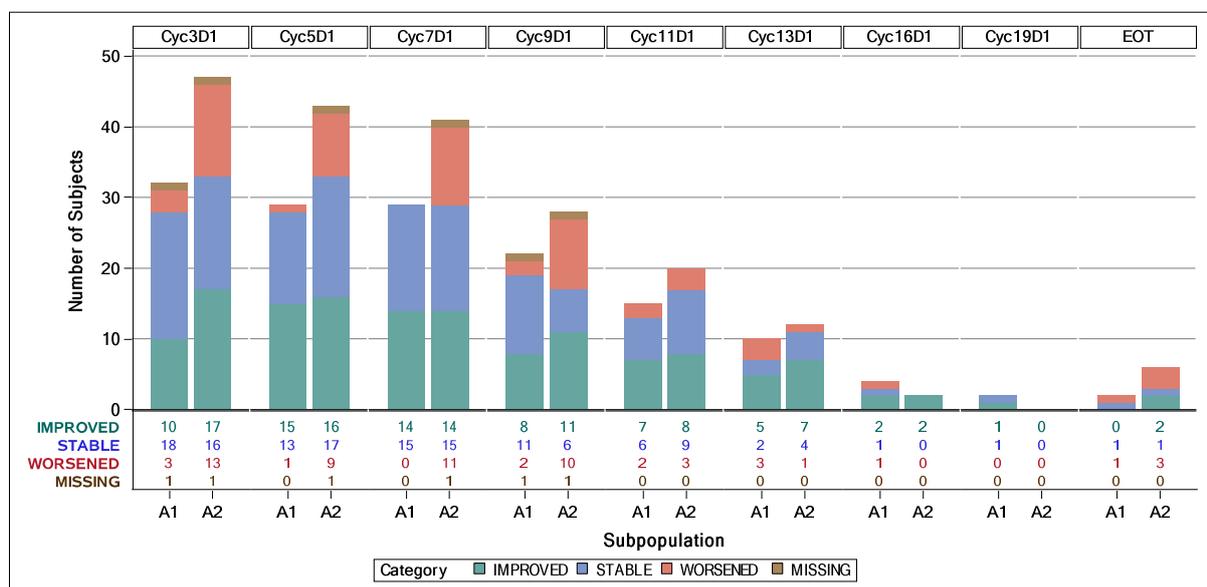


Abbildung 4-35: Anzahl der Patienten mit Verbesserung, stabilem Status und Verschlechterung auf der EORTC QLQ-C30 Skala für die soziale Funktion aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set\*

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

Tabelle 4-104: 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 <sup>a</sup>					
	Zyklus 3	Zyklus 5	Zyklus 7	Zyklus 9	Zyklus 11	Zyklus 13
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>						
<b>Verhältnis: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und stabilem Status / Patienten mit Verschlechterung (%)</b>						
<b>Soziale Funktion</b>						
Subpopulation A1 (Zweitlinie)	90,3	96,6	100	90,5	86,7	70,0
Subpopulation A2 (ab Drittlinie)	71,7	78,6	72,5	63,0	85,0	91,7
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire C30.						
a: Auswertbar bedeutet, dass für den entsprechenden Zyklus mindestens 10 Patienten in Behandlung waren						

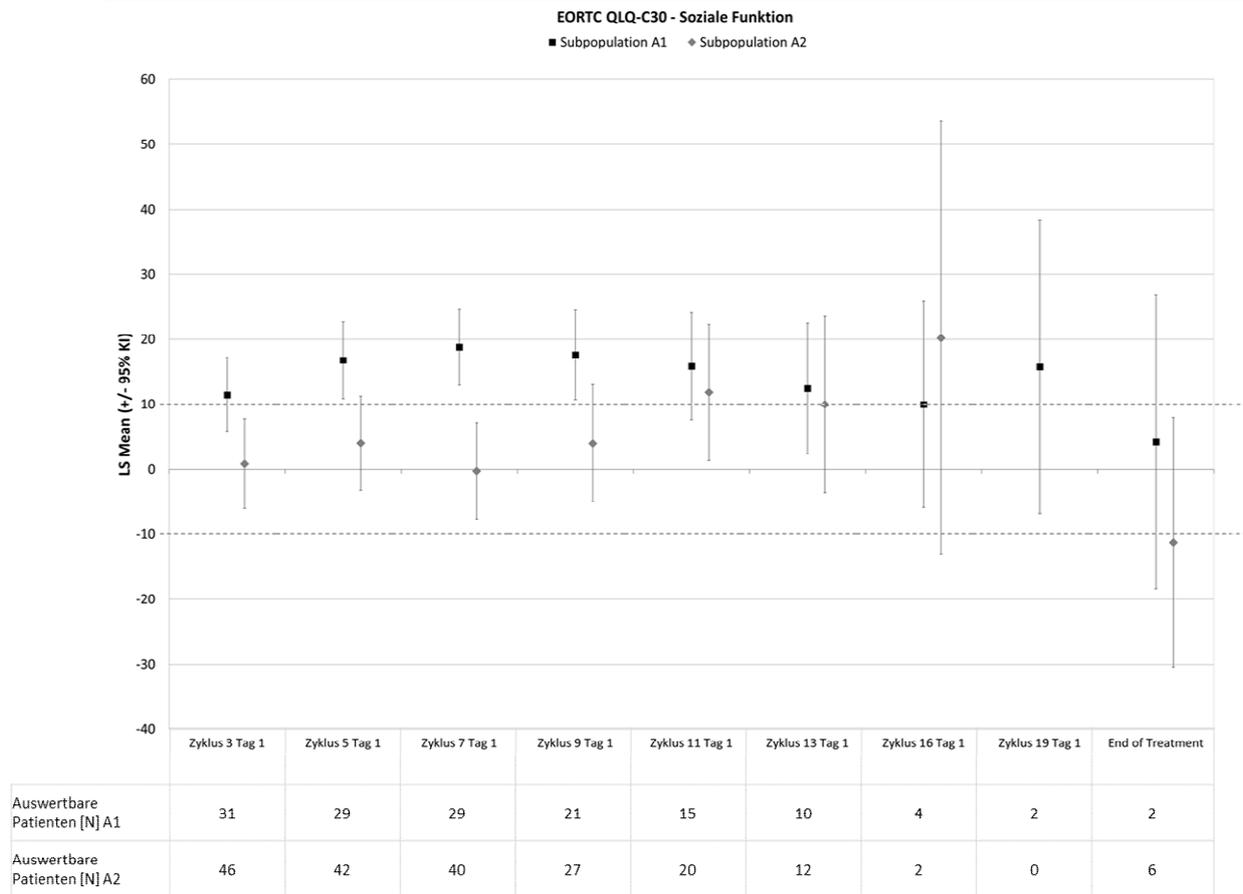


Abbildung 4-36: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores für die soziale Funktion gegenüber Baseline aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019); Efficacy Analysis Set

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

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

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

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Sicherheit – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

Studie	Operationalisierung
LIBRETTO-001	<p>Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert und bei jeder Studienvisite erfasst. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird vom Prüfarzt basierend auf den CTCAE-Kriterien Version 4.03 eingestuft.</p> <p>Die Darstellung der Sicherheitsvariablen erfolgt deskriptiv als Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Für den Datenschnitt des 16. Dezember 2019 werden folgende unerwünschte Ereignisse dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche unerwünschte Ereignisse (gesamt und nach Schweregrad (CTCAE-Grad &lt; 3 vs. <math>\geq 3</math>))</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT werden im Anhang 4-J des vorliegenden Moduls dargestellt</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit, Hypertonie), jeweils gesamt, nach Schweregrad (CTCAE-Grad &lt; 3 vs. <math>\geq 3</math>), schwerwiegende Ereignisse und Behandlungsabbrüche aufgrund solcher Ereignisse</li> </ul>
<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 4-106: 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 4-107: 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 A1 - NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>		
Jegliche unerwünschte Ereignisse		
Jeglicher Schweregrad	80 (98,8)	167 (98,8)
CTCAE-Grad < 3	33 (40,7)	67 (39,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	47 (58,0)	100 (59,2)
CTCAE-Grad 3	37 (45,7)	75 (44,4)
CTCAE-Grad 4	8 (9,9)	17 (10,1)
CTCAE-Grad 5	2 (2,5)	8 (4,7)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse	74 (91,4)	154 (91,1)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L (N=81)</b>	<b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)</b>
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad $\geq 3$	28 (34,6)	47 (27,8)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	26 (32,1)	68 (40,2)
Therapiebezogene <sup>a</sup> schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	9 (11,1)	18 (10,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	5 (6,2)	11 (6,5)

2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;  
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set);  
NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.  
a: In potenziellem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.

### *Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 98,8% der Patienten der Subpopulation A1 ein UE jeglichen Grades. Bei 58,0% der Patienten traten schwere UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (45,7% aller Patienten hatten ein UE vom CTCAE-Grad 3). Von UE der Kategorie CTCAE-Grad 4 waren 8 Patienten betroffen (9,9%), 2 Patienten (2,5%) zeigten ein UE der Kategorie CTCAE-Grad 5. Von den Patienten mit einem UE der Kategorie CTCAE-Grad 5 erlitt ein Patient eine respiratorische Insuffizienz, der zweite Patient verstarb an einer Hirnblutung [58].

SUE traten in der Subpopulation A1 bei 26 Patienten (32,1%) auf. Lediglich bei 9 der Patienten (11,1%) wurde ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat angenommen.

Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war in der Subpopulation A1 ausgesprochen gering (6,2%). Die Abbrüche erfolgten aufgrund folgender UE nach PT: Perikarderguss, Bakteriämie, Hirnblutung, pleurokutane Fistel, Lungenembolie sowie Medikamentenausschlag (siehe Tabelle 4-206 (Anhang)).

### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 98,8% der Patienten der Subpopulation A2 mindestens ein UE jeglichen Grades. Bei 59,2% der Patienten traten schwere UE vom CTCAE-Grad 3 und höher auf. Die Mehrzahl der schweren UE fiel in die Kategorie CTCAE-Grad 3 (44,4% aller Patienten hatten ein UE vom CTCAE-Grad 3). Von UE der Kategorie CTCAE-Grad 4 waren 17 Patienten betroffen (10,1%), 8 Patienten (4,7%) hatten ein UE der Kategorie CTCAE-Grad 5. Unter den Patienten mit einem UE der Kategorie CTCAE-Grad 5 verstarben 2 Patienten an einer Sepsis, 2 weitere Patienten an Herzstillstand und jeweils 1 Patient aufgrund der folgenden UE: apoplektischer Insult, Hypoxie, Pneumonie und Multiorganfunktionssyndrom [58].

SUE traten in der Subpopulation A2 bei 68 Patienten (40,2%) auf. Nur bei 18 der Patienten (10,7%) wurde ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat angenommen.

Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war in der Subpopulation A2 ausgesprochen niedrig (6,5%). Die Abbrüche erfolgten aufgrund folgender UE nach PT: Fatigue (bei 2 Patienten), Thrombozytopenie, Tachykardie, Multiorgandysfunktionssyndrom, Fremdkörpergefühl, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Überempfindlichkeit, Sepsis, ALT erhöht, AST erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, muskuläre Schwäche, Hirninfarkt, transitorische ischämische Attacke, Harnretention, Hypoxie sowie Erythem (bei jeweils einem Patienten, siehe Tabelle 4-206 (Anhang)).

### **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 4-108: Übersichtstabelle für die Tabellen zur Sicherheit in Anhang 4-J

Merkmal	Tabelle	
	Subpopulation A1	Subpopulation A2
UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT nach MedDRA, die bei mindestens 10% der Patienten auftraten	Tabelle 4-202 (Anhang)	Tabelle 4-204 (Anhang)
UE nach SOC und PT nach MedDRA, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	Tabelle 4-206 (Anhang)	
UE nach SOC und PT nach MedDRA, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten	Tabelle 4-203 (Anhang)	Tabelle 4-205 (Anhang)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.		

***Unerwünschte Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten******Subpopulation A1 (Zweitlinie)***

Tabelle 4-109: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 30\%$  (SOC nach MedDRA) bzw.  $\geq 20\%$  (PT nach MedDRA) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib Subpopulation A1 - NSCLC 2L (N=81)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 30\%</math> nach SOC und <math>\geq 20\%</math> nach PT, n (%)</b>	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	68 (84,0)
PT Mundtrockenheit	38 (46,9)
PT Diarrhö	34 (42,0)
PT Übelkeit	18 (22,2)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	59 (72,8)
PT Fatigue	23 (28,4)
PT Fieber	22 (27,2)
PT Ödem peripher	21 (25,9)
SOC Untersuchungen	54 (66,7)
PT Aspartataminotransferase erhöht	34 (42,0)
PT Alaninaminotransferase erhöht	31 (38,3)
PT Kreatinin im Blut erhöht	20 (24,7)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	48 (59,3)
PT Ausschlag	18 (22,2)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	45 (55,6)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (51,9)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	38 (46,9)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (45,7)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörung	35 (43,2)
SOC Gefäßerkrankungen	31 (38,3)
PT Hypertonie	26 (32,1)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	30 (37,0)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L</b> <b>(N=81)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 30\%</math> nach SOC und <math>\geq 20\%</math> nach PT, n (%)</b>	
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.	
Der Prozentsatz wird anhand der Anzahl der Patienten in der Subpopulation im Nenner berechnet.	
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.	
Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.	
UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an UE in der Subpopulation A1 ( $\geq 30\%$  der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (84,0%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (72,8%) sowie Untersuchungen (66,7%). Es folgten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (59,3%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (55,6%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (51,9%), Erkrankungen des Nervensystems (46,9%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (45,7%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (43,2%), Gefäßerkrankungen (38,3%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (37,0%) sowie einige weitere Systemorganklassen mit einer Inzidenz  $< 30\%$  ohne Nennung individueller PT (siehe auch Anhang 4-J).

Die häufigsten UE nach PT in der Subpopulation A1 ( $\geq 20\%$  der Patienten) waren Mundtrockenheit (46,9%), Diarrhö (42,0%), AST erhöht (42,0%), ALT erhöht (38,3%), Hypertonie (32,1%), Fatigue (28,4%), Fieber (27,2%), peripheres Ödem (25,9%), Kreatinin im Blut erhöht (24,7%), Übelkeit (22,2%) sowie Ausschlag (22,2%). Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für eine komplette Übersicht der UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten der Subpopulation A1 auftraten, siehe Anhang 4-J).

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Tabelle 4-110: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 30\%$  (SOC nach MedDRA) bzw.  $\geq 20\%$  (PT nach MedDRA) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L</b> <b>(N=169)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 30\%</math> nach SOC und <math>\geq 20\%</math> nach PT, n (%)</b>	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	130 (76,9)
PT Diarrhö	72 (42,6)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>
	<b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 30\%</math> nach SOC und <math>\geq 20\%</math> nach PT, n (%)</b>	
PT Mundtrockenheit	63 (37,3)
PT Übelkeit	35 (20,7)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	108 (63,9)
PT Ödem peripher	45 (26,6)
PT Fatigue	39 (23,1)
SOC Untersuchungen	106 (62,7)
PT Alaninaminotransferase erhöht	54 (32,0)
PT Aspartataminotransferase erhöht	52 (30,8)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	89 (52,7)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (49,7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	75 (44,4)
PT Kopfschmerzen	36 (21,3)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74 (43,8)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (42,0)
PT Thrombozytopenie	35 (20,7)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (41,4)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	65 (38,5)
SOC Gefäßerkrankungen	60 (35,5)
PT Hypertonie	48 (28,4)
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (22,5)
SOC Augenerkrankungen	35 (20,7)
<p>n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse. TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.</p> <p>Der Prozentsatz wird anhand der Anzahl der Patienten in der Subpopulation im Nenner berechnet.</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.</p> <p>Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.</p> <p>UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.</p>	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an UE in der Subpopulation A2 ( $\geq 30\%$  der Patienten) waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (76,9%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (63,9%) sowie Untersuchungen (62,7%). Es folgten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (52,7%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (49,7%), Erkrankungen des Nervensystems (44,4%),

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (43,8%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (42,0%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (41,4%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (38,5%) sowie Gefäßerkrankungen (35,5%) sowie einige weitere Systemorganklassen mit einer Inzidenz <30% ohne Nennung individueller PT (siehe auch Anhang 4-J).

Die häufigsten UE nach PT in der Subpopulation A2 ( $\geq 20\%$  der Patienten) waren Diarrhö (42,6%), Mundtrockenheit (37,3%), ALT erhöht (32,0%), AST erhöht (30,8%), Hypertonie (28,4%), peripheres Ödem (26,6%), Fatigue (23,1%), Kopfschmerzen (21,3%), Thrombozytopenie (20,7%) sowie Übelkeit (20,7%). Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

Für eine komplette Übersicht der UE (unabhängig vom Schweregrad) nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten der Subpopulation A2 auftraten, siehe Anhang 4-J.

***Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) und SUE, welche bei mindestens 5% der Patienten auftraten***

*Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Tabelle 4-111: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>
	<b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L (N=81)</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Gefäßerkrankungen	16 (19,8)
PT Hypertonie	15 (18,5)
SOC Untersuchungen	15 (18,5)
PT Alaninaminotransferase erhöht	12 (14,8)
PT Aspartataminotransferase erhöht	8 (9,9)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (12,3)
PT Thrombozytopenie	5 (6,2)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (11,1)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (8,6)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (8,6)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (7,4)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L</b> <b>(N=81)</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> nach SOC und PT, n (%)</b>	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.	
Der Prozentsatz wird anhand der Anzahl der Patienten in der Subpopulation im Nenner berechnet.	
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.	
Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.	
UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Subpopulation A1 ( $\geq 5\%$  der Patienten) waren Gefäßerkrankungen (19,8%), Untersuchungen (18,5%) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,3%). Es folgten Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (11,1%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,6%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (8,6%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (7,4%) (Tabelle 4-111).

Das häufigste schwere UE nach PT ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A1, das nicht als Laborparameter zu klassifizieren ist, war Hypertonie (18,5%). Es traten keine weiteren schweren UE, die nicht als Laborparameter zu klassifizieren sind, bei mindestens 5% der Patienten auf. Die häufigsten schweren UE nach PT, die Laborparameter darstellen, waren ALT erhöht (14,8%), AST erhöht (9,9%) und Thrombozytopenie (6,2%) (Tabelle 4-111).

Tabelle 4-112: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L</b> <b>(N=81)</b>
<b>Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (8,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (6,2)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.	
Der Prozentsatz wird anhand der Anzahl der Patienten in der Subpopulation im Nenner berechnet.	
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) sind definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei oder nach der ersten Verabreichung von Selpercatinib auftreten.	
Die Begriffe der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Version 21.0 kodiert.	
UE sind nach absteigender Häufigkeit sortiert.	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schwerwiegenden UE ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A1 waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8,6%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6,2%) (Tabelle 4-112).

In der Subpopulation A1 traten keine schwerwiegenden UE nach PT bei mindestens 5% der Patienten auf (Tabelle 4-112).

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Tabelle 4-113: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>
	<b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)</b>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Untersuchungen	38 (22,5)
PT Alaninaminotransferase erhöht	17 (10,1)
PT Aspartataminotransferase erhöht	14 (8,3)
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	12 (7,1)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (16,0)
PT Lymphopenie	11 (6,5)
SOC Gefäßerkrankungen	26 (15,4)
PT Hypertonie	25 (14,8)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (12,4)
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (12,4)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (9,5)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (7,7)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	11 (6,5)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,3)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Subpopulation A2 ( $\geq 5\%$  der Patienten) waren Untersuchungen (22,5%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16,0%) sowie Gefäßerkrankungen (15,4%). Es folgten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,4%), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (12,4%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9,5%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (7,7%), Erkrankungen des Nervensystems (6,5%) sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (5,3%) (Tabelle 4-113).

Die häufigsten schweren UE nach PT ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A2, die nicht als Laborparameter zu klassifizieren sind, waren Hypertonie (14,8%) und QT-Intervall verlängert (7,1%). Die häufigsten schweren UE nach PT, die Laborparameter darstellen, waren ALT erhöht (10,1%), AST erhöht (8,3%) und Lymphopenie (6,5%) (Tabelle 4-113). Es wurde keine *Torsade de pointes*, kein plötzlicher Tod, keine ventrikuläre Tachykardie, sowie kein, Kammerflimmern und kein Kammerflattern beobachtet. Kein Patient brach die Studie aufgrund einer Verlängerung des QT-Intervalls ab.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Endpunkt	Selpercatinib
	Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (11,8)
PT Pneumonie	9 (5,3)
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (7,1)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	12 (7,1)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (7,1)
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (5,9)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Die Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schwerwiegenden UE ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A2 waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,8%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7,1%), Erkrankungen des Nervensystems (7,1%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (7,1%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,9%) (Tabelle 4-114).

In der Subpopulation A2 trat nur ein schwerwiegendes UE nach PT bei mindestens 5% der Patienten auf. Dabei handelte es sich um Pneumonie (5,3%) (Tabelle 4-114).

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben******Subpopulation A1 (Zweitlinie)***

Tabelle 4-115: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>
	<b>Subpopulation A1 - NSCLC 2L (N=81)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,5)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,2)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,2)
SOC Herzerkrankungen	1 (1,2)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,2)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,5%) und mit jeweils 1,2% (1 Patient) Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Herzerkrankungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Anhang 4-J).

***Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)***

Tabelle 4-116: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>
	<b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,4)
SOC Erkrankungen des Immunsystems	2 (1,2)
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,2)
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,6)
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,6)

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>
	<b>Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach SOC und PT, n (%)</b>	
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)
SOC Herzerkrankungen	1 (0,6)
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,6)
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,6)
SOC Untersuchungen	1 (0,6)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse.	

Unerwünschte Ereignisse nach SOC, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, waren in absteigender Häufigkeit allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (2,4%), Erkrankungen des Immunsystems (1,2%), Erkrankungen des Nervensystems (1,2%), und mit jeweils 0,6% (1 Patient) Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie Untersuchungen (Anhang 4-J).

***Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten***

*Subpopulation A1 (Zweitlinie)*

Ergebnisse für UE bei  $\geq 10$  Patienten und mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Anhang dargestellt.

*Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

Ergebnisse für UE bei  $\geq 10$  Patienten und mit einer Inzidenz  $\geq 1\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind im Anhang dargestellt.

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

Tabelle 4-117: 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 A1 - NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), n (%)</b>		
<b>AST bzw. ALT erhöht<sup>a</sup></b>		
Jeglicher Schweregrad	35 (43,2)	60 (35,5)
CTCAE-Grad < 3	23 (28,4)	41 (24,3)
CTCAE-Grad ≥ 3	12 (14,8)	19 (11,2)
Schwerwiegend	3 (3,7)	4 (2,4)
Behandlungsabbruch	0	1 (0,6)
<b>Überempfindlichkeit<sup>b</sup></b>		
Jeglicher Schweregrad	7 (8,6)	12 (7,1)
CTCAE-Grad < 3	6 (7,4)	7 (4,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (1,2)	5 (3,0)
Schwerwiegend	2 (2,5)	6 (3,6)
Behandlungsabbruch	0	2 (1,2)
<b>Hypertonie<sup>c</sup></b>		
Jeglicher Schweregrad	27 (33,3)	48 (28,4)
CTCAE-Grad < 3	12 (14,8)	23 (13,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	15 (18,5)	25 (14,8)
Schwerwiegend	1 (1,2)	2 (1,2)
Behandlungsabbruch	0	0
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; AESI: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom.</p> <p>a. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus AST erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase abnormal, ALT erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase abnormal, jeweils nach PT.</p> <p>b. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus Arzneimittelüberempfindlichkeit und Überempfindlichkeit, jeweils nach PT.</p> <p>c. Basierend auf konsolidiertem Term bestehend aus Hypertonie, Blutdruck abnormal und Blutdruck erhöht, jeweils nach PT.</p>		

### Subpopulation A1 (Zweitlinie)

AST bzw. ALT erhöht trat bei knapp der Hälfte der Patienten der Subpopulation A1 auf (n = 35; 43,2%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; n = 23, 28,4%). Es traten einige Fälle einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad ≥ 3; n = 12, 14,8%). Bei 3 Patienten (3,7%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Eine Überempfindlichkeit trat in der Subpopulation A1 bei 7 Patienten (8,6%) auf. Bei 6 Patienten (7,4%) war die Ausprägung niedrig-gradig (CTCAE-Grad < 3), ein Patient (1,2%) zeigte eine Überempfindlichkeit vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Bei 2 Patienten (2,5%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Ein Drittel der Patienten der Subpopulation A1 war von Hypertonie betroffen (n = 27; 33,3%). Dabei war die Hypertonie bei knapp der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 12; 14,8%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; n = 15, 18,5%). Eines der hypertonischen Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft (1,2%), kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

#### *Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)*

AST bzw. ALT erhöht trat bei gut einem Drittel der Patienten der Subpopulation A2 auf (n = 60, 35,5%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; n = 41, 24,3%). Es traten einige Fälle einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; n = 19, 11,2%). Bei 4 Patienten (2,4%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Ein Patient (0,6%) brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Eine Überempfindlichkeit trat in der Subpopulation A2 bei 12 Patienten (7,1%) auf. Bei 7 Patienten (4,1%) war die Ausprägung niedrig-gradig (CTCAE-Grad < 3), 5 Patienten (3,0%) zeigten eine Überempfindlichkeit vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Bei 6 Patienten (3,6%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. 2 Patienten (1,2%) brachen aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

Knapp ein Drittel der Patienten der Subpopulation A2 war von Hypertonie betroffen (n = 48, 28,4%). Dabei war die Hypertonie bei knapp der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 23, 13,6%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; n = 25, 14,8%). Zwei der hypertonischen Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft (1,2%), 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 allgemeinen Übertragbarkeit der Daten 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.

**4.3.2.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)**

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

**Vorgehensweise**

Im Zuge der Bestimmung der ZVT teilte der G-BA die Subpopulation A1 (Patienten in der Zweitlinie) gemäß Vorbehandlung in der Erstlinie auf. Hierbei unterschied der G-BA nach Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper als Monotherapie, Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie und Erstlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie. Um diese Einteilung im vorliegenden Dossier abzubilden, wurden entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt. Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt

Die Subgruppenanalyse erfolgte nur für ausgewählte Endpunkte (siehe Tabelle 4-17).

Tabelle 4-118: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen von Subgruppenanalysen für Studie LIBRETTO-001

Studie Zielgröße Endpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Sicherheit
<b>LIBRETTO-001 (Subpopulation A1)</b>	ja	ja	nein	ja
<b>Mortalität</b>				
Gesamtüberleben	•			
<b>Morbidität</b>				
Progressionsfreies Überleben		•		
Objektive Ansprechrata <sup>a</sup>		•		
<b>Sicherheit</b>				
Jegliche (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UE)				•
Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )				•
Behandlungsabbruch aufgrund von UE				•
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis. a: Ermittelt anhand RECIST 1.1.				

**Ergebnisse der Subgruppenanalyse**

Die Tabellen zur Subgruppenanalysen finden sich in Anhang 4-L.

Die Subgruppenanalysen ergeben keinen Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikationen des therapeutischen Effektes durch die Vorbehandlung.

#### 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 4-119: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001)

<b>LIBRETTO-001 (NCT03157128; J2G-OX-JZJA; EU-CTR: 2017-000800-59)</b>
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
<b>Studiendokumente</b>
Studienprotokoll [8]
Statistische Analysepläne [9; 10]
Studienbericht [12]
<b>Publikationen</b>
[50-52]
<b>Studienregistereinträge</b>
[47-49]

#### 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 4-120: 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 <sup>a</sup>	Selpercatinib
LIBRETTO-201	nein	ja	laufend	September/2019 - laufend	Selpercatinib
LIBRETTO-431	nein	ja	laufend (ohne Ergebnisse)	nicht zutreffend	Selpercatinib, Platin-basierte Pemetrexed Therapie mit oder ohne Pembrolizumab

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 4-120: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche) 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 4-120 ist der 23. Februar 2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-120 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-121: 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-201	A6
LIBRETTO-431	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 526 Treffer. Davon konnten 74 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbliebenen 452 Treffer wurden einem Titel- und Abstract-Screening unterzogen, bei dem weitere 420 Treffer ausgeschlossen werden konnten. Bei dem anschließenden Volltextscreening konnten 28 von 32 Treffern ausgeschlossen werden. Durch eine Handsuche konnte 1 weitere relevante Studie identifiziert werden. Insgesamt erfüllen 5 Studien die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (siehe Abbildung 4-37).

Die Recherche wurde einmal, d.h. nicht separat für die einzelnen betrachteten Subpopulationen, durchgeführt.

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

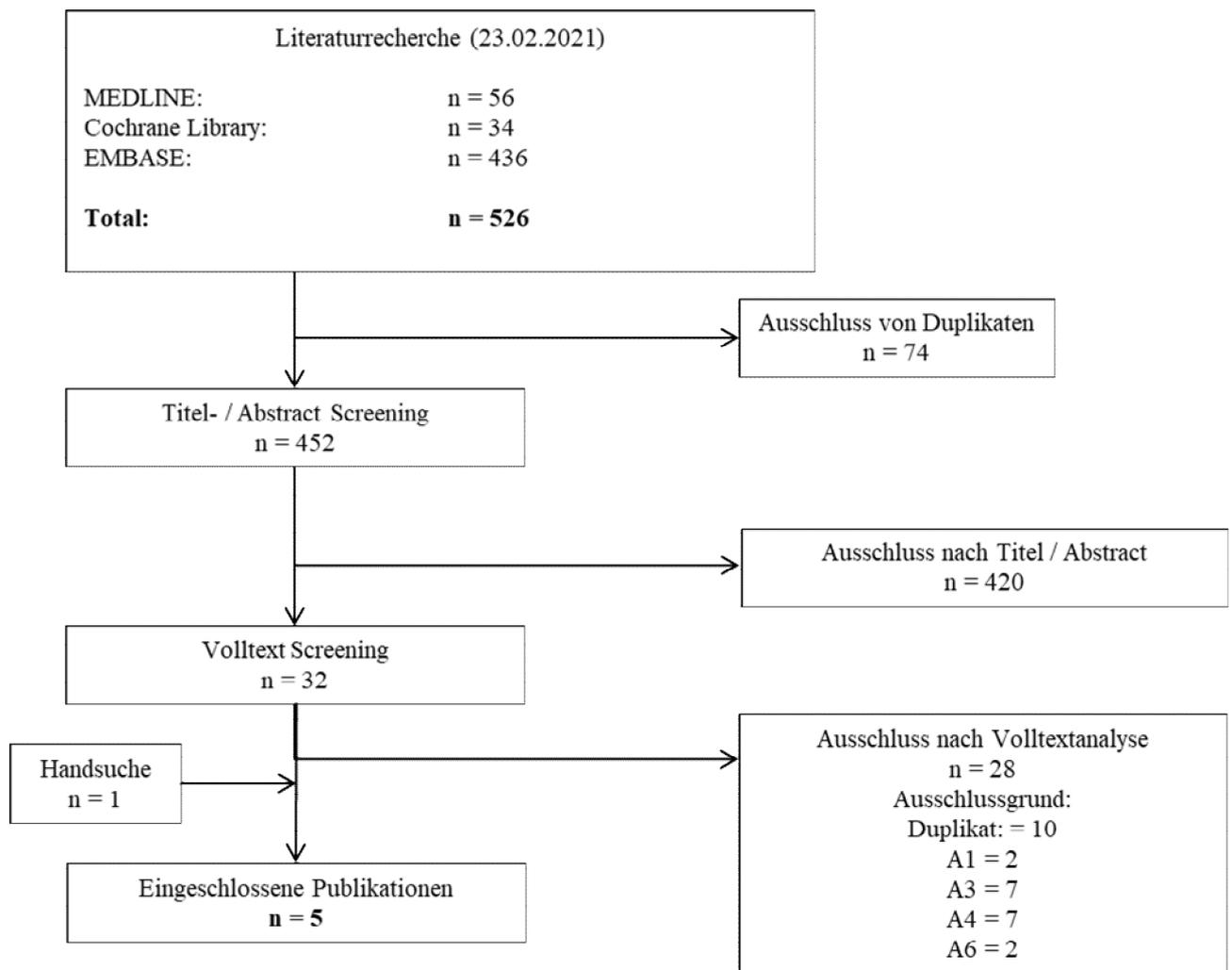


Abbildung 4-37: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

#### 4.3.2.4.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

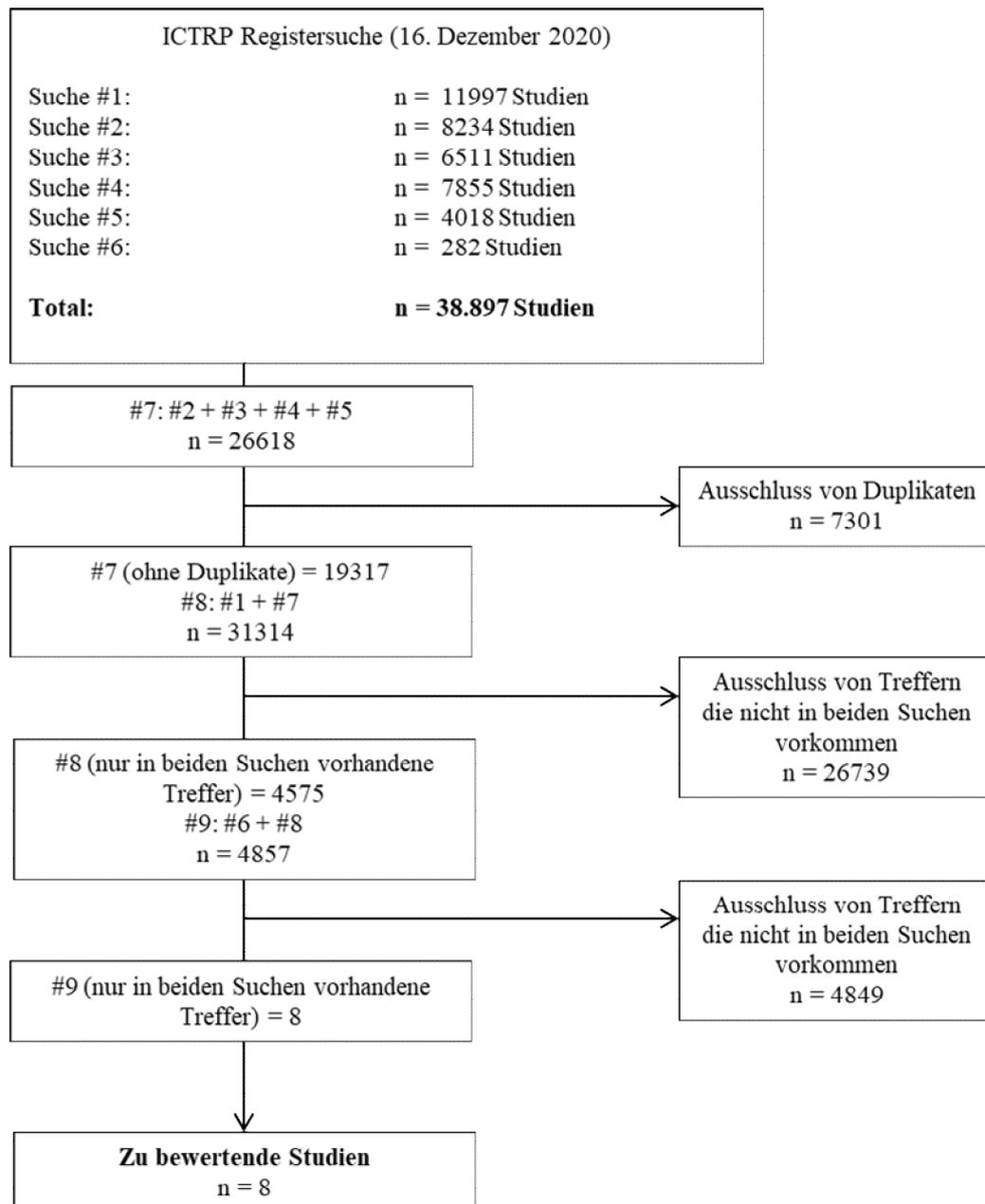


Abbildung 4-38: Flussdiagramm der Suche im Suchportal der WHO – Suche nach Studien für nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

Aufgrund der Limitierungen des Suchportals der World Health Organization (WHO) (ICTRP) wurde die dort durchgeführte Suche in 6 Einzelsuchen aufgeteilt. Insgesamt wurden 38 897 Studien gefunden. Mit Hilfe eines Literaturverwaltungsprogramm (EndNote X8) wurde die Suche in vier weiteren Schritten realisiert. Im ersten Schritt (#7) wurde die „OR“-Verknüpfung der Suchen #2, #3, #4 und #5 durch Zusammenführen der Treffer (26 618 Studien) und Ausschluss von Duplikaten (7 301 Studien) abgebildet. Im zweiten

Schritt (#8) wurden für die „AND“-Verknüpfung zunächst die Treffer der Suche #1 (11 997 Studien) und dem Ergebnis des ersten Schritts (#7; 19 317 Studien) zusammengeführt. In den 31 314 Studien wurden die Treffer über eine Duplikate-Suche herausgefiltert die in beiden Suchen vorhanden waren (4 575 Studien). Im dritten Schritt (#9) wurden für die „AND“-Verknüpfung zunächst die Treffer der Suche #6 (282 Studien) und dem Ergebnis des zweiten Schritts (#8; 4 575 Studien) zusammengeführt. In den 4 857 Studien wurden erneut jene Treffer über eine Duplikate-Suche herausgefiltert die in beiden Suchen vorhanden waren (8 Studien). Diese verbliebenen 8 Treffer werden in Anhang 4-D dokumentiert.

Tabelle 4-122. 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Selpercatinib</b>				
LIBRETTO-001	ct.gov: NCT03157128; J2G-OX-JZJA [47] EU-CTR: 2017-000800-59 [48] ICTRP: NCT03157128 2017-000800-59 [49]	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.				

Die Recherche wurde einmal, d.h. nicht separat für die einzelnen betrachteten Subpopulationen, durchgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Tabelle 4-122 hat den Stand 16. Dezember 2020.

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

Tabelle 4-123: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

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

Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-123 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 4-123 hat den Stand 25. Januar 2021.

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

Tabelle 4-124: Studienpool – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Selpercatinib</b>						
LIBRETTO-001	ja	ja	nein	ja [59]	ja [47-49]	ja [50-52]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
<b>Chemotherapie</b>						
Shen et al. 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja [60]
Drilon et al. 2016	nein	nein	ja	nein	nein	ja [61]

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	ge-sponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>						
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [62]
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [63]
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie</b>						
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [64]
<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 4.3.2.4.4 (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>						

#### 4.3.2.4.2 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.*

Tabelle 4-125: 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
<b>Selpercatinib</b>						
LIBRETTO-001	Internationale, multizentrische, offene Phase 1/2 Studie. <u>Phase 1:</u> Dosisescalation <sup>a</sup> <u>Phase 2:</u> Dosisexpansion <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup> - 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 <sup>d</sup>:</i> Ermittlung der/des objektiven Ansprechrates (bestätigt durch den Prüfarzt), objektiven Ansprechrates 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.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
<b>Chemotherapie</b>						
Shen et al. 2020	Multizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion	n=62, davon behandelt mit Erstlinien-Chemotherapie: n=40 <sup>e</sup> Pemetrexed + Cis-	k.A.	10 Krankenhäuser in China 2011 bis 2018	Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Objektive Ansprechrates, Krankheitskontroll-

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	
			/Carboplatin (n=19)  Pemetrexed Monotherapie (n=3)  Paclitaxel + Cis- /Carboplatin (n=14)  Gemcitabin + Cis- /Carboplatin (n=4)  behandelt mit Zweitlinien- Chemotherapie: n=28  Pemetrexed-basierte Chemotherapie (n=10)  Andere (n=18)				rate
Drilon et al. 2016	Retrospektive Beobachtungsstudie	Patienten mit NSCLC mit RET- /ALK-/ROS1-Fusion oder KRAS-Mutation (Stadium IIIb/IV)  NSCLC mit RET- Fusion: n=18	Pemetrexed Monotherapie oder in Kombination n=104  NSCLC mit RET- Fusion <sup>†</sup> : Pemetrexed Mono:	k.A.	New York, USA 2007 bis 2014	Progressionsfreies Überleben; Objektive Ansprechrate, Krankheitskontroll- rate, Zeit bis zum Progress, Gesamtüberleben; Zeit bis zum Therapieabbruch	

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
			n=1 Pemetrexed in Kombination: n=17, davon mit Cis- /Carboplatin (n=15) mit anderen Therapien außer Cis-/Carboplatin (n=2) mit Bevacizumab (n=12) ohne Bevacizumab (n=5)			
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>						
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	Internationale, multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und vorliegender Treibermutation  NSCLC mit RET-Fusion: n=16	PD-L1/PD-1-Antikörper als Monotherapie n=551, davon Nivolumab (n=466) Pembrolizumab (n=48) Atezolizumab (n=19) Durvalumab	k.A.	24 Zentren aus 10 Ländern in Europa inkl. Israel und USA und Australien Mai 2017 bis April 2018	Progressionsfreies Überleben; Bestes Gesamtansprechen, Gesamtüberleben

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
			(n=11) Andere (n=7)			
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	Multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und vorliegender Treibermutation  NSCLC mit RET- Fusion: n=9 <sup>g</sup>	PD-L1/PD-1- Antikörper als Monotherapie  n=107	k.A.	21 Zentren in Frankreich	Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben; Sicherheit
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie</b>						
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	Multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC	n=5.807, davon: NSCLC mit RET- Fusion: n=46, davon: <sup>h</sup>  Pemetrexed + Carboplatin (n=6)  Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed (n=9)  Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed (n=11)  Bevacizumab +	k.A.	265 Kliniken in USA Januar 2011 bis Juni 2019	Objektive Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben

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
			Carboplatin + Paclitaxel (n=2)  Pembrolizumab Mono (n=2)  Erlotinib (n=2)  Pemetrexed (n=2)  Atezolizumab (n=2)  Andere (n=10)			
<p>ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; CGDB: Clinico-Genomic Database; IRC: Independent Review Committee; k.A.: keine Angaben; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; MTD: maximal tolerierbare Dosis; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RCT: Randomized Controlled Trial; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: c-ros oncogene 1; 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 Endpunkte der Phase 2 können Tabelle 4-160 im Anhang 4-E entnommen werden.</p> <p>e: 7 Patienten haben zusätzlich zur Chemotherapie Bevacizumab erhalten, es wird nicht näher beschrieben, in welcher Kombination.</p> <p>f: Mehrfachnennungen möglich.</p> <p>g: Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird im Folgenden lediglich ein narrativer Vergleich mit den Daten der LIBRETTO-001 angestellt.</p> <p>h: Es wurden lediglich die häufigsten Therapieregime basierend auf den Angaben in Abbildung 2 in der Publikation [64] aufgelistet.</p>						

Tabelle 4-126: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Intervention <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<b>Selpercatinib</b>		
LIBRETTO-001	<p><u>Phase 1</u> (Dosisescalation<sup>b</sup>): 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>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Chemotherapie</b>		
Shen et al. 2020	<p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 + Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) oder Carboplatin (AUC 5 an Tag 1) oder Pemetrexed Monotherapie 500 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 oder Paclitaxel + Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) oder Carboplatin (AUC 5 an Tag 1) oder Gemcitabin 1000 bis 1250 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1 und Tag 8 + Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup> an Tag 1) oder Carboplatin (AUC 5 an Tag 1) ± Bevacizumab<sup>c</sup></p>	Dosierung erfolgte gemäß den Empfehlungen der NCCN Leitlinien
Drilon et al. 2018	Pemetrexed ± Chemotherapie (platinbasiert oder nicht-platinbasiert) ± Bevacizumab	Keine Angaben zur Dosierung  Ausgeschlossen war eine Vorbehandlung mit Strahlentherapie,

Studie	Intervention <sup>a</sup>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
zielgerichteten Therapien oder PD-L1/PD-1-Antikörpern.		
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>		
Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET)	Monotherapie mit Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Durvalumab oder anderen nicht benannten PD-L1/PD-1 Antikörpern	Keine Angaben zur Dosierung
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	Nivolumab, Pembrolizumab, andere nicht benannte PD-L1/PD-1 Antikörper	Keine Angaben zur Dosierung
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie</b>		
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed, Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Pemetrexed, Erlotinib, Atezolizumab, Pembrolizumab, Pemetrexed, Bevacizumab + Carboplatin + Paclitaxel, andere nicht benannte Therapieregime	Keine Angaben zur Dosierung
<p>AUC: Area under the Curve; BID: zweimal täglich; CYP: Cytochrom P450; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; QD: einmal täglich.</p> <p>a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt.</p> <p>b: Dosiseskulation nach klassischem „3+3-Design“ [8].</p> <p>c: 7 Patienten haben zusätzlich zur Chemotherapie Bevacizumab erhalten, es wird nicht näher beschrieben, in welcher Kombination.</p>		

Die im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs relevanten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika des jeweiligen Efficacy Analysis Sets der Subpopulationen A1 und A2 aus der **Studie LIBRETTO-001** sind in Tabelle 4-50 dargestellt.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der aus den **Studien zur Vergleichstherapie** relevanten Populationen sind in Tabelle 4-128, Tabelle 4-129 und Tabelle 4-130 dargestellt.

Tabelle 4-127: Charakterisierung der Subpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) - Efficacy Analysis Set)

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männer	27 (42,2)	58 (42,6)
Frauen	37 (57,8)	78 (57,4)
<b>Ethnische Zugehörigkeit, n (%)</b>		
Kaukasier	31 (48,4)	66 (48,5)
Schwarz oder Afroamerikaner	6 (9,4)	3 (2,2)
Asiaten	25 (39,1)	62 (45,6)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	1 (0,7)
Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohner	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	1 (1,6)	3 (2,2)
Fehlend	1 (1,6)	1 (0,7)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
Nordamerika	36 (56,3)	66 (48,5)
Europa	6 (9,4)	18 (13,2)
Rest der Welt	22 (34,4)	52 (38,2)
<b>Altersgruppen, n (%)</b>		
18 bis < 45 Jahre	7 (10,9)	19 (14,0)
45 bis < 65 Jahre	36 (56,3)	65 (47,8)
65 bis < 75 Jahre	15 (23,4)	43 (31,6)
≥ 75 Jahre	6 (9,4)	9 (6,6)
<b>Alter in Jahren</b>		
Anzahl der Patienten	64	136
Mittelwert (STD)	60,1 (11,30)	59,0 (11,61)
Median (min–max)	61,5 (35-80)	61,0 (23-81)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>		
0	23 (35,9)	46 (33,8)
1	39 (60,9)	87 (64,0)
2	2 (3,1)	3 (2,2)

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>		
Nieraucher	40 (62,5)	96 (70,6)
Früherer Raucher	23 (35,9)	37 (27,2)
Raucher	1 (1,6)	3 (2,2)
<b>Erkrankungshistorie</b>		
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>		
Adenokarzinom	52 (81,3)	122 (89,7)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	3 (4,7)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	1 (0,7)
Andere	1 (1,6)	0 (0,0)
Unbekannt	8 (12,5)	13 (9,6)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	1 (1,6)	2 (1,5)
II	0 (0,0)	3 (2,2)
III	2 (3,1)	8 (5,9)
IV	61 (95,3)	123 (90,4)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline<sup>a</sup>, n (%)</b>		
Ja	23 (35,9)	48 (35,3)
Nein	41 (64,1)	88 (64,7)
<b>Vortherapien</b>		
<b>Vorherige systemische Therapie, n (%)</b>		
Ja	64 (100,0)	136 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Art der vorherigen systemischen Therapie<sup>b</sup>, n (%)</b>		
Multikinase-Inhibitoren (MKI)	4 (6,3)	69 (50,7)
- Cabozantinib	1 (1,6)	25 (18,4)
- Vandetanib	1 (1,6)	11 (8,1)
- Sorafenib	0 (0,0)	0 (0,0)
- Lenvatinib	0 (0,0)	8 (5,9)
- Andere MKI	2 (3,1)	46 (33,8)
Chemotherapie	52 (81,3)	133 (97,8)

<b>Merkmal</b>	<b>Selpercatinib</b>	
	<b>Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)</b>	<b>Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)</b>
- Platinhaltige Chemotherapie	52 (81,3)	132 (97,1)
- Taxanhaltige Chemotherapie	2 (3,1)	60 (44,1)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien, n (%)</b>		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1-2	64 (100,0)	50 (36,8)
3 oder mehr	0 (0,0)	86 (63,2)
<b>Anzahl der vorherigen systemischen Therapien</b>		
Anzahl der Patienten	64	136
Mittelwert (STD)	1,0 (0,00)	3,5 (1,94)
Median (min–max)	1,0 (1-1)	3,0 (2-15)
<b>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</b>		
Ja	31 (48,4)	81 (59,6)
Nein	33 (51,6)	55 (40,4)
<b>Vorherige Krebsbedingte Operation, n (%)</b>		
Ja	26 (40,6)	70 (51,5)
Nein	38 (59,4)	66 (48,5)
<b>RET-Alterationsstatus</b>		
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>		
Fusion	64 (100,0)	136 (100,0)
- KIF5B	44 (68,8)	82 (60,3)
- CCDC6	15 (23,4)	28 (20,6)
- NCOA4	1 (1,6)	4 (2,9)
- Andere	1 (1,6)	11 (8,1)
- Unbekannt	3 (4,7)	11 (8,1)
<b>Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)</b>		
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Tumormaterial	52 (81,3)	117 (86,0)
Next-Generation-Sequencing (NGS) mit Blut oder Plasma	8 (12,5)	10 (7,4)
PCR	1 (1,6)	3 (2,2)
FISH	3 (4,7)	6 (4,4)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)

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

Merkmal	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 – NSCLC 2L (N=64)	Subpopulation A2 – NSCLC 3L (N=136)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluorescence in situ Hybridization; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; MKI: Multikinase-Inhibitor; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NCOA4: Nuclear Receptor Coactivator 4; NGS: Next-Generation-Sequencing; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>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.</p>		

Tabelle 4-128: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit Chemotherapie)

Merkmal	Chemotherapie	
	Shen et al. 2020 (N=62)	Drilon et al. 2018 <sup>b</sup> (N=18)
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männer	33 (53,2)	8 (44,0)
Frauen	29 (46,8)	10 (56,0)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
USA	0 (0,0)	18 (100)
Europa und Israel	0 (0,0)	0 (0,0)
Asien	62 (100)	0 (0,0)
<b>Altersgruppen, n (%)</b>		
≤ 60 Jahre	34 (54,8)	k.A.
> 60 Jahre	28 (45,2)	k.A.
<b>Alter in Jahren</b>		
Median (min–max)	k.A.	63 (39-79)
Mittelwert (STD)	59 (k.A.)	k.A.
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>		
Nieraucher	37 (59,7)	k.A.
Früherer Raucher		k.A.
Raucher	25 (40,3)	k.A.
<b>Packungsjahre („Pack Years“)</b>		
Median (min–max)	k.A.	0 (0 – 48)

Merkmal	Chemotherapie	
	Shen et al. 2020 (N=62)	Drilon et al. 2018 <sup>b</sup> (N=18)
<b>Erkrankungshistorie</b>		
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>		
Adenokarzinom	62 (100)	18 (100)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	0 (0,0)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>		
I und II	0 (0,0)	0 (0,0)
III	50 (80,6)	18 (100)
IV		
Fehlend	12 (19,4)	0 (0,0)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline, n (%)</b>		
Ja	11 (17,7)	k.A.
Nein	51 (82,3)	k.A.
<b>RET-Alterationsstatus</b>		
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>		
Fusion	62 (100,0)	18 (100,0)
- KIF5B	41 (66,1)	k.A.
- CCDC6	15 (24,2)	k.A.
- Andere	6 (9,7)	k.A.
- Unbekannt	0 (0,0)	k.A.
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; k.A.: keine Angaben; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Für die GLORY-Studie wird nur der für die Bewertung relevante Behandlungsarm dargestellt, d.h. Patienten, die nicht mit einem RET-Inhibitor behandelt wurden.</p> <p>b: Für Drilon et al. 2018 wird nur der für die Bewertung relevante Behandlungsarm dargestellt, d.h. Patienten mit NSCLC und RET-Fusion.</p>		

Tabelle 4-129: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit PD-L1/PD-1-Antikörpern)

Merkmal	PD-L1/PD-1-Antikörper	
	Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) <sup>a</sup> (N=16)	Guisier et al. 2020 (IMAD2) <sup>b,c</sup> (N=9)
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>		
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männer	7 (43,8)	4 (44,0)
Frauen	9 (56,3)	5 (56,0)
<b>Geografische Region, n (%)</b>		
USA	16 (100)	0 (0,0)
Europa und Israel		9 (100)
Asien		0 (0,0)
<b>Alter in Jahren</b>		
Median (min–max)	54,5 (29-73)	k.A.
Mittelwert (STD)	k.A.	57,8 (6,4)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>		
0-1	k.A.	8 (89,0)
2	k.A.	1 (11,0)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>		
Nieraucher	10 (62,5)	4 (44,0)
Früherer Raucher	4 (25)	3 (33,0)
Raucher	1 (6,3)	2 (22,0)
Fehlend	1 (6,3)	0 (0,0)
<b>Erkrankungshistorie</b>		
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>		
Adenokarzinom	14 (87,5)	8 (89,0)
Großzelliges neuroendokrines Karzinom	1 (6,3)	0 (0,0)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	1 (11,0)
Andere	1 (6,3)	0 (0,0)
Unbekannt		0 (0,0)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>		
I und II	0 (0,0)	0 (0,0)
III	16 (100,0)	9 (100)
IV		
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)

Merkmal	PD-L1/PD-1-Antikörper	
	Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) <sup>a</sup> (N=16)	Guisier et al. 2020 (IMAD2) <sup>b,c</sup> (N=9)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline, n (%)</b>		
Ja	k.A.	1 (11,0)
Nein	k.A.	8 (89,0)
<b>PD-L1 Status</b>		
Positiv (> 1%)	6 (37,5)	3 (33,0)
Negativ	2 (12,5)	5 (56,0)
Fehlend	8 (50,0)	1 (11,0)
<b>RET-Alterationsstatus</b>		
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>		
Fusion	16 (100,0)	0 (100,0)
- KIF5B	6 (37,5)	k.A.
- CCDC6	k.A.	k.A.
- Andere	2 (12,5)	k.A.
- Unbekannt	8 (50,0)	k.A.
<p>CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k.A.: keine Angaben; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Für Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt, d.h. Patienten mit NSCLC und RET-Fusion.</p> <p>b: Für Guisier et al. 2020 (IMAD2) werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt, d.h. Patienten mit NSCLC und RET-Fusion.</p> <p>c: Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird im Folgenden lediglich ein narrativer Vergleich mit den Daten der LIBRETTO-001 angestellt.</p>		

Tabelle 4-130: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche, Studien mit PD-L1/PD-1-Antikörpern und/oder Chemotherapie)

Merkmal	PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie
	Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB) <sup>a</sup> (N=46)
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>	
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männer	23 (50,0)

	<b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie</b>
<b>Merkmal</b>	<b>Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)<sup>a</sup></b> <b>(N=46)</b>
Frauen	23 (50,0)
<b>Geografische Region, n (%)</b>	
USA	46 (100)
Europa und Israel	0 (0,0)
Asien	0 (0,0)
<b>Alter in Jahren</b>	
Median (min–max)	65 (54,8 – 70,1)
Mittelwert (STD)	62,9 (11,0)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
0-1	28 (60,9)
> 2	3 (6,5)
Fehlend	15 (32,6)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>	
Nieraucher	29 (63,0)
Früherer Raucher	17 (37,0)
<b>Erkrankungshistorie</b>	
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>	
Adenokarzinom	45 (97,8)
Unbekannt	1 (2,2)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>	
I und II	3 (6,5)
III	9 (19,6)
IV	34 (73,9)
Fehlend	0 (0,0)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) bei Baseline, n (%)</b>	
Ja	9 (19,6)
Nein	37 (80,4)
<b>PD-L1 Status</b>	
Positiv (> 1%)	15 (32,6)
Negativ	7 (15,2)
Fehlend	24 (52,2)
<b>RET-Alterationsstatus</b>	
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>	

Merkmal	PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie
	Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB) <sup>a</sup> (N=46)
Fusion	46 (100,0)
- KIF5B	k.A.
- CCDC6	k.A.
- Andere	k.A.
- Unbekannt	k.A.

CCDC6: Coiled-Coil Domain Containing 6; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k.A.: keine Angaben; KIF5B: Kinesin Family Member 5B; max: Maximum; min: Minimum; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); ZNS: zentrales Nervensystem.

a: Es werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt, d.h. Patienten mit NSCLC und RET-Fusion („RET+ Kohorte“).

*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.*

Über die Literaturrecherche konnten lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert 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 diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Die identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden können, um Selpercatinib basierend auf den Daten der prospektiven Studie LIBRETTO-001 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 beschrieben.

Die in Abschnitt 4.3.2.3.3 präsentierten Daten aus der Studie LIBRETTO-001 für die beiden betrachteten Subpopulationen (Unterscheidung nach Therapielinie) basierend auf dem Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 werden im Folgenden für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Die Behandlungsdauer liegt im Mittel in Abhängigkeit von der betrachteten Subpopulation bei 10,2 und 11,7 Monaten (siehe auch Tabelle 4-52).

### **Shen et al. 2020**

Shen et al. 2020 berichten Ergebnisse einer multizentrischen retrospektive Datenerhebung in China für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (ausschließlich Adenokarzinome). Bei allen Patienten lag ein Tumor mit RET-Fusion vor, was über einen molekularpathologischen Test (NGS) bestätigt wurde. Patienten wurden mit Chemotherapie (mit oder ohne Pemetrexed) behandelt. Die Dosierung entsprach den Vorgaben der NCCN Leitlinie.

Für den vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich wird das folgende Patientenkollektive betrachtet: Patienten, die in der Zweitlinie mit Chemotherapie behandelt wurden (n=28, davon n=10 mit Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed). Angaben zur PD-L1-Expression stehen für Shen et al. 2020 nicht zur Verfügung, allerdings wurde dieses Merkmal auch in der LIBRETTO-001 nicht erhoben. Angaben zur Behandlungsdauer fehlen in Shen et al. 2020.

Im Folgenden werden die Daten des o.g. Patientenkollektivs aus Shen et al. 2020 der Subpopulation A1 aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die betrachteten Populationen in den beiden Studien sind hinsichtlich des Alters, der Verteilung des Geschlechts, der vorliegenden Mutation und der Tumorhistologie vergleichbar. In Shen et al. 2020 waren deutlich mehr Patienten Raucher (Shen et al. 2020: 40,3% vs. LIBRETTO-001: <5%). Ca. 36% der Patienten in Subpopulation A1 (Zweitlinientherapie) der Studie LIBRETTO-001 wiesen Hirnmetastasen auf, in Shen et al. 2020 wurde insgesamt ein Anteil von 18% beobachtet, allerdings fehlt eine Aufteilung nach Therapielinie für jegliche Patientencharakteristika.

### **Drilon et al. 2018**

Drilon et al. 2018 berichten Ergebnisse einer multizentrischen retrospektiven Datenerhebung in den USA für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Bei allen Patienten lag ein Tumor mit einer bestätigten Treibermutation vor (RET, KRAS, ALK oder ROS1), was über einen molekularpathologischen Test (FISH und anschließendes NGS) bestätigt wurde. Bei 18 Patienten lag NSCLC mit RET-Fusion vor. Patienten wurden mit Pemetrexed (als Monotherapie oder in Kombination) behandelt. Angaben zur Dosierung fehlen.

Für den vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich sind ausschließlich Patienten mit NSCLC und RET-Fusion (n=18) relevant. Die überwiegende Zahl der Patienten wurde in der Erstlinie behandelt (n=14). Lediglich 4 Patienten mit NSCLC und RET-Fusion wurden in der Zweitlinie behandelt. Daher wird ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich mit der Subpopulation A1 aus der Studie LIBRETTO-001 nicht weiterverfolgt.

### **Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET)**

IMMUNOTARGET ist ein retrospektives, internationales Patientenregister, welches über den Zeitraum eines Jahres Daten von Patienten mit NSCLC sammelte. Bei allen Patienten lag ein Tumor mit einer bestätigten Treibermutation vor (RET, EGFR, HER2, KRAS, BRAF, MET, ALK oder ROS-1), was über einen molekularpathologischen Test (NGS) bestätigt wurde. Bei 16 Patienten lag NSCLC mit RET-Fusion vor.

Die Patienten wurden mit PD-L1/PD-1-Antikörpern in Monotherapie (u.a. Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab) behandelt. Die Dosierung wurde nicht erfasst bzw. kontrolliert. Der PD-L1-Status wurde innerhalb der Studie erfasst, Daten lagen allerdings nur für weniger als 40% der Patienten vor. Rund zwei Drittel dieser Patienten wiesen eine PD-L1-Expression > 1% auf.

Für den vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden ausschließlich Patienten mit NSCLC und RET-Fusion (n=16) herangezogen. Angaben zur Therapielinie für die Populationen nach Treibermutation fehlen. Für die Gesamtpopulation wurde die Mehrzahl der Patienten in der Zweitlinie bzw. in späteren Therapielinien ab der Drittlinie behandelt (2L: 41%, ab der 3L: 39%). Es wird angenommen, dass das auf die einzelnen Populationen nach Treibermutation übertragbar ist. Angaben zur Art der Vortherapie und auch zur Behandlungsdauer fehlen.

Daher werden die Daten der Patienten mit NSCLC und RET-Fusion aus IMMUNOTARGET den Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 in Form eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs gegenübergestellt.

Die betrachteten Populationen in den beiden Studien sind hinsichtlich der Verteilung des Geschlechts, der Raucherhistorie und Tumorhistologie vergleichbar. Die Patienten aus IMMUNOTARGET waren geringfügig jünger als in der Studie LIBRETTO-001 (Unterschied im Median von ca. 5 Jahren). Eine KIF5B-Fusion lag in der LIBRETTO-001 Studie häufiger vor als in IMMUNOTARGET (68,8% bzw. 60,3% vs. 37,5%), für die Hälfte der Patienten in IMMUNOTARGET war die Art der Fusion jedoch nicht bekannt.

### **Guisier et al. 2020 (IMAD2)**

IMAD2 ist ein retrospektives, multizentrisches Patientenregister, welches über den Zeitraum eines Jahres Daten von Patienten mit NSCLC in Frankreich sammelte. Bei allen Patienten lag ein Tumor mit einer bestätigten Treibermutation vor (RET, BRAF, HER2 oder MET), was über einen molekularpathologischen Test (FISH oder NGS) bestätigt wurde. Bei 9 Patienten lag NSCLC mit RET-Fusion vor. Die Beobachtungsdauer lag im Median bei 9,2 Monaten.

Die Patienten wurden mit PD-L1/PD-1-Antikörpern in Monotherapie (hauptsächlich Pembrolizumab oder Nivolumab) behandelt. Die Dosierung wurde in Guisier et al. 2020 nicht berichtet. Der PD-L1-Status wurde innerhalb der Studie erfasst, Daten lagen allerdings nur für 42% der Patienten vor. 76% dieser Patienten wiesen eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  auf.

Die Daten der IMAD2 werden im Weiteren nicht für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, da die Zahl der Patienten mit NSCLC und RET-Fusion unter 10 liegt. Alternativ wird auf einen narrativen Vergleich ausgewichen. Die Mehrzahl der Patienten mit NSCLC und RET-Fusion wurde in der Zweitlinie behandelt, daher werden die Daten aus IMAD2 im Folgenden narrativ den Daten der Subpopulation A1 gegenübergestellt. Angaben zur Art der Vortherapie fehlen in der Studie IMAD2.

Die betrachteten Populationen in den beiden Studien sind hinsichtlich des Alters, der Verteilung des Geschlechts, der Raucherhistorie und Tumorhistologie vergleichbar. Für die Patienten in IMAD2 war die Art der RET-Fusion nicht bekannt. Die Behandlungsdauer unterscheidet sich in den beiden Studien erheblich. In der IMAD2 wurden die Patienten mit RET-Fusion im Median 4,7 Monate behandelt, in der Studie LIBRETTO-001 wurden die Patienten in Subpopulation A1 im Median 9,7 Monate behandelt (siehe auch Tabelle 4-52).

### **Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)**

Hess et al. 2021 berichten Ergebnisse einer multizentrischen retrospektiven Datenerhebung in den USA für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC. Der Datenerhebung liegt dabei die Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank (Flatiron CGDB) zugrunde, die Daten aus elektronischen Krankenakten von über 265 Kliniken mit den Daten der genomischen Testung über Foundation Medicine, Inc. zusammenführt.

Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die mit einer systemischen Therapie behandelt wurden. Am häufigsten wurden Patienten mit Bevacizumab + Carboplatin + Pemetrexed, Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed oder Pemetrexed + Carboplatin behandelt. Der PD-L1-Status wurde innerhalb der Studie erfasst, Daten lagen allerdings nur für weniger als 50% der Patienten vor. Rund zwei Drittel dieser Patienten wiesen eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  auf.

Für den vorliegenden nicht-adjustierten indirekten Vergleich werden ausschließlich Patienten mit NSCLC und RET-Fusion (n=46) herangezogen. Alle Patienten wurden in der Erstlinie behandelt, 23 Patienten wurden weiterfolgend in der Zweitlinie behandelt. Lediglich die Patienten, die in der Zweitlinie behandelt wurden, werden im Folgenden herangezogen. Angaben zur Behandlungsdauer liegen lediglich für die Behandlung mit Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed vor, diese lag für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion im Median bei 106 Tagen (Spannbreite: 13 – 512).

Im Folgenden werden die Daten des o.g. Patientenkollektivs aus Hess et al. 2021 der Subpopulation A1 aus der Studie LIBRETTO-001 gegenübergestellt.

Die betrachteten Populationen in den beiden Studien sind hinsichtlich des Alters, der Verteilung des Geschlechts, des Raucherstatus und der Tumorhistologie vergleichbar. Ca. 36% der Patienten in Subpopulation A1 (Zweitlinientherapie) der Studie LIBRETTO-001 wiesen Hirnmetastasen auf, in Hess et al. 2021 wurde nur bei einem Anteil von 20% der Patienten mit NSCLC und RET-Fusion Hirnmetastasen beobachtet. Die Angaben bezüglich der Behandlungsdauer in Hess et al. 2021 sind nicht vollständig, basierend auf den verfügbaren Informationen ist allerdings anzunehmen, dass sich die Behandlungsdauern in den beiden Studien Hess et al. 2021 und LIBRETTO-001 unterscheiden.

### Dargestellte nicht-adjustierte indirekte Vergleiche

In Tabelle 4-131 ist zur besseren Übersicht zusammenfassend dargestellt, welche der identifizierten Studien auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie welcher Subpopulation in der Studie LIBRETTO-001 im nicht-adjustierten indirekten Vergleich gegenübergestellt wird.

Tabelle 4-131: Matrix der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche

Studien mit der ZVT	LIBRETTO-001	
	Subpopulation A1	Subpopulation A2
Shen et al. 2020	•	
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	•	•
Guisier et al. 2020 (IMAD2) <sup>a</sup>	•	
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	•	

a: Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird im Folgenden lediglich ein narrativer Vergleich mit den Daten der LIBRETTO-001 angestellt.

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

Eine zielgerichtete und hoch-selektive Therapieoption für solide Tumore, die eine RET-Alteration aufweisen, steht erst seit kurzem zur Verfügung, daher wurde diese Treibermutation in klinischen Studien bisher kaum berücksichtigt. Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien sind also die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden können, um Selpercatinib basierend auf den Daten der LIBRETTO-001 mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 NSCLC-Register CRISP (*Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients*) angebracht. Das Register rekrutiert seit Dezember 2015 Patienten. Zum Datenschnitt 30 Juni 2020 wurde eine Analyse für die Teilpopulation der Patienten mit (lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem) NSCLC und RET-Fusion durchgeführt [6]. Von den insgesamt 5.212 Patienten im Register wurden 1303 (25,5%) auf das Vorliegen einer RET-Alteration getestet. Bei 12 Patienten wurde eine RET-Fusion nachgewiesen. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes befanden sich 6 Patienten in der Erstlinienbehandlung, 1 Patient in der Zweitlinienbehandlung und 1 Patient in der Drittlinienbehandlung. Ein Patient ist vor der Zweitlinientherapie und drei Patienten vor der Drittlinientherapie verstorben (Abbildung 4-39).

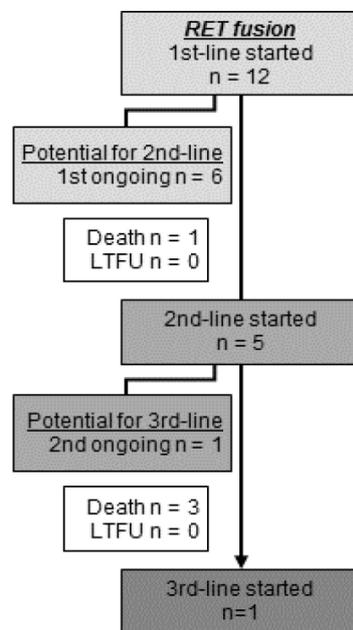


Abbildung 4-39: Patientenfluss CRISP-Register (Patienten mit NSCLC und RET-Fusion, Datenschnitt: 30. Juni 2020)

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika und Therapieregime dieser Population sind in Tabelle 4-132 dargestellt. Sie unterstützen die Annahme, dass die Studienpopulationen der o.g. Studien mit den Patientenpopulationen in Deutschland vergleichbar sind.

Tabelle 4-132: Beschreibung der Teilpopulation der Patienten mit (lokal fortgeschrittenem und metastasiertem) NSCLC und RET-Fusion aus dem CRISP-Register (Datenschnitt: 30. Juni 2020)

Merkmal	<b>Patienten mit (lokal fortgeschrittenem und metastasiertem) NSCLC und RET-Fusion aus CRISP</b> (N=12)
<b>Demografische Charakteristika und Baseline Charakteristika</b>	
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männer	9 (75,0)
Frauen	3 (25,0)
<b>Alter in Jahren<sup>a</sup></b>	
Median (IQR)	62,5 (54,5 – 66,5)
Mittelwert (STD)	61,2 (8,2)
<b>ECOG Performance Status, n (%)<sup>a</sup></b>	
0	4 (33,3)
1	6 (50,0)
Fehlend	2 (16,7)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>	
Raucher	1 (8,3)
Nieraucher	4 (33,3)
Früherer Raucher	6 (50,0)
Unbekannt	1 (8,3)
<b>Erkrankungshistorie</b>	
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>	
Adenokarzinom	11 (91,7)
Unbekannt	1 (8,3)
<b>Krankheitsstadium, n (%)<sup>b</sup></b>	
I und II	0 (0,0)
III	0 (0,0)
IV	12 (100,0)
<b>Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS), n (%)<sup>b</sup></b>	
Ja	10 (83,3)
Nein	2 (16,7)
<b>PD-L1 Status</b>	
Positiv	12 (100,0)
<b>RET-Alterationsstatus</b>	
<b>Art der RET-Alteration, n (%)</b>	

	<b>Patienten mit (lokal fortgeschrittenem und metastasiertem) NSCLC und RET-Fusion aus CRISP</b>
<b>Merkmal</b>	<b>(N=12)</b>
Fusion	12 (100,0)
<b>Methode zur Identifizierung der vorliegenden RET-Alteration, n (%)<sup>c</sup></b>	
Next-Generation-Sequencing (NGS)	6 (50,0)
FISH	7 (58,3)
<b>Therapieregime in der Erstlinie</b>	
<b>N = 12</b>	
Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed	3 (25,0)
Alectinib	1 (8,3)
Carboplatin + Paclitaxel	1 (8,3)
Carboplatin + Pemetrexed	1 (8,3)
Pembrolizumab	1 (8,3)
Pembrolizumab + Carboplatin + Cisplatin + Pemetrexed	1 (8,3)
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed + Bevacizumab	1 (8,3)
Andere (inkl. Studienmedikation)	3 (25,0)
<b>Therapieregime in der Zweitlinie</b>	
<b>N = 5</b>	
Ramucirumab + Docetaxel	2 (40,0)
Docetaxel	1 (20,0)
Andere (inkl. Studienmedikation)	2 (20,0)
<p>CRISP: Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IQR: Interquartilsabstand; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Gesamtzahl der Patienten in der Analyse; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RET: Rearranged during Transfection; STD: Standard Deviation (Standardabweichung); ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Zum Zeitpunkt der Initiierung der Erstlinientherapie.</p> <p>b: Zum Zeitpunkt des Einschlusses in das Register.</p> <p>c: Mehrfachnennung möglich.</p>	

#### 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 4-133: 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
Shen et al. 2020	nicht zutreffend, da retrospektive Datenerhebung				unklar	ja	hoch
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	nicht zutreffend, da retrospektive Datenerhebung				unklar	ja	hoch
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	nicht zutreffend, da retrospektive Datenerhebung				unklar	ja	hoch
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	nicht zutreffend, da retrospektive Datenerhebung				unklar	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 potenziell hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Diese weisen bedingt durch ihr Studiendesign alle ein hohes Verzerrungspotenzial auf, sind aber die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen

werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der prospektiven Studie LIBRETTO-001 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

#### 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie berichten lediglich vereinzelte Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte. Sicherheits- und Lebensqualitätsendpunkte stehen nicht zur Verfügung, so dass ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich für diese Endpunkte nicht realisiert werden kann. Tabelle 4-134 listet die Endpunkte auf, die im Rahmen des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs berücksichtigt werden konnten.

Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS)	Objektive Ansprechrates (ORR)	Krankheitskontrollrate (DCR)
LIBRETTO-001 <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja
Shen et al. 2020	(ja) <sup>b</sup>	ja	ja <sup>c</sup>	ja
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	ja	ja	ja	nein
Guisier et al. 2020 (IMAD2) <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	nein	nein <sup>e</sup>	ja	nein
<p>a: Für die LIBRETTO-001 wurden weitere Endpunkte erhoben (siehe Tabelle 4-54), 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: Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der Studie Shen et al. 2020 weicht erheblich von jener in der Studie LIBRETTO-001 ab (siehe Abschnitt 4.3.2.4.3.1)</p> <p>c: ORR wird lediglich für die Patienten, die in der Erstlinie mit Chemotherapie behandelt wurden, berichtet.</p> <p>d: Aufgrund der niedrigen Patientenzahl wird im Folgenden lediglich ein narrativer Vergleich mit den Daten der LIBRETTO-001 angestellt.</p> <p>e: PFS wird lediglich für die Patienten, die in der Erstlinie mit Pembrolizumab + Carboplatin + Pemetrexed behandelt wurden, berichtet.</p>				

**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 4-135: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
<b>Selpercatinib</b>	
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 mediane Beobachtungsdauer wurde gemäß des Kaplan-Meier Schätzers des „Potential Follow-up“ bestimmt [55].</p> <p>Weitere Details siehe auch Tabelle 4-55.</p>
<b>Chemotherapie</b>	
Shen et al. 2020	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der bestätigten Diagnose eines Stadium IIIb/IV NSCLC bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups am 12. April 2019 am Leben waren, wurden rechtszensiert.</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p>
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>	
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Initiierung der Therapie bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben 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 mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p>
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Initiierung der Therapie bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der Todesursache. Zur Art der Zensierung finden sich keine Angaben in der Publikation.</p> <p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</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 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).

Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Diese weisen bedingt durch ihr Studiendesign alle ein hohes Verzerrungspotential auf, allerdings ist davon auszugehen, dass die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgte. Entsprechend kann von einer hohen 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.*

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 Gesamtüberlebens**

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die berichteten medianen Überlebenszeiten entnommen. In Tabelle 4-136 sind diese entsprechend dargestellt und werden dem medianen Gesamtüberleben, welches für die Subpopulationen A1 und A2 in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 4-136: Gegenüberstellung des berichteten medianen Gesamtüberlebens – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

<b>Studien</b>	<b>n</b>	<b>Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]</b>	<b>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)</b>
<b>Zweitlinie</b>			
LIBRETTO-001 (Subpopulation A1)	64	NE [16,9; NE]	10,8
<b>Vergleichstherapie: Chemotherapie</b>			
Shen et al. 2020 <sup>a</sup>	38	26,4 [k.A.; k.A.]	k.A.
<b>Vergleichstherapie: PD-L1/PD-1-Antikörper</b>			

Studien	n	Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	Mediane Beobachtungsdauer (Monate)
Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) <sup>b</sup>	16	21,3 [3,8; 28,0]	16 <sup>c</sup>
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	9	NE [26,8; NE]	k.A.
<b>Drittlinie</b>			
LIBRETTO-001 (Subpopulation A2)	136	NE [22,3; NE]	13,6
<b>Vergleichstherapie: PD-L1/PD-1-Antikörper</b>			
Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) <sup>b</sup>	16	21,3 [3,8; 28,0]	16 <sup>c</sup>
<p>Die vollständigen Ergebnisse der LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) zum Gesamtüberleben werden in Tabelle 4-57 berichtet.</p> <p>k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten; NE: Nicht schätzbar; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.</p> <p>a: Gesamtpopulation, nicht nach Chemotherapie mit bzw. ohne Pemetrexed getrennt. Enthält auch Patienten auf der Erstlinie. Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in der Studie Shen et al. 2020 weicht zudem erheblich von jener in der Studie LIBRETTO-001 ab.</p> <p>b: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie.</p> <p>c: Angabe lediglich für Gesamtpopulation berichtet. Es wird angenommen, dass diese auf die RET-Population übertragbar ist.</p>			

Da in keiner der Subpopulationen in der Studie LIBRETTO-001 das mediane Gesamtüberleben erreicht wurde, können basierend auf Tabelle 4-136 vergleichende Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie nicht getroffen werden.

Die Studie Shen et al. 2020 unterscheidet sich in der Definition des Gesamtüberlebens in Bezug auf die zu betrachtende Zeitspanne erheblich von den anderen Studien. In Shen et al. 2020 ist das Gesamtüberleben definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der bestätigten Diagnose eines Stadium IIIb/IV NSCLC bis zum Sterbedatum des Patienten, in den anderen Studien wird abweichend vom Datum der Initiierung der Therapie ausgegangen. Daher eignet sich die Studie Shen et al. 2020 nicht für einen Vergleich in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben und wird daher im Folgenden nicht betrachtet.

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

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 den Subpopulationen A1 und A2 der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt.

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen in den Quellen der in Frage kommenden Studien lediglich für die Studie Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) vor.

### **Vergleich der Daten in der Zweitlinie**

In Abbildung 4-40 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib und PD-L1/PD-1-Antikörpern gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-137 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (HR = 0,28 [0,10; 0,77];  $p < 0,01$ ).

Tabelle 4-137: Vergleich des Gesamtüberlebens (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1) N = 64	<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>a</sup> N = 16
<b>Zweitlinie</b>		
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [NE; NE] <sup>b</sup>	21,3 <sup>c</sup> [4,1; NE]
<b>Selpercatinib vs. PD-L1/PD-1-Antikörper</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,28 [0,10; 0,77]; p < 0,01	
<p>k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.</p> <p>a: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie.</p> <p>b: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert hier abweichend zu Tabelle 4-57 auf der log-Transformation.</p> <p>c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p>		

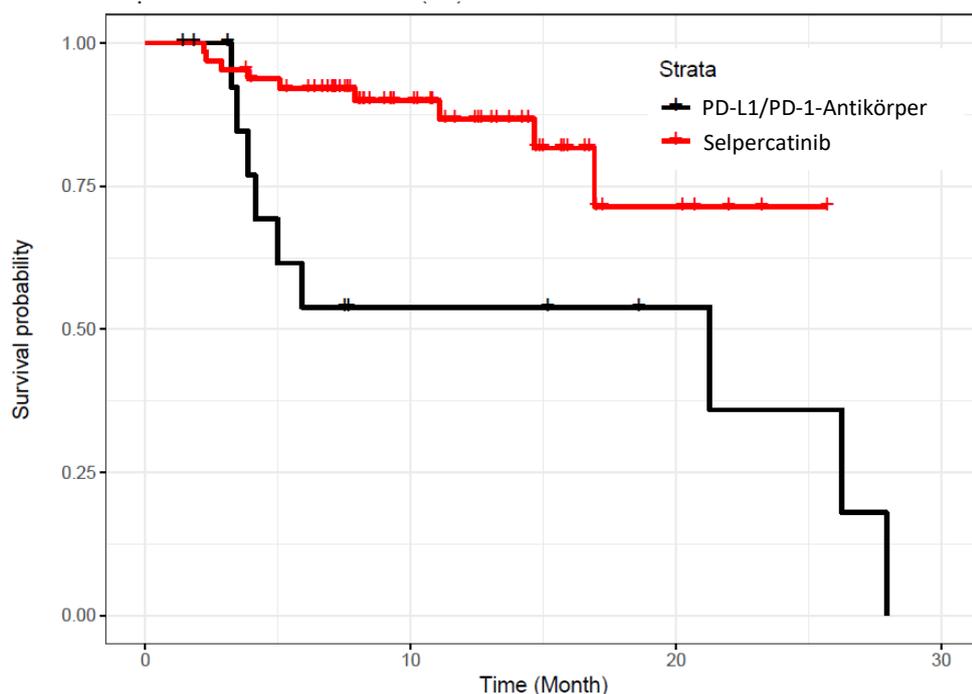


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Zweitlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

### Vergleich der Daten in der Drittlinie

In Abbildung 4-41 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib und PD-L1/PD-1-Antikörpern gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-138 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (0,30 [0,14; 0,65];  $p < 0,01$ ).

Tabelle 4-138: Vergleich des Gesamtüberlebens (Drittlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2) N = 136	<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>a</sup> N = 16
<b>Drittlinie</b>		
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [22,3; NE] <sup>b</sup>	21,3 <sup>c</sup> [4,1; NE]
<b>Selpercatinib vs. PD-L1/PD-1-Antikörper</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,30 [0,14; 0,65]; $p < 0,01$	

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2) N = 136	<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>a</sup> N = 16
<b>Drittlinie</b>		
k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.		
a: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie.		
b: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert hier abweichend zu Tabelle 4-57 auf der log-Transformation.		
c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

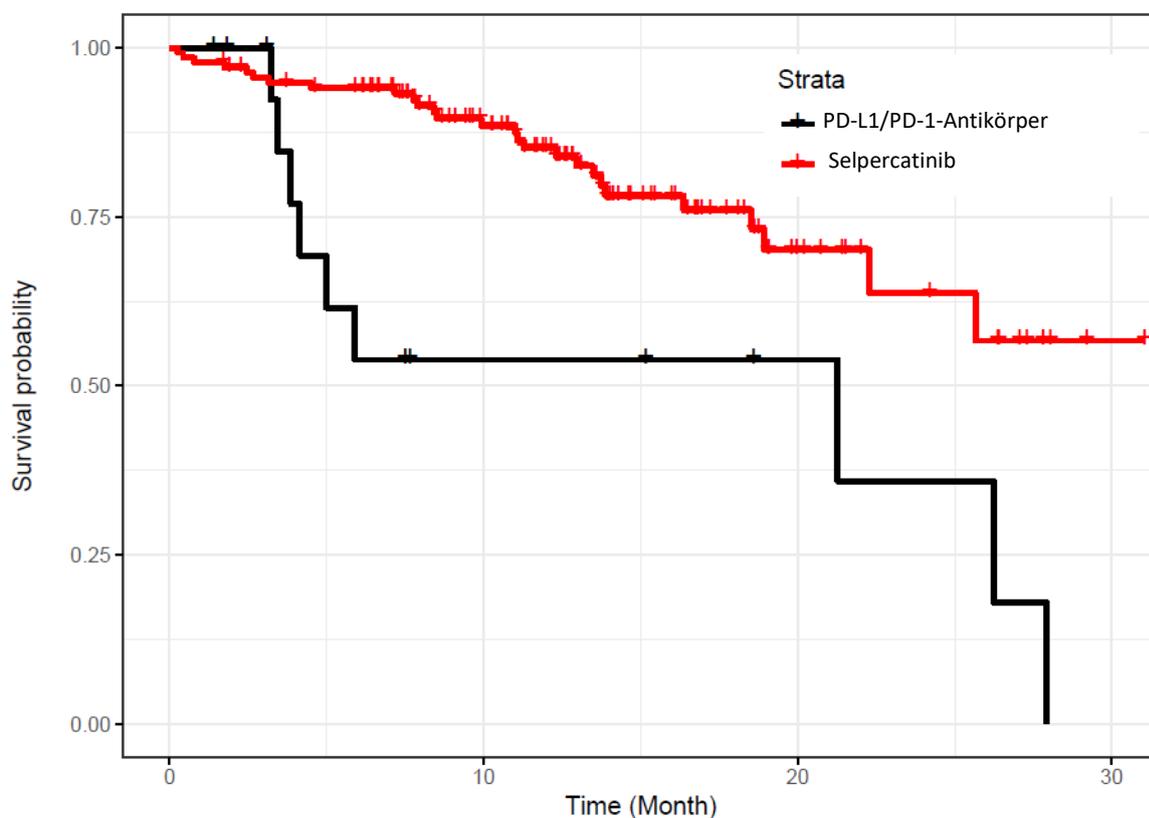


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Drittlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

### **Ergänzende Analyse**

Die in Hess et al. 2021 erwähnten Daten der Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank (Flatiron CGDB), die Daten aus elektronischen Krankenakten von über 265 Kliniken mit den Daten der genomischen Testung über Foundation Medicine, Inc. zusammenführt, wurden darüber hinaus in einer weiteren Analyse genutzt, um einen Kontroll-

Arm (Standard of Care [SOC] unter Berücksichtigung der folgenden Therapien: Bevacizumab oder Pembrolizumab + Carboplatin mit/ohne Pemetrexed, Pembrolizumab Monotherapie, Docetaxel + Ramucirumab, Alectinib, Paclitaxel mit/ohne Carboplatin, Vandetanib) zur LIBRETTO-001 zu generieren und so einen Vergleich auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben zu generieren [65].

Dafür wurden Patienten ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllten:

- Vorliegen eines fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC
- Vorliegen einer (exklusiven) RET-Fusion
- Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie ((Platin-basierte) Chemotherapie, PD-L1/PD-1-Antikörper oder PD-L1/PD-1-Antikörper in Kombination mit Antikörpern)
- Start einer systemischen Anti-Krebs-Therapie in der nachfolgenden Therapielinie nicht früher als 01. Mai 2017 (dies ist konsistent mit dem Start des Studieneinschlusses in die Studie LIBRETTO-001)
- Keine Vorbehandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (z.B. Cabozantinib oder Vandetanib)

Tabelle 4-139: Charakterisierung der Patienten aus Flatiron CGDB

Merkmal	N=11
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männer	4 (36,7)
Frauen	7 (63,3)
<b>Alter in Jahren</b>	
Median	62
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
0	1 (9,1)
>= 1	7 (63,6)
Fehlend	3 (27,3)
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>	
Nieraucher	6 (54,5)
Früherer Raucher	5 (45,5)
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>	
Nicht-Plattenepithelkarzinom	11 (100)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>	
III	2 (18,2)
IV	9 (81,8)

Diese Patienten aus Flatiron CGDB (Tabelle 4-139) werden den vorbehandelten NSCLC-Patienten aus der LIBRETTO-001 für einen Vergleich von Selpercatinib vs. SOC gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-140 und Abbildung 4-42).

Tabelle 4-140: Vergleich des Gesamtüberlebens (Ergänzende Analyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (NSCLC mit Vorbehandlung <sup>a</sup> ) N = 184	<b>SOC</b> Flatiron CGD N = 11
<b>Drittlinie</b>		
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI]	NE [25,7; NE] <sup>b</sup>	NE <sup>c</sup> [15,11; NE]
<b>Selpercatinib vs. SOC</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,64 [0,19; 2,13]; p = 0,468	
k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. SOC: Standard of Care. a: Entspricht dem Integrated Analysis Set der Studie LIBRETTO-001. b: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert auf der log-Transformation. c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

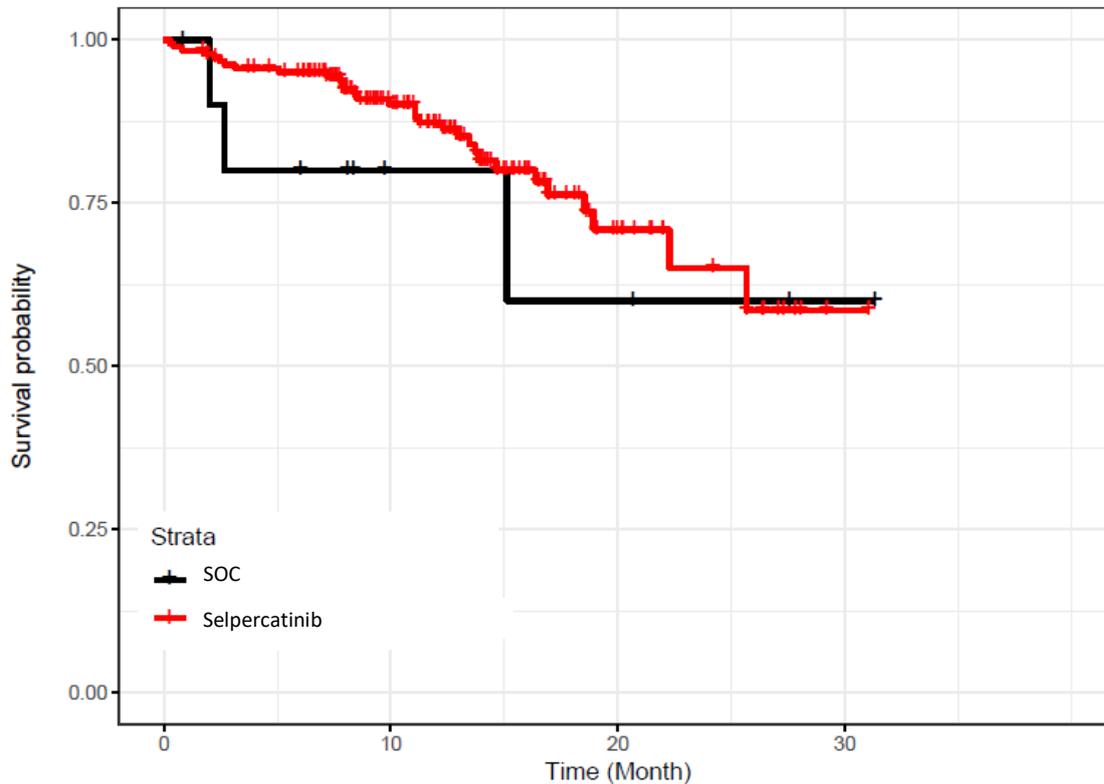


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des Gesamtüberlebens (Ergänzende Analyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Selpercatinib ist SOC im Endpunkt Gesamtüberleben tendenziell überlegen, der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI] = 0,64 [0,19; 2,13];  $p = 0,468$ ). Aufgrund des großen Unterschieds in den Patientenzahlen und der wenigen Ereignisse unter SOC ( $n=2$ ) ist die dargestellte Analyse mit Unsicherheiten behaftet.

### **Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten**

In Tabelle 4-141 und Tabelle 4-142 ist der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der Überlebensraten dargestellt. Die Daten für die Zweitlinie deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (1-Jahres-Überlebensrate: RR = 1,61[1,00; 2,42];  $p = 0,008$ ). Auch in der Drittlinie deuten die Daten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an.

Tabelle 4-141: Vergleich der Überlebensraten (Zweitlinie) – 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 <sup>a</sup>
<b>Überlebensrate <math>\geq</math> 12 Monate<sup>b</sup></b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1; N = 64)	86,8% [77,6; 97,0]	1,61 [1,00; 2,42] p = 0,008
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>c</sup> (IMMUNOTARGET) (N = 16)	53,9% <sup>d</sup> [32,6; 89,1]	
<b>Überlebensrate <math>\geq</math> 24 Monate<sup>b</sup></b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1; N = 64)	71,4% [52,5; 97,3]	1,99 [1,00; 3,68] p = 0,017
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>c</sup> (IMMUNOTARGET) (N = 16)	35,9% <sup>d</sup> [14,0; 92,4]	
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: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie. d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

Tabelle 4-142: Vergleich der Überlebensraten (Drittlinie) – 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 <sup>a</sup>
<b>Überlebensrate <math>\geq</math> 12 Monate<sup>b</sup></b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2; N = 136)	85,2 % [78,8; 92,1]	1,58 [1,00; 2,35] p = 0,01
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>c</sup> (IMMUNOTARGET) (N = 16)	53,9% <sup>d</sup> [32,6; 89,1]	
<b>Überlebensrate <math>\geq</math> 24 Monate<sup>b</sup></b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2; N = 136)	63,8 % [49,7; 81,8]	1,78 [0,90; 3,25] p = 0,056
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>c</sup> (IMMUNOTARGET) (N = 16)	35,9% <sup>d</sup> [14,0; 92,4]	
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: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie. 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 PD-L1/PD-1-Antikörpern für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber einer Behandlung mit PD-L1/PD-1-Antikörpern.

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 aus dem deutschen NSCLC-Register CRISP (*Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients*) angebracht [6].

Von den 12 Patienten, bei denen eine vorliegende RET-Fusion nachgewiesen wurde, sind während des Beobachtungszeitraums bis zum Datenschnitt am 30. Juni 2020 4 Patienten (33,3%) verstorben: 1 Patient im Verlauf der Erstlinientherapie, 3 Patienten im Verlauf der Zweitlinientherapie. Als Gründe für das Versterben ist bei 3 Patienten der Tumor dokumentiert, für 1 Patienten war die Todesursache unbekannt.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl wurde keine Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt; laut Studienprotokoll ist dafür eine Fallzahl von mindestens 20 Patienten erforderlich.

**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 4-143: Operationalisierung von Progressionsfreiem Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
<b>Selpercatinib</b>	
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 (<math>\pm 7</math> Tage), beginnend mit Tag 1 des dritten Zyklus bis Tag 1 des 13. Zyklus; im Anschluss alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> 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"> <li>• 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).</li> <li>• Anschließende Tumortherapie oder tumorbedingte Operation ohne dokumentierten vorherigen Progress.</li> <li>• Patient verstorben oder dokumentierter Progress nach <math>\geq 2</math> konsekutiv geplanten, jedoch fehlenden Tumorbewertungen.</li> <li>• Vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben ohne dokumentierten Progress.</li> </ul> <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 (<math>\geq 6</math> Monate, <math>\geq 12</math> Monate und <math>\geq 24</math> 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 [55].</p> <p>Weitere Details siehe auch Tabelle 4-58.</p>
<b>Chemotherapie</b>	
Shen et al. 2020	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Initiierung der Therapie bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen erfolgten alle 6 Wochen nach RECIST 1.1.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups am 12. April 2019 keinen Krankheitsprogresses hatten, wurden rechtszensiert.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p>
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>	

Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Initiierung der Therapie bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Tumorbewertungen erfolgten nach RECIST 1.1.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups keinen Krankheitsprogresses hatten, wurden rechtszensiert. Das Zensierungsdatum entspricht dem Datum des letzten Kontaktes (letztes bekanntes Datum) oder dem Datum des Therapiewechsels.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens sowie die progressionsfreie Überlebensrate (<math>\geq 6</math> Monate, <math>\geq 12</math> Monate nach Behandlungsbeginn) wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</p>
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Initiierung der Therapie bis zum Datum des ersten dokumentierten Krankheitsprogresses oder bis zum Sterbedatum (jegliche Todesursache), je nachdem, welches Ereignis früher eintritt.</p> <p>Das Vorliegen eines Krankheitsprogresses wurde entweder anhand von bildgebenden Verfahren über RECIST 1.1 oder anhand von klinischen Faktoren (verschlechterter klinischer Status, der eine systemische Therapie unmöglich macht) alle 6 Wochen bewertet.</p> <p>Zur Art der Zensierung finden sich keine Angaben in der Publikation.</p> <p>Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methode bestimmt.</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 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).

Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Diese weisen bedingt durch ihr Studiendesign alle ein hohes Verzerrungspotential auf. Der Progress wurde in den Studien nach RECIST 1.1 beurteilt, allerdings ist unklar, ob diese Beurteilung unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgte. Daher wird für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

*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 4-144 sind diese entsprechend dargestellt und werden dem medianen PFS, welches für die Subpopulationen A1 und A2 in der Studie LIBRETTO-001 beobachtet wurde, gegenübergestellt.

Tabelle 4-144: Gegenüberstellung des berichteten medianen progressionsfreien Überleben – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

<b>Studien</b>	<b>N</b>	<b>Medianes Progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]</b>	<b>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)</b>
<b>Zweitlinie</b>			
LIBRETTO-001 (Subpopulation A1)	64	19,3 [10,9; NE]	9,2
<b>Vergleichstherapie: Chemotherapie</b>			
Shen et al. 2020			
- Chemotherapie mit Pemetrexed	10	4,9 [k.A.; k.A.]	k.A.
- Chemotherapie ohne Pemetrexed	18	2,8 [k.A.; k.A.]	k.A.
<b>Vergleichstherapie: PD-L1/PD-1-Antikörper</b>			
Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) <sup>a</sup>	16	2,1 [1,3; 4,7]	k.A.
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	9	7,6 [2,3; NE]	k.A.
<b>Drittlinie</b>			
LIBRETTO-001 (Subpopulation A2)	136	NE [13,9; NE]	11,1
<b>Vergleichstherapie: PD-L1/PD-1-Antikörper</b>			
Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) <sup>a</sup>	16	2,1 [1,3; 4,7]	k.A.
Die vollständigen Ergebnisse der LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) zum PFS werden in Tabelle 4-60 berichtet.			
k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.			
a: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie.			

Die Definition eines Krankheitsprogresses ist in den Studien vergleichbar, lediglich in Guisier et al. 2019 wurden neben der Bildgebung auch Merkmale des klinischen Progresses zur Beurteilung herangezogen. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die Studien mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen. Zwar bewegt sich das mediane PFS in den Studien mit der Vergleichstherapie in einem vergleichbaren Bereich, trotzdem können basierend auf Tabelle 4-144 keine vergleichenden Aussagen in Bezug auf den Endpunkt PFS für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion getroffen werden.

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

Den zur Verfügung stehenden Quellen für die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden, soweit verfügbar, die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben entnommen, digitalisiert und zur Ableitung der zugrundeliegenden patientenindividuellen Daten herangezogen. Basierend auf diesen Daten wurde ein indirekter Vergleich mit den Subpopulationen A1 und A2 der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt.

Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben liegen in den Quellen lediglich für die Studie Shen et al. 2020 und Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET) vor.

### **Vergleich der Daten in der Zweitlinie**

In Abbildung 4-43 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib, Chemotherapie und PD-L1/PD-1-Antikörpern gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-145 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern (HR = 0,12 [0,06; 0,25];  $p < 0,001$ ) als auch Chemotherapie (mit und ohne Pemetrexed) (HR = 0,14 [0,08; 0,25];  $p < 0,001$ ) an.

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

Tabelle 4-145: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1) N = 64	<b>Chemotherapie</b> Shen et al. 2020 <sup>a</sup> N = 28	<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>b</sup> N = 16
<b>Zweitlinie</b>			
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	19,3 [13,6; NE] <sup>c</sup>	4,0 <sup>d</sup> [2,1; 6,8]	2,1 <sup>d</sup> [1,3; 5,5]
<b>Selpercatinib vs. Chemotherapie</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,14 [0,08; 0,25]; p < 0,001		
<b>Selpercatinib vs. PD-L1/PD-1-Antikörper</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,12 [0,06; 0,25]; p < 0,001		
<p>k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.</p> <p>a: Enthält lediglich Patienten der Zweitlinie, die Daten für Chemotherapie mit Pemetrexed und Chemotherapie ohne Pemetrexed wurden kombiniert.</p> <p>b: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie.</p> <p>c: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert hier abweichend zu Tabelle 4-60 auf der log-Transformation.</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p>			

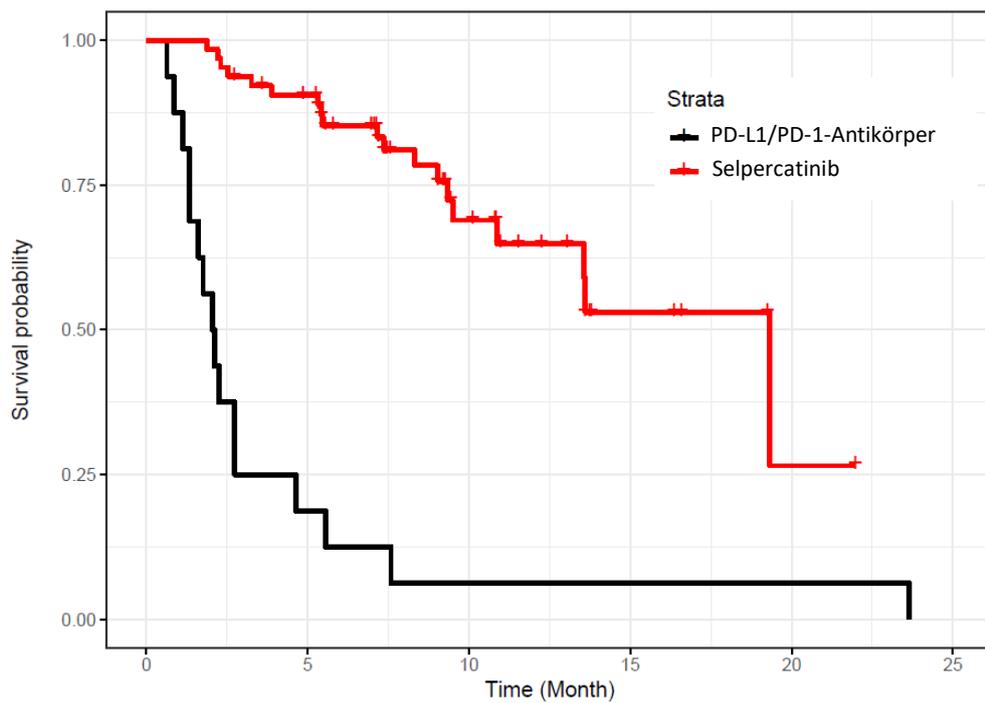
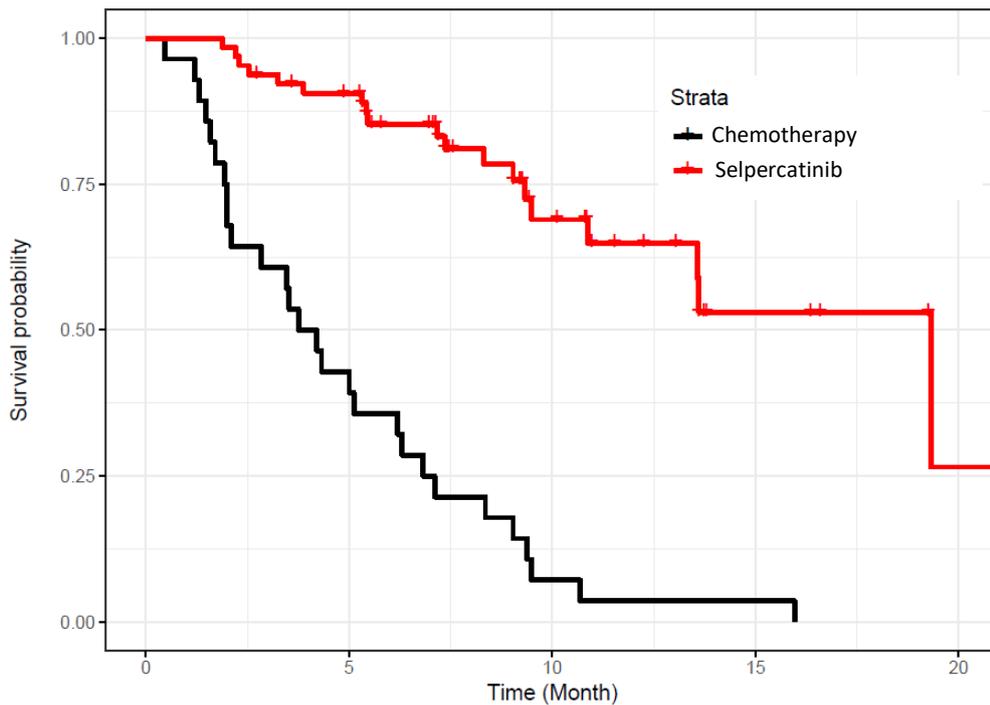


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Zweitlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

**Vergleich der Daten in der Drittlinie**

In Abbildung 4-44 sind die Kaplan-Meier-Kurven von Selpercatinib und PD-L1/PD-1-Antikörpern gemeinsam aufgetragen. In Tabelle 4-146 sind die zugehörigen Effektschätzer dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (0,12 [0,07; 0,23];  $p < 0,001$ ).

Tabelle 4-146: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Drittlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2) N = 136	<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>a</sup> N = 16
<b>Zweitlinie</b>		
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	NE [13,9; NE] <sup>b</sup>	2,1 <sup>c</sup> [1,3; 5,5]
<b>Selpercatinib vs. PD-L1/PD-1-Antikörper</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,12 [0,07; 0,23]; $p < 0,001$	
k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. N: Anzahl der betrachteten Patienten. NE: Nicht schätzbar. PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie. b: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert hier abweichend zu Tabelle 4-60 auf der log-Transformation. c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

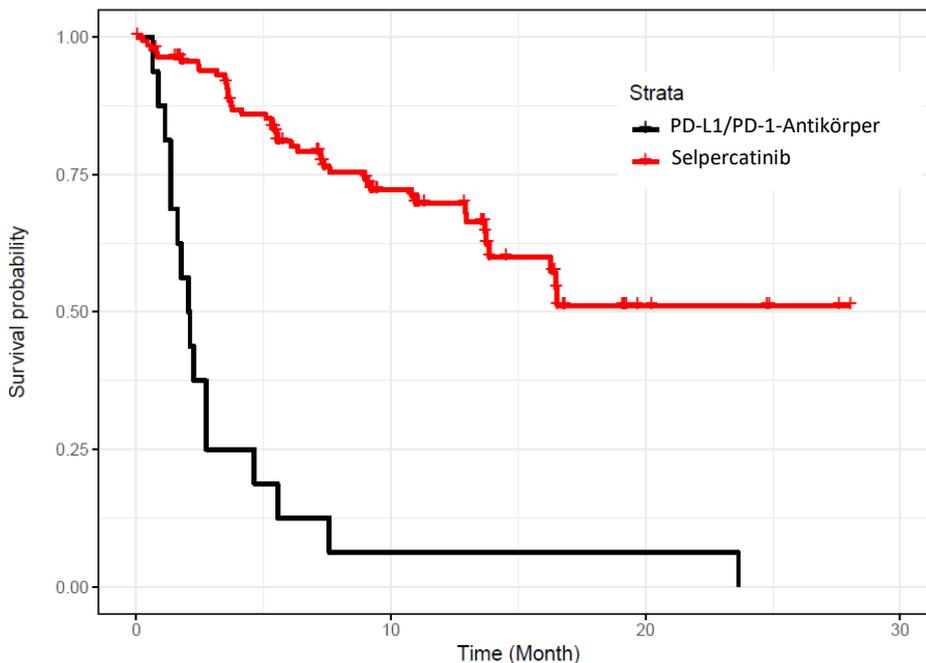


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Drittlinie) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

### ***Ergänzende Analyse***

Die in Hess et al. 2021 erwähnten Daten der Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomic Datenbank (Flatiron CGDB), die Daten aus elektronischen Krankenakten von über 265 Kliniken mit den Daten der genomischen Testung über Foundation Medicine, Inc. zusammenführt, wurden darüber hinaus in einer weiteren Analyse genutzt, um einen Kontroll-Arm (Standard of Care [SOC] unter Berücksichtigung der folgenden Therapien: Bevacizumab oder Pembrolizumab + Carboplatin mit/ohne Pemetrexed, Pembrolizumab Monotherapie, Docetaxel + Ramucirumab, Alectinib, Paclitaxel mit/ohne Carboplatin, Vandetanib) zur LIBRETTO-001 zu generieren und so einen Vergleich auf Basis des Endpunktes progressionsfreies Überleben zu generieren [65].

Dafür wurden Patienten ausgewählt, die folgende Kriterien erfüllen:

- Vorliegen eines fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC
- Vorliegen einer (exklusiven) RET-Fusion
- Vorbehandlung mit mindestens einer systemischen Therapie ((Platin-basierte) Chemotherapie, PD-L1/PD-1-Antikörper oder PD-L1/PD-1-Antikörper in Kombination mit Antikörpern)
- Start einer systemischen Anti-Krebs-Therapie in der nachfolgenden Therapielinie nicht früher als 01. Mai 2017 (dies ist konsistent mit dem Start des Studieneinschlusses in die Studie LIBRETTO-001)
- Keine Vorbehandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (z.B. Cabozantinib oder Vandetanib)

Tabelle 4-147: Charakterisierung der Patienten aus Flatiron CGDB

<b>Merkmal</b>	<b>N=11</b>
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
Männer	4 (36,7)
Frauen	7 (63,3)
<b>Alter in Jahren</b>	
Median	62
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
0	1 (9,1)
>= 1	7 (63,6)
Fehlend	3 (27,3)

Merkmal	N=11
<b>Raucherhistorie, n (%)</b>	
Nieraucher	6 (54,5)
Früherer Raucher	5 (45,5)
<b>Primäre Diagnose, n (%)</b>	
Nicht-Plattenepithelkarzinom	11 (100)
<b>Krankheitsstadium bei der Erstdiagnose, n (%)</b>	
III	2 (18,2)
IV	9 (81,8)

Die Patienten aus Flatiron CGDB (Tabelle 4-147) werden den vorbehandelten NSCLC-Patienten aus der LIBRETTO-001 für einen Vergleich von Selpercatinib vs. SOC gegenübergestellt (siehe Tabelle 4-148 und Abbildung 4-45).

Tabelle 4-148: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Ergänzende Analyse) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

	<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (NSCLC mit Vorbehandlung <sup>a</sup> ) N = 184	<b>SOC</b> Flatiron CGD N = 11
<b>Drittlinie</b>		
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI]	19,3 [16,3; NE] <sup>b</sup>	4,96 <sup>c</sup> [3,15; NE]
<b>Selpercatinib vs. SOC</b> (HR [95%-KI]; p-Wert)	0,30 [0,14; 0,63]; p < 0,001	
k.A.: keine Angaben. KI: Konfidenzintervall. NE: Nicht schätzbar. SOC: Standard of Care. a: Entspricht dem Integrated Analysis Set der Studie LIBRETTO-001. b: Die Schätzung des Konfidenzintervalls basiert auf der log-Transformation. c: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.		

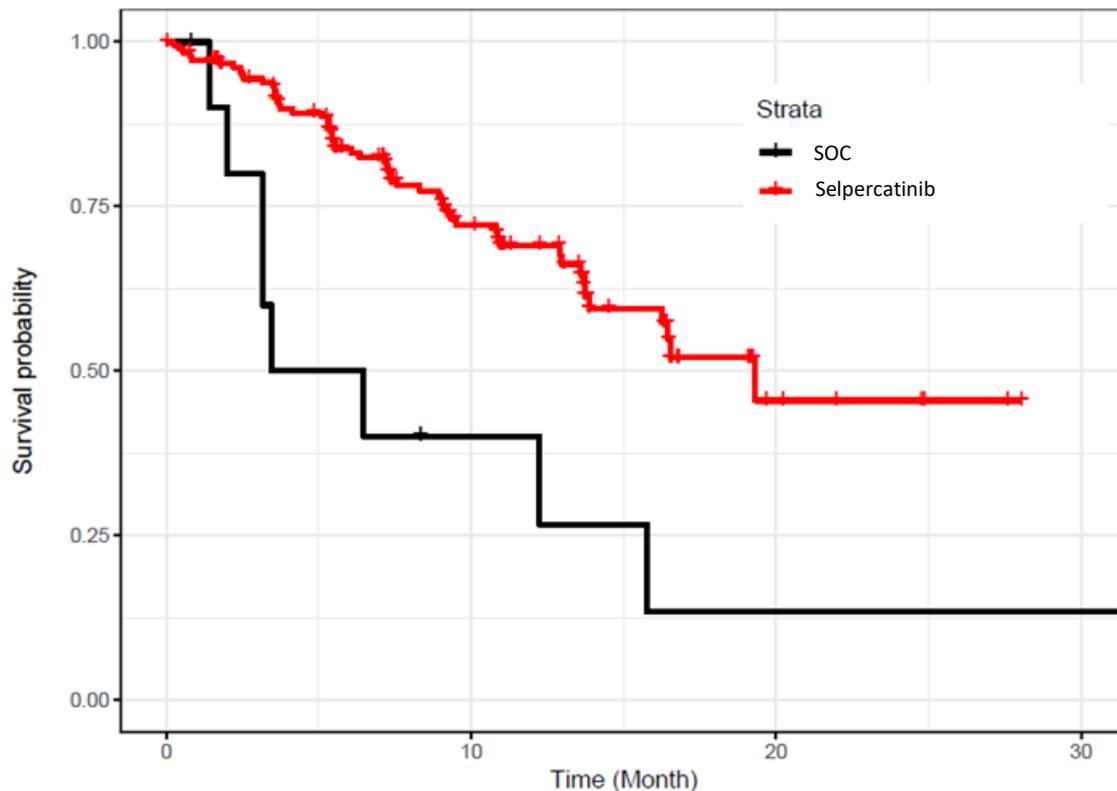


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens (Ergänzende Analyse) - Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Selpercatinib ist SOC im Endpunkt progressionsfreies Überleben tendenziell überlegen, der Unterschied ist statistisch signifikant (HR [95%-KI] = 0,30 [0,14; 0,63];  $p < 0,001$ ). Aufgrund des großen Unterschieds in den Patientenzahlen ist die dargestellte Analyse mit Unsicherheiten behaftet.

### **Vergleich der 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens**

In Tabelle 4-149 und Tabelle 4-150 ist der nicht-adjustierte indirekte Vergleich der 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens dargestellt. Die Daten deuten eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern (Zweitlinie: RR = 10,3 [1,56; 70,63];  $p < 0,001$ ; Drittlinie: RR = 11,1 [1,7; 74,8];  $p < 0,001$ ) als auch Chemotherapie (Zweitlinie: RR = 1,82 [1,08; 3,11];  $p = 0,01$ ) an.

Tabelle 4-149: Vergleich der 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens (Zweitlinie) – 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 <sup>a</sup>
<b>1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]<sup>b</sup></b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1; N = 64)	64,9% [51,2; 82,2]	
<b>Chemotherapie</b> Shen et al. 2020 <sup>c</sup> (N = 28)	35,7 % <sup>d</sup> [5,2; 24,5]	1,82 [1,08; 3,11] p = 0,01
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>e</sup> (IMMUNOTARGET) (N = 16)	6,3% <sup>d</sup> [0,9; 41,7]	10,3 [1,56; 70,63] p < 0,001
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.</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: Enthält lediglich Patienten der Zweitlinie, die Daten für Chemotherapie mit Pemetrexed und Chemotherapie ohne Pemetrexed wurden kombiniert. Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mindestens 24 Monaten.</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p> <p>e: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie. Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mindestens 24 Monaten.</p>		

Tabelle 4-150: Vergleich der 1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens (Drittlinie) – 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 <sup>a</sup>
<b>1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens [95%-KI]<sup>b</sup></b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2; N = 136)	69,8 % [61,8; 78,9]	
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>		
Mazieres et al. 2019 <sup>c</sup>	6,3% <sup>d</sup> [0,9; 41,7]	11,1 [1,7; 74,8]
(IMMUNOTARGET) (N = 16)		p < 0,001
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.</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: Enthält lediglich Patienten der Zweitlinie, die Daten für Chemotherapie mit Pemetrexed und Chemotherapie ohne Pemetrexed wurden kombiniert. Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mindestens 24 Monaten.</p> <p>d: Geschätzt basierend auf den aus den digitalisierten K-M-Kurven abgeleiteten individuellen Patientendaten.</p> <p>e: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie. Kein Patient erreichte ein progressionsfreies Überleben von mindestens 24 Monaten.</p>		

### Gesamtfazit zum Endpunkt progressionsfreies Überleben

Die oben dargestellten Daten für den indirekten Vergleich von Selpercatinib mit Chemotherapie bzw. PD-L1/PD-1-Antikörpern für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigen eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber einer Behandlung mit PD-L1/PD-1-Antikörpern als auch einer Behandlung mit Chemotherapie (mit und ohne Pemetrexed). Die Unterschiede sind in jeder Analyse statistisch signifikant.

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 diese Stelle Daten aus dem deutschen NSCLC-Register CRISP (*Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients*) angebracht [6].

Von den 12 Patienten, bei denen eine vorliegende RET-Fusion nachgewiesen wurde, wurden im Rahmen der Analyse nur diese betrachtet, die mindestens 1 Jahr vor Datenschnitt (30. Juni 2020) in das Register rekrutiert wurden. Das betrifft 6 Patienten unter Erstlinientherapie und 5 Patienten unter Zweitlinientherapie. Davon hatten ca. 80% einen Krankheitsprogress unter der jeweiligen Therapielinie: 5 der 6 Patienten (83,3%) hatten einen Krankheitsprogress unter Erstlinientherapie und 4 der 5 Patienten (80,0%) unter Zweitlinientherapie.

Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahl wurde keine Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt; laut Studienprotokoll ist dafür eine Fallzahl von mindestens 20 Patienten erforderlich.

**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 4-151: Operationalisierung von Tumoransprechen – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Studie	Operationalisierung
<b>Selpercatinib</b>	
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 4-60.</p>
<b>Chemotherapie</b>	
Shen et al. 2020	<p>Das Tumoransprechen wurde mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand der objektiven Ansprechrates und der Krankheitskontrollrate bewertet. Eine bestätigende Untersuchung des Ansprechens wurde nicht durchgeführt.</p> <p><u>Objektive Ansprechrates</u></p> <p>Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen.</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 (SD) als bestes Gesamtansprechen. Angaben zur Dauer der stabilen Erkrankung fehlen.</p>
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b>	

Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	Das Tumoransprechen wird mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand des besten Ansprechens bewertet. Eine bestätigende Untersuchung des Ansprechens wurde nicht durchgeführt. <u>Bestes Ansprechen</u> Das Beste Ansprechen ist definiert als Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes Gesamtansprechen.
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	Das Tumoransprechen wurde mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand der objektiven Ansprechrates und der Krankheitskontrollrate bewertet. Eine bestätigende Untersuchung des Ansprechens wurde nicht durchgeführt. <u>Objektive Ansprechrates</u> Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes Gesamtansprechen. <u>Krankheitskontrollrate</u> Angaben in der Publikation fehlen.
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie</b>	
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	Das Tumoransprechen wurde mittels Tumorbewertung nach RECIST 1.1 erhoben und anhand der objektiven Ansprechrates bewertet. Eine bestätigende Untersuchung des Ansprechens wurde nicht durchgeführt. <u>Objektive Ansprechrates</u> Die objektive Ansprechrates ist definiert als Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) bestes Gesamtansprechen.

*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 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).

Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Diese weisen bedingt durch ihr Studiendesign alle ein hohes Verzerrungspotential auf. Der Progress wurde in den Studien nach RECIST 1.1 beurteilt, allerdings ist unklar, ob diese Beurteilung unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgte und es ist in allen Studien davon auszugehen, dass keine zusätzliche Bestätigung des Ansprechens, wie dies in der Studie LIBRETTO-001 durchgeführt wurde, vorliegt. Daher wird für den Endpunkt Tumoransprechen von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

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 4-152: Ergebnisse für die objektive Ansprechrates – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT n/N (%)	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert
<b>Objektive Ansprechrates (ORR)</b>		
<b>Zweitlinie</b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1) <b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>a</sup> (IMMUNOTARGET) <b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder</b> <b>Chemotherapie</b> Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	36/64 (56,2)  1/16 (6,2)  6/23 (26,1)	  9,00 [1,33; 60,78] p < 0,01  2,16 [1,05; 4,43] p < 0,0158
<b>Drittlinie</b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A2) <b>PD-L1/PD-1-Antikörper</b> Mazieres et al. 2019 <sup>a</sup> (IMMUNOTARGET)	75/136 (55,1)  1/16 (6,2)	  8,82 [1,31; 59,22] p < 0,01
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Patienten mit Ereignis. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1. a: Umfasst Patienten aus der Zweit- und Drittlinie.		

Tabelle 4-153: Ergebnisse für die Krankheitskontrollrate (Zweitlinie) – Weitere Untersuchungen (nicht-adjustierte indirekte Vergleiche)

Nicht adjustierter indirekter Vergleich	Selpercatinib bzw. ZVT n/N (%)	Selpercatinib vs. ZVT RR [95%-KI] p-Wert
<b>Objektive Ansprechrate (ORR)</b>		
<b>Zweitlinie</b>		
<b>Selpercatinib</b> LIBRETTO-001 (Subpopulation A1)	62/64 (96,9)	
<b>PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie</b> Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	10/23 (43,5)	2,23 [1,40; 3,56] p <0,0001
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der betrachteten Patienten. n: Patienten mit Ereignis. RR: Relatives Risiko; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1.		

Die Methode der Tumorbewertung ist in den Studien vergleichbar, allerdings ist davon auszugehen, dass in den Studien mit der Vergleichstherapie keine zusätzliche Bestätigung des Ansprechens vorliegt. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie fehlen zudem, vergleichende Aussagen in Bezug auf den Endpunkt Tumorbewertung sind daher mit Unsicherheiten behaftet. Die objektiven Ansprechraten in den Studien mit der Vergleichstherapie bewegen sich in einem vergleichbaren Bereich.

Die in Tabelle 4-152 und Tabelle 4-153 dargestellten Daten deuten darauf hin, dass Selpercatinib im Endpunkt Tumorsprechen den Vergleichstherapien überlegen sein könnte.

Für **Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion in der Zweitlinie** liegt das ORR in der LIBRETTO-001 bei 56%, in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie bei 6% bzw. 26%. Die Raten unterscheiden sich deutlich, der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für **Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und RET-Fusion ab der Drittlinie** liegt das ORR in der LIBRETTO-001 bei 55%, in der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PD-L1/PD-1-Antikörper bei 6%. Die Raten unterscheiden sich deutlich, der Unterschied ist statistisch signifikant.

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 aus dem deutschen NSCLC-Register CRISP (*Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients*) angebracht [6].

Von den 12 Patienten, bei denen eine vorliegende RET-Fusion nachgewiesen wurde, wurden im Rahmen der Analyse nur diese betrachtet, die mindestens 1 Jahr vor Datenschnitt in das Register rekrutiert wurden. Das betrifft 6 Patienten unter Erstlinientherapie und 5 Patienten unter Zweitlinientherapie (von denen jedoch nur von 4 Patienten Informationen zum Ansprechen vorliegen). In keinem Fall wurde ein komplettes Ansprechen (CR) als bestes Gesamtansprechen erreicht, lediglich 2 Patienten in der Erstlinientherapie erreichten ein partielles Ansprechen (PR) (Tabelle 4-154). Diese Daten unterstreichen die in den Studien mit der Vergleichstherapie beobachteten niedrigen Ansprechraten.

Tabelle 4-154: Ergebnisse für bestes Gesamtansprechen für Patienten mit NSCLC und RET-Fusion aus dem CRISP-Register (Datenschnitt: 30. Juni 2020)

Endpunkt	CRISP-Register Patienten mit NSCLC und RET-Fusion	
	Erstlinientherapie <sup>a</sup> (N=6)	Zweitlinientherapie <sup>a</sup> (N=4)
<b>Bestes Gesamtansprechen, n (%)</b>		
Komplettes Ansprechen (CR)	0 (0,0)	0 (0,0)
Partielles Ansprechen (PR)	2 (33,3)	0 (0,0)
Stabile Erkrankung (SD)	3 (50,0)	1 (25,0)
Progressive Erkrankung (PD)	1 (16,7)	1 (25,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	2 (50,0)
CR: komplettes Ansprechen; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD: progressive Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection; SD: stabile Erkrankung. a: Patienten, die mindestens 1 Jahr vor Datenschnitt in das Register rekrutiert wurden und die entsprechende Therapielinie abgeschlossen haben.		

#### 4.3.2.4.3.4 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.*

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. Daher kann für den dargestellten nicht-adjustierten indirekten Vergleich keine Subgruppenanalyse ergänzt werden.

#### **4.3.2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*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

Studie	Studienbericht	Publikationen(en)	Studienregistereinträge
<b>Selpercatinib</b>			
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. [59]	[50-52]	[47-49]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Shen et al. 2020	--	Shen T, Pu X, Wang L, et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study [published online ahead of print, 2020 Feb 10]. Clin Lung Cancer. 2020;S1525-7304(20)30021-8. doi:10.1016/j.clcc.2020.02.006 [60]	--
Drilon et al. 2016	--	Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. Ann Oncol. 2016;27(7):1286-1291. doi:10.1093/annonc/mdw163 [61]	--
Mazieres et al. 2019 (IMMUNO-TARGET)	--	Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019;30(8):1321-1328. doi:10.1093/annonc/mdz167 [62]	--
Guisier et al. 2020 (IMAD2)	--	Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced	--

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

Studie	Studienbericht	Publikationen(en)	Studienregistereinträge
		NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. J Thorac Oncol. 2020;15(4):628-636. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.129 [63]	
Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)	--	Hess, L.M., Han, Y., Zhu, Y.E. et al. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. BMC Cancer 21, 28 (2021). <a href="https://doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3">https://doi.org/10.1186/s12885-020-07714-3</a> [64]	--
<b>Zusätzliche Studien</b>			
CRISP	AIO-Studien-gGmbH. CRISP (Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients). AIO-TRK-0315. Special analysis „RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry“ (Database cut 30.06.2020). 2020. [6]	--	--

## 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 [50-52].

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

Im vorliegenden Fall müssen jedoch Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebiets berücksichtigt werden. Im Hinblick auf die Schwere der vorliegenden Erkrankung und der Seltenheit des vorliegenden Genotyps, den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Therapiesituation, sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs stellt eine Phase 1/2 Studie hinreichende Evidenz für die Bewertung des Arzneimittels dar.

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

##### **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 NSCLC mit RET-Fusion dar.

Die Studie LIBRETTO-001 wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Aufgrund des offenen Designs ist dennoch von einem potenziell hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

##### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Bei den in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten handelt es sich um etablierte Endpunkte in onkologischen Studien (Abschnitt 4.2.5.2). Das Gesamtüberleben ist

ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien; der Tod eines Patienten ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebers nicht subjektiv beeinflussen. Auch beim progressionsfreien Überleben handelt es sich um einen etablierten Endpunkt im onkologischen Setting; eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wird sowohl von Patienten als auch von Fachexperten als relevant angesehen. Das 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. 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 lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Diese weisen bedingt durch ihr Studiendesign alle ein hohes Verzerrungspotential auf; sie sind aber die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der Studie LIBRETTO-001 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen. Nicht-adjustierten indirekten Vergleiche bergen 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. Daher muss von einer niedrigen Aussagesicherheit der Ergebnisse ausgegangen werden.

Im Hinblick auf die Schwere der vorliegenden Erkrankung, auf den hohen therapeutischen Bedarf sowie unter Berücksichtigung der Besonderheiten des Wirkstoffs und des Anwendungsgebiets stellt die im vorliegenden Nutzendossier dargelegte Evidenz gleichermaßen die bestmögliche verfügbare und für die Herleitung des Zusatznutzens hinreichende Evidenz dar.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **Ableitung und Ausmaß des Zusatznutzens**

Grundlage der Nutzenbewertung von Selpercatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Daten der erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion – unterteilt in die Subpopulationen A1 (Patienten mit einer vorherigen systemischen Therapie (Zweitlinie)) und A2 (Patienten mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien (Drittlinie und höhere Linien) - aus der Studie LIBRETTO-001 zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019.

Hinsichtlich der Patientencharakteristika in den Subpopulationen A1 und A2 ist der Anteil an Frauen etwas höher als an Männern. Das Durchschnittsalter liegt jeweils bei etwa 60 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten sind kaukasischer Ethnie. Ein Großteil der Patienten hat die primäre Diagnose Adenokarzinom, zudem wurde die Krankheit meist erst im Stadium IV diagnostiziert. Nahezu alle Patienten wiesen bei Baseline eine metastasierte Erkrankung auf. Ca. ein Drittel der Patienten hatten ZNS-Metastasen bei Baseline. Mehr als vier Fünftel der Patienten erhielt bereits eine platinhaltige Chemotherapie. In der Subpopulation A2 mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien erhielten in der Vergangenheit darüber hinaus ca. die Hälfte der Patienten einen MKI und ca. zwei Drittel einen PD-1/PD-L1-Inhibitor, wohingegen in Subpopulation A1 nur 4,9% der Patienten mit vorherigem MKI und 42,0% der Patienten mit vorherigem PD-1/PD-L1-Inhibitor behandelt wurden.

Zusätzlich zu den Daten aus der LIBRETTO-001 Studie werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs von Selpercatinib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen.

Im Folgenden erfolgt zunächst die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte zur Wirksamkeit aufgeteilt nach Subpopulation. Im Anschluss daran wird die Sicherheit von Selpercatinib diskutiert.

#### 4.4.2.1 Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte zur Wirksamkeit nach Subpopulation

Tabelle 4-155: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse der Wirksamkeitseindpunkte für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
<b>Mortalität</b>	<b>N=64</b>	<b>N=136</b>
Medianes Gesamtüberleben <sup>a</sup>	NE [95%-KI: 16,9; NE]	NE [95%-KI: 22,3; NE]
1-Jahres-Überlebensrate	86,8% [95%-KI: 73,3; 93,7]	85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6]
2-Jahres-Überlebensrate	71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4]	63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2]

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
<b>Morbidität</b>	<b>N=64</b>	<b>N=136</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Medianes Progressionsfreies Überleben <sup>a</sup>	19,3 Monate [95%-KI: 10,9; NE]	NE [95%-KI: 13,9; NE]
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8]	69,8% [95%-KI: 60,3; 77,5]
2-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	NE [95%-KI: NE; NE]	51,1% [95%-KI: 37,4; 63,3]
<b>Tumoransprechen</b>		
Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD*)	87,5% [95%-KI: 76,8; 94,4]	80,9% [95%-KI: 73,3; 87,1]
Objektive Ansprechrates (CR+PR)	56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6]	55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen	50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2]	100% [95%-KI: 75,3; 100,0]
Objektive Ansprechrates – ZNS (CR+PR) Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen	39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5]	50,0% [95%-KI: 35,2; 64,8]
Mediane Dauer des Ansprechens <sup>a,b</sup>	12,02 Monate [95%-KI: 7,8; NE]	NE [95%-KI: 12,1; NE]
Mediane Dauer des Ansprechens - ZNS <sup>a,b</sup> Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen	NE [95%-KI: 8,3; NE]	9,36 Monate [95%-KI: 6,7; 10,1]
Mediane Dauer des Ansprechens - ZNS <sup>a,b</sup> Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen	NE [95%-KI: 8,3; NE]	10,09 Monate [95%-KI: 9,3; NE]
Mediane Zeit bis zum Ansprechen <sup>a,b</sup>	1,8 Monate [95%-KI: 1,6; 1,9]	1,8 Monate [95%-KI: 1,8; 1,9]
<b>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen</b>		
<b>Fatigue</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (33,3)	17 (31,5)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	12 (22,2)
<b>EORTC-QLQ-C30 – Symptomskalen</b>		
<b>Schmerzen</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	13 (33,3)	18 (33,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	7 (13,0)
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (17,9)	12 (22,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	8 (14,8)
<b>Dyspnoe</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	7 (17,9)	21 (38,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)	3 (5,6)
<b>Schlaflosigkeit</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (10,3)	17 (31,5)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)	7 (13,0)
<b>Appetitverlust</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	14 (35,9)	14 (25,9)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	11 (20,4)
<b>Verstopfung</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	8 (20,5)	9 (16,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	5 (12,8)	46 (85,2)
<b>Diarrhö</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	0	4 (7,4)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	16 (29,6)
<b>Endpunkte zur Lebensqualität</b>		
<b>EORTC-QLQ-C30 – Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus</b>		
<b>Globaler Gesundheitsstatus</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	15 (38,5)	22 (40,7)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	8 (14,8)

Zielgröße Endpunkt	Subpopulation A1 NSCLC 2L	Subpopulation A2 NSCLC 3L
<b>Physische Funktion</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (25,6)	12 (22,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	2 (5,1)	10 (18,5)
<b>Emotionale Funktion</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	4 (10,3)	12 (22,2)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	1 (2,6)	5 (9,3)
<b>Rollenfunktion</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	10 (25,6)	16 (29,6)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	6 (15,4)	6 (15,4)
<b>Kognitive Funktion</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	9 (23,1)	5 (9,3)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	4 (10,3)	7 (13,0)
<b>Soziale Funktion</b>	<b>N'=39; N=64</b>	<b>N'=54; N=136</b>
Patienten mit anhaltender Verbesserung, n (%)	16 (41,0)	17 (31,5)
Patienten mit anhaltender Verschlechterung, n (%)	3 (7,7)	13 (24,1)
<p>2L: Zweitlinie; 3L: ab Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; 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; PR: partielles Ansprechen; SD*: stabile Erkrankung über mindestens 16 Wochen; QLQ C30: Quality of Life Questionnaire C30; ZNS: zentrales Nervensystem.</p> <p>a: Median (Monate)</p> <p>b: bezogen auf die Responder</p>		

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse zur Sicherheit für die Subpopulationen A1 und A2 aus der Studie LIBRETTO-001

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 - NSCLC 2L (N=81)	Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N=169)
<b>Unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)</b>		
<i>Gesamtraten</i>		
Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, n (%)	80 (98,8)	167 (98,8)
Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), n (%)	47 (58,0)	100 (59,2)
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, n (%)	26 (32,1)	68 (40,2)
Gesamtrate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, n (%)	5 (6,2)	11 (6,5)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz <math>\geq 5\%</math> nach PT</i>		
PT Pneumonie, n (%)		9 (5,3)
<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>		
AST bzw. ALT erhöht, n (%)	35 (43,2)	60 (35,5)
Überempfindlichkeit, n (%)	7 (8,6)	12 (7,1)
Hypertonie, n (%)	27 (33,3)	48 (28,4)
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term.		

#### 4.4.2.1.1 Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulation A1 (Zweitlinie)

##### Daten aus der LIBRETTO-001 Studie

##### *Mortalität*

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

Bis zum Datenschnitt betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 86,8% [95%-KI: 73,3; 93,7] und die 2-Jahres-Überlebensrate 71,4% [95%-KI: 43,1; 87,4]. Es verstarben 9 Patienten (14,1%). 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 (Abschnitt 4.2.5.2). Die progressionsfreie Zeit führt zu einer Stabilisierung des Patienten und kann den Beginn einer Folgetherapie herauszögern.

Für die Subpopulation A1 der LIBRETTO-001 Studie lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 19,3 Monaten [95%-KI: 10,9; NE].

Die 6-Monats-Rate des progressionsfreien Überlebens lag für die Subpopulation A1 der LIBRETTO-001 Studie bei 85,3% [95%-KI: 73,6; 92,1] und die entsprechende 1-Jahres-Rate bei 64,9% [95%-KI: 47,4; 77,8].

### 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** (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 56,3% [95%-KI: 43,3; 68,6].

Die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD\*) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 87,5% [95%-KI: 76,8; 94,4].

Die mediane **Dauer des Ansprechens** lag bei 12 Monaten [95%-KI: 7,8; NE]. Die mediane **Zeit bis zum Ansprechen** lag bei 1,8 Monaten [95%-KI: 1,6; 1,9].

Die **objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS** lag bei 50,0% [95%-KI: 11,8; 88,2] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und 39,1% [95%-KI: 19,7; 61,5] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Die mediane **Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS** wurde weder für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen noch für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen erreicht.

In der Zusammenschau zeigte sich für die Patienten in der Zweitlinie unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Ansprechrates. Zudem setzte der Therapieeffekt von Selpercatinib rasch ein, und der Effekt der Behandlung mit Selpercatinib war langanhaltend. Darüber hinaus deuten die Daten ein bedeutendes intrakranielles Ansprechen an.

### Symptomatik

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen generischen Onkologie-spezifischen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten [30; 31]. Der EORTC QLQ-C30 wird häufig zur Untersuchung von Symptomen und der Lebensqualität bei NSCLC Patienten eingesetzt und ist für das Anwendungsgebiet validiert [30; 32-34].

Zu Baseline zeigten sich in Subpopulation A1 insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast [56] (Angaben als MW [STD]): Dyspnoe (23,08 [27,74]), Schmerzen (26,50 [33,27]) und Übelkeit und Erbrechen (8,12 [17,47]).

Die betrachteten Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung der Schmerzen (33,3%). Dyspnoe sowie Übelkeit und Erbrechen war bei jeweils 17,9% der Patienten anhaltend verbessert.

Die meisten Patienten hatten zumindest eine stabile Symptomatik über alle Symptomskalen unter der Behandlung mit Selpercatinib. Jedoch ist die Verbesserung der Symptomatik in drei Symptomskalen für die bereits vorbehandelten Patienten der Studie LIBRETTO-001 als sehr relevant zu erachten. In diesem Zusammenhang kann festgehalten werden, dass eine Verbesserung der Symptome Schmerzen und Dyspnoe vom G-BA als patientenrelevant angesehen wird [39].

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zu Baseline zeigte sich in Subpopulation A1 eine klinisch relevante Beeinträchtigung [56] der physischen Funktion (Angaben als MW [STD]79,83; 21,00).

Über ein Viertel der Patienten zeigte eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung der physischen Funktion. Darüber hinaus wiesen 41,0% der Patienten eine anhaltende Verbesserung der sozialen Funktion auf, 38,5% der Patienten des globalen Gesundheitsstatus, und jeweils ca. ein Viertel der Patienten der Rollen- und kognitiven Funktion.

### **Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs**

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für die Zweitlinie deuten darauf hin, dass Selpercatinib den ZVT in den Endpunkten OS, PFS und ORR überlegen ist (Tabelle 4-157).

Tabelle 4-157: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Zweitlinie

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
<b>Zweitlinie</b>		
<b>Endpunkte zur Wirksamkeit</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,28 [0,10; 0,77]; p < 0,01
1-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	86,8% vs. 53,9% RR [95%-KI] = 1,61 [1,00; 2,42]; p = 0,008
2-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	71,4% vs. 35,9% RR [95%-KI] = 1,99 [1,00; 3,68]; p = 0,017
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Progressionsfreies Überleben	<b>vs. Chemotherapie:</b>	HR [95%-KI] = 0,14 [0,08; 0,25]; p < 0,001
	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,12 [0,06; 0,25]; p < 0,001

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	<b>vs. Chemotherapie:</b>	64,9% vs. 35,7% RR [95%-KI] = 1,82 [1,08; 3,11]; p = 0,01
	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	64,9% vs. 6,3% RR [95%-KI] = 10,3 [1,56; 70,63]; p < 0,001
<b>Tumoransprechen</b>		
Objektive Ansprechraten	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	56,2% vs. 6,2% RR [95%-KI] = 9,00 [1,33; 60,78]; p < 0,01
	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK und/oder Chemotherapie:</b>	56,2% vs. 26,1% RR [95%-KI] = 2,16 [1,05; 4,43]; p = 0,0158
AK: Antikörper; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (HR = 0,28 [95%-KI: 0,10; 0,77]; p < 0,01). Dies bestätigt sich auch im Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten.

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt eine Überlegenheit von Selpercatinib sowohl gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern (HR = 0,12 [95%-KI: 0,06; 0,25]; p < 0,001) als auch Chemotherapie (mit und ohne Pemetrexed) (HR = 0,14 [95%-KI: 0,08; 0,25]; p < 0,001) an. Dies bestätigt sich auch im Vergleich der 1-Jahresraten des progressionsfreien Überlebens.

Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. So liegt das ORR in der LIBRETTO-001 bei 56%, in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PD-L1/PD-1-Antikörper und/oder Chemotherapie bei 6% bzw. 26%. Die Raten unterscheiden sich deutlich, der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität liegen keine nicht-adjustierten indirekten Vergleich vor. Die positiven Studienergebnisse für die beschriebenen Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität sind jedoch für die bereits vorbehandelten NSCLC Patienten von großer Bedeutung.

#### 4.4.2.1.2 Wirksamkeitsendpunkte für die Subpopulation A2 (Drittlinie und höhere Linien)

##### Daten aus der LIBRETTO-001 Studie

###### *Mortalität*

Die Relevanz des Endpunkts Gesamtüberleben wurde bereits im Rahmen der Nutzenableitung für die Patienten der Zweitlinie dargelegt (Abschnitt 4.4.2.1.1).

Bis zum Datenschnitt betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 85,2% [95%-KI: 77,0; 90,6] und die 2-Jahres-Überlebensrate 63,8% [95%-KI: 45,7; 77,2]. Es verstarben 27 Patienten (19,9%). Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht (NE; [95%-KI: 22,3; NE]).

###### *Morbidität*

Der Zusatznutzen von Selpercatinib für die Subpopulation A2 in der Zielgröße Morbidität wurde anhand der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) evaluiert.

###### Progressionsfreies Überleben

Für die Subpopulation A2 der LIBRETTO-001 Studie wurde das mediane progressionsfreie Überleben nicht erreicht (die untere Grenze des 95%-KI lag bei 13,9 Monaten).

Die Daten für den Endpunkt progressionsfreies Überleben deuten somit eine potenzielle Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den Vergleichstherapien an.

###### Tumoransprechen

Die Relevanz des Endpunkts Tumoransprechen wurde bereits im Rahmen der Nutzenableitung für die Patienten der Zweitlinie dargelegt (Abschnitt 4.4.2.1.1).

Die **objektive Ansprechrates** (CR+PR) betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts 55,1% [95%-KI: 46,4; 63,7].

Die **Krankheitskontrollrate** (CR+PR+SD\*) lag in der Subpopulation A2 zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 80,9% [95%-KI: 73,3; 87,1].

Die mediane **Dauer des Ansprechens** wurde nicht erreicht. Die mediane **Zeit bis zum Ansprechen** lag bei 1,8 Monaten [95%-KI: 1,8; 1,9].

Die **objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS** lag bei 100% [95%-KI: 75,3; 100,0] für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen und 50,0% [95%-KI: 35,2; 64,8] für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen.

Die mediane **Dauer des Ansprechens bezogen auf das ZNS** lag für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen bei 9,4 Monaten [95%-KI: 6,7; 10,1] und für Patienten mit messbaren und nicht-messbaren ZNS-Metastasen bei 10,1 Monaten [95%-KI: 9,3; NE].

In der Zusammenschau zeigte sich auch für die Patienten in der Drittlinie und in höheren Linien unter der Behandlung mit Selpercatinib eine hohe Ansprechrate. Zudem setzte der Therapieeffekt von Selpercatinib rasch ein. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde für die Subpopulation A2 noch nicht erreicht, jedoch hatten 51 Responder (67,9%) ein Ansprechen, das mindestens 6 Monaten andauerte und 20 Responder (26,6%) ein Ansprechen, das mindestens 12 Monaten anhielt. Diese Daten implizieren einen langanhaltenden Effekt der Behandlung mit Selpercatinib. Darüber hinaus deuten die Daten auf ein sehr hohes und langanhaltendes intrakranielles Ansprechen hin.

### *Symptomatik*

Die Relevanz des Endpunkts Symptomatik und seine Operationalisierung wurden bereits im Rahmen der Nutzenableitung für die Patienten der Zweitlinie dargelegt (Abschnitt 4.4.2.1.1).

Zu Baseline zeigten sich in Subpopulation A2 insbesondere für folgende Symptome eine klinisch relevante Symptomlast [56] (Angaben als MW [STD]): Fatigue (41,77 [26,34], Dyspnoe (37,65 [28,26]), Schmerzen (28,40 [28,71]) und Übelkeit und Erbrechen (11,11 [16,82]).

Die durchgeführten Analysen ergaben einen besonders hohen Anteil von Patienten mit einer anhaltenden Verbesserung der Dyspnoe (38,9%) , Schmerzen (33,3%) und Fatigue (31,5%). Übelkeit und Erbrechen war bei 22,2% der Patienten anhaltend verbessert.

Die meisten Patienten hatten zumindest eine stabile Symptomatik über alle Symptomskalen unter der Behandlung mit Selpercatinib.

Im Hinblick auf die Studienergebnisse kann festgehalten werden, dass die beobachteten Verbesserungen, insbesondere im Hinblick auf das Symptom Dyspnoe, für die stark vorbehandelten NSCLC Patienten eminent wichtig sind.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zu Baseline zeigte sich in Subpopulation A2 hinsichtlich der physischen Funktion eine klinisch relevante Beeinträchtigung [56] (Angaben als MW [STD]): 76,05 [18,83].

Knapp ein Viertel der Patienten verbesserte sich anhaltend hinsichtlich der physischen Funktion. Des Weiteren zeigten 40,7% der Patienten eine anhaltende Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus, 31,5% der Patienten der sozialen Funktion und 22,2% der Patienten der emotionalen Funktion.

### **Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs**

Die nicht-adjustierten indirekten Vergleiche für die Drittlinie deuten darauf hin, dass Selpercatinib den ZVT in den Endpunkten OS, PFS und ORR überlegen ist (Tabelle 4-158).

Tabelle 4-158: Zusammenfassung der zur Ableitung des Zusatznutzens von Selpercatinib relevanten Ergebnisse aus (nicht-adjustierten) indirekten Vergleichen für die Drittlinie

Zielgröße Endpunkt	Selpercatinib vs. ZVT	
<b>Drittlinie</b>		
<b>Endpunkte zur Wirksamkeit</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,30 [0,14; 0,65]; p < 0,01
1-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	85,2% vs. 53,9% RR [95%-KI] = 1,58 [1,00; 2,35]; p = 0,01
2-Jahres-Überlebensrate	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	63,8% vs. 35,9% RR [95%-KI] = 1,78 [0,90; 3,25]; p = 0,056
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>		
Progressionsfreies Überleben	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	HR [95%-KI] = 0,12 [0,07; 0,23]; p < 0,001
1-Jahres-Rate des progressionsfreien Überlebens	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	69,8% vs. 6,3% RR [95%-KI] = 11,1 [1,7; 74,8]; p < 0,001
<b>Tumoransprechen</b>		
Objektive Ansprechraten	<b>vs. PD-L1/PD-1-AK:</b>	55,1% vs. 6,2% RR [95%-KI] = 8,82 [1,31; 59,22]; p < 0,01
AK: Antikörper; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (HR = 0,30 [95%-KI: 0,14; 0,65]; p < 0,01). Dies bestätigt sich auch im Vergleich der Überlebensraten nach 12 und 24 Monaten.

Der (nicht-adjustierte) indirekte Vergleich von Selpercatinib mit der ZVT für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber PD-L1/PD-1-Antikörpern an (HR = 0,12 [95%-KI: 0,07; 0,23]; p < 0,001). Dies bestätigt sich auch im Vergleich der 1-Jahresraten des progressionsfreien Überlebens.

Die Gegenüberstellung der objektiven Ansprechraten deutet ebenfalls eine Überlegenheit von Selpercatinib gegenüber den ZVT an. So liegt das ORR in der LIBRETTO-001 bei 55%, in der Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie PD-L1/PD-1-Antikörper bei 6%. Die Raten unterscheiden sich deutlich, der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität liegen keine nicht-adjustierten indirekten Vergleiche vor. Die positiven Studienergebnisse für die beschriebenen Endpunkte zur

Symptomatik und Lebensqualität sind jedoch für die bereits vorbehandelten NSCLC Patienten von großer Bedeutung.

#### **4.4.2.2 Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte zur Sicherheit zusammengefasst für beide Subpopulationen A1 und A2**

Die Sicherheit wurde im Rahmen der nicht-adjustierten indirekten Vergleiche nicht evaluiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Sicherheit in den Subpopulationen A1 und A2 der LIBRETTO-001 Studie in der Gesamtschau diskutiert.

Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen NSCLC mit RET-Fusion ist als günstig zu bezeichnen und über die betrachteten Subpopulationen, aber auch über die untersuchten Anwendungsgebiete (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg konsistent.

Für die Subpopulation A1 und A2 lag die Gesamtrate der UE bei jeweils 98,8%. Diese Raten spiegeln die Morbidität der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wider.

Die drei Systemorganklassen nach MedDRA mit den höchsten Inzidenzen an UE in der Subpopulation A1 waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (84,0%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (72,8%) sowie Untersuchungen (66,7%). Dieses Muster war auch in der Subpopulation A2 zu beobachten, die Inzidenzen waren jeweils etwas niedriger: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (76,9%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (63,9%), Untersuchungen (62,7%).

In der Subpopulation A1 traten die UE (nach PT) Mundtrockenheit (46,9%), Diarrhö (42,0%), AST erhöht (42,0%), ALT erhöht (38,3%), Hypertonie (32,1%), Fatigue (28,4%), Fieber (27,2%), peripheres Ödem (25,9%), Kreatinin im Blut erhöht (24,7%), Übelkeit (22,2%) sowie Ausschlag (22,2%) am häufigsten auf. In der Subpopulation A2 waren Diarrhö (42,6%), Mundtrockenheit (37,3%), ALT erhöht (32,0%), AST erhöht (30,8%), Hypertonie (28,4%), peripheres Ödem (26,6%), Fatigue (23,1%), Kopfschmerzen (21,3%), Thrombozytopenie (20,7%) sowie Übelkeit (20,7%) die häufigsten UE (jeweils PT nach MedDRA). Die hohe Inzidenz von gastrointestinalen UE nach PT reflektiert die hohe Inzidenz der UE in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.

UE vom CTCAE-Grad 3 und höher traten in der Subpopulation A1 bei 58,0% der Patienten und in der Subpopulation A2 bei 59,2% der Patienten auf. Für beide Subpopulationen fiel die Mehrzahl der schweren UE in die Kategorie CTCAE-Grad 3. 9,9% der Patienten der Subpopulation A1 sowie 10,1% der Patienten der Subpopulation A2 hatten ein UE vom CTCAE-Grad 4. Keines der UE vom CTCAE-Grad 5 (Subpopulation A1: 2 Patienten hatten eine respiratorische Insuffizienz; Subpopulation A2: ein Patient hatte eine respiratorische Insuffizienz und ein Patient hatte eine Hirnblutung) war auf Selpercatinib zurückzuführen, sondern auf das Fortschreiten der Erkrankung, auf UE, die nicht in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen oder auf unbekannte Ursachen [66].

Die drei SOC mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in der Subpopulation A1 ( $\geq 5\%$  der Patienten) waren Gefäßerkrankungen (19,8%), Untersuchungen (18,5%) sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (12,3%). Die drei Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzen an schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in Subpopulation A2 entsprachen denen in Subpopulation A1, allerdings war die Reihenfolge leicht verschoben: Untersuchungen (22,5%), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16,0%) sowie Gefäßerkrankungen (15,4%).

Das häufigste schwere UE nach PT ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A1, das nicht als Laborparameter zu klassifizieren ist, war Hypertonie (18,5%) und in der Subpopulation A2 neben Hypertonie (14,8%) auch QT-Intervall verlängert (7,1%).

SUE traten in der Subpopulation A1 bei 32,1% der Patienten und in der Subpopulation A2 bei 40,2% der Patienten auf. Ein potenzieller Zusammenhang des SUE mit dem Prüfpräparat wurde jedoch nur in 11,1% der Fälle (Subpopulation A1) bzw. 10,7% der Fälle (Subpopulation A2) angenommen.

Die SOC mit den höchsten Inzidenzen an SUE ( $\geq 5\%$  der Patienten) in der Subpopulation A1 waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (8,6%) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (6,2%). In der Subpopulation A2 waren es Infektionen und parasitäre Erkrankungen (11,8%), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (7,1%), Erkrankungen des Nervensystems (7,1%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (7,1%) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,9%).

In der Subpopulation A1 traten keine SUE nach PT mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  der Patienten auf. In der Subpopulation A2 trat als einziges SUE über dem Cut-off Wert Pneumonie (5,3%) auf.

Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund von UE war über beide Subpopulationen ausgesprochen niedrig (Subpopulation A1: 6,2%; Subpopulation A2: 6,5%).

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

Zu den AESI für Selpercatinib zählen AST bzw. ALT erhöht, Überempfindlichkeit und Hypertonie [13].

#### **AST bzw. ALT erhöht**

##### **Subpopulation A1**

AST bzw. ALT erhöht trat bei knapp der Hälfte der Patienten der Subpopulation A1 auf (n = 35, 43,2%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad  $< 3$ ; n = 23, 28,4%). Es traten einige Fälle einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; n = 12, 14,8%). Bei 3 Patienten (3,7%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

### Subpopulation A2

AST bzw. ALT erhöht trat bei gut einem Drittel der Patienten der Subpopulation A2 auf (n = 60, 35,5%). Die Erhöhung von AST bzw. ALT war bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten leicht oder moderat ausgeprägt (CTCAE-Grad < 3; n = 41, 24,3%). Es traten einige Fälle einer schweren Erhöhung von AST bzw. ALT auf (CTCAE-Grad  $\geq$  3; n = 19, 11,2%). Bei 4 Patienten (2,4%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Ein Patient (0,6%) brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

### *Diskussion des AESI AST bzw. ALT erhöht*

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 [13].

### Überempfindlichkeit

#### Subpopulation A1

Eine Überempfindlichkeit trat in der Subpopulation A1 bei 7 Patienten (8,6%) auf. Bei 6 Patienten (7,4%) war die Ausprägung niedrig gradig (CTCAE-Grad < 3), ein Patient (1,2%) zeigte eine Überempfindlichkeit vom CTCAE-Grad  $\geq$  3. Bei 2 Patienten (2,5%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Kein Patient brach aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

#### Subpopulation A2

Eine Überempfindlichkeit trat in der Subpopulation A2 bei 12 Patienten (7,1%) auf. Bei 7 Patienten (4,1%) war die Ausprägung niedrig gradig (CTCAE-Grad < 3), 5 Patienten (3,0%) zeigten eine Überempfindlichkeit vom CTCAE-Grad  $\geq$  3. Bei 6 Patienten (3,6%) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. 2 Patienten (1,2%) brachen aufgrund dieses AESI die Behandlung ab.

### *Diskussion Überempfindlichkeit*

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, [13]). 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. Das AESI

wurde nur bei relativ wenigen Patienten beobachtet. Zehn der zwölf NSCLC Patienten, die eine Überempfindlichkeit entwickelten, waren vor Einschluss in die LIBRETTO-001 Studie mit Immunonkologika behandelt worden. Ein Großteil der Patienten konnte die Behandlung mit Selpercatinib durch Implementierung einer Dosismodifizierungsstrategie in Verbindung mit einer Steroidtherapie fortsetzen. Das AESI wird in der Fachinformation unter Nennung der Dosismodifizierungsstrategie adressiert [1].

## **Hypertonie**

### **Subpopulation A1**

Ein Drittel der Patienten der Subpopulation A1 war von Hypertonie betroffen (n = 27, 33,3%). Dabei war die Hypertonie bei knapp der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 12, 14,8%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad ≥ 3; n = 15, 18,5%). Eines der hypertensiven Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft (1,2%), kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

### **Subpopulation A2**

Knapp ein Drittel der Patienten der Subpopulation A2 war von Hypertonie betroffen (n = 48, 28,4%). Dabei war die Hypertonie bei knapp der Hälfte der betroffenen Patienten von leichter oder moderater Ausprägung (CTCAE-Grad < 3, n = 23, 13,6%), beim Rest der betroffenen Patienten war die Ausprägung schwer (CTCAE-Grad ≥ 3; n = 25, 14,8%). Zwei der hypertensiven Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft (1,2%), kein Patient brach die Behandlung wegen Hypertonie ab.

### **Diskussion des AESI Hypertonie**

Eine Hypertonie CTCAE Grad 3 liegt nach den CTCAE-Kriterien vor bei einem systolischen Blutdruck von mindestens 160 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 [21]. Insgesamt ist eine Hypertonie einfach zu überwachen und medikamentös zu behandeln.

Demgemäß war die Rate an UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, ausgesprochen niedrig (Subpopulation A1 (6,2%), Subpopulation A2 (6,5%)).

Zusammenfassend wurde in der Studie LIBRETTO-001 Selpercatinib von Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren mit RET-Alteration generell gut vertragen. Das Sicherheitsprofil von Selpercatinib war nicht nur über die Subpopulationen A1 und A2 (Tabelle 4-156), sondern auch über die untersuchten Anwendungsgebiete (NSCLC und Schilddrüsenkarzinome) hinweg konsistent. Die unter Selpercatinib auftretenden UE waren in der Regel einfach zu erkennen und zu überwachen; sie waren durch Dosisreduktion oder -unterbrechung bzw. durch Begleitmedikation wirksam zu behandeln.

## **Gesamtfazit zum Zusatznutzen von Selpercatinib bei Patienten mit NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie**

Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC weisen generell eine schlechte Prognose auf. Die Behandlungsoptionen in den Zweit- und Folgelinien sind für viele dieser Patienten begrenzt und nicht zielgerichtet auf spezifische genomische Veränderungen abgestimmt. Patienten mit metastasiertem NSCLC zeigen zudem mit jeder weiteren Therapielinie ein vermindertes Ansprechen im Vergleich zur vorherigen Therapie.

Eine Fusion des RET-Gens tritt in 1-2% der Karzinome vom Typ NSCLC auf [4]. Die Fusion des RET-Gens gilt als onkogener Treiber für die Progression des NSCLC. Das Vorhandensein der RET-Fusion schließt in der Regel das Vorliegen weiterer bekannter Treibermutationen aus. Damit erweitert Selpercatinib als erster spezifischer, niedermolekularer und oral-verfügbare RET-Inhibitor das Portfolio an zielgerichteten Behandlungsoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, und zwar für Patienten, die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen, deren Tumor eine Fusion des RET-Gens aufweist.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selpercatinib wurden in der laufenden Studie LIBRETTO-001, einer adäquat geplanten und durchgeführten Studie, geprüft.

In der Studie LIBRETTO-001 zeigte sich zum Datenschnitt vom 16. Dezember 2019 unter Selpercatinib eine hohe 1-Jahres-Überlebensrate sowohl in der Zweitlinie als auch in der Drittlinie- und Folgelinie von 86,8% (Zweitlinie) und 85,2% (Drittlinie und Folgelinie). Die Höhe der progressionsfreien Überlebensrate und die Dauer des progressionsfreien Überlebens unter Selpercatinib sind klinisch ebenfalls relevant: in der Zweitlinie betrug die 6-Monatsrate 85,3% mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 19,3 Monaten; in der Dritt- und Folgelinie wurde das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht, wobei die untere Grenze des 95%-KI 13,9 Monaten beträgt. Der Vorteil im Gesamtüberleben und im progressionsfreien Überleben wird durch die hohe Rate von Patienten mit objektivem Tumoransprechen unter Selpercatinib in der Zweit- sowie Dritt- und Folgelinie (56,3% bzw. 55,1%) widerspiegelt. Mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von ca. 1,8 Monaten sowohl in der Zweit- als auch in der Dritt- und Folgelinie trat der Effekt unter Selpercatinib sehr schnell ein und war langanhaltend. Als sehr positiv ist zudem das bedeutende und langanhaltende intrakranielle Ansprechen zu werten. Für Patienten mit messbaren ZNS-Metastasen betrug die objektive Ansprechrates bezogen auf das ZNS unter Selpercatinib in der Dritt- und Folgelinie bei 100%.

Der indirekte Vergleich deutet darauf hin, dass Selpercatinib sowohl in der Zweit- als auch in der Dritt- und Folgelinie hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und objektiver Ansprechrates der zweckmäßigen Vergleichstherapie, d. h. Chemotherapie und PD-L1/PD-1-Antikörpern, 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 ergab, dass

knapp 70% der Patienten unter Selpercatinib ein höheres bestes Gesamtansprechen aufweisen als unter der jeweiligen vorherigen Therapie. Unter dieser erreichten nur 25 der diesem intraindividuellen Vergleich betrachteten 184 Patienten (13,5%) entweder eine CR oder PR. Unter einer nachfolgenden Therapie mit Selpercatinib erreichten von diesen Patienten dann 104 eine CR oder PR (56,5%) [54].

Einhergehend mit der vorteilhaften Gesamt- und progressionsfreien Überlebensrate und dem hohen Tumoransprechen zeigte ein signifikanter Anteil der Patienten beider Subpopulationen A1 und A2 in der LIBRETTO-001 Studie eine klinisch relevante und andauernde Verringerung der Symptomlast, insbesondere der Schmerzen, der Fatigue, der Dyspnoe wie auch bei Übelkeit und des Erbrechen. Auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren in der Zweit- sowie Dritt- und Folgelinie bei einem signifikanten Anteil der Patienten dauerhaft verbessert, darunter die physische Funktion bei jeweils mehr als einem Viertel der Zweitlinien und mehr als einem Fünftel der Dritt- und Folgelinien Patienten.

Selpercatinib weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Falls erforderlich, kann mit einer Dosisreduktion oder vorübergehenden Unterbrechung der Behandlung die Behandlung fortgeführt werden. Aus dem Grund wurde insgesamt eine nur geringe Behandlungsabbruchrate beobachtet.

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 der RET-Fusion, der Schwere der NSCLC-Erkrankung und der begrenzten Therapieoptionen wird bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einschließlich des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für Selpercatinib ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** beansprucht: Unter Selpercatinib ist eine hohe Ansprechrate verbunden mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität zu beobachten, wobei Selpercatinib PD-L1/PD-1-Antikörpern und Chemotherapie überlegen scheint. Die niedrige Behandlungs-Abbruchrate 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 4-159: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Subpopulation A1</b> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie (Zweitlinie)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<b>Subpopulation A2</b> Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit RET-Fusion nach vorheriger Therapie (Drittlinie und höhere Linien)	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 [50-52].

Zu diesen RET-Alterationen gehören beispielsweise chromosomale Fusionen des für die RET-Kinase Domäne kodierenden DNA-Abschnitts mit DNA-Abschnitten, die andere Signalmoleküle kodieren. Derartige Fusionen liegen weltweit bei ungefähr 1-2% der NSCLC Patienten vor und in Deutschland bei weniger als 1% der NSCLC Patienten [4]. 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 NSCLC mit RET-Fusion dar.

Neben den Ergebnissen der LIBRETTO-001 Studie, wurden für das vorliegende Modul 4A 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. Über die Literaturrecherche konnten auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich retrospektive Studien, die Patienten mit NSCLC und RET-Fusion betrachten, identifiziert werden. Bei diesen handelt es sich um die beste verfügbare Evidenz für das betrachtete Patientenkollektiv, die herangezogen werden kann, um Selpercatinib basierend auf den Daten der prospektiven Studie 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 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). 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 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> 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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) 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. Eli Lilly Nederland B. V. 2021. Fachinformation Selpercatinib (RETSEVMO®). Stand: Februar 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-063) vom 20. März 2020.

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beratungsanforderung 2020-B-063; Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion. 10. Februar 2021.
4. Bronte, G., Ulivi, P., Verlicchi, A., Cravero, P., Delmonte, A. & Crinò, L. 2019. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. *Lung Cancer (Auckland, N.Z.)*, 10, 27-36.
5. Michels, S., Scheel, A. H., Scheffler, M., Schultheis, A. M., Gautschi, O., Aebersold, F., Diebold, J., Pall, G., Rothschild, S., Bubendorf, L., Hartmann, W., Heukamp, L., Schildhaus, H. U., Fassunke, J., Ihle, M. A., Künstlinger, H., Heydt, C., Fischer, R., Nogovà, L., Mattonet, C., Hein, R., Adams, A., Gerigk, U., Schulte, W., Lüders, H., Grohé, C., Graeven, U., Müller-Naendrup, C., Draube, A., Kambartel, K. O., Krüger, S., Schulze-Olden, S., Serke, M., Engel-Riedel, W., Kaminsky, B., Randerath, W., Merkelbach-Bruse, S., Büttner, R. & Wolf, J. 2016. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol*, 11, 122-7.
6. iOMEDICO und AIO-Studien-gGmbH 2020. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients. AIO-TRK-0315 (2020). Special Analysis (RET fusion positive locally advanced or metastatic NSCLC patients in the German CRISP registry). Database cut: 30.06.2019.2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung (zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.12.2020 B4, in Kraft getreten am 16. Dezember 2020).
8. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Protocol LOXO-RET-17001 - Version 8.0 (10.06.2019).
9. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Summary of Efficacy Statistical Analysis Plan - RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer - Version 1.0 (15 March 2019).
10. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Clinical Summary of Safety Statistical Analysis Plan - Version 1.0 (15 March 2019).
11. 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).
12. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Clinical Study Report LOXO-RET-17001 - Version 1.0 (28 November 2019).
13. Lilly Research Laboratories, E. L. a. C., Loxo Oncology, Inc., 2019. 2.5. Clinical Overview LY3527723 (Selpercatinib; LOXO-292) Advanced RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).
14. 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.
15. Bridges, J. F., Mohamed, A. F., Finnern, H. W., Woehl, A. & Hauber, A. B. 2012. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 77, 224-31.
16. Mühlbacher, A. C. & Bethge, S. 2015. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 16, 657-70.

17. European Medicines Agency (EMA) 2016. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2). London: European Medicines Agency.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-rev2_en.pdf).
18. European Medicines Agency (EMA) 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. London: European Medicines Agency.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500137129](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500137129).
19. Marschner, N., Zacharias, S., Lordick, F., Hegewisch-Becker, S., Martens, U., Welt, A., Hagen, V., Gleiber, W., Bohnet, S., Kruggel, L., Dille, S., Nusch, A., Dörfel, S., Decker, T. & Jänicke, M. 2020. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. *JAMA network open*, 3, e200643.
20. European Medicines Agency (EMA) 2017. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5).
21. U. S. Department of Health - Human Services - National Institutes of Health - National Cancer Institute 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 (Published: November 27, 2017).
22. Sperduto, P. W., Kased, N., Roberge, D., Xu, Z., Shanley, R., Luo, X., Sneed, P. K., Chao, S. T., Weil, R. J., Suh, J., Bhatt, A., Jensen, A. W., Brown, P. D., Shih, H. A., Kirkpatrick, J., Gaspar, L. E., Fiveash, J. B., Chiang, V., Knisely, J. P., Sperduto, C. M., Lin, N. & Mehta, M. 2012. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol*, 30, 419-25.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) 2018. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0, 2018, AWMF-Registernummer: 020/007OL.
24. Cordes, M. C., Scherwath, A., Ahmad, T., Cole, A. M., Ernst, G., Oppitz, K., Lanfermann, H., Bremer, M. & Steinmann, D. 2014. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer*, 14, 731.
25. Reinmuth, N., Gröschel, A., Schumann, C., Sebastian, M., Wiewrodt, R. & Reck, M. 2018. [Updated Recommendation for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*, 72, 138-54.
26. Brown, P. D., Jaeckle, K., Ballman, K. V., Farace, E., Cerhan, J. H., Anderson, S. K., Carrero, X. W., Barker, F. G., 2nd, Deming, R., Burri, S. H., Ménard, C., Chung, C., Stieber, V. W., Pollock, B. E., Galanis, E., Buckner, J. C. & Asher, A. L. 2016. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 316, 401-9.
27. Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2015. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Hirnmetastasen und Meningeosis neoplastica (AWMFRegisternummer: 030/060).  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-060l\\_S2k\\_Hirnmetastasen\\_Meningeosis\\_neoplastica\\_2015-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-060l_S2k_Hirnmetastasen_Meningeosis_neoplastica_2015-06-abgelaufen.pdf).
28. Andratschke, N., Kraft, J., Nieder, C., Tay, R., Califano, R., Soffietti, R. & Guckenberger, M. 2019. Optimal management of brain metastases in oncogenic-

- driven non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 129, 63-71.
29. Roughley, A., Damonte, E., Taylor-Stokes, G., Rider, A. & Munk, V. C. 2014. Impact of Brain Metastases on Quality of Life and Estimated Life Expectancy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17, A650.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Hjerstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*, 13, 1249-54.
  33. Braun, D. P., Gupta, D. & Staren, E. D. 2011. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 11, 353.
  34. Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., van der Hoek, K., Chia, S., Melosky, B. & Gelmon, K. 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and quality of life outcomes*, 9, 106.
  35. 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.
  36. 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.
  37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brigatinib (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, ALK+, ALK-Inhibitor-naive Patienten) [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4498/2020-10-15\\_AM-RL\\_XII\\_Brigatinib\\_D-542\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4498/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542_BAnz.pdf).
  38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_nAWG\\_D-491\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4238/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_BAnz.pdf).
  39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-132) vom 12. September 2019.
  40. Loxo Oncology Inc. 2019. LOXO-292 - Interim Statistical Analysis Plan for Study LOXO-RET-17001 - Version 1.0 (7 August 2019).

41. Loxo Oncology Inc. 2019. Clinical Summary of Efficacy Statistical Analysis Plan RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer.
42. 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.
43. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N. & Abrams, K. 2008. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*, 26, 753-67.
44. 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.
45. 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.
46. Guyot, P., Ades, A. E., Ouwers, M. J. & 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.
47. 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>.
48. 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](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59).
49. 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>.
50. 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*.
51. 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.
52. Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H., Lorch, J., Worden, F., Brose, M., Patel, J., Leboulleux, 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. Volckmar, A. L., Leichsenring, J., Kirchner, M., Christopoulos, P., Neumann, O., Budczies, J., Morais de Oliveira, C. M., Rempel, E., Buchhalter, I., Brandt, R., Allgäuer, M., Talla, S. B., von Winterfeld, M., Herpel, E., Goeppert, B., Lier, A., Winter, H., Brummer, T., Fröhling, S., Faehling, M., Fischer, J. R., Heußel, C. P., Herth, F., Lasitschka, F., Schirmacher, P., Thomas, M., Endris, V., Penzel, R. & Stenzinger, A. 2019. Combined targeted DNA and RNA sequencing of advanced NSCLC in routine molecular diagnostics: Analysis of the first 3,000 Heidelberg cases. *International journal of cancer*, 145, 649-61.
54. Eli Lilly and Company 2020. 1. Regulatory Response: Day 120 List of Questions Major Objections.
55. Schemper, M. & Smith, T. L. 1996. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*, 17, 343-6.
56. 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.
57. Mulligan, L. M., Kwok, J. B., Healey, C. S., Elsdon, M. J., Eng, C., Gardner, E., Love, D. R., Mole, S. E., Moore, J. K., Papi, L. & et al. 1993. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*, 363, 458-60.
58. Lilly Deutschland GmbH 2020. Verlängerung des QT-Intervalls auf Ebene individueller Patienten aus der Studie LIBRETTO-001.
59. Loxo Oncology Inc. (Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company) 2019. 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.
60. Shen, T., Pu, X., Wang, L., Yu, Z., Li, J., Zhang, Y., Liang, X., Chen, H., Xu, C., Song, Z. & Wang, W. 2020. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study. *Clinical lung cancer*, 21, e349-e54.
61. Drilon, A., Bergagnini, I., Delasos, L., Sabari, J., Woo, K. M., Plodkowski, A., Wang, L., Hellmann, M. D., Joubert, P., Sima, C. S., Smith, R., Somwar, R., Rekhtman, N., Ladanyi, M., Riely, G. J. & Kris, M. G. 2016. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. *Ann Oncol*, 27, 1286-91.
62. Mazieres, J., Drilon, A., Lusque, A., Mhanna, L., Cortot, A. B., Mezquita, L., Thai, A. A., Mascaux, C., Couraud, S., Veillon, R., Van den Heuvel, M., Neal, J., Peled, N., Früh, M., Ng, T. L., Gounant, V., Popat, S., Diebold, J., Sabari, J., Zhu, V. W., Rothschild, S. I., Bironzo, P., Martinez-Marti, A., Curioni-Fontecedro, A., Rosell, R., Lattuca-Truc, M., Wiesweg, M., Besse, B., Solomon, B., Barlesi, F., Schouten, R. D., Wakelee, H., Camidge, D. R., Zalcman, G., Novello, S., Ou, S. I., Milia, J. & Gautschi, O. 2019. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*, 30, 1321-8.

63. Guisier, F., Dubos-Arvis, C., Viñas, F., Doubre, H., Ricordel, C., Ropert, S., Janicot, H., Bernardi, M., Fournel, P., Lamy, R., Pérol, M., Dauba, J., Gonzales, G., Falchero, L., Decroisette, C., Assouline, P., Chouaid, C. & Bylicki, O. 2020. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol*, 15, 628-36.
64. Hess, L. M., Han, Y., Zhu, Y. E., Bhandari, N. R. & Sireci, A. 2021. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. *BMC Cancer*, 21, 28.
65. Lilly Deutschland GmbH 2021. Data on file.
66. Eli Lilly and Company 2020. 1. Regulatory Response: Day 120 List of Questions - Safety Other Concerns (Date of Questions: 28 May 2020).
67. 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.
68. Landa, I., Ibrahimasic, T., Boucai, L., Sinha, R., Knauf, J. A., Shah, R. H., Dogan, S., Ricarte-Filho, J. C., Krishnamoorthy, G. P., Xu, B., Schultz, N., Berger, M. F., Sander, C., Taylor, B. S., Ghossein, R., Ganly, I. & Fagin, J. A. 2016. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*, 126, 1052-66.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>21</sup> 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	exp Cisplatin/ or Cisplatin.ti,ab,kw.	78086
#2	exp Carboplatin/ or Carboplatin.ti,ab,kw.	18181
#3	1 or 2	89496
#4	exp Vinorelbine/ or Vinorelbine.ti,ab,kw.	4130
#5	Gemcitabine.mp.	17823
#6	exp Docetaxel/ or Docetaxel.ti,ab,kw.	17268
#7	exp Paclitaxel/ or Paclitaxel.ti,ab,kw.	38708
#8	exp Pemetrexed/ or Pemetrexed.ti,ab,kw.	3618
#9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	70119
#10	3 and 9	19104
#11	exp Albumin-Bound Paclitaxel/ or Albumin-Bound Paclitaxel.ti,ab,kw or nab-Paclitaxel.ti,ab,kw.	1774
#12	2 and 11	190
#13	Pembrolizumab.mp.	5049
#14	Nintedanib.mp.	1036
#15	6 and 14	72
#16	exp Nivolumab/ or Nivolumab.ti,ab,kw.	6095
#17	Atezolizumab.mp.	1433
#18	exp Afatinib/ or Afatinib.ti,ab,kw.	1528
#19	exp Erlotinib Hydrochloride/ or Erlotinib.ti,ab,kw.	7051
#20	Ramucirumab.mp.	894
#21	6 and 20	125

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

#22	4 or 5 or 6 or 8 or 10 or 12 or 13 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 21	62391
#23	(RET or "rearranged during transfection").af.	9392
#24	exp Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/ or NSCLC.ti,ab,kw.	70116
#25	(((non and small) or nonsmall) and cell and lung).ti,ab,kw.	72388
#26	(tumor or tumors or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or sarcoma* or cancer* or lesions*).ti,ab,kw.	3707660
#27	25 and 26	71966
#28	24 or 27	84287
#29	22 and 23 and 28	56

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	23. Februar 2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Cisplatin] explode all trees	5016
#2	Cisplatin:ti,ab,kw	14300
#3	#1 or #2	14300
#4	MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees	1604
#5	Carboplatin:ti,ab,kw	7172
#6	#4 or #5	7172
#7	#3 or #6	19083
#8	MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees	552
#9	Vinorelbine:ti,ab,kw	1677
#10	#8 or #9	1677
#11	Gemcitabine:ti,ab,kw	5918
#12	MeSH descriptor: [Docetaxel] explode all trees	2118
#13	Docetaxel:ti,ab,kw	7282
#14	#12 or #13	7282
#15	MeSH descriptor: [Paclitaxel] explode all trees	3508
#16	Paclitaxel:ti,ab,kw	10309
#17	#15 or #16	10309
#18	MeSH descriptor: [Pemetrexed] explode all trees	644
#19	Pemetrexed:ti,ab,kw	2050
#20	#18 or #19	2050
#21	#10 or #11 or #14 or #17 or #20	22471
#22	#7 and #21	9062

#23	MeSH descriptor: [Albumin-Bound Paclitaxel] explode all trees	1312
#24	"nab-Paclitaxel":ti,ab,kw or "Albumin-Bound Paclitaxel":ti,ab,kw	2369
#25	#23 or #24	2369
#26	#6 and #25	748
#27	Pembrolizumab:ti,ab,kw	1661
#28	Nintedanib:ti,ab,kw	538
#29	#14 and #28	40
#30	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	448
#31	Nivolumab:ti,ab,kw	1835
#32	#30 or #31	1835
#33	Atezolizumab:ti,ab,kw	819
#34	MeSH descriptor: [Afatinib] explode all trees	63
#35	Afatinib:ti,ab,kw	395
#36	#34 or #35	395
#37	MeSH descriptor: [Erlotinib Hydrochloride] explode all trees	546
#38	Erlotinib:ti,ab,kw	1669
#39	#37 or #38	1669
#40	Ramucirumab:ti,ab,kw	515
#41	#14 and #40	130
#42	#22 or #26 or #11 or #10 or #27 or #14 or #20 or #29 or #32 or #33 or #36 or #39 or #41	22316
#43	RET or "Rearranged during transfection"	1165
#44	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4359
#45	NSCLC:ti,ab,kw	9355
#46	((non:ti,ab,kw and small:ti,ab,kw) or nonsmall:ti,ab,kw) and cell:ti,ab,kw and lung:ti,ab,kw	13729
#47	tumor:ti,ab,kw or tumors:ti,ab,kw or tumour*:ti,ab,kw or carcinoma*:ti,ab,kw or adenocarcinoma*:ti,ab,kw or neoplasm*:ti,ab,kw or sarcoma*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw or lesions*:ti,ab,kw	236069
#48	#46 and #47	13671
#49	#44 or #45 or #48	14308
#50	#42 and #43 and #49	35

All results	35
Cochrane Reviews	1
Cochrane Protocols	0
Trials	34
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	'Cisplatin'/exp OR Cisplatin:ti,ab,kw	197327
#2	'Carboplatin'/exp OR Carboplatin:ti,ab,kw	7430
#3	#1 OR #2	234953
#4	'Vinorelbine'/exp OR Vinorelbine:ti,ab,kw	18854
#5	'Gemcitabine'/exp OR Gemcitabine:ti,ab,kw	61360
#6	'Docetaxel'/exp OR Docetaxel:ti,ab,kw	62914
#7	'Paclitaxel'/exp OR Paclitaxel:ti,ab,kw	114769
#8	'Pemetrexed'/exp OR Pemetrexed:ti,ab,kw	15429
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	201168
#10	#3 AND #9	83099
#11	'nab-Paclitaxel':ti,ab,kw OR 'Albumin-Bound Paclitaxel':ti,ab,kw	4203
#12	#2 and #11	681
#13	'Pembrolizumab'/exp OR Pembrolizumab:ti,ab,kw	19416
#14	'Nintedanib'/exp OR Nintedanib:ti,ab,kw	3760
#15	#6 AND #14	488
#16	'Nivolumab'/exp OR Nivolumab:ti,ab,kw	21744
#17	'Atezolizumab'/exp OR Atezolizumab:ti,ab,kw	7084
#18	'Afatinib'/exp OR Afatinib:ti,ab,kw	6040
#19	'Erlotinib Hydrochloride'/exp OR Erlotinib:ti,ab,kw	28720
#20	'Ramucirumab'/exp OR Ramucirumab:ti,ab,kw	3266
#21	#6 AND #20	866
#22	#13 OR #10 OR #5 OR #4 OR #6 OR #8 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #21 OR #12	198187
#23	RET OR "Rearranged during transfection"	15645
#24	'non small cell lung cancer'/exp OR nsclc:ti,ab,kw	174581
#25	((non:ti,ab,kw AND small:ti,ab,kw) OR nonsmall:ti,ab,kw) AND cell:ti,ab,kw AND lung:ti,ab,kw	117027

#26	tumor:ti,ab,kw OR tumors:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR carcinoma*:ti,ab,kw OR adenocarcinoma*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR sarcoma*:ti,ab,kw OR cancer*:ti,ab,kw OR lesions*:ti,ab,kw	5090117
#27	#25 and #26	115963
#28	#24 or #27	187081
#29	#22 and #23 and #28	436

**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:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studienregister	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
Internetadresse	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
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	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">clinicaltrialsregister.eu</a>
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
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	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
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	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	<p>Condition or disease: "non-small cell lung cancer" OR „non small cell lung cancer“ OR „nonsmall-cell lung cancer“ OR „nonsmall cell lung cancer“ OR nslc</p> <p>Other terms: RET OR "Rearranged during transfection"</p> <p>Study type: Interventional Studies</p> <p>Intervention/treatment: Cisplatin OR Carboplatin OR Vinorelbine OR Gemcitabine OR Docetaxel OR Paclitaxel OR Pemetrexed OR Pembrolizumab OR Nintedanib OR Nivolumab OR Atezolizumab OR Afatinib OR Erlotinib OR Ramucirumab</p>
Treffer	10

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	23. Februar 2021
Suchstrategie	<p>("non-small cell lung cancer" OR „non small cell lung cancer“ OR „nonsmall-cell lung cancer“ OR „nonsmall cell lung cancer“ OR nslc )</p> <p>AND</p> <p>(RET OR "Rearranged during transfection")</p> <p>AND</p> <p>(Cisplatin OR Carboplatin OR Vinorelbine OR Gemcitabine OR Docetaxel OR Paclitaxel OR Pemetrexed OR Pembrolizumab OR Nintedanib OR Nivolumab OR Atezolizumab OR Afatinib OR Erlotinib OR Ramucirumab)</p>
Treffer	4

Studienregister	ICTRP #1
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	16. Dezember 2020
Suchstrategie	"non-small cell lung cancer" OR „non small cell lung cancer“ OR „nonsmall-cell lung cancer“ OR „nonsmall cell lung cancer“ OR nscle
Treffer	15199 records for 11997 trials

**AND (**

Studienregister	ICTRP #2
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	16. Dezember 2020
Suchstrategie	Cisplatin OR Carboplatin OR Vinorelbine
Treffer	11223 records for 8234

**OR**

Studienregister	ICTRP #3
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	16. Dezember 2020
Suchstrategie	Gemcitabine OR Docetaxel
Treffer	9300 records for 6511 trials

**OR**

Studienregister	ICTRP #4
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	16. Dezember 2020
Suchstrategie	Paclitaxel OR Pemetrexed OR Pembrolizumab
Treffer	11160 records for 7855 trials

**OR**

Studienregister	ICTRP #5
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	16. Dezember 2020
Suchstrategie	Nintedanib OR Nivolumab OR Atezolizumab OR Afatinib OR Erlotinib OR Ramucirumab
Treffer	6360 records for 4018 trials

**) AND**

Studienregister	ICTRP #6
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	16. Dezember 2020
Suchstrategie	RET OR "Rearranged during transfection"
Treffer	449 records for 282 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	Euctr, C. Z. 2019. A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001979-36-CZ">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001979-36-CZ</a> .	Duplikat zur Registersuche
2	Nct 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944</a> .	Duplikat zur Registersuche
3	O’Leary, C., Xu, W., Pavlakis, N., Richard, D. & O’Byrne, K. 2019. Rearranged during transfection fusions in non-small cell lung cancer. <i>Cancers</i> , 11.	A5
4	Sabari, J. K., Siau, E. D. & Drilon, A. 2017. Targeting RET-rearranged lung cancers with multikinase inhibitors. <i>Oncoscience</i> , 4, 23-4.	A5
5	Seoane, J. & Capdevila, J. 2018. The right compound for the right target: Tackling RET. <i>Annals of Oncology</i> , 29, 1623-5.	A5
6	Solomon, B. J., Zhou, C. C., Drilon, A., Park, K., Wolf, J., Elamin, Y., Davis, H. M., Soldatenkova, V., Sashegyi, A., Lin, A. B., Lin, B. K., F Loong, H. H., Novello, S., Arriola, E., Perol, M., Goto, K. & Santini, F. C. 2020. Phase III study of selpercatinib vs chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. <i>Future oncology (London, England)</i> .	A7
7	Solomon, B. J., Zhou, C. C., Drilon, A., Park, K., Wolf, J., Elamin, Y., Davis, H. M., Soldatenkova, V., Sashegyi, A., Lin, A. B., Lin, B. K., F Loong, H. H., Novello, S., Arriola, E., Perol, M., Goto, K. & Santini, F. C. 2021. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. <i>Future oncology (London, England)</i> , 17, 763-73.	Duplikat
8	Subbiah, V., Velcheti, V., Tuch, B. B., Ebata, K., Busaidy, N. L., Cabanillas, M. E., Wirth, L. J., Stock, S., Smith, S., Lauriault, V., Corsi-Travali, S., Henry, D., Burkard, M., Hamor, R., Bouhana, K., Winski, S., Wallace, R. D., Hartley, D., Rhodes, S., Reddy, M., Brandhuber, B. J., Andrews, S., Rothenberg, S. M. & Drilon, A. 2018. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. <i>Annals of Oncology</i> , 29, 1869-76.	A5

**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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337</a> .	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. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001978-28-ES">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001978-28-ES</a> .	Duplikat zur Registerrecherche
3	Solomon, B. J., Zhou, C. C., Drilon, A., Park, K., Wolf, J., Elamin, Y., Davis, H. M., Soldatenkova, V., Sashegyi, A., Lin, A. B., Lin, B. K., F Loong, H. H., Novello, S., Arriola, E., Perol, M., Goto, K. & Santini, F. C. 2020. Phase III study of selpercatinib vs chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. Future oncology (London, England).	A7
4	Solomon, B. J., Zhou, C. C., Drilon, A., Park, K., Wolf, J., Elamin, Y., Davis, H. M., Soldatenkova, V., Sashegyi, A., Lin, A. B., Lin, B. K., F Loong, H. H., Novello, S., Arriola, E., Perol, M., Goto, K. & Santini, F. C. 2021. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. Future oncology (London, England), 17, 763-73.	Duplikat

**Suche nach weiteren Untersuchungen mit Studien mit der ZVT für einen indirekten Vergleich:**

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Dudnik, E., Moskovitz, M., Rottenberg, Y., Lobachov, A., Mandelboim, R., Shochat, T., Urban, D., Wollner, M., Nechushtan, H., Rotem, O., Zer, A., Daher, S. & Bar, J. 2021. Pembrolizumab as a monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ : real-world data. OncoImmunology, 10.	A6

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
2	Dudnik, E., Moskovitz, M., Rottenberg, Y., Lobachov, A., Mandelboim, R., Shochat, T., Urban, D., Wollner, M., Nechushtan, H., Rotem, O., Zer, A., Daher, S., Bar, J. & Israel Lung Cancer, G. 2021. Pembrolizumab as a monotherapy or in combination with platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ : real-world data. <i>Oncoimmunology</i> , 10, 1865653	Duplikat
3	Jian, H., Han, Y., Yu, Y. & Lu, S. 2019. Long-term efficacy of afatinib in a patient with squamous cell carcinoma of the lung and multiple ERBB family aberrations: afatinib in ERBB+ lung squamous cell carcinoma. <i>Anti-cancer drugs</i> , 30, 873-8.	A3
4	School, F. H. U. 2018. Phase II trial of early secondary treatment with nivolumab for non-small cell lung cancer. Jprn-Umin000030457. <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034774">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034774</a> .	Duplikat zur Registersuche
5	Lin, J. J., Kennedy, E., Sequist, L. V., Brastianos, P. K., Goodwin, K. E., Stevens, S., Wanat, A. C., Stober, L. L., Digumarthy, S. R., Engelman, J. A., Shaw, A. T. & Gainor, J. F. 2016. Clinical activity of alectinib in advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 11, 2027-32.	A3
6	Ribeiro, M. F. S. A., Alessi, J. V. M., Oliveira, L. J. C., Gongora, A. B. L., Sacardo, K. P., Zucchetti, B. M., Shimada, A. K., de Galiza Barbosa, F., Feher, O. & Katz, A. 2020. Alectinib activity in chemotherapy-refractory metastatic RET-rearranged non-small cell lung carcinomas: A case series. <i>Lung Cancer</i> , 139, 9-12.	A3
7	Ribeiro, M., Alessi, J. V. M., Oliveira, L. J. C., Gongora, A. B. L., Sacardo, K. P., Zucchetti, B. M., Shimada, A. K., de Galiza Barbosa, F., Feher, O. & Katz, A. 2020. Alectinib activity in chemotherapy-refractory metastatic RET-rearranged non-small cell lung carcinomas: A case series. <i>Lung Cancer</i> , 139, 9-12.	Duplikat
8	Rosell, R. & Karachaliou, N. 2016. RET inhibitors for patients with RET fusion-positive and RET wild-type non-small-cell lung cancer. <i>The Lancet Oncology</i> , 17, 1623-5.	A1
9	Sakamoto, H., Tanaka, H., Shiratori, T., Baba, K., Ishioka, Y., Itoga, M., Taima, K., Hasegawa, Y., Takanashi, S. & Tasaka, S. 2019. The efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer harboring driver mutations. <i>Mol</i> , 10, 610-4.	A1
10	Sarfaty, M., Moore, A., Neiman, V., Dudnik, E., Ilouze, M., Gottfried, M., Katznelson, R., Nechushtan, H., Sorotsky, H. G., Paz, K., Katz, A., Saute, M., Wolner, M., Moskovitz, M., Miller, V., Elvin, J., Lipson, D., Ali, S., Gutman, L. S., Dvir, A., Gordon, N. & Peled, N. 2017. RET Fusion Lung Carcinoma: Response to Therapy and Clinical Features in a Case Series of 14 Patients. <i>Clinical Lung Cancer</i> , 18, e223-e32.	A4

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
11	Song, Z., Yu, X. & Zhang, Y. 2016. Clinicopathologic characteristics, genetic variability and therapeutic options of RET rearrangements patients in lung adenocarcinoma. <i>Lung Cancer</i> , 101, 16-21.	A4
12	Takeda, M., Okamoto, I. & Nakagawa, K. 2015. Clinical development of nintedanib for advanced non-small-cell lung cancer. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> , 11, 1701-6.	A4
13	Takeda, M., Sakai, K., Nishio, K. & Nakagawa, K. 2019. Successful long-term treatment of non-small cell lung cancer positive for RET rearrangement with pemtredex. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 12, 5355-8.	A4
14	Takeda, M., Sakai, K., Nishio, K. & Nakagawa, K. 2019. Successful long-term treatment of non-small cell lung cancer positive for RET rearrangement with pemtredex. <i>OncoTargets and therapy</i> , 12, 5355-8.	Duplikat
15	Velcheti, V. & Ahluwalia, M. 2017. Intracranial and Systemic Response to Alectinib in a Patient with RET-KIF5B Oncogenic Fusion. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 12, e98-e9.	A3
16	Velcheti, V., Madison, R., Ali, S. M. & Schrock, A. B. 2018. WAC/RET: A Novel RET Oncogenic Fusion Variant in Non-Small Cell Lung Carcinoma. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 13, e122-e3.	A3
17	Velcheti, V., Thawani, R., Khunger, M., Mukhopadhyay, S., Chute, D. J., Schrock, A. B. & Ali, S. M. 2017. FRMD4A/RET: A Novel RET Oncogenic Fusion Variant in Non-Small Cell Lung Carcinoma. <i>Journal of Thoracic Oncology</i> , 12, e15-e6.	A3
18	Wei, J., Moran, T., Zou, Z., Qian, X., Wang, L., Camps, C., Hu, W., Chaib, I., Sanchez, B., Xu, L., Karachaliou, N., Sanchez-Ronco, M., Liu, B. & Rosell, R. 2013. Customized chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). <i>Translational Lung Cancer Research</i> , 2, 180-8.	A4
19	Ackermann, C. J., Stock, G., Tay, R., Dawod, M., Gomes, F. & Califano, R. 2019. Targeted therapy for RET-rearranged non-small cell lung cancer: Clinical development and future directions. <i>OncoTargets and Therapy</i> , 12, 7857-64.	A4
20	ensayo, R. F. S. A. S. U. q. r. e. 2017. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: blood-first assay screening trial). Euctr2017-000076-28-Es. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a> .	Duplikat zur Registersuche
21	ensayo, R. F. S. A. S. U. q. r. e. 2017. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring Actionable Somatic Mutations Detected in Blood (B-FAST: blood-first assay screening	Duplikat zur Registersuche

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
	trial). Euctr2017-000076-28-Be. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a> .	
22	Ferrara, R., Auger, N., Auclin, E. & Besse, B. 2018. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 13, 27-45.	A4
23	Ferrara, R., Auger, N., Auclin, E. & Besse, B. 2018. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol, 13, 27-45.	Duplikat
24	Hilberg, F., Tontsch-Grunt, U., Baum, A., Le, A. T., Doebele, R. C., Lieb, S., Gianni, D., Voss, T., Garin-Chesa, P., Haslinger, C. & Kraut, N. 2018. Triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 364, 494-503.	A3
25	Solomon, B. J., Zhou, C. C., Drlon, A., Park, K., Wolf, J., Elamin, Y., Davis, H. M., Soldatenkova, V., Sashegyi, A., Lin, A. B., Lin, B. K., F Loong, H. H., Novello, S., Arriola, E., Perol, M., Goto, K. & Santini, F. C. 2020. Phase III study of selpercatinib vs chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. Future oncology (London, England).	A6
26	Solomon, B. J., Zhou, C. C., Drlon, A., Park, K., Wolf, J., Elamin, Y., Davis, H. M., Soldatenkova, V., Sashegyi, A., Lin, A. B., Lin, B. K., F Loong, H. H., Novello, S., Arriola, E., Perol, M., Goto, K. & Santini, F. C. 2021. Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy +/- pembrolizumab in untreated RET positive non-small-cell lung cancer. Future oncology (London, England), 17, 763-73.	Duplikat
27	Euctr, C. Z. 2019. A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001979-36-CZ">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-001979-36-CZ</a> .	Duplikat zur Registersuche
28	Euctr, N. O. 2019. A study of BLU-667 in patients with lung cancer. <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-002463-10-NO">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EU-CTR2019-002463-10-NO</a> .	Duplikat zur Registersuche

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Loxo Oncology, I. 2019. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. Nct03899792. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944</a> .	A7
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337</a> .	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620</a> .	A5
9	AstraZeneca 2019. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). Nct03944772. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772</a>	A1
10	Center, M. D. A. C. 2021. Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer. Nct04759911. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911</a> .	A5
EU-CTR		
1	Eli, L. & Company 2020. . LIBRETTO-431: A Multicenter, Randomized, Open-label, Phase 3 Trial Comparing Selpercatinib to Platinum- Based and Pemetrexed Therapy with or without Pembrolizumab as Initial Treatment of Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. 2019-001979-36. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36</a> .	A7
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28</a> .	A1
4	Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2018. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). 2017-000800-59. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a> .	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.	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41</a> .	
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36</a> .	A7
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128</a> .	A5
4	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Euctr2019-001978-28-Cz. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28</a> .	A1
5	Loxo Oncology, I., Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / ICCO : CMIC Co., Ltd.</Primary_sponsor> 2020. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. JPRN-JapicCTI-205222. <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222</a> .	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550</a> .	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888</a> .	A5
8	Loxo Oncology, I. P. s. 2019. Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. Nct03906331. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331</a> .	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620</a> .	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
10	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Nct04194944. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944</a> .	A7
11	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337</a> .	A1
12	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. Nct04280081. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a> .	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	

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
1	Loxo Oncology, I. 2019. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. Nct03899792. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792</a> .	A1
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888</a> .	A1
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280081</a> .	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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268550</a> .	A7
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944</a> .	A7
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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211337</a> .	A1
8	Institute, N. C. 2017. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial). Nct03155620. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620</a> .	A1
9	AstraZeneca 2019. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). Nct03944772. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772</a>	A1
10	Loxo Oncology, I., Lilly, E. & Company Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. Nct03906331. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03906331</a> .	A7
11	Center, M. D. A. C. 2021. Selpercatinib Before Surgery for the Treatment of RET-Altered Thyroid Cancer. Nct04759911. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04759911</a> .	A1

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36</a> .	A7
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28</a> .	A1
4	Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2019. A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation (LIBRETTO-001). 2017-000800-59. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000800-59</a> .	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a> .	A2
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004390-41</a> .	A2
ICTRP		
1	Loxo Oncology, I. P. s. o. 2019. A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors. Nct03899792. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03899792</a> .	A1
2	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Trial Comparing Selpercatinib to Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. Euctr2019-001979-36-Gr. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36</a> .	A7

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157128</a> .	eingeschlossen
4	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Phase 3 Trial Comparing LOXO-292 to Cabozantinib or Vandetanib in Patients with RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Euctr2019-001978-28-Cz. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001978-28</a> .	A1
5	Loxo Oncology, I., Wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company / ICC : CMIC Co., Ltd.</Primary_sponsor> 2020. A Study of Oral LOXO-292 in Pediatric Patients With Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors. JPRN-JapicCTI-205222. <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205222</a> .	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04268550</a> .	A7
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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320888</a> .	A1
8	Loxo Oncology, I. P. s. 2019. Expanded Access for the Treatment of Cancers With Rearranged During Transfection (RET) Activation. Nct03906331. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03906331</a> .	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03155620</a> .	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944</a> .	A7
11	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. Nct04211337. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211337</a> .	A1
12	Company</Primary_sponsor>, E. L. a. 2020. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced Solid Tumors Including RET Fusion-positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer and Other Tumors With RET Activation. Nct04280081. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04280081</a> .	A7

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
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. <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205322</a> .	A7
14	AB</Primary_sponsor>, A. 2019. Study in patients with Non-Small Cell Lung Cancer whose disease has got worse on Osimertinib treatment. Euctr2018-003974-29-Es. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a> .	A2

### Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT für einen indirekten Vergleich

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov		
1	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., L. 2019. Study of Anlotinib Hydrochloride Capsule Combined With Chemotherapy in Subjects With Squamous Non-small Cell Lung Cancer. Nct04073537. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073537</a> .	A1
2	Corporation, B. M. 2020. AcceleRET Lung Study of Pralsetinib for 1L RET Fusion-positive, Metastatic NSCLC. Nct04222972. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04222972</a> .	A6
3	Exelixis 2007. A Study of XL184 (Cabozantinib) With or Without Erlotinib in Adults With Non-Small Cell Lung Cancer. Nct00596648. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596648</a> .	A2
4	Institute, N. C. 2018. Nivolumab, Cabozantinib S-Malate, and Ipilimumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Nct03468985. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03468985</a> .	A2
5	Lilly, E., Company, Loxo Oncology, I. a. w. o. s. o. E. L. & Company 2019. A Study of Selpercatinib (LY3527723) in Participants With Advanced or Metastatic RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. Nct04194944. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194944</a> .	A6
6	Pfizer 2006. A Study In Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Testing If Erlotinib Plus SU011248 (Sunitinib) Is Better Than Erlotinib Alone. Nct00265317. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265317</a> .	A1
7	Roche, H.-L. 2017. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Nct03178552. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178552</a> .	A2

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

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
8	University College, L. & Roche, H.-L. 2017. Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity. Nct02314481. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481</a> .	A2
9	AstraZeneca 2019. Phase 2 Platform Study in Patients With Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). Nct03944772. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944772</a> .	A1
10	Personalizzata, F. p. I. M. 2020. The Rome Trial From Histology to Target: the Road to Personalize Target Therapy and Immunotherapy. Nct04591431. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04591431</a> .	A6
EU-CTR		
1	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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003974-29</a> .	A1
2	Blueprint Medicines, C. 2020. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Pralsetinib versus Standard of Care for First Line Treatment of RET fusion-positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 2019-002463-10. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10</a> .	A6
3	Eli, L. & Company 2020. LIBRETTO-431: 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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36</a> .	A6
4	Roche Farma, S. A. q. r. e. e. 2017. A Phase Ii/Iii Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Targeted Therapies as Treatments for Patients with Advanced or Metastatic Non Small Cell Lung Cancer (Nslc) Harborin. 2017-000076-28. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28</a> .	A2
ICTRP		
1	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. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04194944</a> .	A6
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. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001979-36</a> .	A6

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
3	Corporation</Primary_sponsor>, B. M. 2019. A study of BLU-667 in patients with lung cancer. Euctr2019-002463-10-Gb. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10</a> .	A6
4	Corporation</Primary_sponsor>, B. M. 2020. A study of BLU-667 in patients with lung cancer. Euctr2019-002463-10-Fi. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002463-10</a> .	A6
5	Corporation</Primary_sponsor>, B. M. 2020. AcceleRET Lung Study of Pralsetinib for 1L RET Fusion-positive, Metastatic NSCLC. Nct04222972. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222972">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04222972</a> .	A6
6	Groningen</Primary_sponsor>, U. M. C. 2019. ML41176 Unraveling tumor response and resistance to combined chemotherapy and PD-L1 inhibition with minimal invasive techniques in patients with advanced NSCLC with targetable disease. N18111. <a href="https://trialregister.nl/trial/8111">https://trialregister.nl/trial/8111</a> .	A6
7	Inc.</Primary_sponsor>, P. T. 2015. Treatment for Nonsense Mutation Mucopolysaccharidosis Type I. Euctr2015-003105-41-Gb. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003105-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003105-41</a> .	A1
8	PTC Therapeutics, I. P. s. 2012. Study of ataluren in patients with Nonsense Mutation Duchenne and Becker muscular dystrophy. Euctr2011-004853-18-Be. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004853-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004853-18</a> .	A1

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-160 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 4-160 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

**Studie: LIBRETTO-001**

Tabelle 4-160 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LIBRETTO-001 (nach TREND<sup>a</sup>)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Titel und Zusammenfassung</b>		
1	<p><b>Titel</b></p> <p><b>Zusammenfassung</b></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"> <li>• Phase 1 (Dosisescalation, Vorliegen einer RET-Alteration war kein Einschlusskriterium)</li> <li>• Phase 2 (Dosisexpansion, Vorliegen einer aktivierenden RET-Alteration war Einschlusskriterium (z.B. Genfusion und/oder Mutationen; ausgeschlossen waren stille, Leseraster oder Nonsense-Mutationen))</li> </ul> <p>Die Studie befindet sich derzeit in Phase 2 und läuft noch. Zum Datenschnitt vom 17. Juni 2019 befanden sich 531 Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren (NSCLC (48,2%), MTC (43,7%), nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome (d. h., differenzierte und anaplastische Schilddrüsenkarzinome; 5,3%), Pankreaskarzinom (0,8%) und andere Karzinome (1 bis 2 Patienten pro Tumorindikation)) in der Studie.</p> <p>Folgende Kohorten werden in der Phase 2 der Studie untersucht:</p> <p><u>Kohorte 1</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 2</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenen, soliden Tumoren mit RET-Fusion ohne vorherige Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 3</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit fortgeschrittenen MTC mit RET-Mutation und Progress unter Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie</p> <p><u>Kohorte 4</u></p> <p>Patienten mit MTC mit RET-Mutation ohne vorherige Standardtherapie oder Therapie mit anderen MKI mit anti-RET-Aktivität.</p> <p><u>Kohorte 5</u></p> <p>Patienten mit fortgeschrittenem soliden Tumor mit genetischen Alterationen im RET-Gen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit Merkmalen der Kohorten 1 bis 4, die keine messbare Erkrankung aufweisen.</li> <li>- Patienten mit MTC, welche nicht die Merkmale der Kohorten 3 oder 4 erfüllen.</li> <li>- 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.</li> <li>- Patienten mit einer RET-Alteration in zirkulierender freier DNA, die für den Tumor nicht bekannt ist.</li> </ul> <p><u>Kohorte 6</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Einleitung</b>		
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>
<b>Methoden</b>		
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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In Phase 1 der Studie wurden die Patienten sequentiell auf 9 Dosierungsstufen verteilt (zu den Dosierungsstufen siehe unter (12)). In Phase 2 begannen alle Patienten mit der MTD aus Phase 1 (d.h. 160 mg BID) und wurden basierend auf der vorliegenden RET-Alteration und Tumorindikation in die 5 Kohorten eingeteilt.</p> <p><b>Einschlusskriterien für Phase 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden soliden Tumor: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die einen Progress unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Standardtherapie hatten</li> <li>○ für die keine kurative Standardtherapie existierte</li> <li>○ die nach Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für Standardtherapien waren oder</li> <li>○ die Standardtherapien ablehnten</li> </ul> </li> <li>• Eine Vorbehandlung der Patienten war gestattet; diese beinhaltete eine vorhergehende Therapie mit MKIs mit Aktivität gegenüber RET.</li> <li>• Anfänglich war der Nachweis einer genetischen Alteration des RET-Gens für den Einschluss der Patienten nicht erforderlich.</li> <li>• Wurde eine prädefinierte und unter den Aspekten der Pharmakokinetik und der Sicherheit adäquate Exposition erreicht, wurde für die weiteren einzuschließenden Patienten der Nachweis einer genetischen Alteration (über ein zertifiziertes Labor) des RET-Gens verlangt (Translokation und/oder Mutation außer stillen Mutationen, Rasterschub-Mutationen und Nonsense Mutationen). Messbare oder nicht messbare Erkrankung gemmaß RECIST 1.1 oder RANO (je nach Tumorentität)</li> <li>• Mindestalter: 18 Jahre (in einigen Zentren ist mit Genehmigung auch der Einschluss von Patienten ab 12 Jahren möglich)</li> <li>• ECOG Performance Status Score von 0, 1 oder 2 (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky Performance Score ≥ 40% (Alter &lt; 16 Jahre)</li> <li>• Lebenserwartung mindestens 3 Monate</li> <li>• Archiviertes Biopsiematerial verfügbar</li> <li>• Adäquate Blut-, Leber- und Nierenwerte</li> <li>• Patienten sind in der Lage, Tabletten zu schlucken</li> <li>• Empfängnisverhütung bei Männer und Frauen</li> </ul> <p><b>Einschlusskriterien für Phase 2</b></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"> <li>• Gesicherter Nachweis einer Alteration des RET-Gens im Tumorgewebe (nicht nur im Blut). Für Patienten mit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem MTC ist im Falle des Fehlens einer Gewebeprobe der Nachweis einer RET-Mutation in der Keimbahn ausreichend</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul> <p>Für die Kohorten 1 und 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progress unter vorhergehender Standardtherapie oder Unverträglichkeit gegenüber Standardtherapie.</li> </ul> <p>Für die Kohorte 2 und 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine vorherige Standard-Erstlinien-Therapie</li> </ul> <p>Für Kohorte 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografisch diagnostizierter Progress innerhalb der letzten 14 Monaten</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien für Phase 1 und Phase 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit einem selektiven RET-Inhibitor (Patienten, die ansonsten geeignet wären, können nach Zustimmung durch den Sponsor in Kohorte 6 eingeschlossen werden)</li> <li>• Behandlung mit anderen Anti-Tumorthérapien vor Studienbeginn (&lt; 2 Wochen)</li> <li>• Größere Operation innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• Vorherige Strahlentherapie weniger als 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• Nicht abgeklungene Toxizitäten aus einer früheren Therapie</li> <li>• 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)</li> <li>• Klinisch signifikante aktive kardiovaskuläre Erkrankung</li> <li>• Aktive unkontrollierte systemische bakterielle oder virale Infektionen bzw. Mykosen</li> <li>• Jegliche medizinische Indikation, die die gastrointestinale Absorption einschränkt</li> <li>• Unkontrollierte symptomatische <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Über- oder Unterfunktion der Schilddrüse</li> <li>b. Hyperkalzämie oder Hypokalzämie</li> </ul> </li> <li>• Aktuelle Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern oder Induktoren</li> <li>• Aktuelle Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft oder Laktation</li> <li>• Andere aktive Tumorerkrankung</li> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber jeglichem der Kapselbestandteile</li> </ul> <p>Für die Kohorten 1 bis 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen eines weiteren identifizierten onkogenen Treibers</li> </ul>
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><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase 1: Bestimmung der MTD von Selpercatinib / Empfohlene Dosierung von Selpercatinib für die Phase 2</li> <li>• Phase 2: ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sicherheit und Verträglichkeit von Selpercatinib</li> <li>○ ORR basierend auf RECIST 1.1 oder RANO</li> <li>○ Pharmakokinetische Parameter</li> </ul> </li> <li>• Phase 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Objektive Ansprechrate (bestätigt durch den Prüfarzt)</li> <li>○ Objektive Ansprechrate bezüglich ZNS</li> <li>○ Bestes Gesamtansprechen</li> <li>○ Dauer des Ansprechens (gesamt und bezogen auf das ZNS)</li> <li>○ Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>○ Krankheitskontrollrate</li> <li>○ Progressionsfreies Überleben</li> <li>○ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sicherheit und Verträglichkeit.</li> <li>○ Pharmakokinetische Parameter</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PK und der beobachteten Wirksamkeit bzw. Sicherheit</li> <li>• Veränderung der Serumentumormarker: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ karzinoembryonales Antigen</li> <li>○ Calcitonin (MTC)</li> <li>○ Thyreoglobulin (für Patienten mit nicht-medullären Schilddrüsenkarzinomen)</li> <li>○ adrenokortikotropes Hormon /Cortisol (für Patienten mit Morbus Cushing- im Zusammenhang mit ihrem Tumor)</li> </ul> </li> <li>• Charakterisierung der RET-Fusionen und Mutationen mittels molekularer Tests, einschließlich NGS von Tumorbiopsien und frei zirkulierender DNA</li> <li>• Veränderung in der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Paediatric Quality of Life für Jugendliche, Paediatric Quality of Life für Kinder, Patient Bowel Diaries (nur MTC))</li> </ul>
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><b>Phase 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Die Größe der Dosis-Kohorten konnten bis auf 15 Patienten erhöht werden, wenn das SRC die verabreichte Dosierung als sicher eingeschätzte.</li> <li>• Die Anzahl der Patienten in Phase 1 lag bei maximal 120 Patienten (~15 Patienten in 8 Kohorten), abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil</li> </ul> <p><b>Phase 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorten 1 und 4: Geschätzte Fallzahl n = 55 basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von ORR <math>\geq 50\%</math> (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall <math>\geq 30\%</math> (klinisch relevanter Effekt)).</li> <li>• Kohorte 2: Geschätzte Fallzahl n = 59 basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von ORR <math>\geq 55\%</math> (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall <math>\geq 35\%</math> (=klinisch relevanter Effekt)).</li> <li>• Kohorte 3: Geschätzte Fallzahl n = 83 basierend auf der Annahme eines vorliegenden wahren Effektes von ORR <math>\geq 35\%</math> (Power = 85% für eine Schätzung mit unterem Konfidenzintervall <math>\geq 20\%</math> (klinisch relevanter Effekt)).</li> <li>• Mit Zustimmung des SRC war ein Einschluss von Patienten über die geschätzten Fallzahlen hinaus (n =</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		150) möglich, um Aussagen zu UEs mit niedriger Prävalenz zu ermöglichen.
8	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es erfolgte keine Randomisierung (einarmige Studie).
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p><b>Datenschnitte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17. Juni 2019 (Stand CSR). Für die Analyse zu diesem Datenschnitt wurde das Investigator Assessment als Basis für die Endpunkte zum Tumoransprechen herangezogen.</li> <li>• 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.</li> <li>• 30. März 2020. Der Datenschnitt vom 30. März 2020 erfolgte im Zuge des Zulassungsverfahrens bei der japanischen Behörde auf deren Wunsch.</li> </ul> <p><b>Analyse-Populationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety Analysis Set: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selpercatinib erhielten</li> <li>• 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</li> <li>• Patient Reported Outcomes Analysis Set: Alle behandelten Patienten mit Werten zu Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Wert</li> <li>• Efficacy Analysis Set: entspricht dem Safety Analysis Set in den jeweiligen Kohorten der Phase 2</li> <li>• Response Analysis Set: Patienten im Safety Analysis Set mit mind. 6 Monate Follow-Up von der 1. Dosis Selpercatinib zum Zeitpunkt des Datenschnittes</li> </ul> <p><b>Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Sicherheitsanalysen basierten auf dem Safety-Analysis Set, welches alle eingeschlossenen Patienten beinhaltete, die eine oder mehr Dosen von Selpercatinib erhalten haben.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassende Statistiken wurden verwendet um die Patienten Disposition, Demographie, andere Baseline Charakteristika und Dauer der Medikamenten Exposition darzustellen.</li> <li>• Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anderweitig beschrieben, auf dem Safety Analysis Set</li> <li>• In diesem Interim CSR wurden die ORR; DOR, BOR und das PFS basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes des jeweiligen Standorts berichtet.</li> <li>• Für das HRQoL wurden deskriptive Ergebnisse für alle Patienten zusammengefasst, übereinstimmend mit der jeweils zugewiesenen Dosis und Kohorte.</li> <li>• 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.</li> <li>• Um den Mechanismus einer erworbenen Resistenz zu untersuchen wurden Tumorgewebe, Blut, oder Knochenmarkspalten zum Zeitpunkt des Rückfalls angefordert, wenn möglich.</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>12</b>	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"> <li>• Phase 1 (Dosisescalation) mit den Dosis-Kohorten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 20 mg QD (n = 6)</li> <li>○ 20 mg BID (n = 10)</li> <li>○ 40 mg BID (n = 16)</li> <li>○ 60 mg BID (n = 12)</li> <li>○ 80 mg BID (n = 18)</li> <li>○ 120 mg BID (n = 18)</li> <li>○ 160 mg BID (n = 24)</li> <li>○ 200 mg BID (n = 6)</li> <li>○ 240 mg BID (n = 3).</li> </ul> </li> </ul> <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"> <li>○ NSCLC, RET-Fusion, MKI-vorbehandelt: n = 17</li> <li>○ NSCLC, RET-Fusion, MKI-naiv: n = 22</li> <li>○ MTC, RET-Mutiert, MKI-vorbehandelt: n = 19</li> <li>○ MTC, RET-Mutiert, MKI-naiv: n = 8</li> <li>○ RET-Alteration, aber nicht-messbare Erkrankung oder anderer Tumor als MTC oder NSCLC: n = 24</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase 2 (weitere Dosisexpansion): Es wurden weitere 328 Patienten in die oben beschriebenen Kohorten 1 bis 5 eingeschlossen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kohorte 1: n = 102</li> <li>○ Kohorte 2: n = 29</li> <li>○ Kohorte 3: n = 73</li> <li>○ Kohorte 4: n = 54</li> <li>○ Kohorte 5: n = 70</li> </ul> </li> </ul> <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"> <li>○ Kohorte 1: n = 186</li> <li>○ Kohorte 2: n = 40</li> <li>○ Kohorte 3: n = 118</li> <li>○ Kohorte 4: n = 72</li> <li>○ Kohorte 5: n = 115</li> </ul> <p>Bis zum 17. Juni 2019 brachen 90 Patienten die Behandlung aus folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogress (n = 46)</li> <li>• Auftreten unerwünschter Ereignisse (n = 19)</li> <li>• Non-Compliance (n = 1)</li> <li>• Rücknahme der Einwilligung in die Studie (n = 9)</li> <li>• Verstorben (n = 7)</li> <li>• Andere Gründe (n = 8)</li> </ul> <p>Bis zum 17. Juni 2019 brachen 61 Patienten die Studie aus folgenden Gründen ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rücknahme der Einwilligung in die Studie (n = 18)</li> <li>• Verstorben (n = 42)</li> <li>• Lost to Follow-Up (n = 1)</li> </ul>
<b>13</b>	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 [67].</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

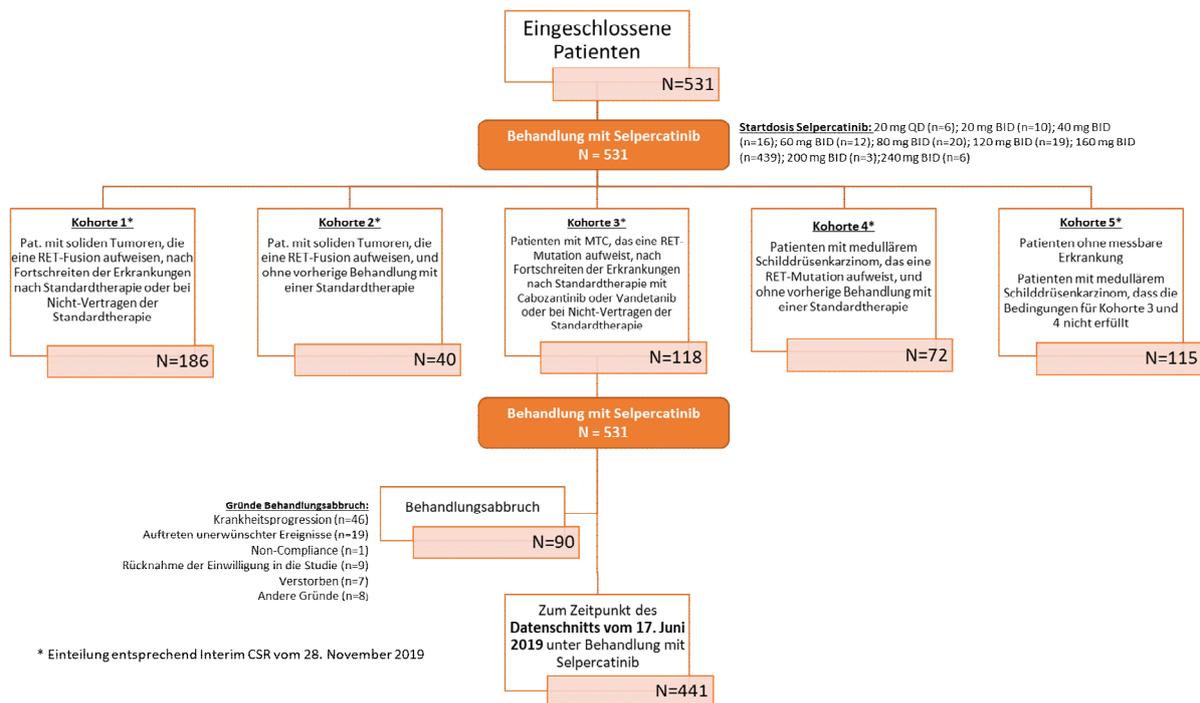


Abbildung 4-46 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 17. Juni 2019)

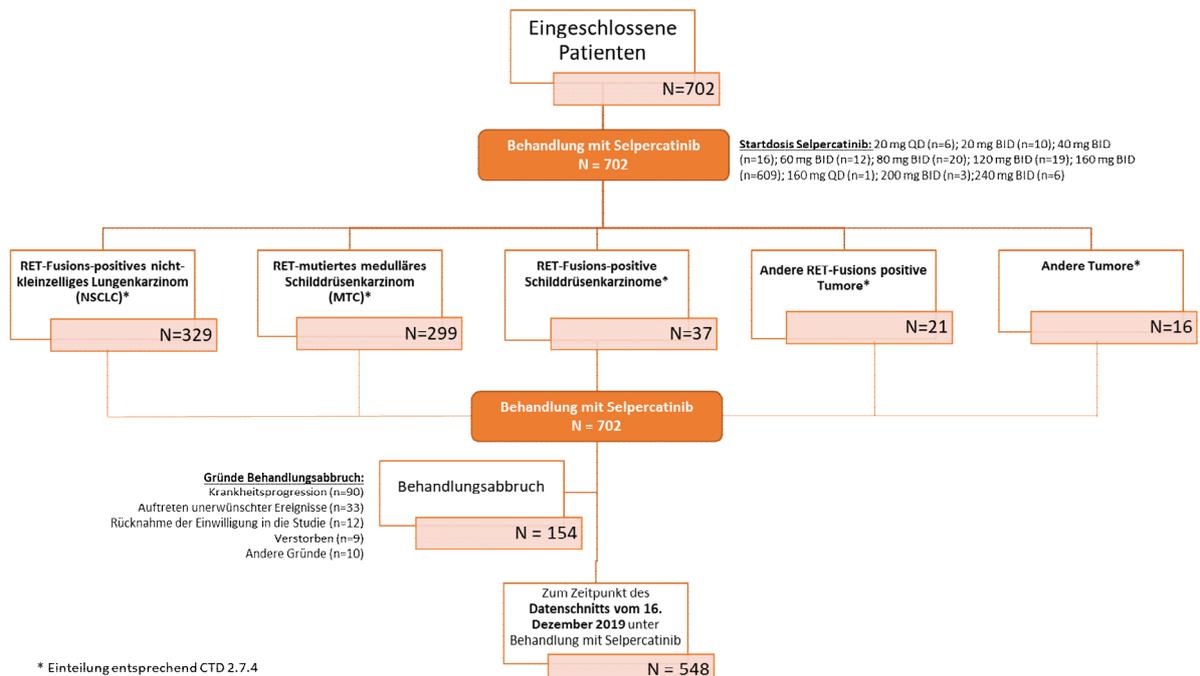


Abbildung 4-47 (Anhang): Patientenfluss in der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019)

**Studien für den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich****Studie: Shen et al. 2020**

Tabelle 4-161: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Shen et al. 2020

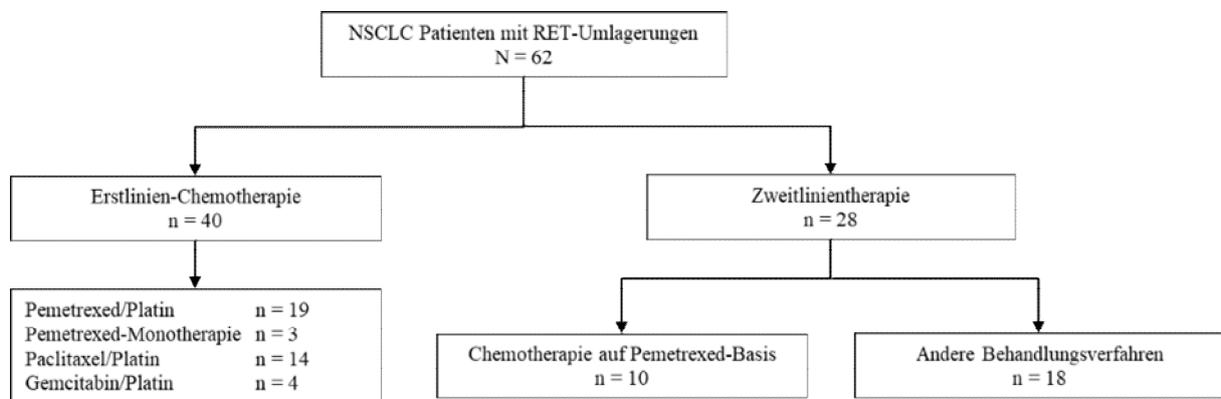
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzung	Die vorliegende Studie untersuchte die Beziehung zwischen RET-Fusionsgen-Subtypen und der Wirksamkeit einer Chemotherapie auf Pemetrexed-Basis als erster oder nachfolgender Ansatz und Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> , OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenadenokarzinom.
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	multizentrische, retrospektive Studie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	<p><b>Setting und Ort der Studie, Zeitliche Angaben</b></p> <p>Die multizentrische, retrospektive Studie wurde von 2011 bis 2018 unter Einbezug von 10 Krankenhäusern in China durchgeführt.</p> <p><b>Exposition</b></p> <p>Von den 62 Patienten hatten 40 eine Erstlinien-Chemotherapie erhalten, einschließlich Pemetrexed/Platin (n = 19), Pemetrexed-Monotherapie (n = 3), Paclitaxel/Platin (n = 14) und Gemcitabin/Platin (n = 4). 28 Patienten erhielten eine Zweitlinienbehandlung, einschließlich einer Chemotherapie auf Pemetrexed-Basis für 10 und andere Behandlungsverfahren für 18.</p> <p><b>Datensammlung</b></p> <p>Die Daten aller Patienten wurden während des Fortschreitens der Krankheit gesammelt, einschließlich des Chemotherapie-Regimes und der verwendeten zielgerichteten Medikamente.</p>
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>In die Studie sind Patienten mit einem pathologisch bestätigten Lungenadenokarzinom im Stadium IIIB / IV eingeschlossen. RET-Umlagerungen wurden unter Verwendung von Sequenzierung der nächsten Generation nachgewiesen.</p> <p>Es wurden die klinischen Merkmale von NSCLC-Patienten mit RET-Umlagerung und die Wirksamkeit von Chemotherapien analysiert. Außerdem wurde die Wirksamkeit zwischen Gruppen von Patienten mit Lungenkrebs mit und ohne KIF5B-RET-Umlagerung untersucht.</p>
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	<p><b>klinisch-pathologische Charakteristika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter (<math>\leq 60</math>, <math>&gt; 60</math>)</li> <li>• Raucher-Status</li> <li>• RET-Fusionstyp (KIF5B-RET, CCDC6-RET, seltene Fusionen)</li> <li>• Erstlinientherapie (pemetrexedbasiert, nicht pemetrexedbasiert)</li> <li>• Zweitlinientherapie (pemetrexedbasiert, nicht pemetrexedbasiert)</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Hirnmetastasen vor der Behandlung</li> </ul> <p>PFS wurde definiert als der Zeitraum vom ersten Datum der medikamentösen Behandlung bis zum Datum der Bestätigung des Fortschreitens der Krankheit, bewertet durch RECIST Version 1.1, oder Tod. Das OS wurde vom Datum des bestätigten NSCLC im Stadium IIIB/IV bis zum Tod oder der letzten Nachuntersuchung gemessen.</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	<p>Die Daten aller Patienten wurden während des Fortschreitens der Krankheit gesammelt, einschließlich des Chemotherapie-Regimes und der verwendeten zielgerichteten Medikamente.</p> <p>Das Ansprechen auf systemische Therapien wurde lokal von jedem Prüfartz und einem Radiologen unter Verwendung des RECIST, Version 1.1, bewertet, einschließlich der vollständigen Remission (<i>Complete Response</i>, CR), des partiellen Ansprechens (<i>Partial Response</i>, PR), des stabilen Krankheitsbildes und der fortschreitenden Erkrankung. Die allgemeine Ansprechrate (<i>Overall Response Rate</i>, ORR) wurde als die Summe von CR und PR definiert. Die Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate</i>, DCR) wurde als die Summe der objektiven Ansprech- und Stabilisierungsraten (CR plus PR plus stabiles Krankheitsbild) definiert.</p>
9	Bias	Die Studie wies einige Limitationen auf. Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Studie handelt und die Behandlungsschemata variierten, könnte eine Stichprobenverzerrung vorliegen.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl, der in den Krankenhäusern verfügbaren Patienten, unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung.
11	Quantitative Variablen	Die Stadienbestimmung des Lungenkrebses wurde gemäß

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		dem 7. Tumor Node Metastasis-Klassifizierungsschema und der messbaren Krankheit unter Verwendung der Ansprechbewertungskriterien bei soliden Tumoren (RECIST), Version 1.1, durchgeführt. Das Tumoransprechen wurde alle 6 Wochen mittels Computertomographie gemäß RECIST Version 1.1 bewertet.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Kaplan-Meier-Schätzungen und der Log-Rank-Test wurden angewandt, um progressionsfreies Überleben ( <i>Progression Free Survival</i> , PFS) und OS zu bewerten. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von SPSS, Version 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt. P-Werte < 0.5 beim zweiseitigen Signifikanztest wurden als statistisch signifikant bezeichnet. Baseline-Charakteristika wurden für die beiden Subgruppen (mit und ohne KIF5B-RET-Umlagerung) analysiert, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Ein Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell identifizierte das Chemotherapieschema (Pemetrexed-basierte Chemotherapie, p = 0,008) als Erstlinientherapie als prädiktiven Faktor für PFS.
<b>12b</b>	Subgruppen und Interaktionen	Keine Angaben verfügbar
<b>12c</b>	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
<b>12d</b>	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Nicht zutreffend
<b>12e</b>	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar
<b>Ergebnisse</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Unter den 62 in die Studie aufgenommen Patienten mit NSCLC and RET-Umlagerungen, waren 41 Patienten mit KIF5B-RET, 15 Patienten mit CCDC6-RET und 6 mit anderen seltenen Fusionssubtypen eingeschlossen. Von diesen 62 Patienten hatten 50 Stadium IIIB/IV. Es wurden auch 40 Patienten mit verfügbaren Informationen zur Erstlinien-Chemotherapie bewertet. Zudem wurden die Daten von 32 Patienten mit RET-Umlagerungen, die eine Pemetrexed-basierte Chemotherapie als Erst- (22 Patienten) oder Zweitlinienbehandlung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(10 Patienten) erhalten hatten, analysiert.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Nicht zutreffend
13c	Flussdiagramm	Siehe unten
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
<b>a: nach STROBE 2007</b>		
Informationen gemäß [60].		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Studie: Drilon et al. 2016**

Tabelle 4-162: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Drilon et al. 2016

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzung	<p>Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit einer systemischen Therapie basierend auf Pemetrexed bei RET-mutierten Lungenkarzinomen zu untersuchen.</p> <p><b>Primäres Studienziel:</b> Das primäre Studienziel war die Bewertung des progressionsfreien Überlebens (<i>Progression Free Survival</i>, PFS).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele:</b> Sekundäre Studienziele umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gesamt-Ansprechrates (<i>overall response rate</i>, ORR, gemäß RECIST v1.1)</li> <li>• Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>, TTP)</li> <li>• Zeit zum Behandlungsabbruch</li> </ul> <p>Primäre und sekundäre Studienziele wurden zwischen RET-mutierten und Personengruppen mit ROS1-, ALK- und KRAS-mutierten Lungenkrebsarten verglichen.</p>
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie mit pathologisch bestätigten Lungenadenokarzinomen im Stadium IIIB / IV und Nachweis auf eine RET-, ROS1- oder ALK-Neugruppierung oder eine KRAS-Mutation.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	In der Studie wurden Aufzeichnungen von Patienten, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center zwischen 2007 und 2014 behandelt wurden, analysiert.
6	Studienteilnehmer	
6a	<p>Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p>Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p>Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der</p>	<p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <p>Patienten, die sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pathologischer Nachweis von Lungenkrebs</li> <li>• fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIB/IV)</li> <li>• Dokumentierte Belege von rekurrenten Gen-Rearrangements von RET, ROS1 oder ALK oder einer Mutation von KRAS</li> <li>• Behandlung mit Pemetrexed bei fortgeschrittener</li> </ul>

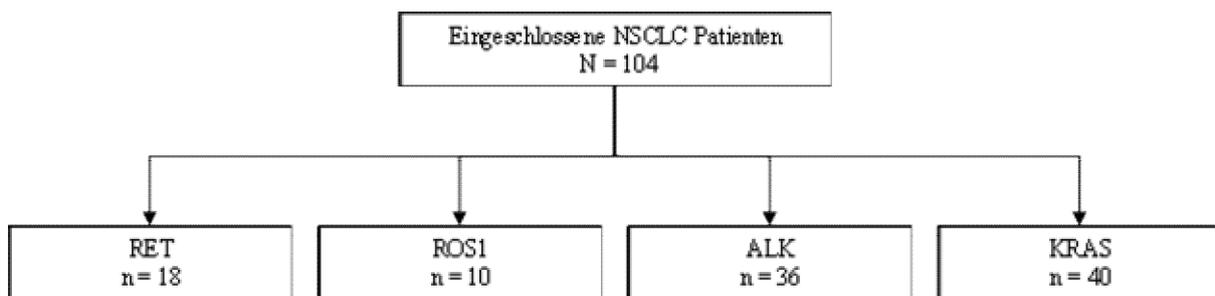
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<p data-bbox="826 280 959 309">Erkrankung</p> <p data-bbox="735 353 1385 568">Obwohl eine große Anzahl an Patienten mit KRAS-mutiertem Lungenkrebs während dieser Periode identifiziert wurde, wurde eine Subpopulation von Patienten als Kontrollgruppe analysiert. Die ersten 40 aufeinanderfolgenden Fälle von KRAS-mutiertem Lungenkrebspatienten, die in dieser Periode identifiziert wurden, sind ausgewählt worden.</p> <p data-bbox="735 618 1369 734">In die Analyse wurden Probanden in einer Behandlung mit Pemetrexed als Monotherapie oder Kombinationstherapie (Platin oder Nichtplatin Dublett mit oder ohne Bevacizumab) einbezogen.</p> <p data-bbox="735 786 963 815"><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <p data-bbox="735 824 1347 882">Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen:</p> <ul data-bbox="783 898 1326 1066" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="783 898 1326 981">• Eine Vorgeschichte von Pemetrexed-basierter Chemotherapie in Kombination mit Strahlentherapie</li> <li data-bbox="783 999 1134 1028">• zielgerichtete Krebstherapie</li> <li data-bbox="783 1039 1118 1066">• immungesteuerte Therapie</li> </ul> <p data-bbox="735 1115 1054 1144"><b><u>Molekulare Profilerstellung</u></b></p> <p data-bbox="735 1153 1385 1270">Molekulare Diagnoseverfahren wurden im Rahmen eines prospektiven, institutionellen Programmes durchgeführt: das Memorial Sloan Kettering (MSK) Lungenkrebs Mutationsanalyseprogramm oder LC-MAP.</p> <p data-bbox="735 1285 1385 1585">Das Screening wurde zunächst mittels Break-apart Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung Tests (für RET, ROS1 und ALK), Größenbestimmung (sizing assay), und Massenspektrometrie (Multiplex Mutation Hotspot-testing, Sequenom, San Diego, CA) durchgeführt. Die molekulare Profilerstellung wurde später umgestellt auf die umfassende, Hybrid-Capture Next-Generation Sequencing Diagnostik von 410 krebsrelevanten Genen mit der MSK-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets Illumina HiSeq Plattform.</p> <p data-bbox="735 1599 1374 1715">Wenn möglich und wenn genügend Gewebe verfügbar war, wurde eine Next-Generation-Sequenzierung durchgeführt, um das Vorhandensein einer wiederkehrenden Genumlagerung zu bestätigen.</p>
<b>6b</b>	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der	Keine Angaben verfügbar

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Kontrollen pro Fall)	
7	Variablen	<p><b><u>Primärer Endpunkt</u></b>  Progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival, PFS</i>)</p> <p><b><u>Sekundäre Endpunkte</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gesamt-Ansprechrage (<i>overall response rate, ORR</i>)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (<i>Disease Control Rate, DCR = CR + PR +SD</i>)</li> <li>• Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression, TTP</i>)</li> <li>• Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>)</li> </ul> <p><b><u>Explorativer Endpunkt</u></b>  Zeit zum Behandlungsabbruch (<i>Gewählt aufgrund der Tatsache, dass ein radiologisches Fortschreiten gemäß RECIST bei Patienten mit andauerndem klinischem Nutzen nicht immer zum Therapieabbruch führte</i>)</p>
8	Datenquellen/Messmethoden	
9	Bias	
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus den Datensätzen der Patienten, die zwischen 2007 und 2014 im Memorial Sloan Kettering Cancer Center behandelt wurden. Es wurden zunächst alle in dem Datensatz identifizierten Patienten berücksichtigt. Anschließend fand eine Selektion entsprechend der Einschlusskriterien statt.
11	Quantitative Variablen	<p><b><u>Radiologische Überprüfung</u></b>  Ein spezialisierter Radiologe führte die Überprüfung der Computertomographieaufnahmen durch.  Imaging wurde zu den folgenden spezifischen Zeitpunkten überprüft, soweit verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unmittelbar vor der Pemetrexed-basierten Therapie und nach der Unterbrechung einer vorherigen Therapie</li> <li>• während einer Therapie</li> <li>• nach der letzten Dosis des Patienten der Pemetrexed-basierten Therapie</li> </ul> <p>Das radiologische Therapieansprechen wurde klassifiziert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vollständige Remission (<i>Complete Response, CR</i>)</li> <li>• partielles Ansprechen (<i>Partial Response, PR</i>)</li> <li>• Krankheitsstabilisierung (<i>Stable Disease, SD</i>)</li> <li>• Fortschreiten der Krankheit (<i>Progression of Disease, PD</i>)</li> </ul> <p>gemäß den Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Criteria In Solid Tumors, RECIST) Version 1.1. Die Patienten konnten auf Ansprechen ausgewertet werden, wenn Baseline-Bildgebung und ein oder mehrere Behandlungsscans zur Verfügung standen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	PFS, TTP und die Zeit bis zum Absetzen der Behandlung wurden unter Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzungen vom Beginn der Pemetrexed-basierten Therapie bis zum radiologischen Fortschreiten (RECIST v1.1) oder Tod, radiologischem Fortschreiten oder dem letzten Datum der Pemetrexed-basierten Therapie berechnet.  ORR- und DCR-Vergleiche wurden zwischen RET-umgelagerten Lungenkrebspatienten und den drei Kontrollgruppen ROS1-umgelagerte, ALK-umgelagerte und KRAS-mutierte Lungenkrebspatienten unter Verwendung des exakten Fisher-Tests durchgeführt. Vergleiche von PFS, TTP, Zeit bis zum Absetzen der Behandlung und OS wurden zwischen Untergruppen unter Verwendung des Log-Rank-Tests durchgeführt.  Eine multivariate Analyse wurde unter Verwendung von Cox-Regressionsmodellen und logistischer Regression durchgeführt. Die klinischen Merkmale, die Therapielinie und die Art der Therapie wurden mit dem exakten Test nach Fisher und dem Kruskal-Wallis-Test verglichen. Alle statistischen Tests waren zweiseitig und $P < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Statistische Analysen wurden mit R 3.2.0 (R Development Core Team) durchgeführt.
<b>12b</b>	Subgruppen und Interaktionen	Molekulare Subgruppen: RET, ROS1, ALK, KRAS
<b>12c</b>	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
<b>12d</b>	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Keine Angaben verfügbar
<b>12e</b>	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar
<b>Ergebnisse</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt	Die Studie untersuchte 104 Patienten mit fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, die eine Pemetrexed-basierende Therapie erhielten. Insgesamt konnten das Ansprechen von 83 Patienten ausgewertet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	werden.
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Keine Angaben verfügbar
13c	Flussdiagramm	Siehe unten
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
<b>a: nach STROBE 2007</b> Informationen gemäß [61]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Studie: Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET)**

Tabelle 4-163: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mazieres et al. 2019 (IMMUNOTARGET)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzung	<p>Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) im Zusammenhang mit <i>oncogenic addiction</i> zu untersuchen. Hierbei wurde die klinische Aktivität der ICI-Therapie im Zusammenhang mit onkogenen Treiberänderungen zu analysieren.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Das Hauptziel war es, das progressionsfreie Überleben (<i>Progression Free Survival</i>, PFS) von Patienten zu beschreiben, die mit programmierter Tod-1 (PD-1)/programmierter Todesligand 1 (PD-L1) -Checkpoint-Inhibitoren (ICI) in jeder Untergruppe mit einem onkogenen Treiber behandelt wurden.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <p>Die sekundären Ziele waren sowohl die beste Gesamtansprechrate (die durch eine zweite Messung nicht bestätigt wurde) als auch das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) für jede molekulare Untergruppe.</p> <p>Es wurde auch das Ergebnis von Patienten nach Raucherstatus, Behandlungslinie und PD-L1-Expression analysiert.</p>
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	Es handelte sich um eine retrospektive, multizentrische Studie mit 24 teilnehmenden Zentren in 10 Ländern.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Anonymisierte klinische Daten wurden von lokalen Präfärzten unter Verwendung elektronischer Formulare ( <i>electronic Case Report Form</i> ) in einem passwortgeschützten sicheren Online-Portal der Universität Toulouse (Frankreich) ( <a href="https://ec.claudiusregaud.fr/CSOnline/">https://ec.claudiusregaud.fr/CSOnline/</a> ) erfasst. Die Daten wurden zentral an der Universität von Toulouse gesammelt. Das Register war von Mai 2017 bis April 2018 offen für die Rekrutierung.
6	Studienteilnehmer	
6a	<p>Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)</p> <p>Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)</p> <p>Querschnittsstudie</p>	<p>Ein globales multizentrisches Netzwerk von Thorax-Onkologen hat Patienten in dieses Register aufgenommen. Die Präfärzte wurden durch eine laufende Zusammenarbeit identifiziert, die durch frühere Register entstanden ist.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Für die Teilnahme an der Studie waren Patienten geeignet, die:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. eine pathologische Diagnose von Lungenkrebs hatten</li> <li>ii. einen positiven, lokalen Testbefund hatten (entweder direkte Sequenzierung oder NGS auf</li> </ol>

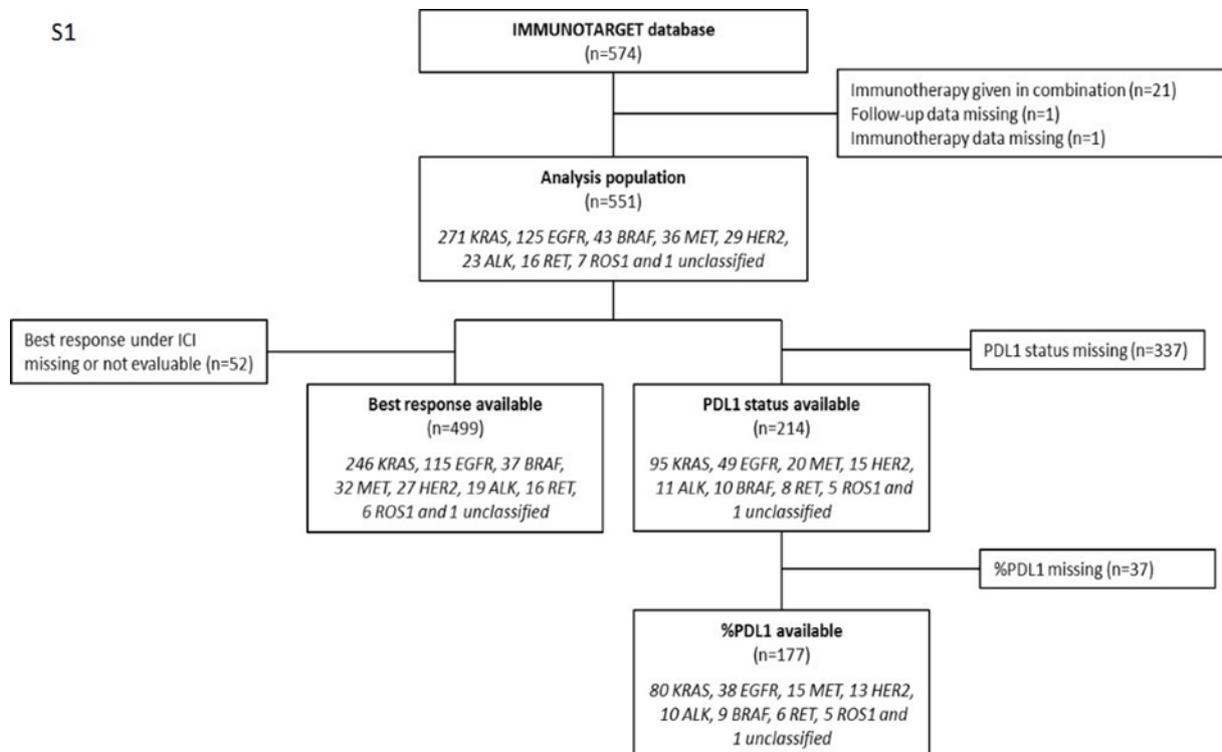
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<p>validierten Plattformen) für mindestens eine onkogene Treibermutation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EGFR (Exon 18–21) aktivierende Mutation</li> <li>• HER2 (Exon 20) aktivierende Mutation</li> <li>• KRAS Mutation</li> <li>• BRAF (Exon 15) Mutation</li> <li>• MET Amplifikation Exon 14 Mutation</li> <li>• ALK Umlagerung</li> <li>• ROS1 Umlagerung</li> <li>• RET Umlagerung</li> </ul> <p>iii. ICI-Monotherapie mit kommerziellen Anti-PD1 / PD-L1-Antikörpern</p> <p>iv. lokale Bewertung des Ansprechens gemäß den Kriterien von RECIST1.1</p> <p>v. Nachuntersuchung mit Überlebensstatus</p> <p>Optional wurden die Prüfarzte gebeten, immuntherapiebedingte unerwünschte Ereignisse (<i>immunotherapy-related Adverse Events, irAE</i>) und die PD-L1-Expression in Tumorzellen aufzuzeichnen.</p>
<b>6b</b>	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Variablen	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben (<i>Progression Free Survival, PFS</i>) unter ICI.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Sekundäre Endpunkte waren bestes Ansprechen (RECIST 1.1) und OS nach ICI-Initiierung.</p>
<b>8</b>	Datenquellen/Messmethoden	Siehe Punkt 5 und 11 Die Daten wurden zentral an der Universität von Toulouse (Frankreich) gesammelt.
<b>9</b>	Bias	Die Studie merkt an, dass Bias vorliegen.
<b>10</b>	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl der in den Zentren verfügbaren Patienten. Während einer Registrierungsphase von fast einem Jahr umfasste das Register 551 Patienten aus 24 Zentren in 10 Ländern.
<b>11</b>	Quantitative Variablen	Das PFS wurde als die Zeit von der ersten Verabreichung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		der ICI-Therapie bis zum Fortschreiten gemäß RECIST1.1, oder dem Tod jeglicher Ursache gemessen. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse ohne Progression lebten, wurden zu Beginn der neuen Therapie oder der letzten Nachuntersuchung zensiert. OS wurde als die Zeit von der ersten Verabreichung der ICI-Therapie bis zum Tod aus jeglichem Grund gemessen. Zum Zeitpunkt der Analyse lebende Patienten wurden bei der letzten Nachuntersuchung zensiert.  Quantitative Variablen wurden nach Median und Spannweite zusammengefasst.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Die Überlebensdaten wurden unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mittels Log-Rank-Test in Gesamtkohorten- und onkogenen Treiber-Untergruppen verglichen.  Alle statistischen Auswertungen wurden gemäß dem im Protokoll angegebenen vordefinierten Plan durchgeführt. Die Daten wurden nach Häufigkeit und Prozentsatz für qualitative Variablen sowie nach Median und Spannweite für quantitative Variablen zusammengefasst.  Das 95 %-Konfidenzintervall für die Ansprechrates wurde unter Verwendung der exakten Binomialverteilung berechnet.
<b>12b</b>	Subgruppen und Interaktionen	Einteilung in Subgruppen via NGS oder <i>directed sequencing</i> in die molekularen Subgruppen: KRAS, EGFR, BRAF, MET, HER2, ALK, RET, ROS1.
<b>12c</b>	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
<b>12d</b>	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“)) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Keine Angaben verfügbar
<b>12e</b>	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar
<b>Ergebnisse</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren	Von den 574 in der Datenbank identifizierten Patienten

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	<p>wurden 23 aus den folgenden Gründen ausgeschlossen:  n = 21 Immuntherapie in Kombination gegeben  n = 1 Nachbeobachtungsdaten fehlten  n = 1 Immuntherapiedaten fehlten</p> <p><b>Die zu analysierende Population n = 551 teilte sich in:</b>  n = 271 KRAS  n = 125 EGFR  n = 43 BRAF  n = 36 MET  n = 29 HER2  n = 23 ALK  n = 16 RET  n = 7 ROS1</p> <p><b>Die Untergruppe „Bestes Ansprechen vorhanden“ (n = 499) teilte sich auf in:</b>  n = 246 KRAS  n = 115 EGFR  n = 37 BRAF  n = 32 MET  n = 27 HER2  n = 19 ALK  n = 16 RET  n = 6 ROS1  n = 1 nicht klassifiziert</p> <p><b>Die Untergruppe „PDL1 Status vorhanden“ (n = 214) teilte sich auf in:</b>  n = 95 KRAS  n = 49 EGFR  n = 20 MET  n = 15 HER2  n = 11 ALK  n = 10 BRAF  n = 8 RET  n = 5 ROS1  n = 1 nicht klassifiziert</p> <p><b>Die Untergruppe „%PDL1 vorhanden“ (n = 177) teilte</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<b>sich auf in:</b> n = 80 KRAS n = 38 EGFR n = 15 MET n = 13 HER2 n = 10 ALK n = 9 BRAF n = 6 RET n = 5 ROS1 n = 1 nicht klassifiziert
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Keine Angaben verfügbar
13c	Flussdiagramm	Siehe unten
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
<b>a: nach STROBE 2007</b> Informationen gemäß [62]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Studie: Guisier et al. 2020 (IMAD2)**

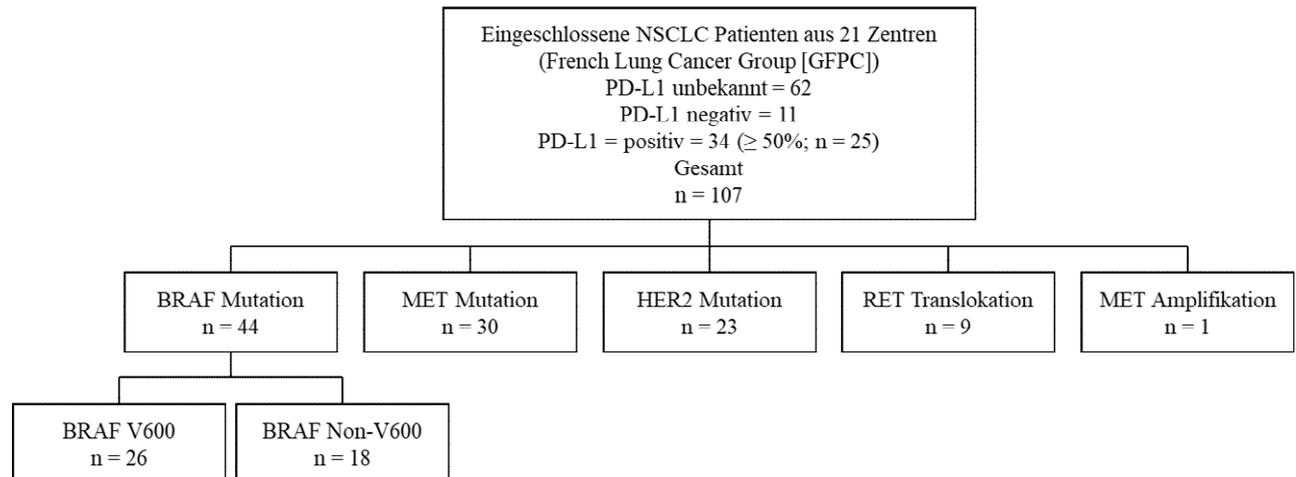
Tabelle 4-164: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Guisier et al. 2020 (IMAD2)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzung	Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) bei Patienten mit BRAF-, HER2-, MET- oder RET- positiven NSCLC zu prüfen.
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	Es handelt sich um eine retrospektive, multizentrische Studie.
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	21 Zentren der Französischen Lungenkrebsgruppe [GFPC] Die Beobachtungsdauer lag im Median bei 9,2 Monaten.
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung)  Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen)  Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<b>Einschlusskriterien:</b> Es wurden erwachsene Patienten mit NSCLC in die Studie aufgenommen, wenn diese die folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasierter NSCLC mit <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BRAF-, HER2- oder MET-aktivierender Mutation</li> <li>oder</li> <li>○ RET-Translokation</li> </ul> </li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit einem Anti-PD-1 oder PD-L1</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> Patienten welche an einer klinischen Immuntherapie Studie teilgenommen haben wurden ausgeschlossen.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer)  Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Variablen	<p><b>Primäre Endpunkte:</b></p> <p>Erfassung der Wirksamkeit von ICI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrates</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• PFS</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> </ul>
8	Datenquellen/Messmethoden	Retrospektive Analyse von Patientenakten, welche die folgenden Parameter enthielten: Alter; Geschlecht; Raucherstatus; Ethnie; Krebsstadium; Anzahl und Ort von Metastasen; Vorhandensein einer BRAF-, HER2-, oder MET-aktivierenden Mutation oder RET Translokation; Therapielinie (Chemotherapie oder Tyrosinkinase-Inhibitoren) vor ICI; Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status zum Zeitpunkt des Beginns der ICI Therapie; Art und Schwere unerwünschter Ereignisse unter ICI Therapie; Post-Immunotherapie Behandlung.
9	Bias	Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und die einzelnen Behandlungsschemata unklar sind, könnte eine Stichprobenverzerrung vorliegen.
10	Studiengröße	Insgesamt wurden 107 Patienten untersucht.
11	Quantitative Variablen	<p>Das PFS wurde definiert als die Zeit von Initiierung der ICI Therapie bis zur Progression unter ICI Therapie. Progression wurde als RECIST 1.1 radiologische oder klinische Progression oder Tod definiert.</p> <p>Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von Initiierung der ICI Therapie bis zum Tod.</p> <p>Die objektive Ansprechrates unter ICI wurde als das beste Ansprechen gemäß RECIST 1.1 definiert.</p> <p>Die Sicherheit wurde gemäß der CTCAE (Version 4) berichtet.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	<p>Die Kaplan-Meier-Methode wurde zur Schätzung des PFS und des Gesamtüberlebens, für die gesamte Kohorte und die einzelnen molekularen Genotypen verwendet.</p> <p>Sämtliche statistische Analysen wurden mit der Software RStudio (Version 1.1.383) kalkuliert.</p>
12b	Subgruppen und Interaktionen	<p>Molekulare Subgruppen: BRAF V600; BRAF Non-V600; MET; HER2; RET</p> <p>PD-L1 Status: unbekannt; negativ; positiv; <math>\geq 50\%</math></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12c	Umgang mit fehlenden Daten	Keine Angaben verfügbar
12d	Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“) Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung) Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)	Medianer Follow-Up für die Kohorte betrug 9,2 Monate
12e	Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben verfügbar
<b>Ergebnisse</b>		
13	Teilnehmer	
13a	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Die Studie untersuchte 107 Patienten mit NSCLC. Für 45 Patienten war der PD-L1 Status bekannt.  Die molekularen Subgruppen unterteilten sich in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRAF V600 (n = 26)</li> <li>• BRAF Non-V600 (n = 18)</li> <li>• MET (n = 30)</li> <li>• HER2 (n = 23)</li> <li>• RET (n = 9)</li> </ul> Zusätzlichen wurden nach PD-L1 Status ausgewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD-L1 Status unbekannt (n = 62)</li> <li>• PD-L1 Status negativ (n = 11)</li> <li>• PD-L1 Status positiv (n = 34)</li> <li>• PD-L1 <math>\geq</math> 50% (n = 25)</li> </ul>
13b	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Keine Angaben verfügbar
13c	Flussdiagramm	Siehe unten
17	Weitere Auswertungen	Keine Angaben verfügbar
<b>a: nach STROBE 2007</b> Informationen gemäß [63]		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Studie: Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)**

Tabelle 4-165: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hess et al. 2021 (Flatiron CGDB)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzung	Diese Beobachtungsstudie wurde durchgeführt, um die Basischarakteristika und klinischen Ergebnisse bei Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach RET-Fusionsstatus zu vergleichen.
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	retrospektive Beobachtungsstudie
5	Rahmen (Setting und Ort der Studie, relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung)	Die vorliegende Studie verwendete die Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomische Datenbank (CGDB). Die CGDB ist eine Kombination der Flatiron Health Längsschnittdatenbank mit elektronischen Patientenakten (EHR) aus über 265 Krebskliniken (ungefähr 800 Behandlungsorte), darunter mehr als 2 Millionen Krebspatienten in den USA, in Zusammenhang stehend mit umfassenden genomischen Profildaten von Foundation Medicine, Inc. (FMI).
6	Studienteilnehmer	
6a	Kohortenstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl; Methoden der Nachbeobachtung) Fallkontrollstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Fälle und Kontrollen, Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden; Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen) Querschnittsstudie (Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer, Methoden ihrer Auswahl)	<b>Einschluss- und Ausschlusskriterien</b> Patienten mit metastasiertem NSCLC, die in der CGDB identifiziert wurden, konnten an dieser Studie teilnehmen, wenn sie zum Zeitpunkt der Diagnose mindestens 18 Jahre alt waren und ihre erste systemische Krebstherapie innerhalb von 180 Tagen nach der metastasierten Diagnose erhielten. Patienten, die nur mit einer adjuvanten oder neoadjuvanten systemischen Therapie behandelt wurden, wurden ausgeschlossen, um den Einschluss von Patienten mit Erkrankungen im Frühstadium mit fehlenden Stadium-Daten zu vermeiden. Patienten, bei denen eine Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert wurde und fortschritt, wurden eingeschlossen, wenn sie innerhalb von 180 Tagen nach dem Fortschreiten eine systemische Therapie erhielten. Die Patienten mussten die systemische Therapie am oder nach dem 1. Januar 2011 begonnen haben. Für diese Studie lagen im Juni 2019 Daten zur Nachsorge der Patienten vor. Nach Beginn der Erstlinientherapie war keine minimale Nachbeobachtungszeit erforderlich.
6b	Kohortenstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der exponierten und der nicht exponierten	Die Patienten wurden der RET+ -Kohorte zugeordnet, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt in der CGDB Hinweise auf eine Fusion mit RET vorlagen.

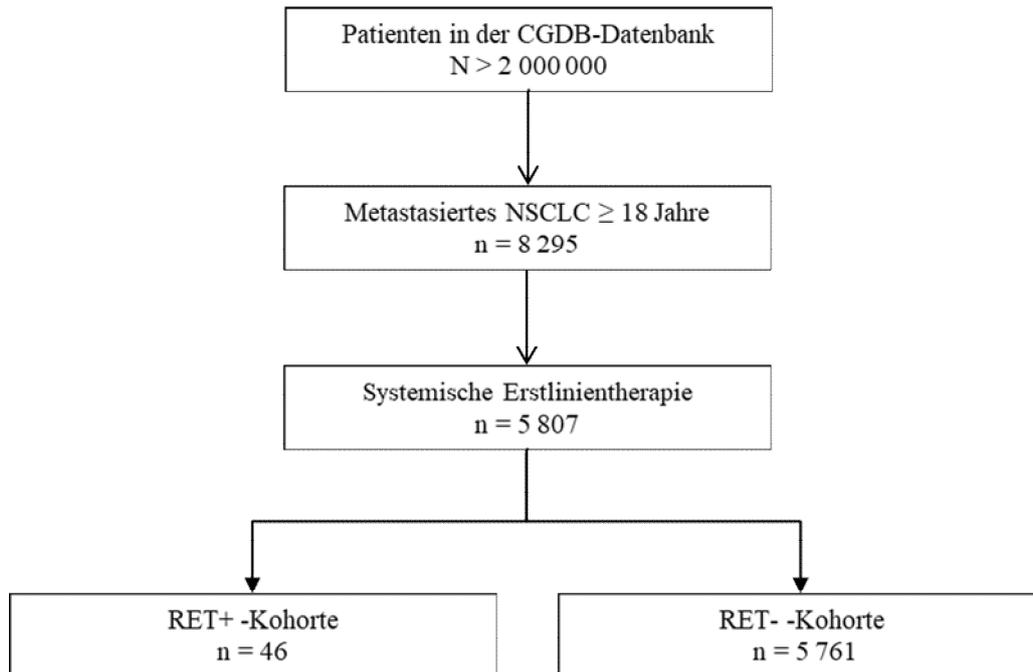
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Teilnehmer) Fallkontrollstudie (Matching (Paarbildung) und Matchingkriterien, Anzahl der Kontrollen pro Fall)	Die Patienten wurden der RET- -Kohorte zugeordnet, wenn in der Datenbank keine Hinweise auf eine RET-Fusion vorlagen.
7	Variablen	Tumoransprechen, PFS und OS zwischen Patienten mit RET-Fusions-positiver und RET-Fusions-negativer Erkrankung
8	Datenquellen/Messmethoden	Die vorliegende Studie verwendete die Flatiron-Foundation Medicine Clinico-Genomische Datenbank (CGDB). Die CGDB ist eine Kombination der Flatiron Health Längsschnittdatenbank mit elektronischen Patientenakten (EHR) aus über 265 Krebskliniken (ungefähr 800 Behandlungsorte), darunter mehr als 2 Millionen Krebspatienten in den USA, verknüpft mit umfassenden genomischen Profildaten von Foundation Medicine, Inc. (FMI).
9	Bias	Die Flatiron CGDB ist keine repräsentative Stichprobe, sondern beschränkt sich auf Praxen im Netzwerk und auf Patienten mit FMI-Testergebnissen. Es ist bekannt, dass diese Kohorte ein <i>immortal time bias</i> aufweist, sodass die Überlebensschätzungen aus dieser Studie länger sind als in einer Allgemeinbevölkerung. Da sowohl die RET+ - als auch die RET- -Kohorte von diesem Problem betroffen sind, werden die vergleichenden Analysen in der aktuellen Studie nicht von dieser Verzerrung beeinflusst, aber die Dauer der Gesamtüberlebensergebnisse dieser Kohorten wird voraussichtlich länger sein als das, was außerhalb dieses Datensatzes zu beobachten ist. Diese Ergebnisse sind wahrscheinlich nicht auf die gesamte US-Bevölkerung verallgemeinerbar.
10	Studiengröße	Die Studiengröße ergibt sich aus der Zahl der in der CGDB-Datenbank verfügbaren Patienten, unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung. Diese Studie war auf Patienten in Flatirons CGDB beschränkt, um RET-Fusionen zu identifizieren. In diesem Datensatz befanden sich 8 295 Patienten, an denen die Zulassungskriterien angewendet wurden. In der EHR stehen Längsschnittdaten von mehr als 60 000 Patienten mit fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung zur Untersuchung zur Verfügung.
11	Quantitative Variablen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden, einschließlich der Methoden für die Kontrolle von Confounding	Die zu Beginn der Erstlinientherapie definierten Baselinecharakteristika wurden zwischen der RET+ - und der RET- -Kohorte unter Verwendung des Student-T-Tests für kontinuierliche Messungen und des exakten Chi-Quadrat/Fisher-Tests für kategoriale

	<p>Messungen verglichen.</p> <p>Deskriptive Analysen wurden durchgeführt, um Test- und Behandlungsmuster beider Kohorten zu charakterisieren. Deskriptive Analysen wurden durchgeführt, um Test- und Behandlungsmuster beider Kohorten zu charakterisieren. Die Behandlungsdauer wurde vom Beginn der Therapielinie bis zur letzten Infusion/Verabreichung eines Arzneimittels innerhalb dieses Regimes definiert. Aufgrund der hohen Anzahl von Behandlungsschemata, die bei NSCLC verwendet werden, ist die Multiplizität ein Problem, und es wurden keine paarweisen Vergleiche einzelner Behandlungsmuster durchgeführt, aber alle Behandlungsschemata wurden deskriptiv angegeben.</p> <p>Es wurden Analysen durchgeführt, um das Tumoransprechen, PFS und OS zwischen den RET+ - und RET- -Kohorten zu vergleichen. Die Ergebnisse des Tumoransprechens wurden unter Verwendung des exakten Fisher-Tests analysiert, und bestes Ansprechen während der Therapielinie wurde als vollständiges Ansprechen (<i>Complete Response</i>, CR), partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>, PR), Stabilisierung (<i>Stable Disease</i>, SD) oder fortschreitende Krankheit (<i>Progressive Disease</i>, PD) kategorisiert, aufgezeichnet vom Onkologen in die Patientenakte. Zusätzlich wurden Odds Ratios für die objektive Ansprechrates (ORR) berechnet, die sowohl CR als auch PR kombinierte. Odds Ratios wurden bei Patienten mit Daten zum Ansprechen analysiert, die unter Verwendung einer multivariablen logistischen Regression nach RET-Status aufgezeichnet wurden. Time-to-Event-Analysen (PFS und OS) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode und der Cox-Regression mit proportionalen Hazards ab Beginn der Therapielinie durchgeführt. Zu den Basiskovariaten in der multivariablen Regression für die angepasste Analyse von PFS und OS gehörten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Rasse</li> <li>• Praxistyp (akademisch oder gemeinschaftlich)</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Body-Mass-Index</li> <li>• Stadium bei der Erstdiagnose</li> <li>• Tumorhistologie</li> <li>• Raucherstatus</li> <li>• Status der Mikrosatelliteninstabilität</li> <li>• genomische Veränderungen</li> <li>• Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</li> <li>• PD-L1-Expression (positiv =&gt; 1 % Färbung</li> </ul>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>versus negativ)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anfängliches Behandlungsschema (Verwendung des Checkpoint-Inhibitors ja/nein)</li> <li>• gemeldete metastatische Gewebe</li> </ul> <p>Sekundäranalysen verglichen Tumoransprechen und bewerteten das adjustierte und nicht -adjustierte PFS und OS von Beginn der Erstlinientherapie zwischen der Untergruppe der Patienten in beiden Kohorten, die Erstlinien-Pemetrexed + Platin + Pembrolizumab (Keynote [68] -189-Regime), welche seit kurzem Behandlungsstandard für die Versorgung von Patienten mit NSCLC ist.</p> <p>Für die Keynote-189-Regime-Analysen wurden Carboplatin und Cisplatin als austauschbar angesehen.</p>
<b>12b</b>	Subgruppen und Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jede Erstlinientherapie, nicht-adjustiert</li> <li>- Erstlinie Keynote-189-Regime (Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab + Platin + Pemetrexed), nicht-adjustiert</li> <li>- Jede Zweitlinientherapie, nicht-adjustiert</li> <li>➔ Jede Subgruppe für jeweils RET+ - und RET- -Kohorte</li> <li>➔ untersucht wurde: CR, PR, SD, PD</li> </ul>
<b>12c</b>	Umgang mit fehlenden Daten	Fehlende Werte wurden deskriptiv gemeldet und als kategoriale Variable in die Vergleichsanalysen einbezogen, um zu vermeiden, dass Fälle aufgrund fehlender Daten verloren gehen.
<b>12d</b>	<p>Kohortenstudie (Umgang mit vorzeitigem Ausscheiden („lost to follow-up“))</p> <p>Fallkontrollstudie (Berücksichtigung des Matchings (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung)</p> <p>Querschnittsstudie (Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen)</p>	Nicht zutreffend
<b>12e</b>	Sensitivitätsanalysen	<p>Post-hoc-Sensitivitätsanalysen untersuchten Variablen, die in den FMI- und HER-Datensätzen unterschiedlich angegeben wurden (d. H. PD-L1-Status). In der CGDB-Datenbank wird PD-L1 unter Verwendung von Immunhistochemie bewertet und kategorialen Gruppierungen zugeordnet, sodass eine Färbung von &lt; 1 % negativ ist, 1 – 49 % niedrig positiv ist und 50 % oder mehr als hoch positiv angesehen wird. In den EHR-Daten wird PD-L1 von Abstraktoren entweder als positiv oder als negativ kodiert, wobei entweder die prozentuale Färbung (in der Datenbank wird jede Färbung &gt; 1 % als "positiv" eingegeben) oder eine ausdrückliche Positivität in der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientenakte zur Bestimmung herangezogen wird. Primäranalysen kombinierten alle Daten, um fehlende Daten zu minimieren. Sensitivitätsanalysen beschränkten die Bewertung des PD-L1-Status auf FMI-Testergebnisse. Sensitivitätsanalysen bewerteten auch den Einfluss mehrerer Annahmen auf die in den angepassten Regressionsmodellen verwendeten Kovariaten: 1) Ausschluss fehlender Daten; 2) kollabierende Verwendung von Checkpoint-Inhibitoren als Monotherapie oder Kombinationstherapie; 3) Einbeziehung anderer zielgerichteter Wirkstoffe als einzigartige Arzneimittelkategorie und 4) Ausschluss der vorherigen Therapiegruppierungsstrategie.
<b>Ergebnisse</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase (Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden)	Patienten in der CGDB-Datenbank (Clinico-Genomic Datenbank): N = 8 295  Erhielt eine systemische Erstlinientherapie gegen Krebs: N = 5 807 <ul style="list-style-type: none"> <li>• RET+ -Kohorte N = 46</li> <li>• RET- -Kohorte N = 5 761</li> </ul>
<b>13b</b>	Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase	Angaben nicht verfügbar
<b>13c</b>	Flussdiagramm	siehe unten
<b>17</b>	Weitere Auswertungen	Angaben nicht verfügbar
<b>a: nach STROBE 2007</b> Informationen gemäß [64]		

*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 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LIBRETTO-001

Studie: LIBRETTO-001

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 1/2 Study of Oral LOXO-292 in Patients with Advanced Solid Tumors, Including RET Fusion-Positive Solid Tumors, Medullary Thyroid Cancer, and Other Tumors with RET Activation	Interim Clinical Study Report LOXO-RET-17001 (LIBRETTO-001) vom 28. November 2019.

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallele Gruppen.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, es gab keine parallele Gruppen.

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der Patienten war nicht möglich.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend: Es handelte sich um eine einarmige Studie, eine Verblindung der behandelnden Personen war nicht möglich.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Phase 2 der LIBRETTO-001 Studie wurden die Patienten unabhängig vom Körpergewicht auf eine Startdosis von 160 mg BID eingestellt (siehe Anhang 4-K). Im Rahmen der Zulassung wurde ebenfalls eine Körpergewichts-unabhängige Startdosis von Selpercatinib von 160 mg BID angestrebt. Im Laufe des Zulassungsprozesses wurde eine Körpergewichts-basierte Dosierung eingeführt: Startdosis von 120 mg BID für Patienten < 50 kg und Startdosis von 160 mg BID für Patienten ≥ 50 kg Körpergewicht. Diese Anpassung erfolgte aufgrund pharmakokinetischer Befunde und allgemein

theoretischer Überlegungen 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 [54]. 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:

---

---

**Studien für den (nicht-adjustierten) indirekten Vergleich**

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Shen et al. 2020

**Studie:** Shen et al. 2020

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Shen T, Pu X, Wang L, et al. Association Between RET Fusions and Efficacy of Pemetrexed-based Chemotherapy for Patients With Advanced NSCLC in China: A Multicenter Retrospective Study [published online ahead of print, 2020 Feb 10]. Clin Lung Cancer. 2020;S1525-7304(20)30021-8. doi:10.1016/j.clcc.2020.02.006	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:

---

Retrospektive 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:

---

Retrospektive Studie für einen definierten Zeitraum

---

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:

---

Retrospektive Studie mit definierten Einschlusskriterien ohne Anspruch auf vergleichbare Gruppen

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive 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:

---

Die Studie weist bedingt durch ihr Studiendesign ein hohes Verzerrungspotential auf.

---

**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 Drilon et al. 2016

**Studie:** Drilon et al. 2016

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Drilon A, Bergagnini I, Delasos L, et al. Clinical outcomes with pemetrexed-based systemic therapies in RET-rearranged lung cancers. Ann Oncol. 2016;27(7):1286-1291. doi:10.1093/annonc/mdw163	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:

Retrospektive 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:

Retrospektive Studie für einen definierten Zeitraum

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:

---

Retrospektive Studie mit definierten Einschlusskriterien ohne Anspruch auf vergleichbare Gruppen

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive 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:

---

Die Studie weist bedingt durch ihr Studiendesign ein hohes Verzerrungspotential auf.

---

**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 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mazieres et al. 2019

Studie: Mazieres et al. 2019

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019;30(8):1321-1328. doi:10.1093/annonc/mdz167.	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:

Retrospektive Studie

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Retrospektive Studie für einen definierten Zeitraum

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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:

---

Retrospektive Studie mit definierten Einschlusskriterien ohne Anspruch auf vergleichbare Gruppen

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive 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:

---

Die Studie weist bedingt durch ihr Studiendesign ein hohes Verzerrungspotential auf.

---

**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 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Guisier et al. 2020

**Studie:** Guisier et al. 2020

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. J Thorac Oncol. 2020;15(4):628-636. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.129	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:

Retrospektive 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:

Retrospektive Studie für einen definierten Zeitraum

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:

---

Retrospektive Studie mit definierten Einschlusskriterien ohne Anspruch auf vergleichbare Gruppen

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive 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:

---

Die Studie weist bedingt durch ihr Studiendesign ein hohes Verzerrungspotential auf.

---

**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 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hess et al. 2021

**Studie:** Hess et al. 2021

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Hess, L. M., Han, Y., Zhu, Y. E., Bhandari, N. R. & Sireci, A. 2021. Characteristics and outcomes of patients with RET-fusion positive non-small lung cancer in real-world practice in the United States. BMC Cancer, 21, 28.	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:

Retrospektive 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:

Retrospektive Studie für einen definierten Zeitraum

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:

---

Retrospektive Studie mit definierten Einschlusskriterien ohne Anspruch auf vergleichbare Gruppen

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Retrospektive 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:

---

---

Die Studie weist bedingt durch ihr Studiendesign ein hohes Verzerrungspotential auf.

---

---

**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 zur Symptomatik**

Tabelle 4-172 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	54
Mean	31.91	41.77
Standard Deviation	27.357	26.341
Median	22.22	33.33
Q1, Q3	11.1, 44.4	22.2, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	27.60	30.02
Standard Deviation	24.905	22.452
Median	22.22	22.22
Q1, Q3	11.1, 44.4	11.1, 44.4
Min, Max	0.0, 88.9	0.0, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	-6.08	-11.58
Standard Deviation	23.921	28.276
Median	0.00	-11.11
Q1, Q3	-11.1, 11.1	-33.3, 0.0
Min, Max	-77.8, 44.4	-100.0, 44.4
<b>Status [3]</b>		
Improved	13 ( 40.6)	24 ( 51.1)
Stable	10 ( 31.3)	13 ( 27.7)
Worsened	9 ( 28.1)	10 ( 21.3)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	24.14	30.75
Standard Deviation	18.322	20.693
Median	22.22	33.33
Q1, Q3	11.1, 33.3	22.2, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 88.9
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	-7.28	-12.14
Standard Deviation	21.675	26.429
Median	0.00	-11.11
Q1, Q3	-11.1, 0.0	-22.2, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-88.9, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	12 ( 41.4)	24 ( 55.8)
Stable	10 ( 34.5)	9 ( 20.9)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
-----		
Visit		
Statistics	A1	A2
	(N=39)	(N=54)
-----		
Worsened	7 ( 24.1)	10 ( 23.3)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	21.84	32.25
Standard Deviation	12.767	25.191
Median	22.22	33.33
Q1, Q3	11.1, 33.3	22.2, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	-7.66	-10.57
Standard Deviation	22.440	28.104
Median	0.00	-11.11
Q1, Q3	-11.1, 0.0	-22.2, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-88.9, 44.4
Status [3]		
Improved	11 ( 37.9)	22 ( 53.7)
Stable	11 ( 37.9)	11 ( 26.8)
Worsened	7 ( 24.1)	8 ( 19.5)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	27.02	30.16
Standard Deviation	18.804	18.108
Median	27.78	33.33
Q1, Q3	11.1, 33.3	22.2, 38.9
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 88.9
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-2.27	-14.29
Standard Deviation	21.459	28.021
Median	0.00	-11.11
Q1, Q3	-11.1, 11.1	-33.3, 5.6
Min, Max	-66.7, 44.4	-88.9, 22.2
Status [3]		
Improved	8 ( 36.4)	16 ( 57.1)
Stable	5 ( 22.7)	5 ( 17.9)
Worsened	9 ( 40.9)	7 ( 25.0)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	21.48	30.00
Standard Deviation	17.551	15.337
Median	22.22	33.33
Q1, Q3	11.1, 33.3	22.2, 33.3
Min, Max	0.0, 55.6	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-10.37	-13.89
Standard Deviation	23.929	33.211
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-27.8, 5.6
Min, Max	-66.7, 22.2	-100.0, 22.2

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<hr/>		
Status [3]		
Improved	7 ( 46.7)	8 ( 40.0)
Stable	5 ( 33.3)	7 ( 35.0)
Worsened	3 ( 20.0)	5 ( 25.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	35.56	26.85
Standard Deviation	20.820	20.899
Median	33.33	22.22
Q1, Q3	22.2, 44.4	16.7, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 77.8
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	5.56	-19.44
Standard Deviation	32.394	33.543
Median	0.00	-5.56
Q1, Q3	0.0, 22.2	-27.8, 0.0
Min, Max	-66.7, 55.6	-100.0, 11.1
Status [3]		
Improved	2 ( 20.0)	6 ( 50.0)
Stable	4 ( 40.0)	4 ( 33.3)
Worsened	4 ( 40.0)	2 ( 16.7)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	22.22	33.33
Standard Deviation	24.003	0.000
Median	16.67	33.33
Q1, Q3	5.6, 38.9	33.3, 33.3
Min, Max	0.0, 55.6	33.3, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	2.78	5.56
Standard Deviation	22.906	7.857
Median	0.00	5.56
Q1, Q3	-11.1, 16.7	0.0, 11.1
Min, Max	-22.2, 33.3	0.0, 11.1
Status [3]		
Improved	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Stable	2 ( 50.0)	1 ( 50.0)
Worsened	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	38.89	
Standard Deviation	23.570	
Median	38.89	
Q1, Q3	22.2, 55.6	
Min, Max	22.2, 55.6	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	11.11	
Standard Deviation	31.427	
Median	11.11	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Fatigue by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Q1, Q3	-11.1, 33.3	
Min, Max	-11.1, 33.3	
Status [3]		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Stable	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	16.67	46.30
Standard Deviation	23.570	25.740
Median	16.67	44.44
Q1, Q3	0.0, 33.3	22.2, 55.6
Min, Max	0.0, 33.3	22.2, 88.9
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	-5.56	7.41
Standard Deviation	7.857	13.456
Median	-5.56	5.56
Q1, Q3	-11.1, 0.0	0.0, 22.2
Min, Max	-11.1, 0.0	-11.1, 22.2
Status [3]		
Improved	1 ( 50.0)	1 ( 16.7)
Stable	1 ( 50.0)	2 ( 33.3)
Worsened	0 ( 0.0)	3 ( 50.0)
<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 4-173 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerzen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Baseline [1]		
n [2]	39	54
Mean	26.50	28.40
Standard Deviation	33.271	28.709
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 50.0	0.0, 50.0
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	17.71	21.63
Standard Deviation	21.140	28.428
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 83.3	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	-11.46	-6.74
Standard Deviation	25.902	29.623
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-83.3, 100.0
Status [3]		
Improved	12 ( 37.5)	20 ( 42.6)
Stable	15 ( 46.9)	19 ( 40.4)
Worsened	5 ( 15.6)	8 ( 17.0)
Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	10.34	17.44
Standard Deviation	18.588	23.836
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	-14.94	-12.02
Standard Deviation	22.425	23.096
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 16.7	-83.3, 33.3
Status [3]		
Improved	13 ( 44.8)	19 ( 44.2)
Stable	14 ( 48.3)	20 ( 46.5)
Worsened	2 ( 6.9)	4 ( 9.3)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Mean	11.49	17.89
Standard Deviation	14.843	28.233
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 50.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	-13.22	-10.57
Standard Deviation	26.495	26.288
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 50.0	-83.3, 33.3
Status [3]		
Improved	11 ( 37.9)	17 ( 41.5)
Stable	16 ( 55.2)	18 ( 43.9)
Worsened	2 ( 6.9)	6 ( 14.6)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	14.39	20.24
Standard Deviation	20.763	28.093
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-9.09	-10.12
Standard Deviation	29.871	28.810
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 50.0	-83.3, 50.0
Status [3]		
Improved	7 ( 31.8)	11 ( 39.3)
Stable	11 ( 50.0)	13 ( 46.4)
Worsened	4 ( 18.2)	4 ( 14.3)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	25.56	21.67
Standard Deviation	30.123	29.170
Median	16.67	8.33
Q1, Q3	0.0, 50.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-1.11	-7.50
Standard Deviation	43.855	28.855
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-50.0, 16.7	-33.3, 0.0
Min, Max	-50.0, 100.0	-66.7, 50.0
Status [3]		
Improved	5 ( 33.3)	8 ( 40.0)
Stable	6 ( 40.0)	8 ( 40.0)
Worsened	4 ( 26.7)	4 ( 20.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	25.00	22.22
Standard Deviation	22.567	25.950
Median	25.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 41.7
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 66.7
<b>Change from Baseline to Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	0.00	-6.94
Standard Deviation	36.851	24.056
Median	8.33	0.00
Q1, Q3	-33.3, 16.7	-16.7, 8.3
Min, Max	-50.0, 66.7	-66.7, 16.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	4 ( 40.0)	4 ( 33.3)
Stable	1 ( 10.0)	5 ( 41.7)
Worsened	5 ( 50.0)	3 ( 25.0)
<b>Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	20.83	8.33
Standard Deviation	25.000	11.785
Median	16.67	8.33
Q1, Q3	0.0, 41.7	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 50.0	0.0, 16.7
<b>Change from Baseline to Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	4.17	8.33
Standard Deviation	39.382	11.785
Median	16.67	8.33
Q1, Q3	-25.0, 33.3	0.0, 16.7
Min, Max	-50.0, 33.3	0.0, 16.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Worsened	2 ( 50.0)	1 ( 50.0)
<b>Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	0.00	
Standard Deviation	0.000	
Median	0.00	
Q1, Q3	0.0, 0.0	
Min, Max	0.0, 0.0	
<b>Change from Baseline to Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	-25.00	
Standard Deviation	35.355	
Median	-25.00	
Q1, Q3	-50.0, 0.0	
Min, Max	-50.0, 0.0	
<b>Status [3]</b>		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Pain by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	25.00	16.67
Standard Deviation	35.355	14.907
Median	25.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 50.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 50.0	0.0, 33.3
<b>Change from Baseline to End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	16.67	-11.11
Standard Deviation	23.570	17.213
Median	16.67	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	-33.3, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3	-33.3, 0.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	0 ( 0.0)	2 ( 33.3)
Stable	1 ( 50.0)	4 ( 66.7)
Worsened	1 ( 50.0)	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 4-174 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	54
Mean	8.12	11.11
Standard Deviation	17.468	16.823
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 83.3	0.0, 66.7
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	3.65	4.96
Standard Deviation	15.107	11.481
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 83.3	0.0, 50.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	-5.21	-7.09
Standard Deviation	24.111	18.305
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-8.3, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-83.3, 83.3	-66.7, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	8 ( 25.0)	16 ( 34.0)
Stable	23 ( 71.9)	26 ( 55.3)
Worsened	1 ( 3.1)	5 ( 10.6)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	6.32	5.81
Standard Deviation	17.488	14.031
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 66.7
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	-2.30	-7.36
Standard Deviation	17.092	21.609
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 66.7	-66.7, 50.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	6 ( 20.7)	15 ( 34.9)
Stable	22 ( 75.9)	23 ( 53.5)
Worsened	1 ( 3.4)	5 ( 11.6)
<b>Cycle 7 Day 1</b>		

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by		
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
n [2]	29	41
Mean	3.45	6.50
Standard Deviation	9.322	18.211
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 83.3
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	-6.32	-5.69
Standard Deviation	22.009	24.327
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-83.3, 33.3	-66.7, 83.3
Status [3]		
Improved	7 ( 24.1)	14 ( 34.1)
Stable	20 ( 69.0)	24 ( 58.5)
Worsened	2 ( 6.9)	3 ( 7.3)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	4.55	5.95
Standard Deviation	10.518	15.853
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-6.06	-7.74
Standard Deviation	20.922	22.444
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-66.7, 50.0
Status [3]		
Improved	5 ( 22.7)	10 ( 35.7)
Stable	15 ( 68.2)	16 ( 57.1)
Worsened	2 ( 9.1)	2 ( 7.1)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	11.11	10.00
Standard Deviation	26.478	16.579
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 25.0
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 50.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-3.33	-3.33
Standard Deviation	35.746	19.941
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0	-16.7, 8.3
Min, Max	-83.3, 100.0	-50.0, 33.3
Status [3]		
Improved	5 ( 33.3)	6 ( 30.0)
Stable	9 ( 60.0)	9 ( 45.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Worsened	1 ( 6.7)	5 ( 25.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	5.00	4.17
Standard Deviation	11.249	10.360
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	-3.33	-2.78
Standard Deviation	10.541	13.914
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0	-8.3, 0.0
Min, Max	-16.7, 16.7	-33.3, 16.7
Status [3]		
Improved	3 ( 30.0)	3 ( 25.0)
Stable	6 ( 60.0)	7 ( 58.3)
Worsened	1 ( 10.0)	2 ( 16.7)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	8.33	8.33
Standard Deviation	16.667	11.785
Median	0.00	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 16.7
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	8.33	8.33
Standard Deviation	16.667	11.785
Median	0.00	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 16.7
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	3 ( 75.0)	1 ( 50.0)
Worsened	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	0.00	
Standard Deviation	0.000	
Median	0.00	
Q1, Q3	0.0, 0.0	
Min, Max	0.0, 0.0	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	0.00	
Standard Deviation	0.000	
Median	0.00	
Q1, Q3	0.0, 0.0	
Min, Max	0.0, 0.0	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Nausea and Vomiting by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	2 (100.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	8.33	11.11
Standard Deviation	11.785	13.608
Median	8.33	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 16.7	0.0, 33.3
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	0.00	0.00
Standard Deviation	0.000	23.570
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-16.7, 16.7
Min, Max	0.0, 0.0	-33.3, 33.3
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	2 ( 33.3)
Stable	2 (100.0)	2 ( 33.3)
Worsened	0 ( 0.0)	2 ( 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 Dyspnoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Baseline [1]		
n [2]	39	54
Mean	23.08	37.65
Standard Deviation	27.735	28.259
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	33.3, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1		
n [2]	31	47
Mean	17.20	21.28
Standard Deviation	18.995	23.494
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1		
n [2]	31	47
Mean	-4.30	-17.02
Standard Deviation	22.347	27.691
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 33.3
Status [3]		
Improved	7 ( 22.6)	21 ( 44.7)
Stable	20 ( 64.5)	23 ( 48.9)
Worsened	4 ( 12.9)	3 ( 6.4)
Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	42
Mean	12.64	19.05
Standard Deviation	16.460	21.008
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	42
Mean	-9.20	-20.63
Standard Deviation	28.026	26.496
Median	0.00	-33.33
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3	-100.0, 33.3
Status [3]		
Improved	8 ( 27.6)	23 ( 54.8)
Stable	18 ( 62.1)	17 ( 40.5)
Worsened	3 ( 10.3)	2 ( 4.8)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Mean	13.79	19.51
Standard Deviation	18.934	21.050
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	-8.05	-20.33
Standard Deviation	27.682	29.700
Median	0.00	-33.33
Q1, Q3	0.0, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 66.7	-100.0, 66.7
Status [3]		
Improved	7 ( 24.1)	22 ( 53.7)
Stable	20 ( 69.0)	17 ( 41.5)
Worsened	2 ( 6.9)	2 ( 4.9)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	13.64	14.29
Standard Deviation	16.775	19.092
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-10.61	-26.19
Standard Deviation	23.874	30.574
Median	0.00	-33.33
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 33.3
Status [3]		
Improved	6 ( 27.3)	16 ( 57.1)
Stable	15 ( 68.2)	11 ( 39.3)
Worsened	1 ( 4.5)	1 ( 3.6)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	13.33	18.33
Standard Deviation	16.903	20.160
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-15.56	-18.33
Standard Deviation	37.515	29.568
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3	-100.0, 33.3
Status [3]		
Improved	5 ( 33.3)	9 ( 45.0)
Stable	8 ( 53.3)	10 ( 50.0)
Worsened	2 ( 13.3)	1 ( 5.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	20.00	19.44
Standard Deviation	32.203	17.164
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 33.3
<b>Change from Baseline to Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	-10.00	-19.44
Standard Deviation	35.312	36.121
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	3 ( 30.0)	5 ( 41.7)
Stable	5 ( 50.0)	6 ( 50.0)
Worsened	2 ( 20.0)	1 ( 8.3)
<b>Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	16.67	16.67
Standard Deviation	19.245	23.570
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 33.3
<b>Change from Baseline to Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	-25.00	-66.67
Standard Deviation	31.914	0.000
Median	-16.67	-66.67
Q1, Q3	-50.0, 0.0	-66.7, -66.7
Min, Max	-66.7, 0.0	-66.7, -66.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	2 ( 50.0)	2 (100.0)
Stable	2 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	33.33	
Standard Deviation	47.140	
Median	33.33	
Q1, Q3	0.0, 66.7	
Min, Max	0.0, 66.7	
<b>Change from Baseline to Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	-33.33	
Standard Deviation	47.140	
Median	-33.33	
Q1, Q3	-66.7, 0.0	
Min, Max	-66.7, 0.0	
<b>Status [3]</b>		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	16.67	33.33
Standard Deviation	23.570	36.515
Median	16.67	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 100.0
<b>Change from Baseline to End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	16.67	5.56
Standard Deviation	23.570	13.608
Median	16.67	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 50.0)	5 ( 83.3)
Worsened	1 ( 50.0)	1 ( 16.7)
<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 4-176 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	54
Mean	27.35	33.33
Standard Deviation	31.411	33.017
Median	33.33	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	20.83	31.21
Standard Deviation	27.760	28.151
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	-4.17	-2.13
Standard Deviation	23.570	38.950
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0	-33.3, 33.3
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 66.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	8 ( 25.0)	12 ( 25.5)
Stable	19 ( 59.4)	20 ( 42.6)
Worsened	5 ( 15.6)	15 ( 31.9)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	13.79	23.26
Standard Deviation	24.426	27.732
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	-6.90	-10.85
Standard Deviation	27.284	33.901
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 66.7	-100.0, 66.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	8 ( 27.6)	14 ( 32.6)
Stable	18 ( 62.1)	23 ( 53.5)
Worsened	3 ( 10.3)	6 ( 14.0)
<b>Cycle 7 Day 1</b>		
n [2]	29	41

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Mean	14.94	26.02
Standard Deviation	21.056	25.290
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	-8.05	-8.13
Standard Deviation	27.682	31.429
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-66.7, 66.7
Status [3]		
Improved	8 ( 27.6)	13 ( 31.7)
Stable	17 ( 58.6)	21 ( 51.2)
Worsened	4 ( 13.8)	7 ( 17.1)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	18.18	25.00
Standard Deviation	22.366	25.051
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-7.58	-15.48
Standard Deviation	25.054	39.002
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-50.0, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 66.7
Status [3]		
Improved	5 ( 22.7)	10 ( 35.7)
Stable	15 ( 68.2)	14 ( 50.0)
Worsened	2 ( 9.1)	4 ( 14.3)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	24.44	20.00
Standard Deviation	32.038	25.131
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-8.89	-18.33
Standard Deviation	29.457	38.198
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 66.7
Status [3]		
Improved	6 ( 40.0)	9 ( 45.0)
Stable	6 ( 40.0)	9 ( 45.0)
Worsened	3 ( 20.0)	2 ( 10.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	33.33	30.56
Standard Deviation	41.574	30.011
Median	16.67	33.33
Q1, Q3	0.0, 66.7	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	-3.33	-19.44
Standard Deviation	24.595	45.965
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-66.7, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3	-66.7, 66.7
Status [3]		
Improved	3 ( 30.0)	5 ( 41.7)
Stable	5 ( 50.0)	5 ( 41.7)
Worsened	2 ( 20.0)	2 ( 16.7)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	16.67	16.67
Standard Deviation	33.333	23.570
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	-33.33	0.00
Standard Deviation	27.217	0.000
Median	-33.33	0.00
Q1, Q3	-50.0, -16.7	0.0, 0.0
Min, Max	-66.7, 0.0	0.0, 0.0
Status [3]		
Improved	3 ( 75.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 25.0)	2 (100.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	33.33	
Standard Deviation	47.140	
Median	33.33	
Q1, Q3	0.0, 66.7	
Min, Max	0.0, 66.7	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
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)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Insomnia by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	16.67	33.33
Standard Deviation	23.570	29.814
Median	16.67	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
<b>Change from Baseline to End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	0.00	5.56
Standard Deviation	0.000	44.305
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-33.3, 33.3
Min, Max	0.0, 0.0	-33.3, 66.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	0 ( 0.0)	3 ( 50.0)
Stable	2 (100.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	3 ( 50.0)
<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 4-177 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Appetitverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Statistics		
-----		
Baseline [1]		
n [2]	39	54
Mean	24.79	27.16
Standard Deviation	30.318	31.771
Median	33.33	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	8.33	17.73
Standard Deviation	14.665	30.968
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	-15.63	-9.22
Standard Deviation	30.509	42.677
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3	-100.0, 100.0
Status [3]		
Improved	12 ( 37.5)	18 ( 38.3)
Stable	18 ( 56.3)	21 ( 44.7)
Worsened	2 ( 6.3)	8 ( 17.0)
Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	3.45	16.28
Standard Deviation	10.331	28.519
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	-19.54	-14.73
Standard Deviation	31.519	39.375
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3	-100.0, 66.7
Status [3]		
Improved	12 ( 41.4)	19 ( 44.2)
Stable	16 ( 55.2)	19 ( 44.2)
Worsened	1 ( 3.4)	5 ( 11.6)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Mean	1.15	19.17
Standard Deviation	6.190	24.907
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	-22.99	-10.83
Standard Deviation	29.685	36.505
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 0.0	-100.0, 66.7
Status [3]		
Improved	14 ( 48.3)	16 ( 40.0)
Stable	15 ( 51.7)	15 ( 37.5)
Worsened	0 ( 0.0)	9 ( 22.5)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	6.06	20.24
Standard Deviation	19.616	31.868
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-22.73	-14.29
Standard Deviation	34.712	37.874
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-100.0, 33.3	-66.7, 100.0
Status [3]		
Improved	10 ( 45.5)	13 ( 46.4)
Stable	11 ( 50.0)	11 ( 39.3)
Worsened	1 ( 4.5)	4 ( 14.3)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	15.56	23.33
Standard Deviation	21.331	30.779
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-17.78	-11.67
Standard Deviation	35.337	37.890
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-66.7, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 66.7
Status [3]		
Improved	6 ( 40.0)	7 ( 35.0)
Stable	7 ( 46.7)	10 ( 50.0)
Worsened	2 ( 13.3)	3 ( 15.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	13.33	11.11
Standard Deviation	17.213	21.711
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 66.7
<b>Change from Baseline to Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	-20.00	-19.44
Standard Deviation	32.203	43.712
Median	-16.67	-33.33
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-33.3, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-100.0, 66.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	5 ( 50.0)	7 ( 58.3)
Stable	4 ( 40.0)	3 ( 25.0)
Worsened	1 ( 10.0)	2 ( 16.7)
<b>Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	16.67	50.00
Standard Deviation	19.245	23.570
Median	16.67	50.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	33.3, 66.7
Min, Max	0.0, 33.3	33.3, 66.7
<b>Change from Baseline to Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	-25.00	50.00
Standard Deviation	56.928	23.570
Median	-16.67	50.00
Q1, Q3	-66.7, 16.7	33.3, 66.7
Min, Max	-100.0, 33.3	33.3, 66.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	2 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 25.0)	2 (100.0)
<b>Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	16.67	
Standard Deviation	23.570	
Median	16.67	
Q1, Q3	0.0, 33.3	
Min, Max	0.0, 33.3	
<b>Change from Baseline to Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	-16.67	
Standard Deviation	23.570	
Median	-16.67	
Q1, Q3	-33.3, 0.0	
Min, Max	-33.3, 0.0	
<b>Status [3]</b>		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Appetite by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	0.00	44.44
Standard Deviation	0.000	34.427
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 0.0	33.3, 66.7
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	0.00	27.78
Standard Deviation	0.000	25.092
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 66.7
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	2 (100.0)	2 ( 33.3)
Worsened	0 ( 0.0)	4 ( 66.7)
<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 4-178 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Verstopfung aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Statistics		
-----		
Baseline [1]		
n [2]	39	54
Mean	13.68	20.99
Standard Deviation	22.579	28.444
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	21.88	17.02
Standard Deviation	30.065	23.949
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	7.29	0.00
Standard Deviation	26.416	30.296
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 66.7	-66.7, 66.7
Status [3]		
Improved	5 ( 15.6)	10 ( 21.3)
Stable	17 ( 53.1)	24 ( 51.1)
Worsened	10 ( 31.3)	13 ( 27.7)
Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	10.34	13.95
Standard Deviation	22.009	20.871
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	-4.60	-3.88
Standard Deviation	19.363	33.499
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3	-100.0, 33.3
Status [3]		
Improved	7 ( 24.1)	10 ( 23.3)
Stable	19 ( 65.5)	22 ( 51.2)
Worsened	3 ( 10.3)	11 ( 25.6)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Mean	10.34	19.51
Standard Deviation	22.009	25.794
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 66.7
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	-4.60	2.44
Standard Deviation	21.314	30.176
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3	-66.7, 66.7
Status [3]		
Improved	8 ( 27.6)	8 ( 19.5)
Stable	17 ( 58.6)	23 ( 56.1)
Worsened	4 ( 13.8)	10 ( 24.4)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	12.12	21.43
Standard Deviation	26.318	27.539
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	-3.03	4.76
Standard Deviation	20.339	23.508
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 66.7	-66.7, 66.7
Status [3]		
Improved	4 ( 18.2)	2 ( 7.1)
Stable	17 ( 77.3)	20 ( 71.4)
Worsened	1 ( 4.5)	6 ( 21.4)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	0.00	18.33
Standard Deviation	0.000	27.519
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	-15.56	3.33
Standard Deviation	21.331	14.907
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-66.7, 0.0	-33.3, 33.3
Status [3]		
Improved	6 ( 40.0)	1 ( 5.0)
Stable	9 ( 60.0)	16 ( 80.0)
Worsened	0 ( 0.0)	3 ( 15.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	20.00	8.33
Standard Deviation	23.307	15.076
Median	16.67	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 16.7
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	3.33	0.00
Standard Deviation	33.148	14.213
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-33.3, 33.3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 66.7	-33.3, 33.3
Status [3]		
Improved	3 ( 30.0)	1 ( 8.3)
Stable	4 ( 40.0)	10 ( 83.3)
Worsened	3 ( 30.0)	1 ( 8.3)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	16.67	0.00
Standard Deviation	33.333	0.000
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 0.0
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 0.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	8.33	0.00
Standard Deviation	41.944	0.000
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-16.7, 33.3	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 66.7	0.0, 0.0
Status [3]		
Improved	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Stable	2 ( 50.0)	2 (100.0)
Worsened	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	0.00	
Standard Deviation	0.000	
Median	0.00	
Q1, Q3	0.0, 0.0	
Min, Max	0.0, 0.0	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
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)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Constipation by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	0.00	38.89
Standard Deviation	0.000	32.773
Median	0.00	50.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 66.7
Min, Max	0.0, 0.0	0.0, 66.7
<b>Change from Baseline to End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	-16.67	11.11
Standard Deviation	23.570	27.217
Median	-16.67	16.67
Q1, Q3	-33.3, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 0.0	-33.3, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	1 ( 50.0)	1 ( 16.7)
Stable	1 ( 50.0)	2 ( 33.3)
Worsened	0 ( 0.0)	3 ( 50.0)
<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 4-179 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Symptomskala Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Baseline [1]		
n [2]	39	53
Mean	6.84	10.06
Standard Deviation	15.634	18.004
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 66.7
Cycle 3 Day 1		
n [2]	31	46
Mean	10.75	18.12
Standard Deviation	19.976	29.570
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1		
n [2]	31	46
Mean	5.38	7.25
Standard Deviation	21.251	32.896
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 66.7	-66.7, 100.0
Status [3]		
Improved	2 ( 6.5)	6 ( 13.0)
Stable	24 ( 77.4)	30 ( 65.2)
Worsened	5 ( 16.1)	10 ( 21.7)
Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	42
Mean	13.79	23.02
Standard Deviation	16.708	33.324
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	42
Mean	8.05	12.70
Standard Deviation	17.032	33.699
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3	-33.3, 100.0
Status [3]		
Improved	1 ( 3.4)	7 ( 16.7)
Stable	20 ( 69.0)	19 ( 45.2)
Worsened	8 ( 27.6)	16 ( 38.1)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
Mean	9.20	25.83
Standard Deviation	17.586	34.167
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	3.45	14.17
Standard Deviation	22.440	34.499
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 66.7	-66.7, 100.0
Status [3]		
Improved	4 ( 13.8)	4 ( 10.0)
Stable	19 ( 65.5)	22 ( 55.0)
Worsened	6 ( 20.7)	14 ( 35.0)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	4.76	20.99
Standard Deviation	15.936	29.451
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	-3.17	12.35
Standard Deviation	14.548	29.451
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3	-33.3, 100.0
Status [3]		
Improved	3 ( 14.3)	2 ( 7.4)
Stable	17 ( 81.0)	17 ( 63.0)
Worsened	1 ( 4.8)	8 ( 29.6)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	11.11	26.67
Standard Deviation	20.574	29.814
Median	0.00	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	2.22	18.33
Standard Deviation	19.787	31.484
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3	-33.3, 66.7
Status [3]		
Improved	2 ( 13.3)	2 ( 10.0)
Stable	10 ( 66.7)	9 ( 45.0)
Worsened	3 ( 20.0)	9 ( 45.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits		
Efficacy Analysis Set		
by Subpopulation		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	16.67	25.00
Standard Deviation	17.568	28.868
Median	16.67	33.33
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	3.33	13.89
Standard Deviation	24.595	33.207
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 33.3	-33.3, 100.0
Status [3]		
Improved	2 ( 20.0)	1 ( 8.3)
Stable	5 ( 50.0)	7 ( 58.3)
Worsened	3 ( 30.0)	4 ( 33.3)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	25.00	16.67
Standard Deviation	31.914	23.570
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 50.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 66.7	0.0, 33.3
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	8.33	16.67
Standard Deviation	16.667	23.570
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	3 ( 75.0)	1 ( 50.0)
Worsened	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	16.67	
Standard Deviation	23.570	
Median	16.67	
Q1, Q3	0.0, 33.3	
Min, Max	0.0, 33.3	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	16.67	
Standard Deviation	23.570	
Median	16.67	
Q1, Q3	0.0, 33.3	
Min, Max	0.0, 33.3	
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Diarrhoea by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
<b>End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	16.67	16.67
Standard Deviation	23.570	18.257
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 33.3	0.0, 33.3
<b>Change from Baseline to End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	0.00	5.56
Standard Deviation	0.000	38.968
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 33.3
Min, Max	0.0, 0.0	-66.7, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	0 ( 0.0)	1 ( 16.7)
Stable	2 (100.0)	2 ( 33.3)
Worsened	0 ( 0.0)	3 ( 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-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 4-180 (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 – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set\*

Endpunkt	Selpercatinib			
	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N')	(N=64)	(N')	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
<b>Fatigue</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	22 (56,4)		36 (66,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	17 (43,6)		18 (33,3)	
Verschlechterung, n (%)	21 (53,8)		26 (48,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	18 (46,2)		28 (51,9)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	3,7 [ 2,10; NE]		2,1 [ 1,91; 5,55]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	7,3 [ 1,94; NE]		7,4 [ 3,71; NE]	
<b>Schmerzen</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	18 (46,2)		27 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	21 (53,8)		27 (50,0)	
Verschlechterung, n (%)	15 (38,5)		18 (33,3)	
Zensierte Patienten, n (%)	24 (61,5)		36 (66,7)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 1,94; NE]		9,3 [ 1,91; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	9,5 [ 7,36; NE]		NE [ 5,62; NE]	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	10 (25,6)		17 (31,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	29 (74,4)		37 (68,5)	
Verschlechterung, n (%)	9 (23,1)		17 (31,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	30 (76,9)		37 (68,5)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ NE; NE]		NE [ NE; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ NE; NE]		11,4 [ 9,30; NE]	
<b>Dyspnoe</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	13 (33,3)		33 (61,1)	

Endpunkt	Selpercatinib			
	Subpopulation A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N')	(N=64)	(N')	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>				
Zensierte Patienten, n (%)	26 (66,7)		21 (38,9)	
Verschlechterung, n (%)	8 (20,5)		10 (18,5)	
Zensierte Patienten, n (%)	31 (79,5)		44 (81,5)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 5,52; NE]		3,4 [ 1,87; 5,78]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [11,07; NE]		NE [ NE; NE]	
<b>Schlaflosigkeit</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	15 (38,5)		27 (50,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	24 (61,5)		27 (50,0)	
Verschlechterung, n (%)	9 (23,1)		19 (35,2)	
Zensierte Patienten, n (%)	30 (76,9)		35 (64,8)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	13,8 [ 3,71; NE]		7,2 [ 3,94; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 9,30; NE]		NE [ 3,78; NE]	
<b>Appetitverlust</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	20 (51,3)		24 (44,4)	
Zensierte Patienten, n (%)	19 (48,7)		30 (55,6)	
Verschlechterung, n (%)	8 (20,5)		21 (38,9)	
Zensierte Patienten, n (%)	31 (79,5)		33 (61,1)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	5,8 [ 2,00; NE]		11,1 [ 2,10; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [13,83; NE]		NE [ 5,68; NE]	
<b>Verstopfung</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	11 (28,2)		16 (29,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	28 (71,8)		38 (70,4)	
Verschlechterung, n (%)	17 (43,6)		22 (40,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	22 (56,4)		32 (59,3)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ NE; NE]		NE [ NE; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	11,5 [ 5,55; NE]		NE [ 4,11; NE]	
<b>Diarrhoe</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	7 (17,9)		9 (16,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	32 (82,1)		45 (83,3)	
Verschlechterung, n (%)	16 (41,0)		30 (55,6)	
Zensierte Patienten, n (%)	23 (59,0)		24 (44,4)	

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 - NSCLC 2L (N') (N=64)	Subpopulation A2 - NSCLC 3L (N') (N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen</b>		
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ NE; NE]	NE [ NE; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	9,3 [ 5,49; NE]	7,4 [ 3,71; 9,30]
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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.</p> <p>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 <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um <math>\geq 10</math> 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>		

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

### 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\*).

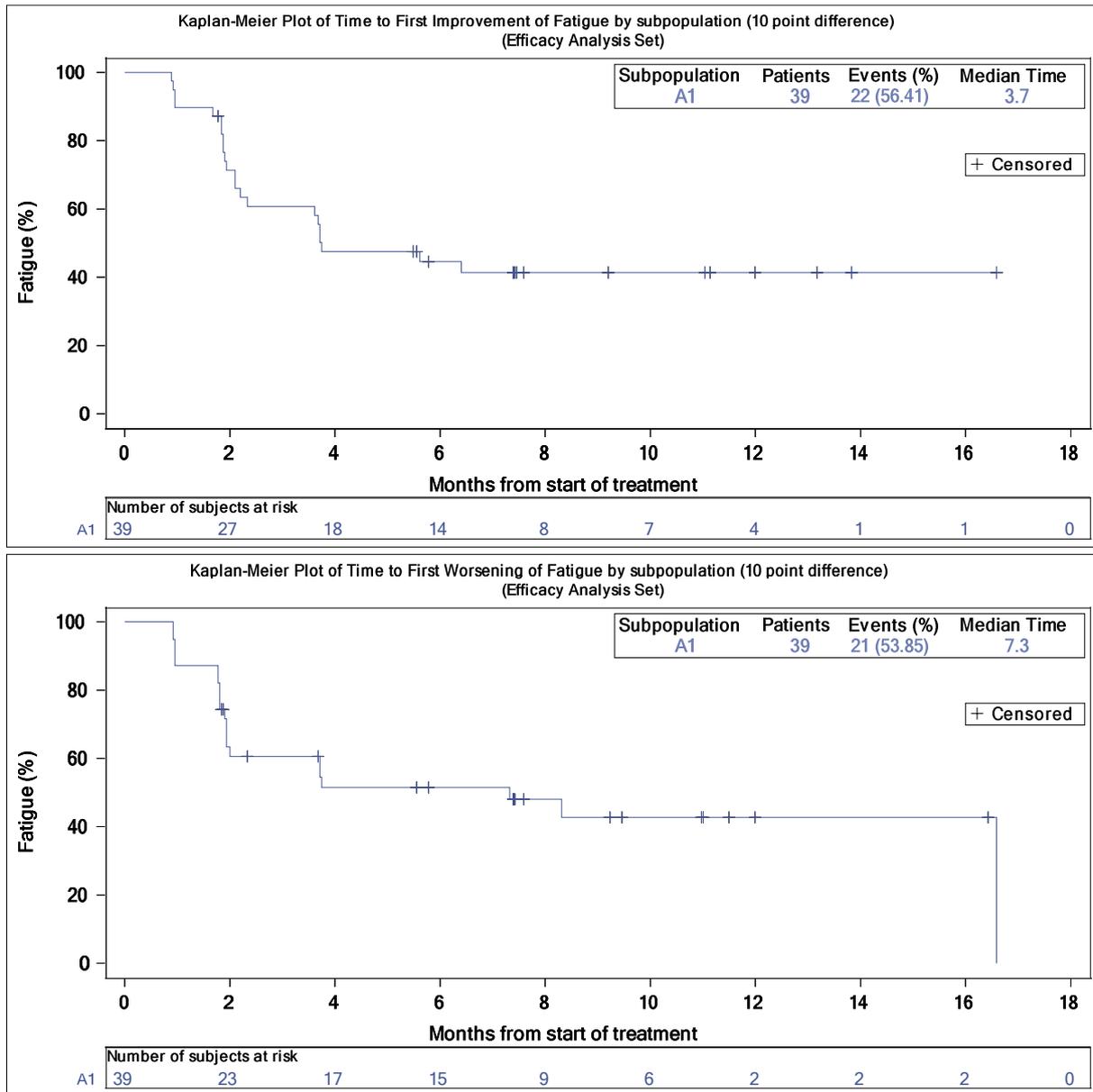


Abbildung 4-48 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*

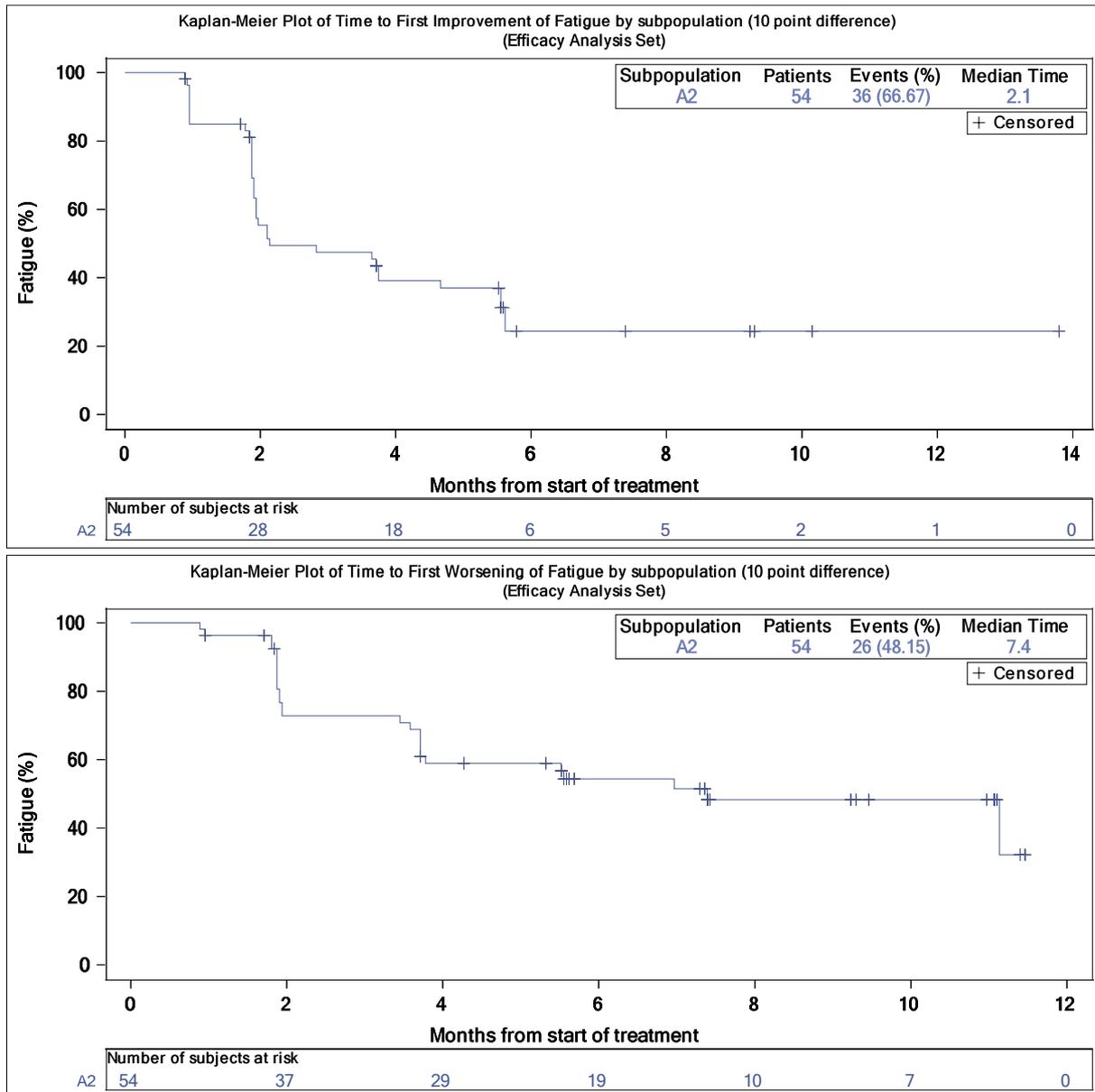
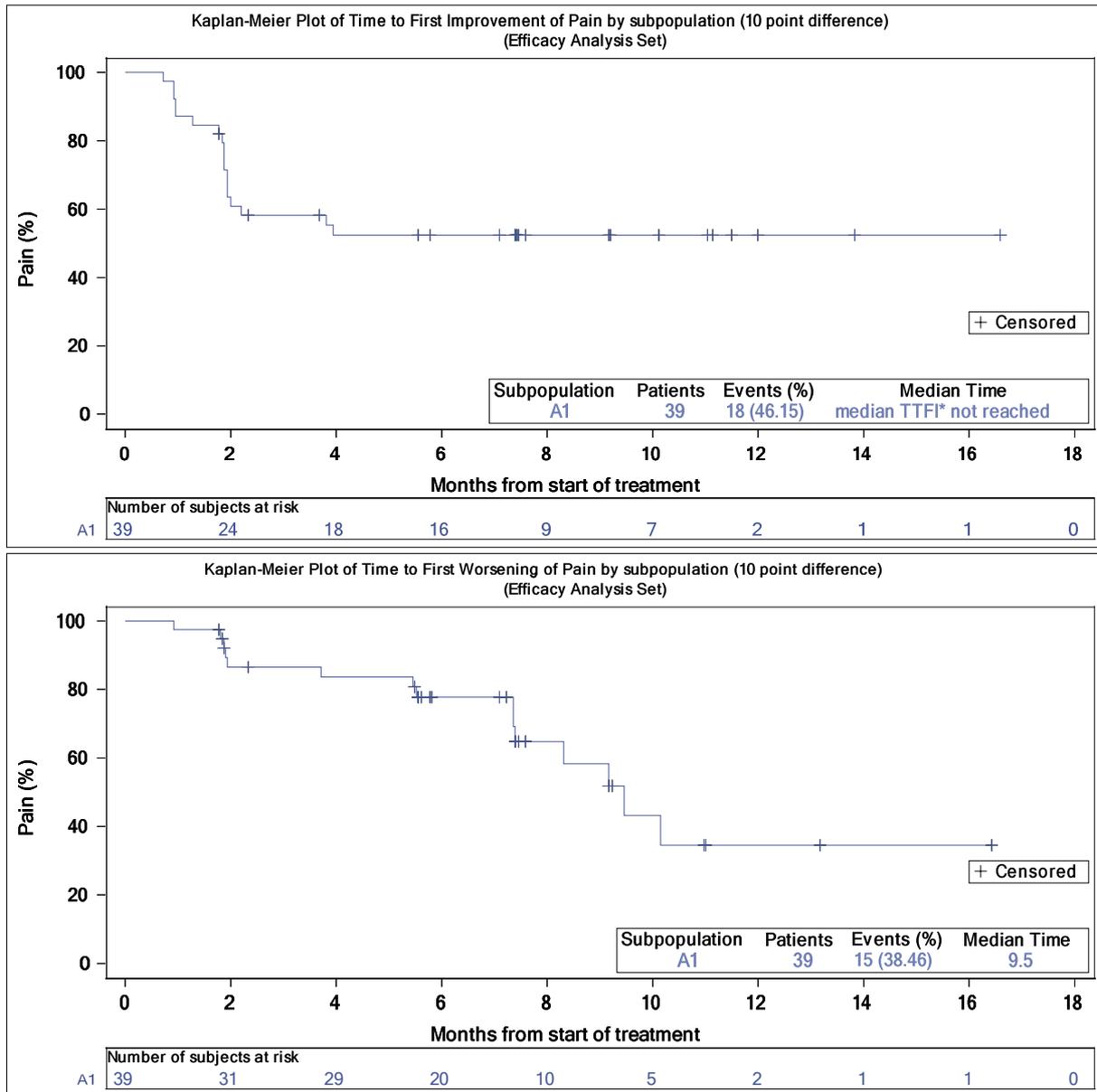
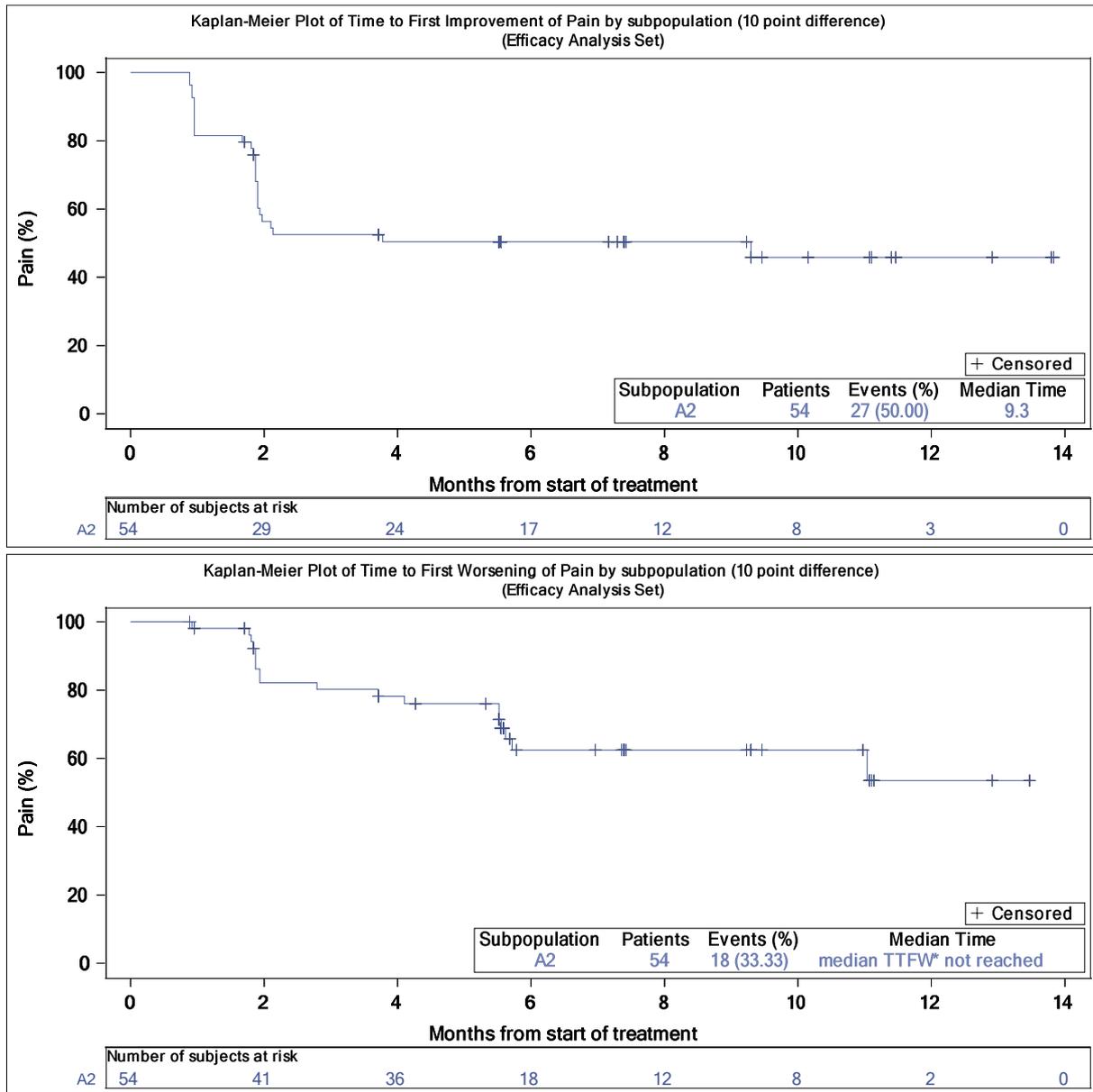


Abbildung 4-49 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Fatigue gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



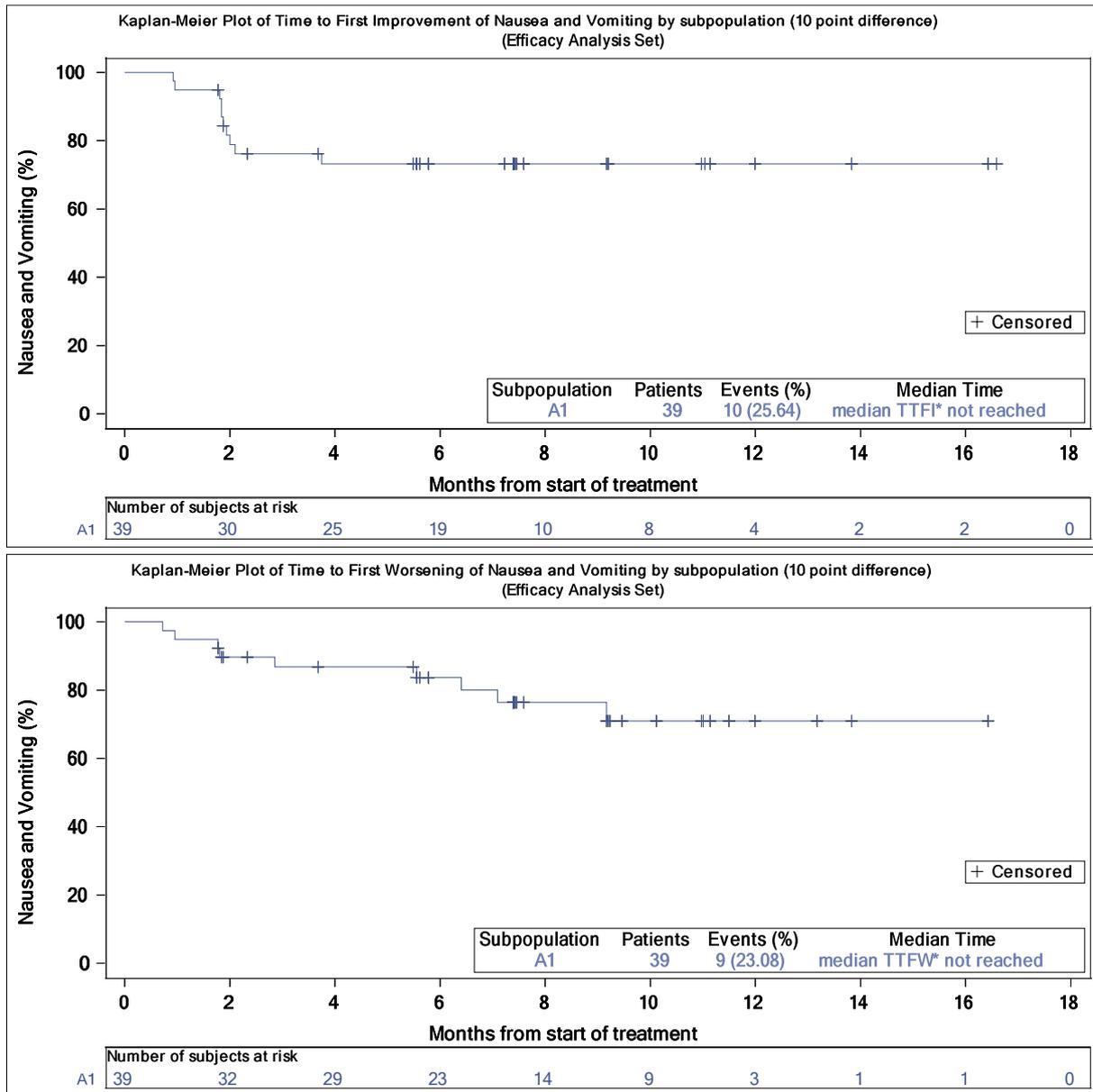
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-50 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



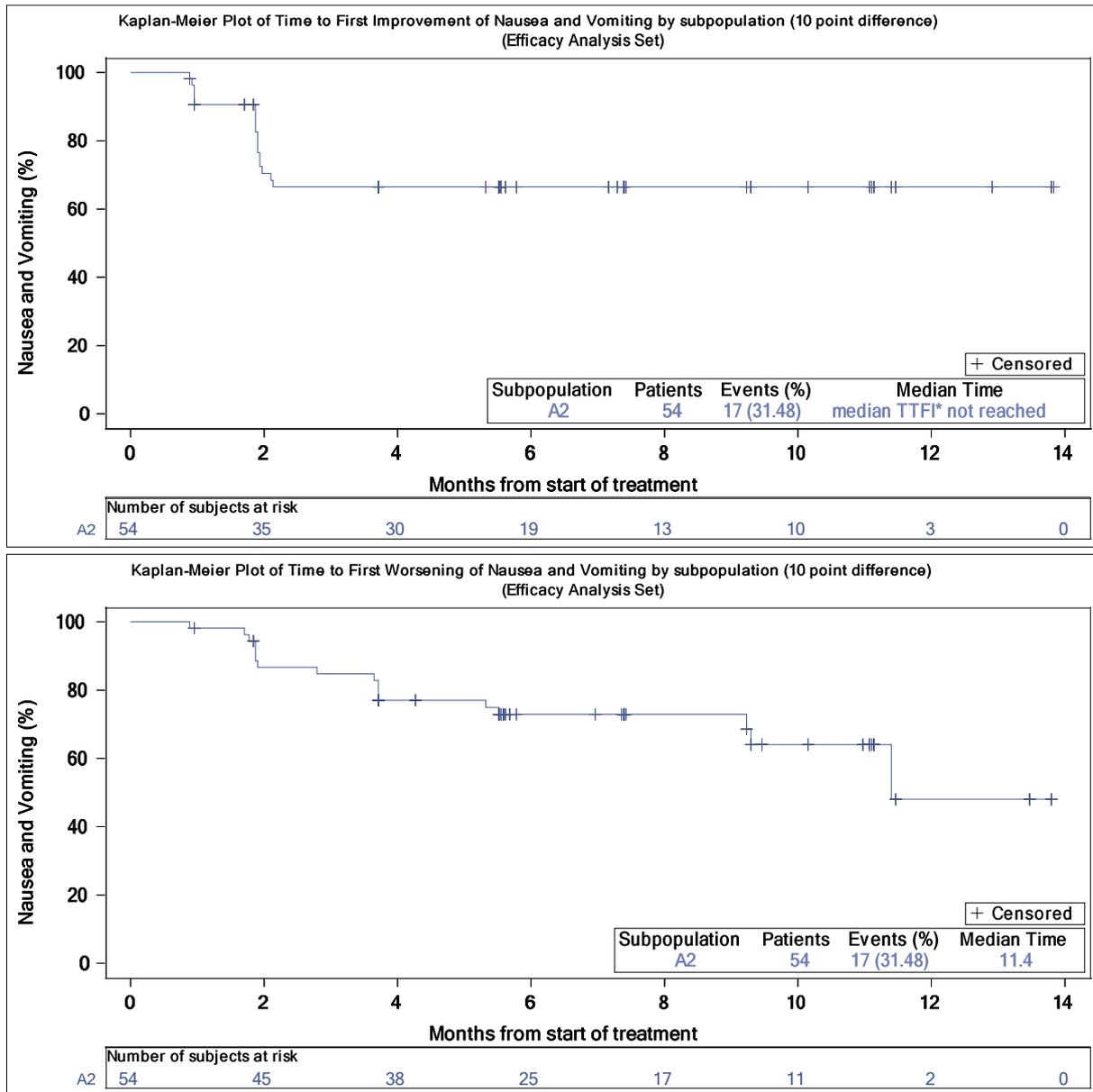
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-51 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



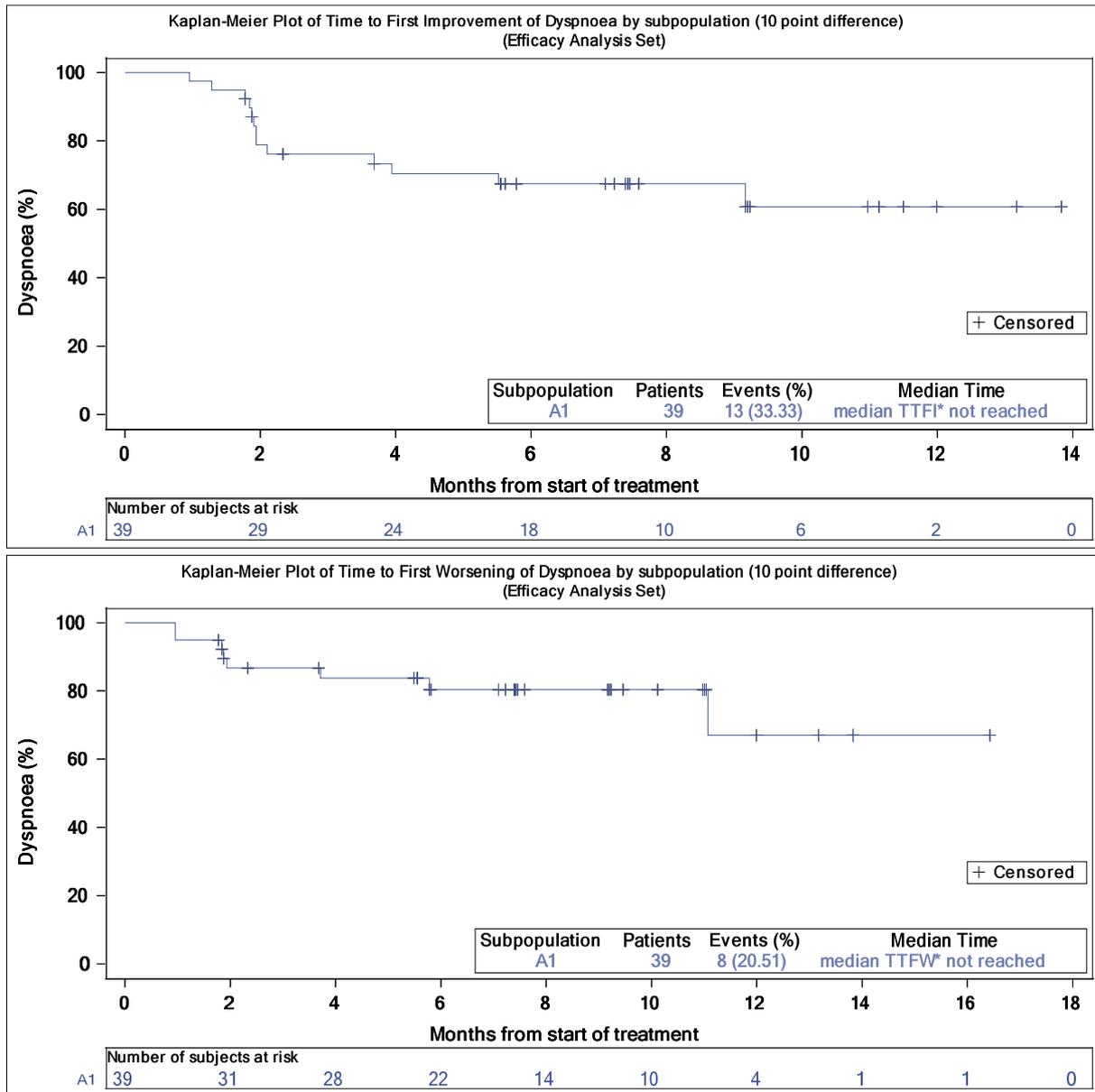
TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-52 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



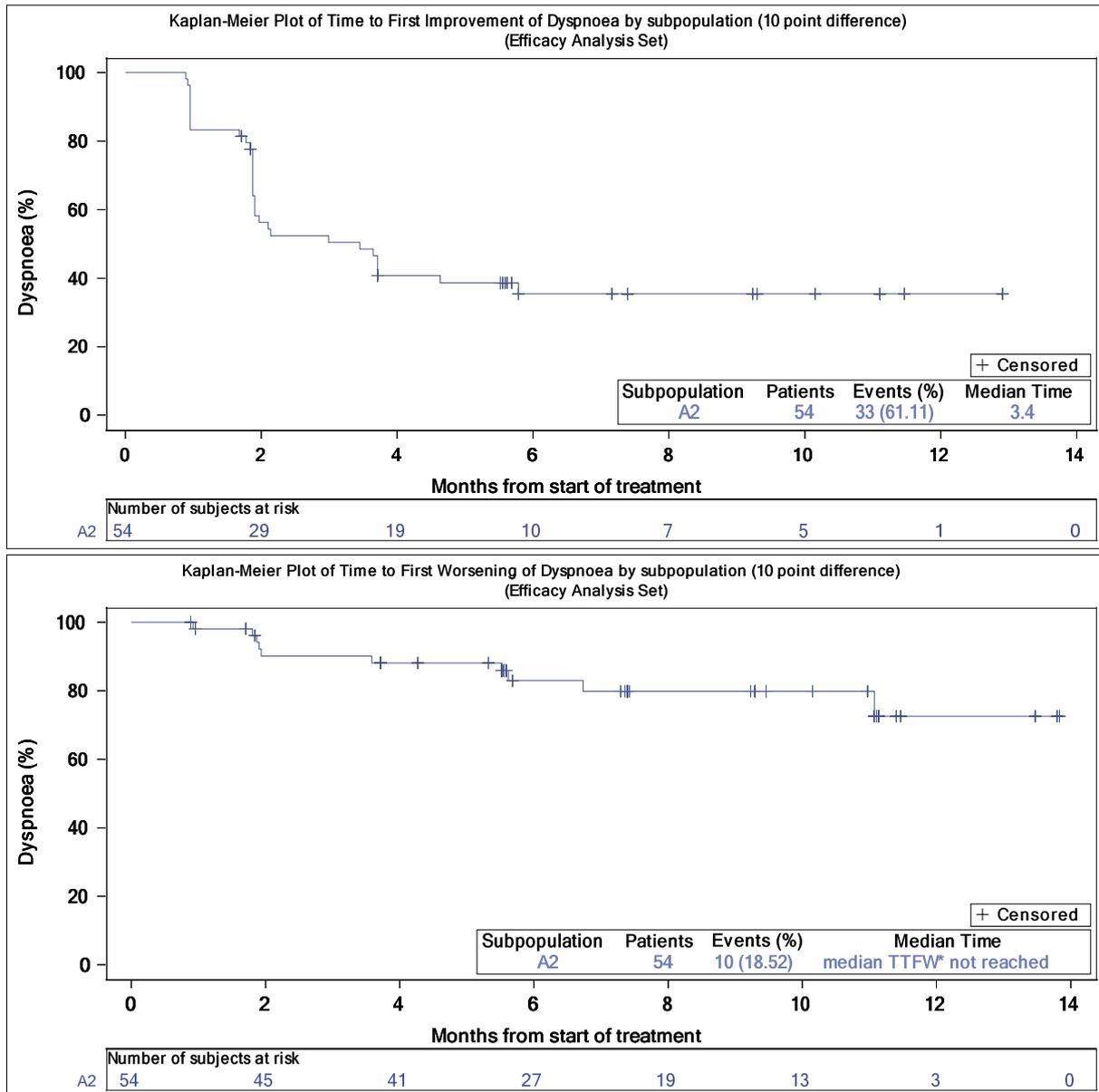
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-53 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des 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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



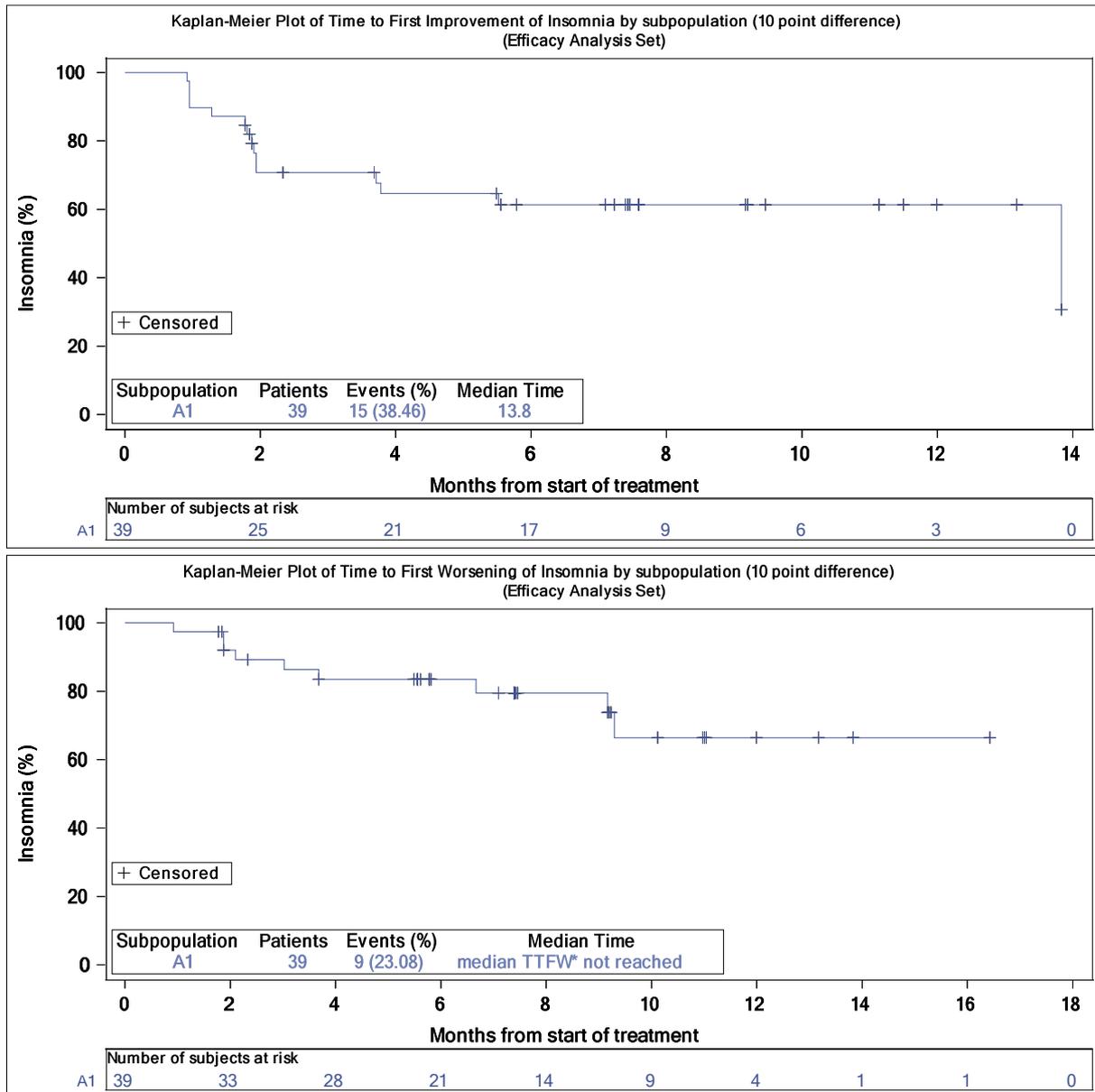
TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-54 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



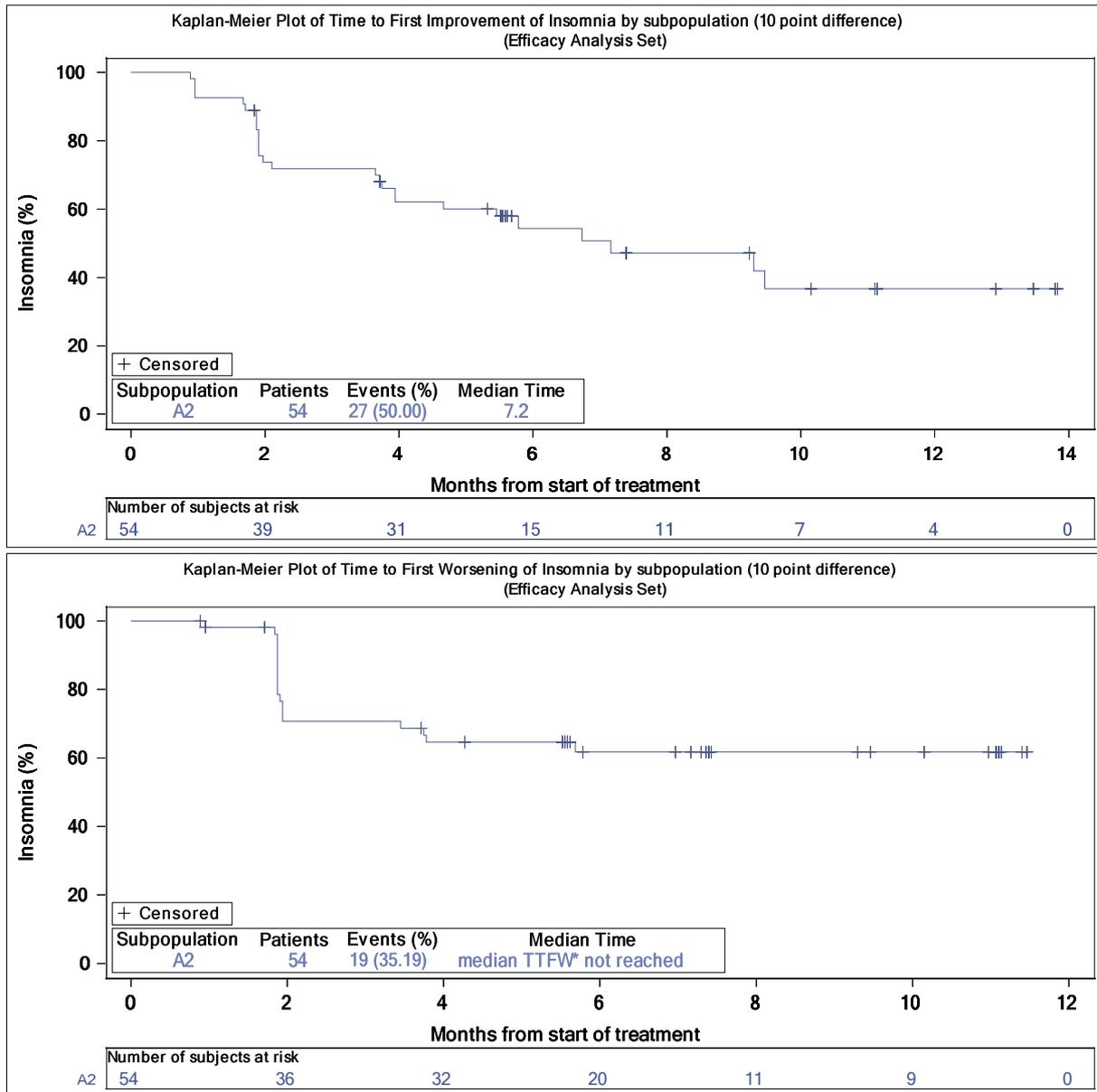
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-55 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



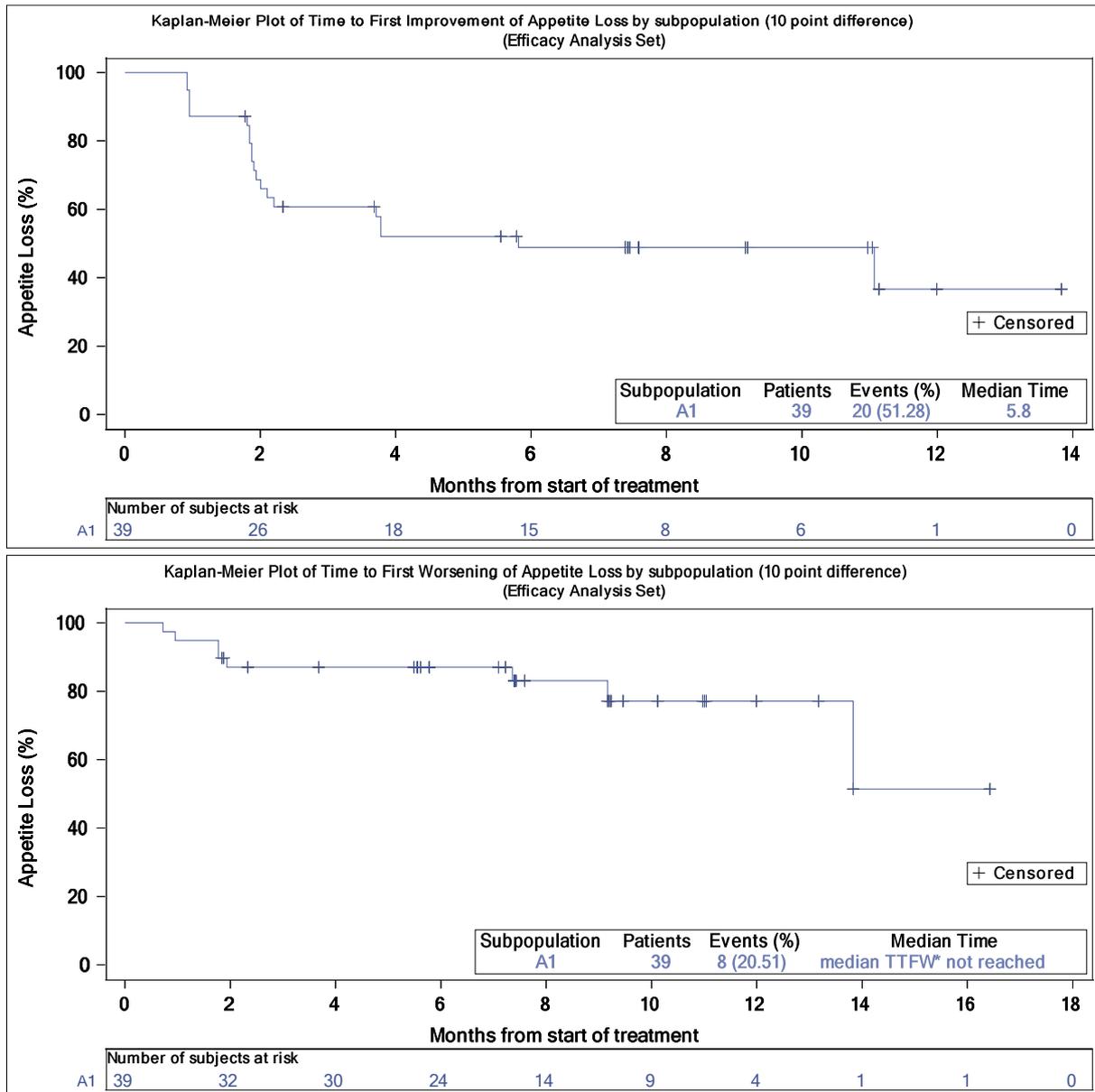
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-56 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



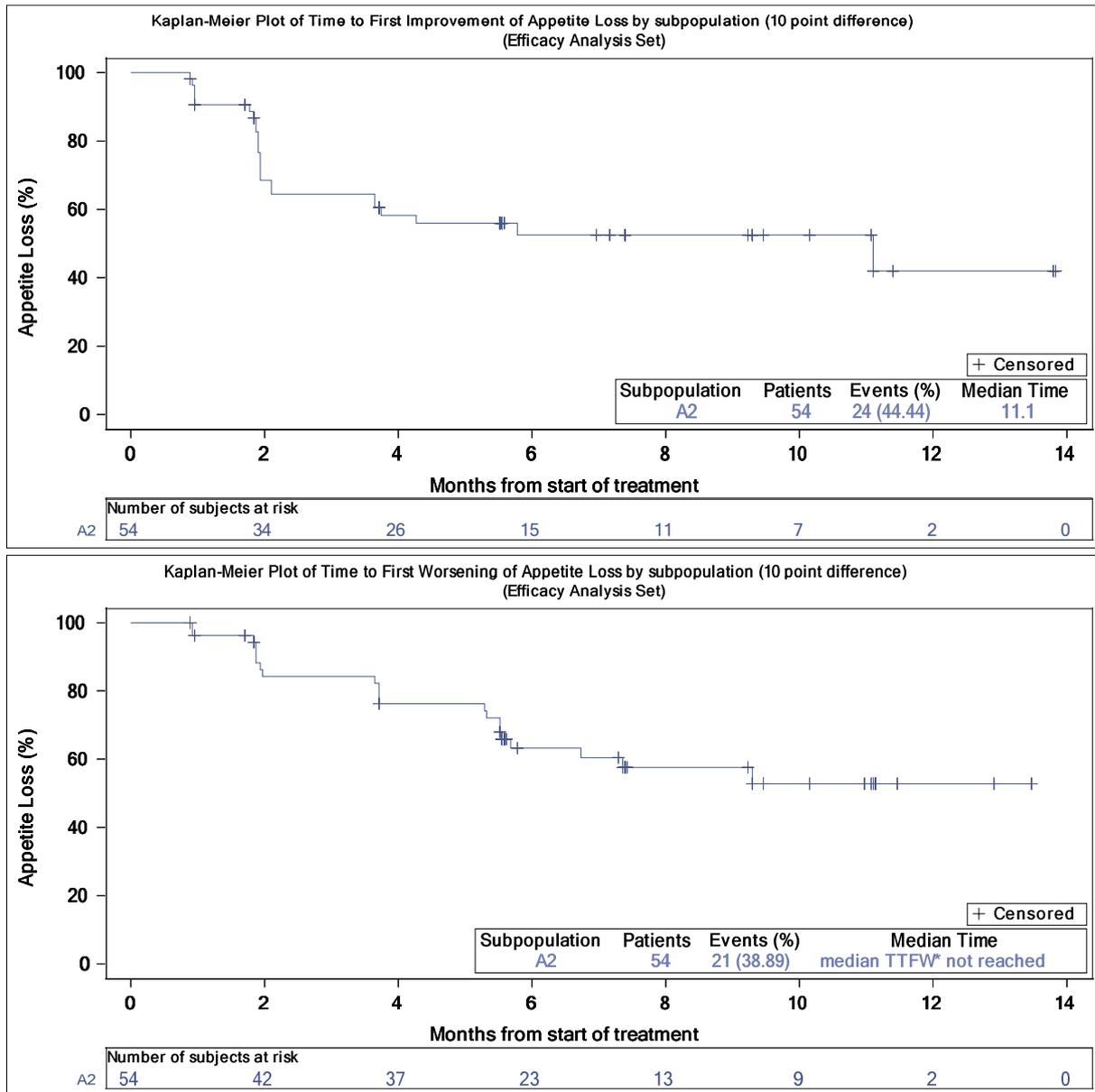
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-57 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



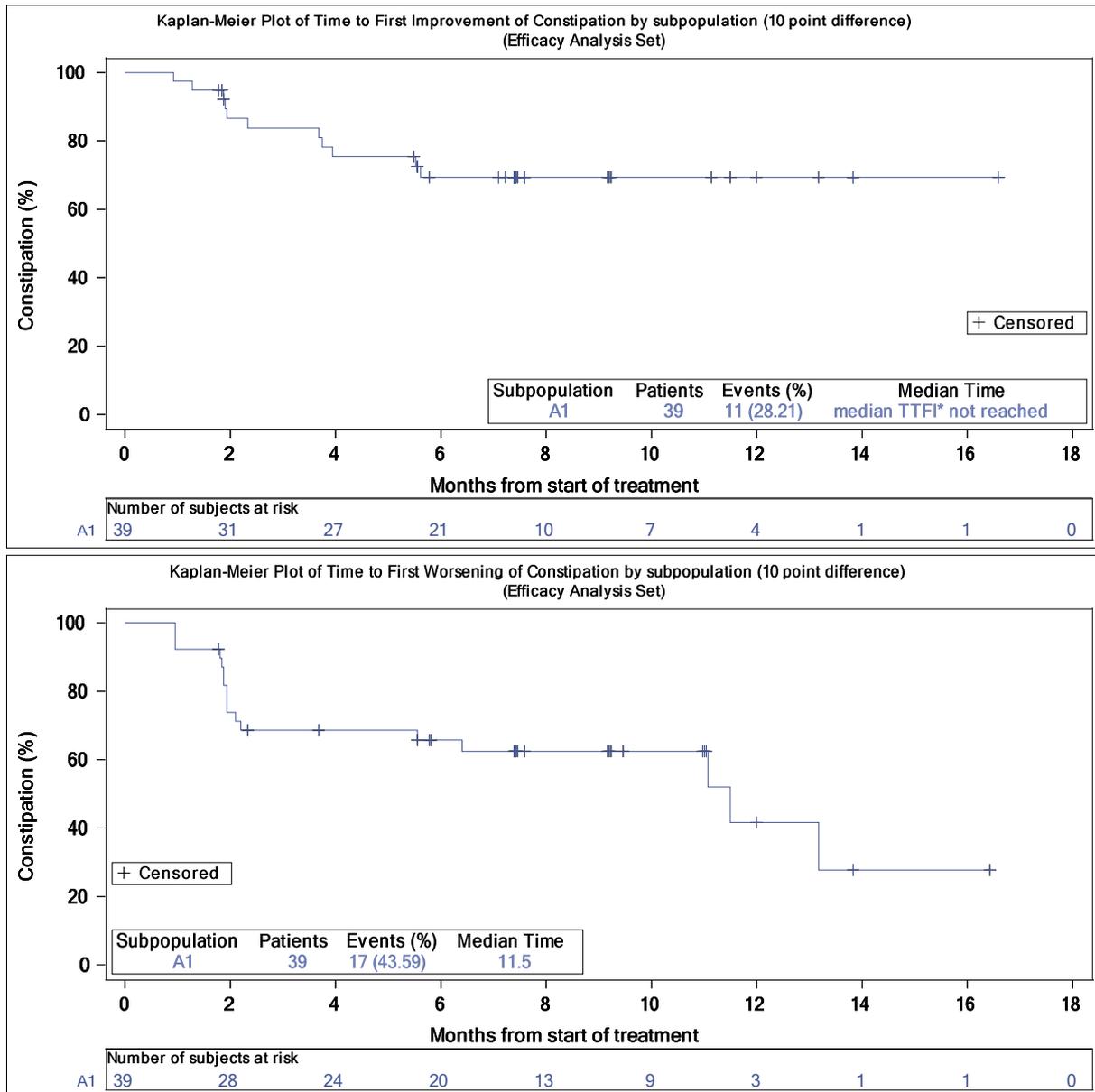
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-58 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



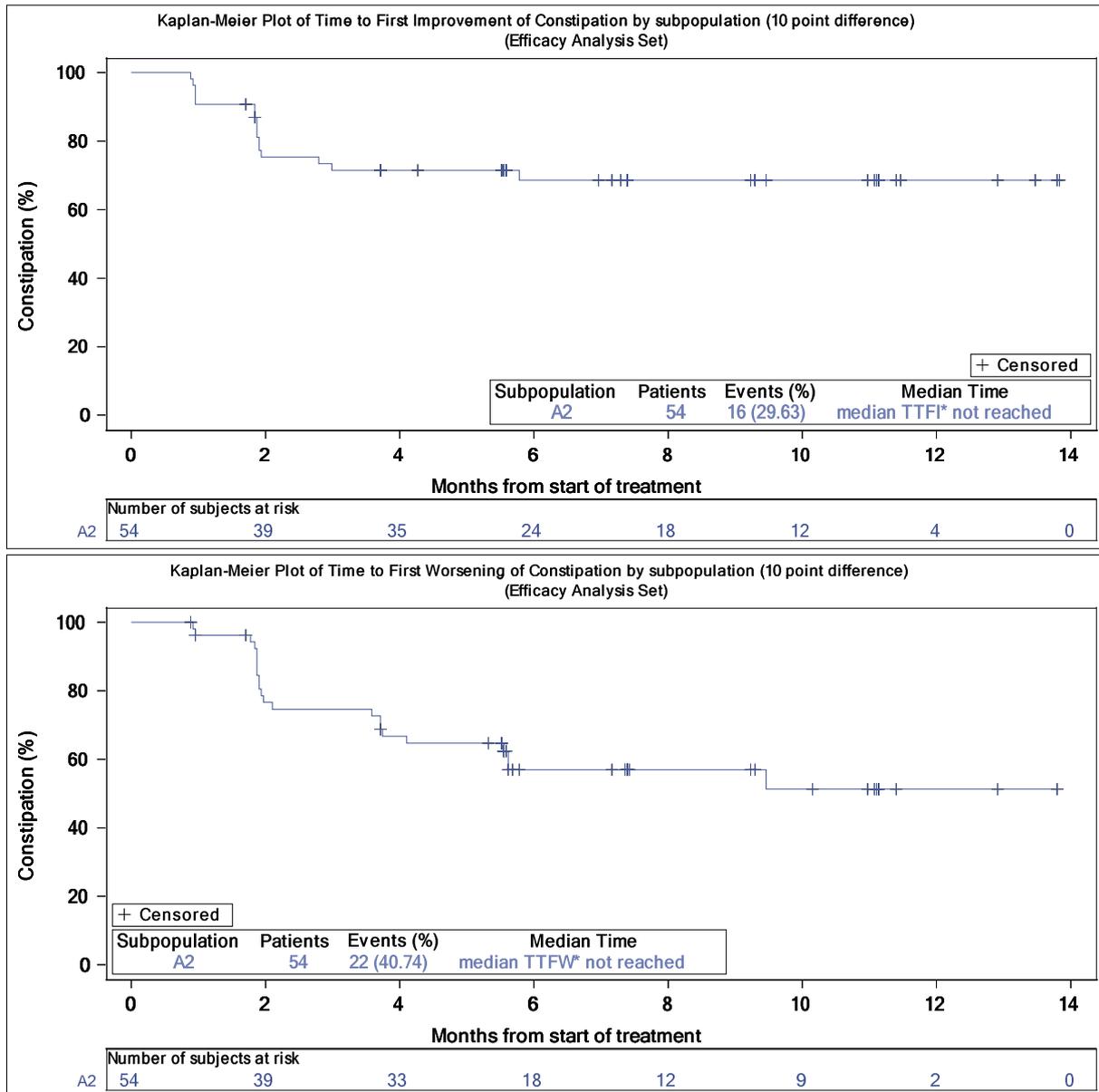
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-59 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



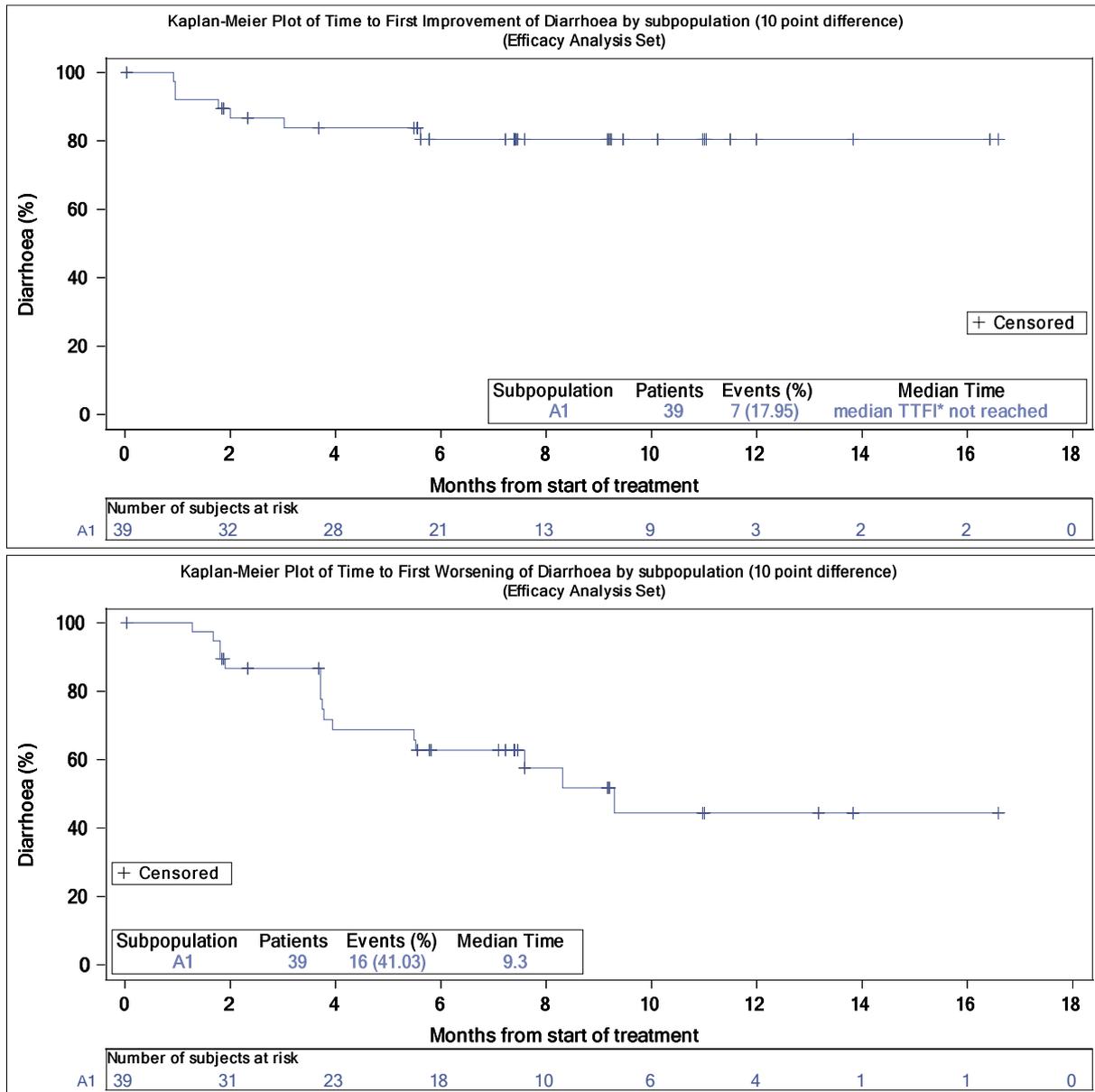
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-60 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



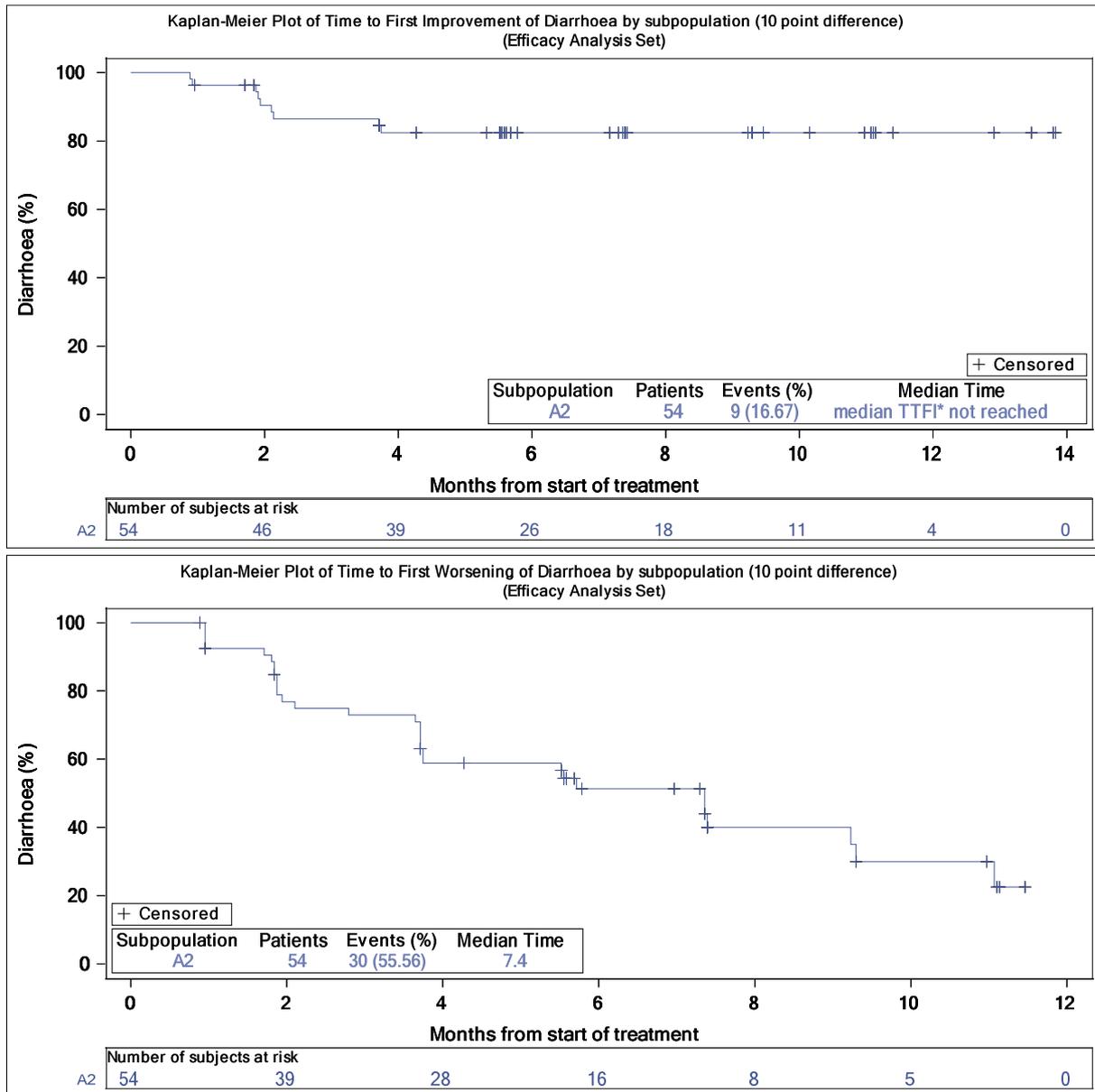
TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-61 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-62 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*

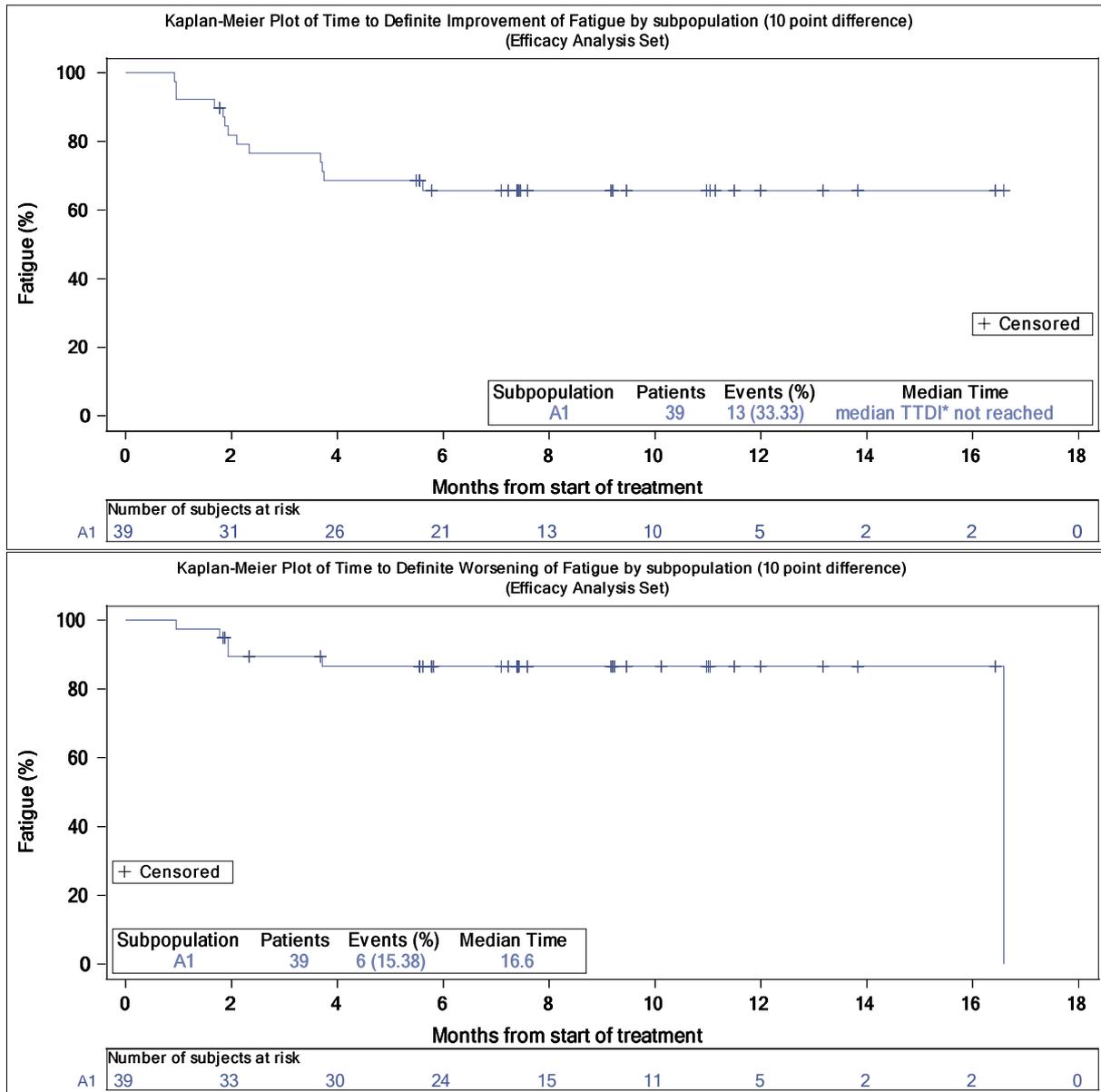


TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-63 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

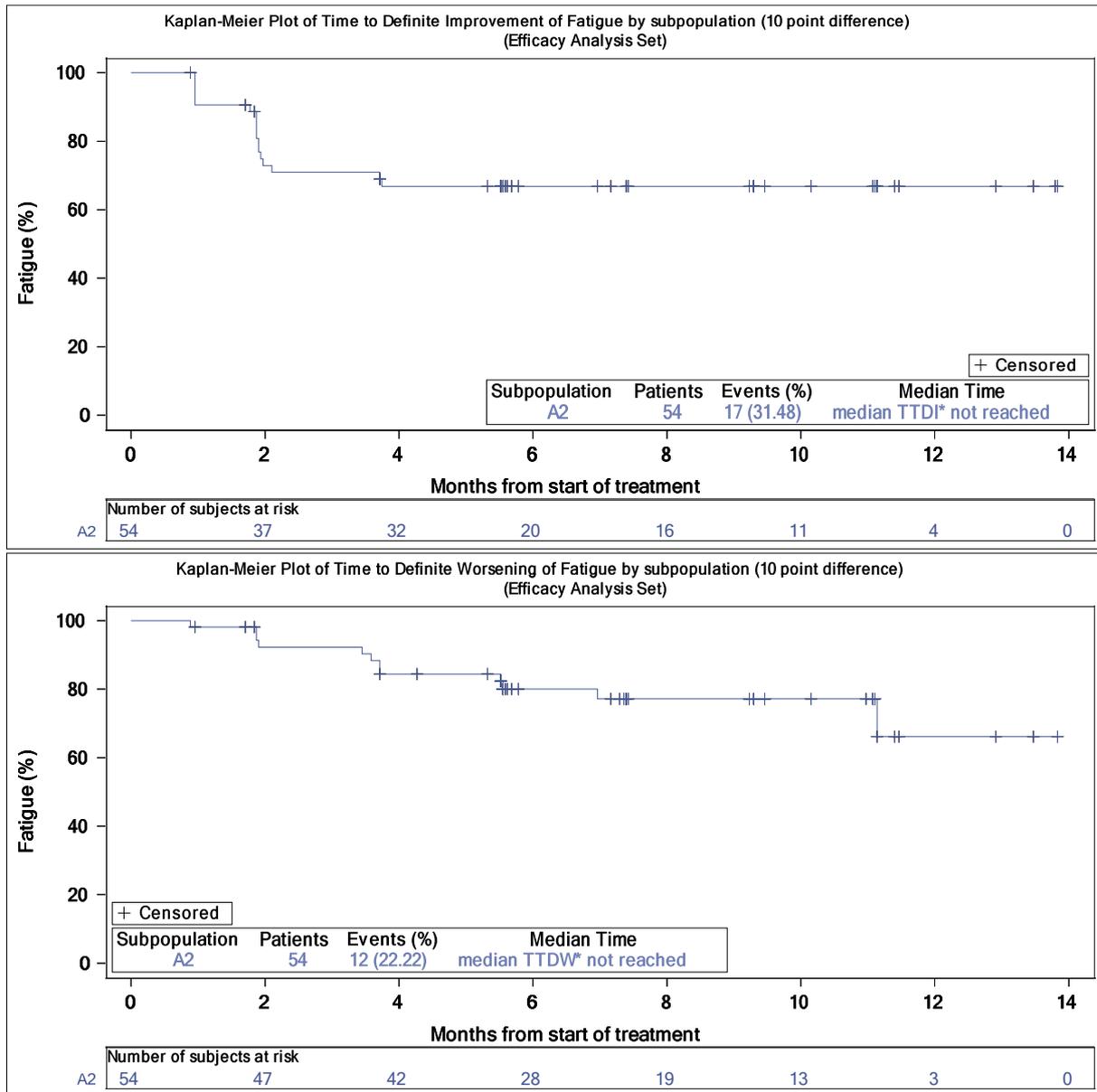
***Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptome gemessen anhand des EORTC QLQ-C30***

Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set\*).



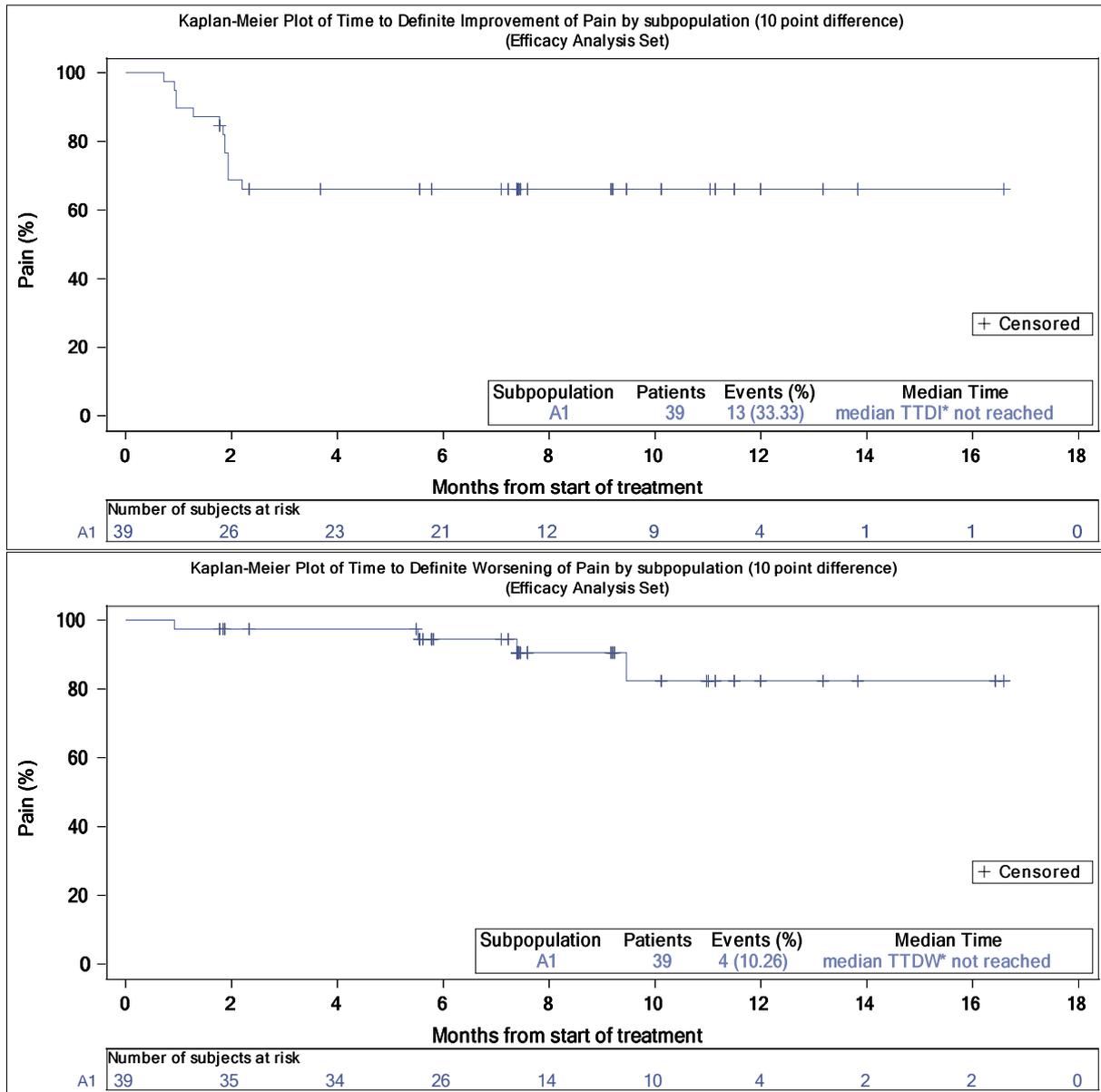
TTDI = Time-to-Definite Improvement

Abbildung 4-64 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



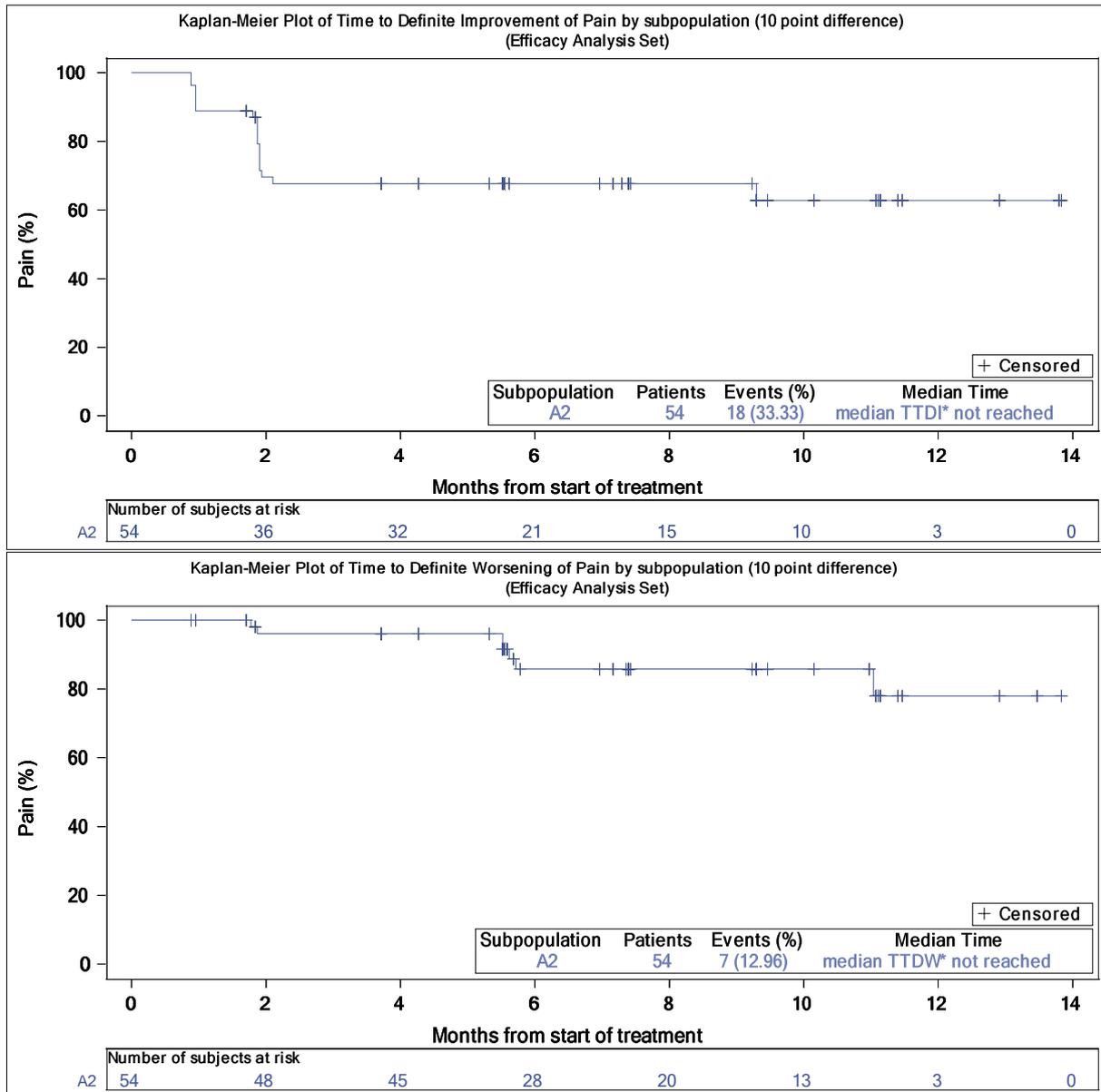
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-65 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



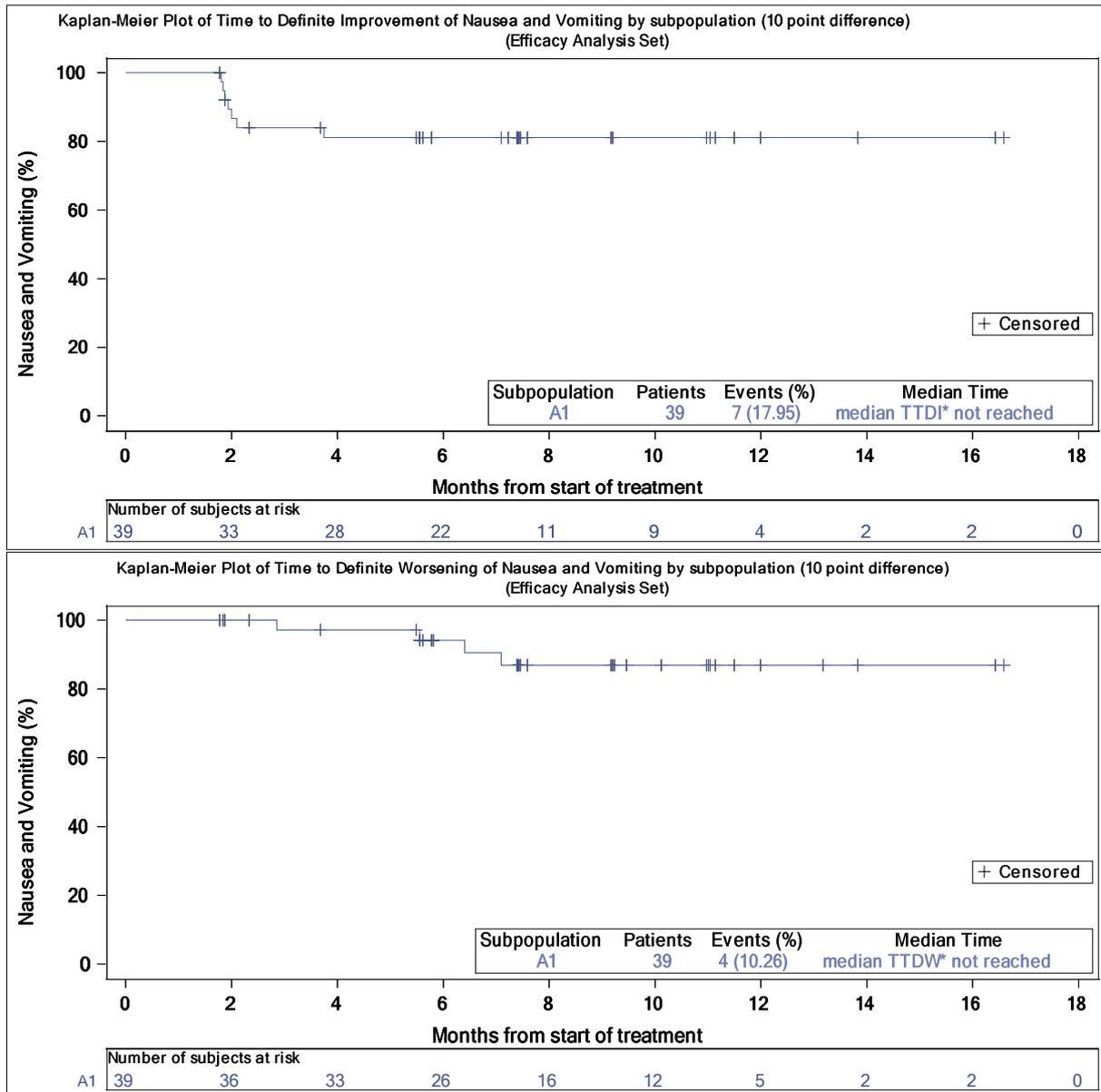
TTDI = Time-to Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-66 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



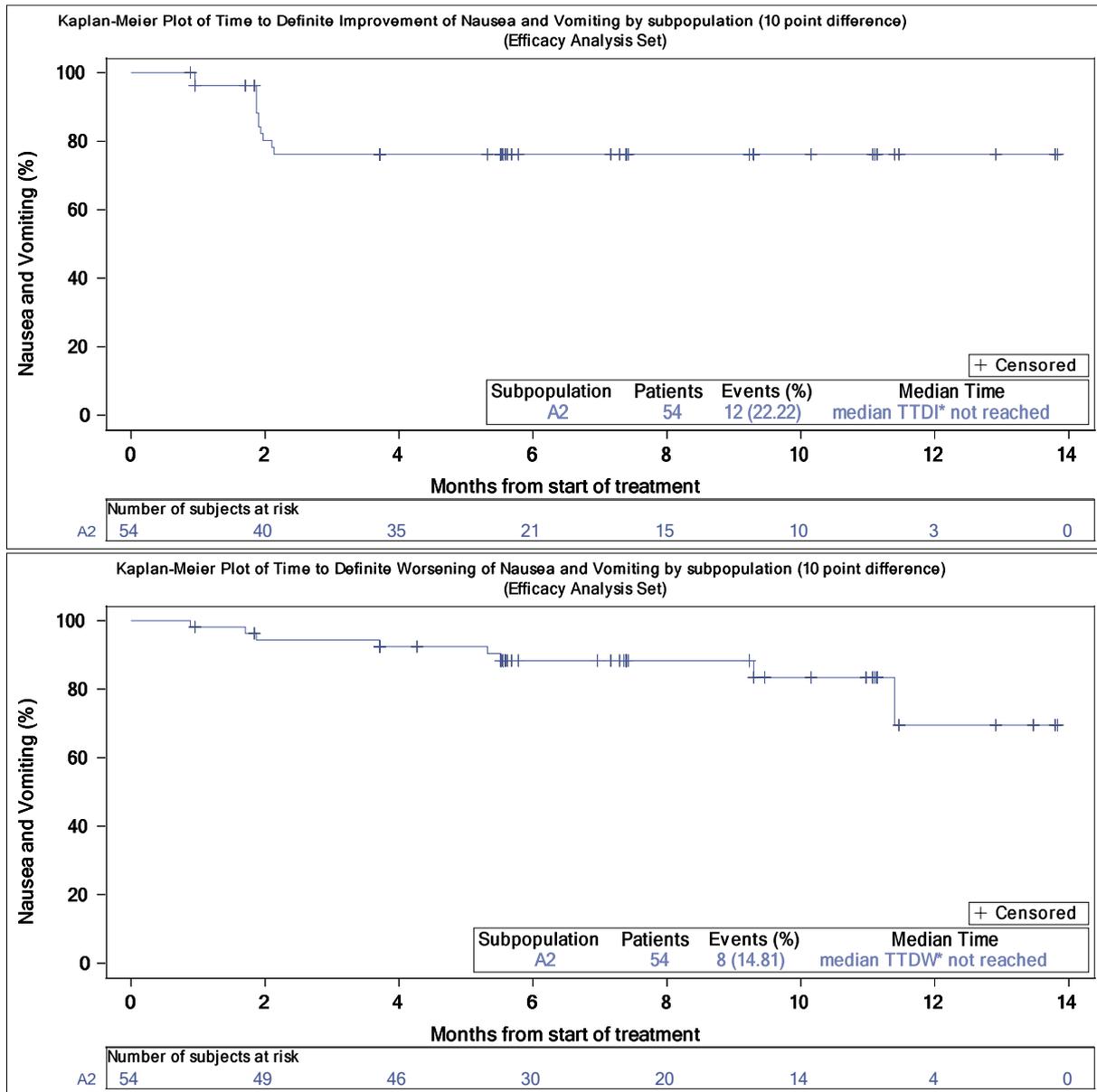
TTDI = Time-to Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-67 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



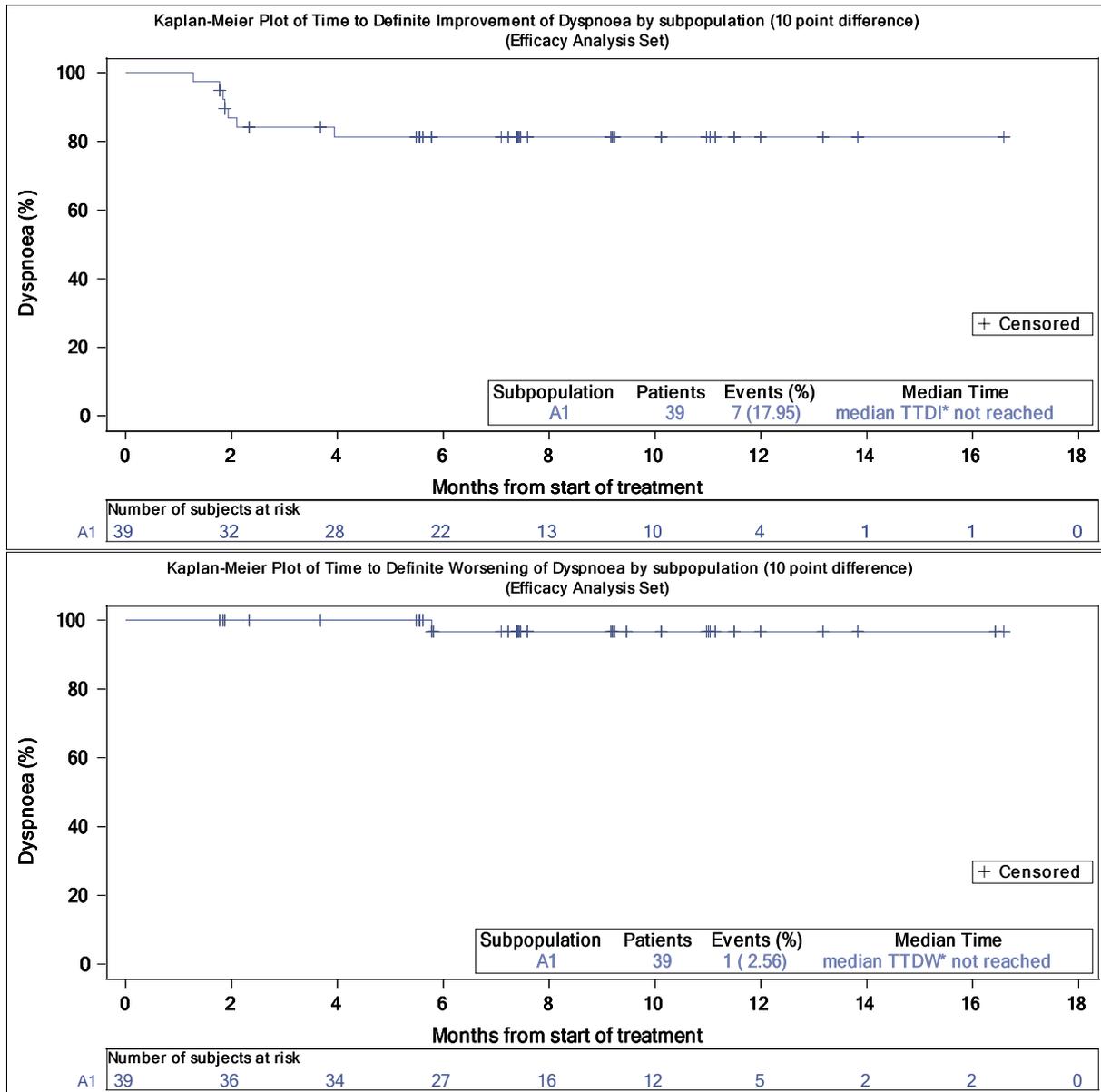
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-68 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



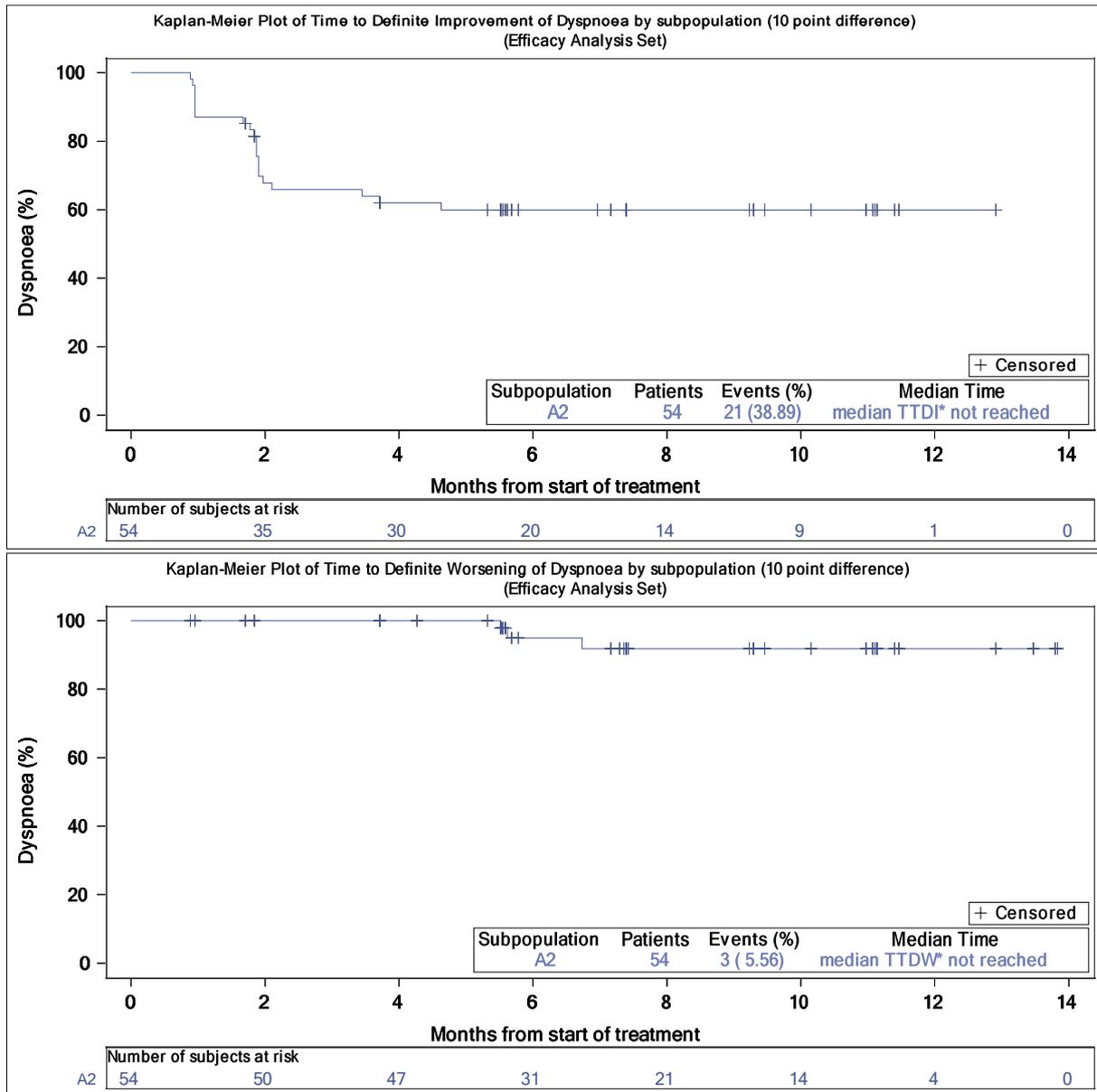
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-69 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



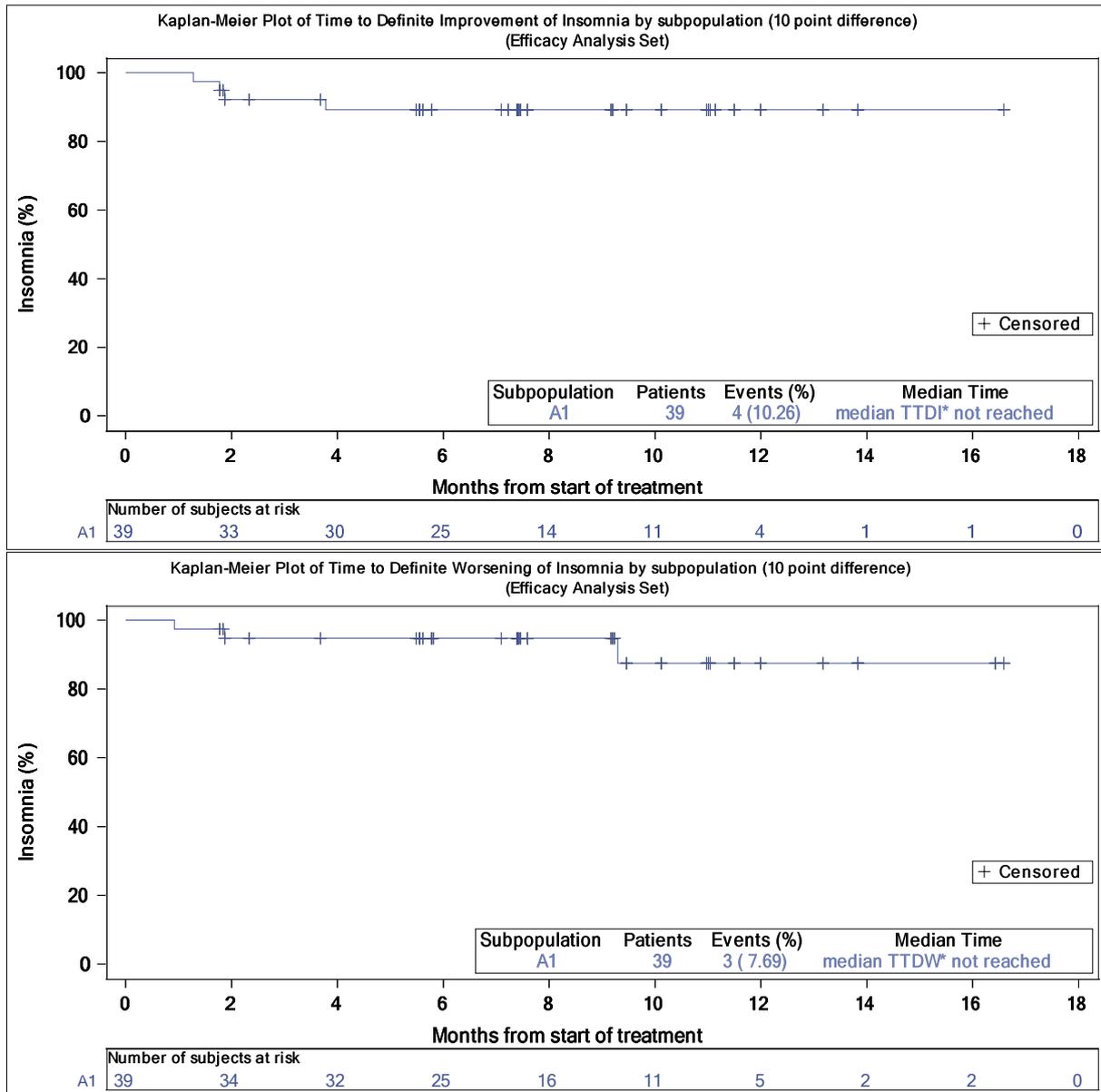
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-70 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



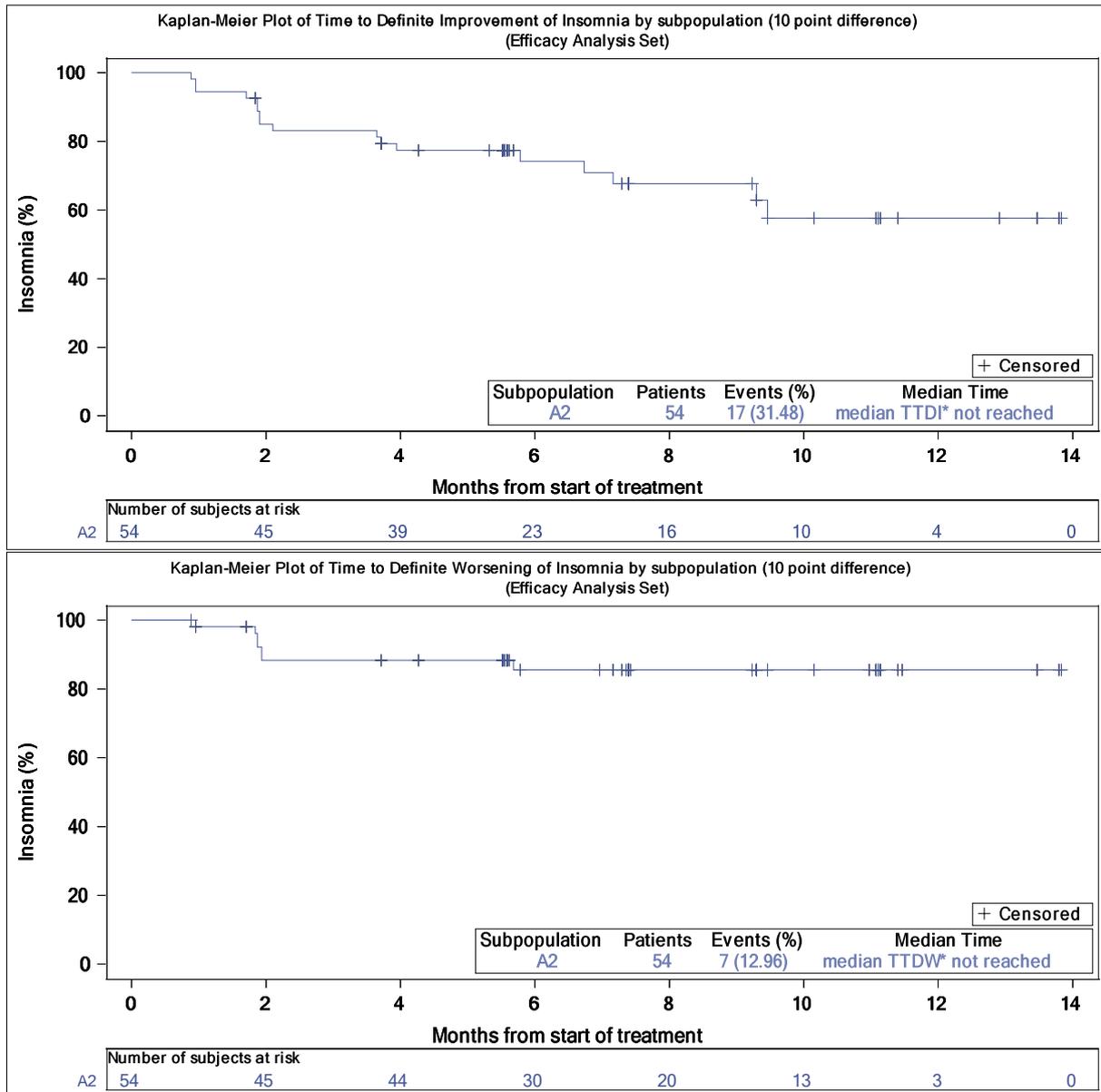
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-71 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



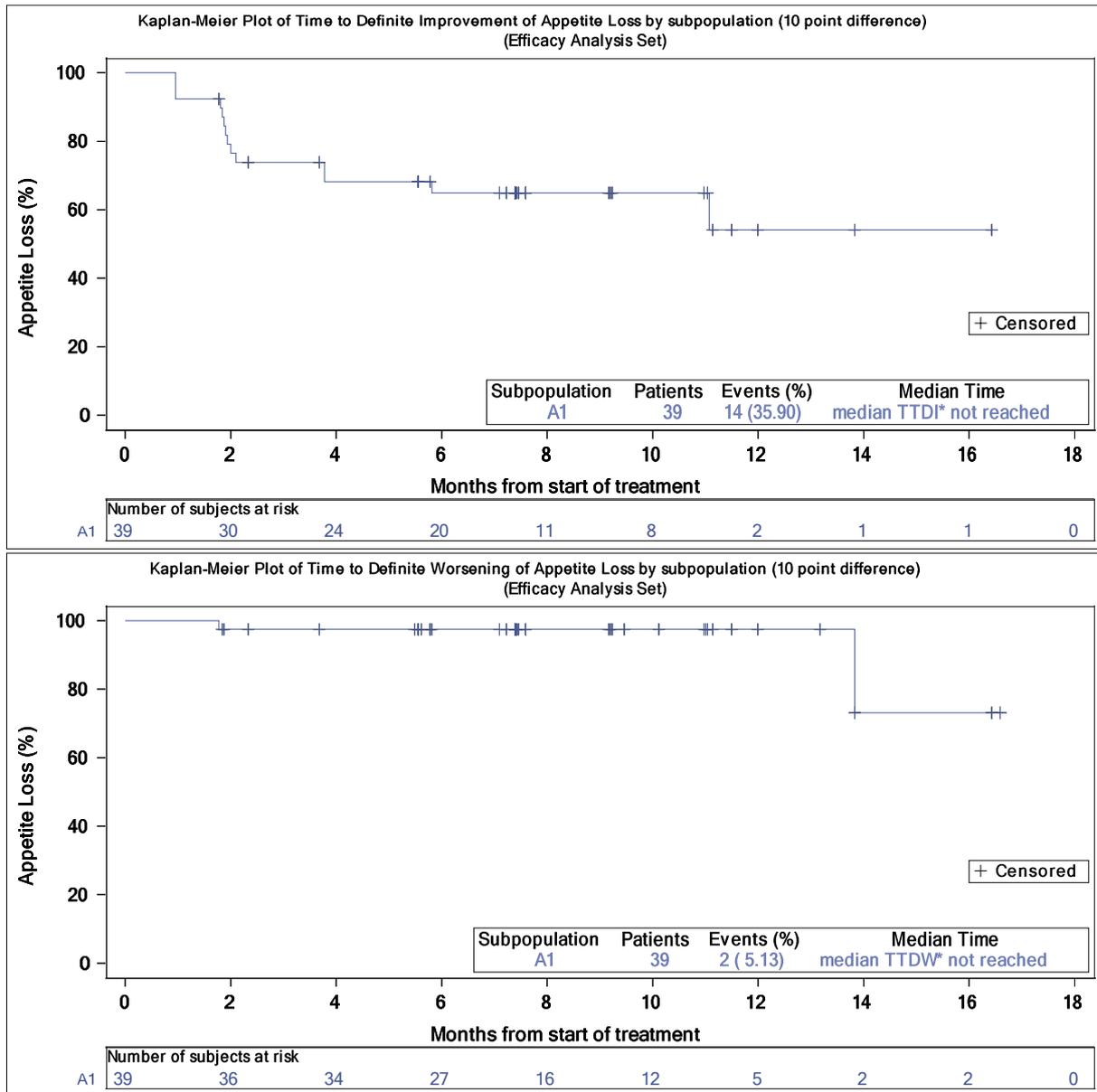
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-72 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



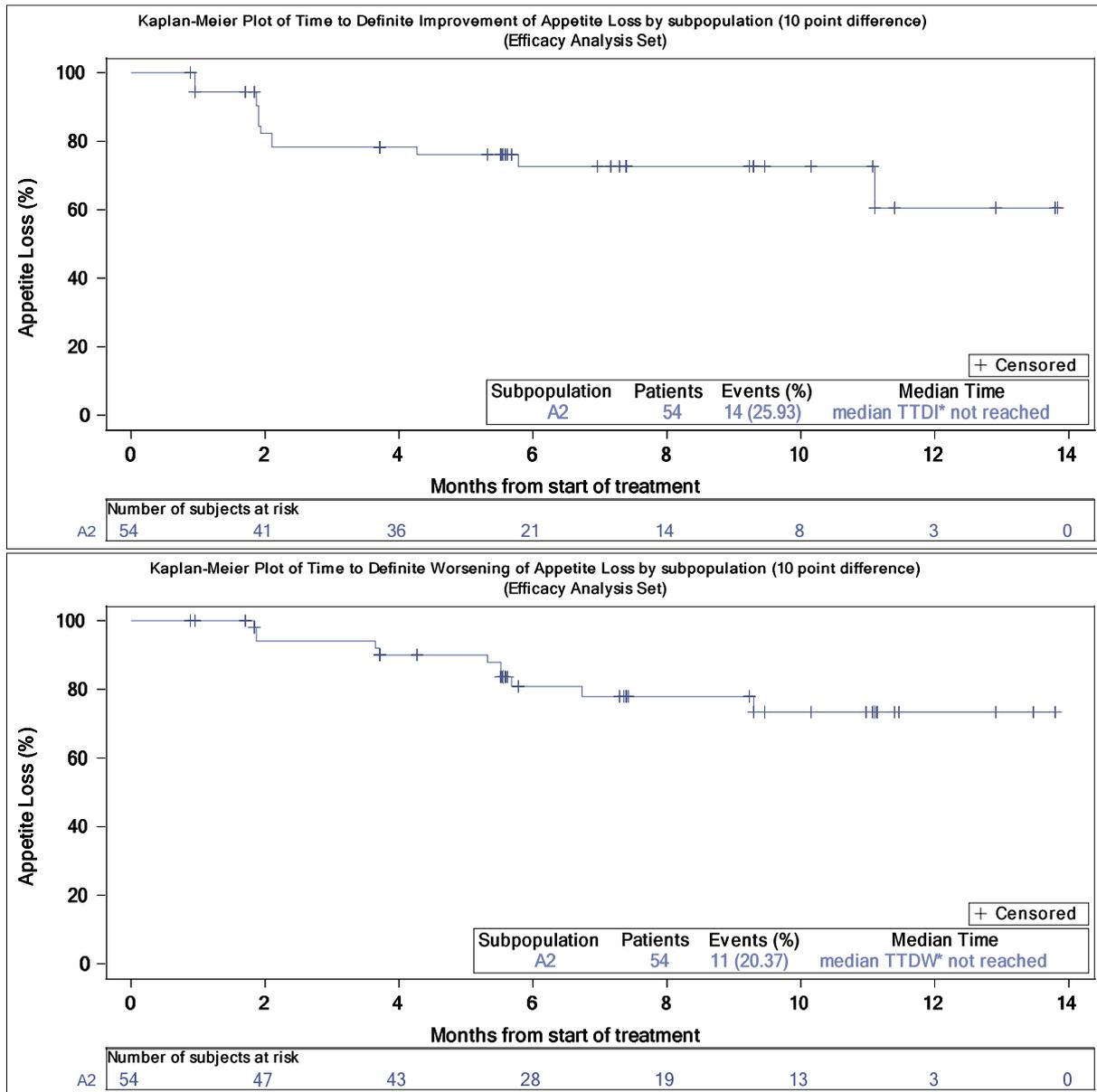
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-73 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



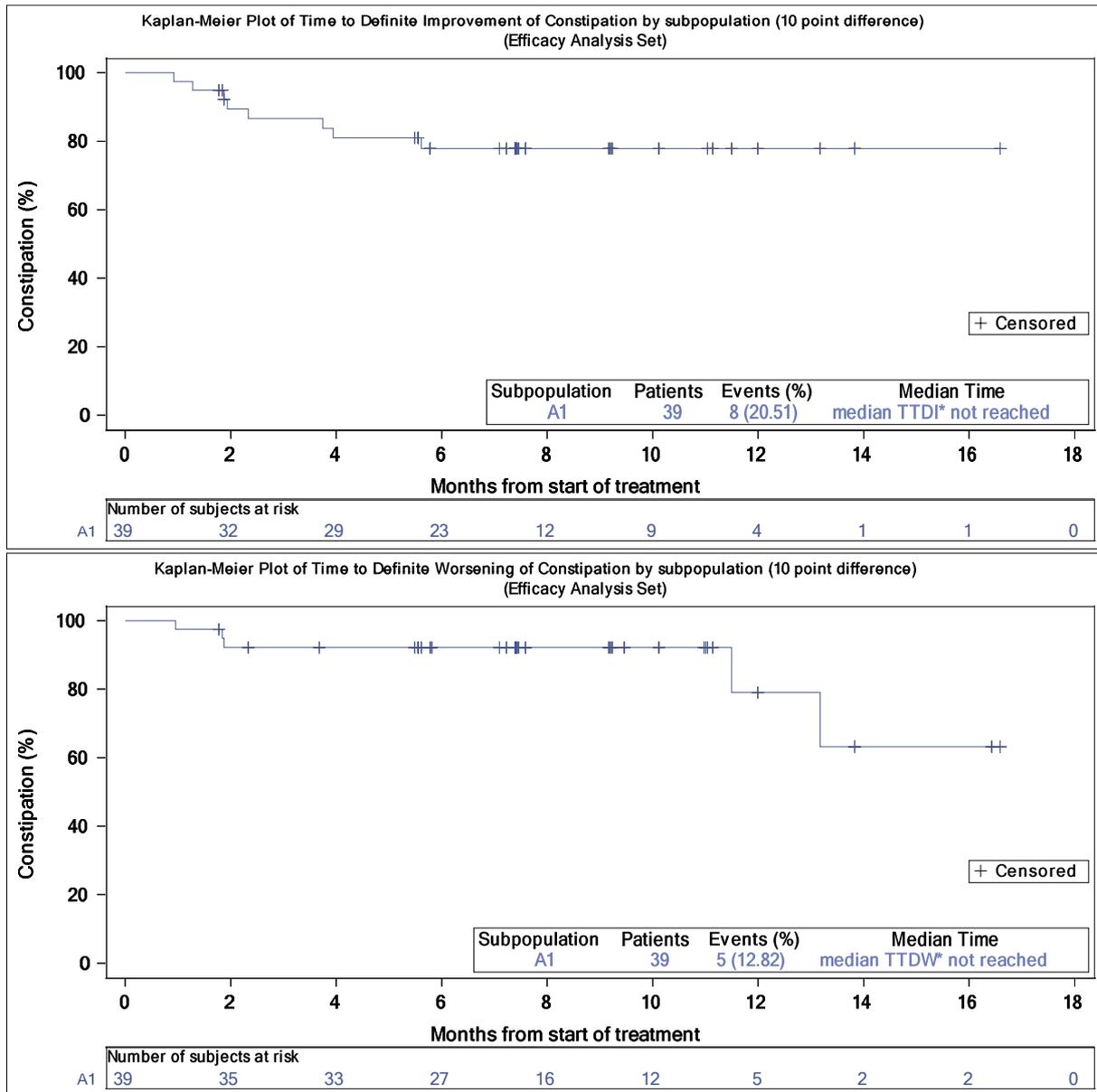
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-74 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



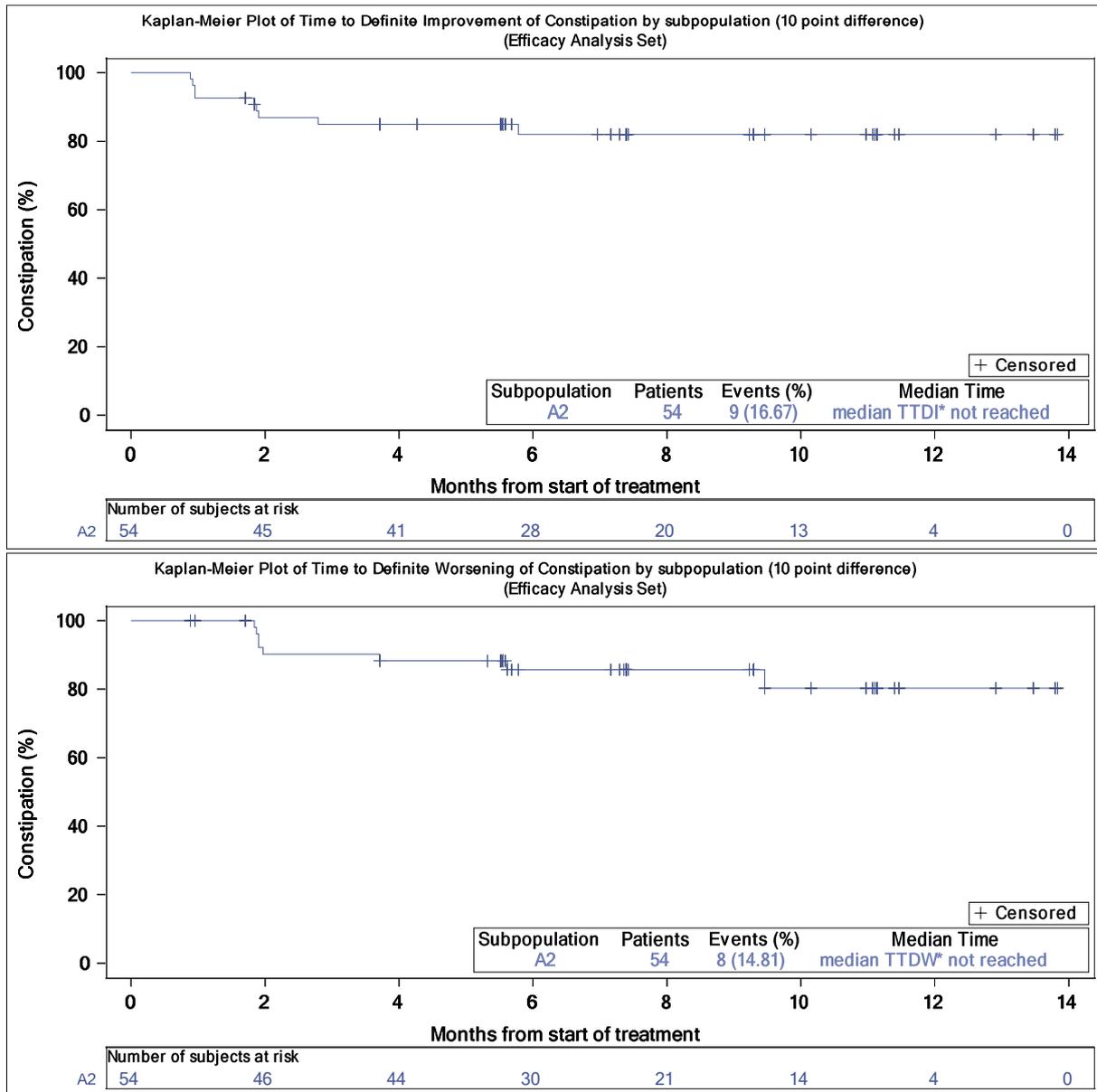
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-75 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



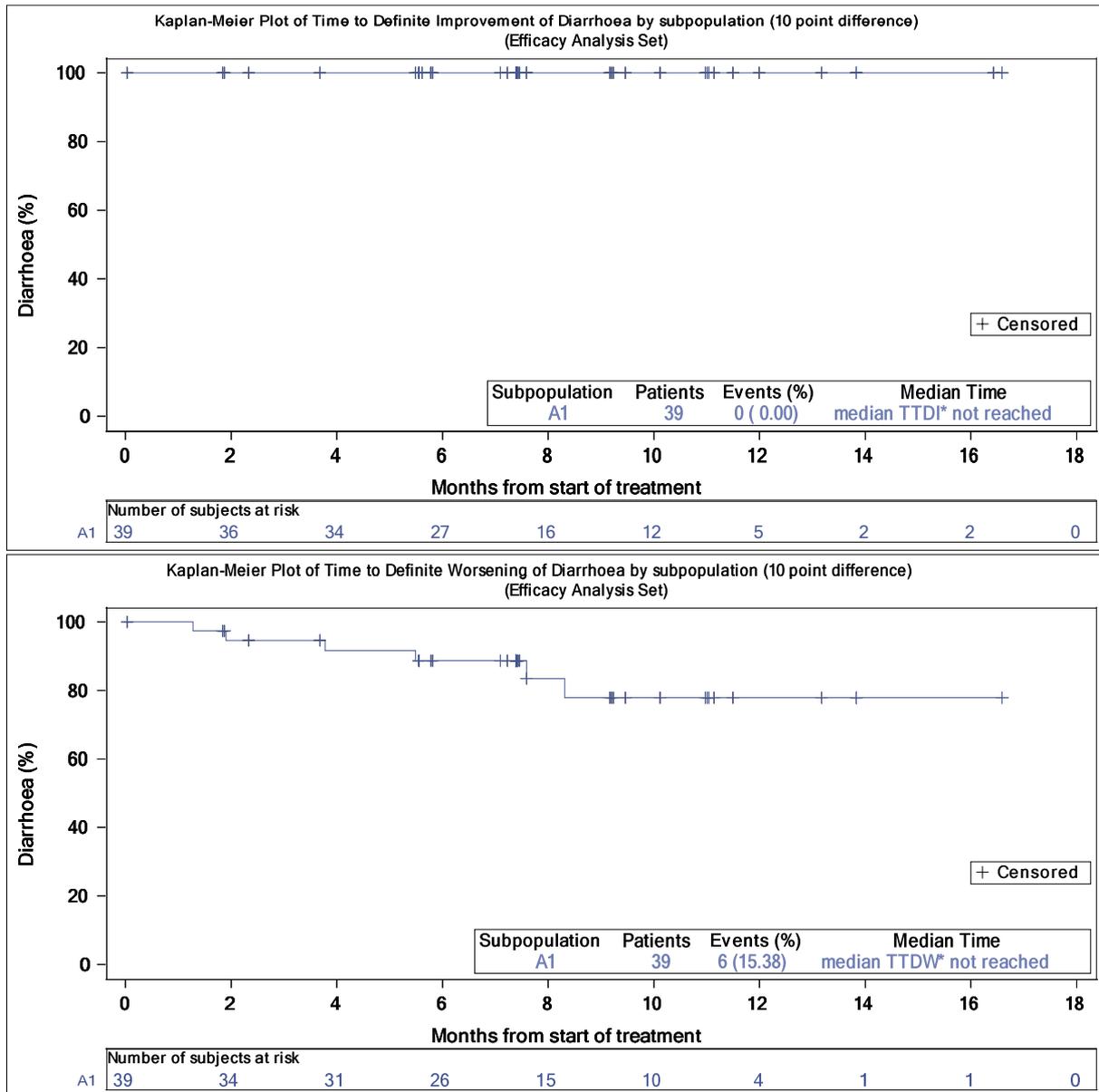
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-76 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



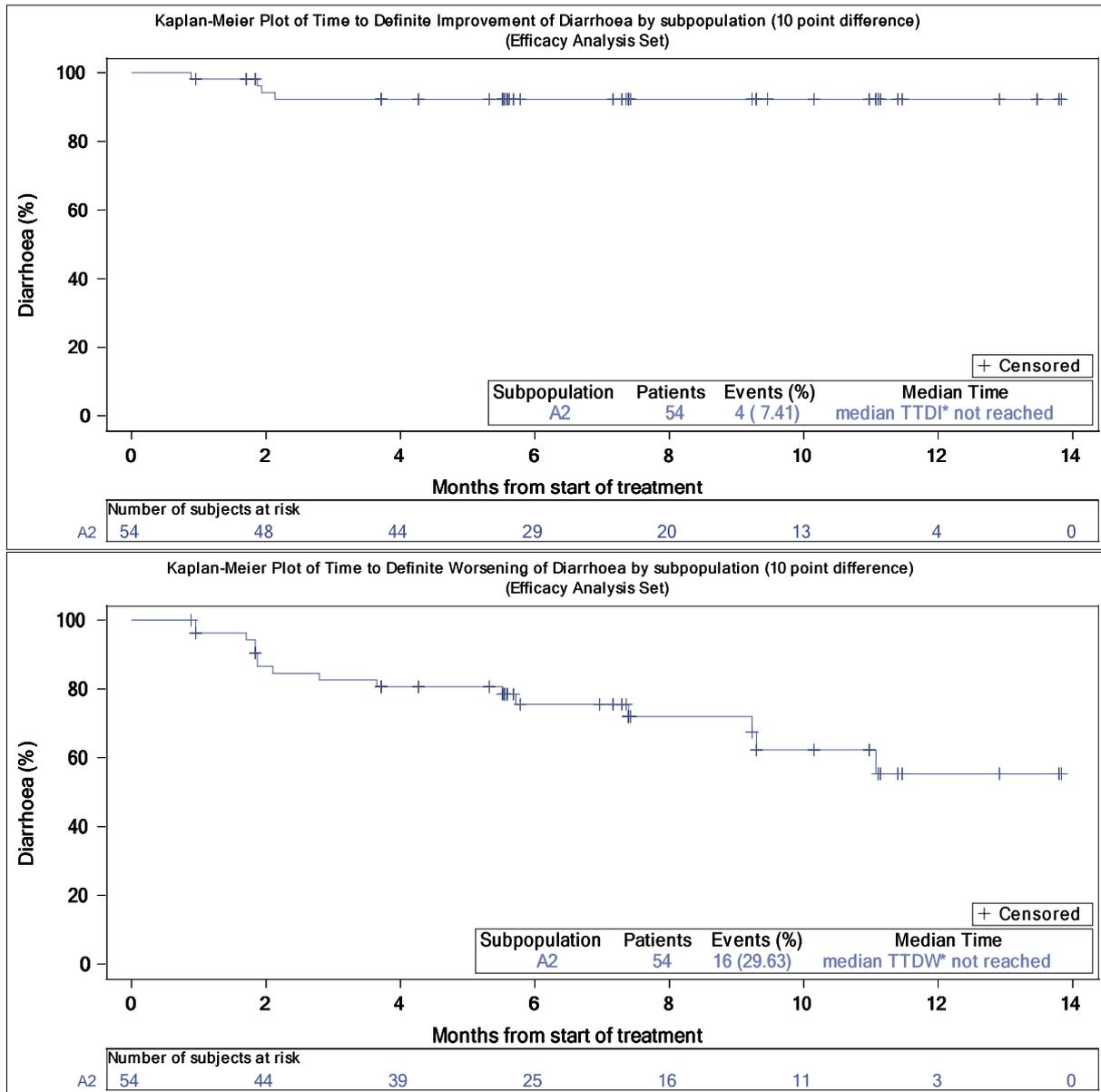
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-77 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-78 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-79 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des Symptomscores Diarrhoe gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

**Anhang 4-H: Zusatzauswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität****Anhang 4-H1: Zusammenfassende Statistik zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Tabelle 4-181 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 Skala globaler Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL		
by Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	53
Mean	65.17	60.38
Standard Deviation	23.483	22.640
Median	66.67	66.67
Q1, Q3	50.0, 83.3	41.7, 75.0
Min, Max	8.3, 100.0	16.7, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	73.39	68.12
Standard Deviation	16.999	20.435
Median	75.00	66.67
Q1, Q3	58.3, 83.3	58.3, 83.3
Min, Max	33.3, 100.0	16.7, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	9.41	7.07
Standard Deviation	18.097	25.878
Median	8.33	8.33
Q1, Q3	0.0, 16.7	-8.3, 25.0
Min, Max	-25.0, 50.0	-66.7, 50.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	15 ( 48.4)	22 ( 47.8)
Stable	12 ( 38.7)	17 ( 37.0)
Worsened	4 ( 12.9)	7 ( 15.2)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	79.89	72.62
Standard Deviation	14.522	17.391
Median	83.33	75.00
Q1, Q3	75.0, 83.3	66.7, 83.3
Min, Max	50.0, 100.0	33.3, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	15.52	13.49
Standard Deviation	18.328	21.062
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 25.0	0.0, 25.0
Min, Max	-16.7, 50.0	-25.0, 58.3

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL		
by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
Status [3]		
Improved	19 ( 65.5)	22 ( 52.4)
Stable	6 ( 20.7)	14 ( 33.3)
Worsened	4 ( 13.8)	6 ( 14.3)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	77.30	68.33
Standard Deviation	18.079	22.185
Median	83.33	75.00
Q1, Q3	66.7, 91.7	50.0, 83.3
Min, Max	33.3, 100.0	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	11.49	8.96
Standard Deviation	20.583	27.372
Median	16.67	12.50
Q1, Q3	0.0, 25.0	-8.3, 25.0
Min, Max	-33.3, 58.3	-66.7, 58.3
Status [3]		
Improved	16 ( 55.2)	20 ( 50.0)
Stable	9 ( 31.0)	11 ( 27.5)
Worsened	4 ( 13.8)	9 ( 22.5)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	80.95	74.69
Standard Deviation	17.509	13.172
Median	83.33	75.00
Q1, Q3	75.0, 100.0	66.7, 83.3
Min, Max	50.0, 100.0	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	13.49	16.36
Standard Deviation	22.279	22.347
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 25.0	0.0, 33.3
Min, Max	-41.7, 50.0	-25.0, 50.0
Status [3]		
Improved	12 ( 57.1)	15 ( 55.6)
Stable	7 ( 33.3)	8 ( 29.6)
Worsened	2 ( 9.5)	4 ( 14.8)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	78.33	72.08
Standard Deviation	18.039	15.360
Median	83.33	75.00
Q1, Q3	66.7, 91.7	62.5, 83.3
Min, Max	33.3, 100.0	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	13.33	15.83

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL		
by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
Standard Deviation	21.547	24.167
Median	16.67	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 37.5
Min, Max	-33.3, 50.0	-33.3, 50.0
Status [3]		
Improved	9 ( 60.0)	11 ( 55.0)
Stable	4 ( 26.7)	7 ( 35.0)
Worsened	2 ( 13.3)	2 ( 10.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	78.33	77.08
Standard Deviation	15.811	12.373
Median	75.00	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0	70.8, 83.3
Min, Max	58.3, 100.0	50.0, 91.7
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	12.50	24.31
Standard Deviation	25.534	16.072
Median	16.67	20.83
Q1, Q3	0.0, 33.3	16.7, 37.5
Min, Max	-33.3, 50.0	0.0, 50.0
Status [3]		
Improved	5 ( 50.0)	10 ( 83.3)
Stable	3 ( 30.0)	2 ( 16.7)
Worsened	2 ( 20.0)	0 ( 0.0)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	83.33	66.67
Standard Deviation	20.412	11.785
Median	87.50	66.67
Q1, Q3	66.7, 100.0	58.3, 75.0
Min, Max	58.3, 100.0	58.3, 75.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	4.17	16.67
Standard Deviation	24.056	23.570
Median	4.17	16.67
Q1, Q3	-12.5, 20.8	0.0, 33.3
Min, Max	-25.0, 33.3	0.0, 33.3
Status [3]		
Improved	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Stable	2 ( 50.0)	1 ( 50.0)
Worsened	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	66.67	
Standard Deviation	23.570	
Median	66.67	
Q1, Q3	50.0, 83.3	
Min, Max	50.0, 83.3	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Global Health Status/QoL		
by Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
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)	0 ( 0.0)
Stable	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	79.17	51.39
Standard Deviation	17.678	20.012
Median	79.17	45.83
Q1, Q3	66.7, 91.7	33.3, 66.7
Min, Max	66.7, 91.7	33.3, 83.3
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	-8.33	-6.94
Standard Deviation	11.785	23.224
Median	-8.33	-12.50
Q1, Q3	-16.7, 0.0	-25.0, 16.7
Min, Max	-16.7, 0.0	-33.3, 25.0
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	2 ( 33.3)
Stable	1 ( 50.0)	1 ( 16.7)
Worsened	1 ( 50.0)	3 ( 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 4-182 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 physischen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visits	-----	
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	54
Mean	79.83	76.05
Standard Deviation	20.998	18.835
Median	86.67	80.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	60.0, 86.7
Min, Max	20.0, 100.0	33.3, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	83.96	80.85
Standard Deviation	15.507	18.211
Median	86.67	80.00
Q1, Q3	73.3, 100.0	73.3, 93.3
Min, Max	46.7, 100.0	6.7, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	32	47
Mean	5.00	3.97
Standard Deviation	16.677	20.319
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-6.7, 13.3	-6.7, 13.3
Min, Max	-33.3, 53.3	-60.0, 53.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	9 ( 28.1)	14 ( 29.8)
Stable	22 ( 68.8)	26 ( 55.3)
Worsened	1 ( 3.1)	7 ( 14.9)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	86.90	79.42
Standard Deviation	14.196	16.626
Median	93.33	80.00
Q1, Q3	80.0, 100.0	66.7, 93.3
Min, Max	53.3, 100.0	40.0, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	43
Mean	8.05	4.53
Standard Deviation	17.217	15.487
Median	6.67	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3	-6.7, 6.7
Min, Max	-20.0, 53.3	-26.7, 53.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	11 ( 37.9)	10 ( 23.3)
Stable	15 ( 51.7)	28 ( 65.1)
Worsened	3 ( 10.3)	5 ( 11.6)
<b>Cycle 7 Day 1</b>		

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by		
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
n [2]	29	41
Mean	88.05	82.60
Standard Deviation	13.959	16.923
Median	93.33	86.67
Q1, Q3	80.0, 100.0	73.3, 93.3
Min, Max	46.7, 100.0	26.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	7.59	7.15
Standard Deviation	20.136	15.944
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 13.3	0.0, 13.3
Min, Max	-20.0, 60.0	-20.0, 40.0
Status [3]		
Improved	9 ( 31.0)	13 ( 31.7)
Stable	16 ( 55.2)	25 ( 61.0)
Worsened	4 ( 13.8)	3 ( 7.3)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	85.76	84.05
Standard Deviation	13.999	14.778
Median	86.67	86.67
Q1, Q3	73.3, 100.0	80.0, 93.3
Min, Max	60.0, 100.0	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	5.15	9.52
Standard Deviation	20.046	16.868
Median	0.00	6.67
Q1, Q3	-6.7, 13.3	0.0, 13.3
Min, Max	-40.0, 60.0	-13.3, 53.3
Status [3]		
Improved	7 ( 31.8)	9 ( 32.1)
Stable	14 ( 63.6)	16 ( 57.1)
Worsened	1 ( 4.5)	3 ( 10.7)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	85.33	87.00
Standard Deviation	14.298	7.327
Median	86.67	86.67
Q1, Q3	80.0, 100.0	80.0, 93.3
Min, Max	46.7, 100.0	73.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	8.44	12.00
Standard Deviation	19.594	15.079
Median	6.67	6.67
Q1, Q3	-6.7, 13.3	0.0, 20.0
Min, Max	-13.3, 60.0	0.0, 40.0
Status [3]		
Improved	7 ( 46.7)	7 ( 35.0)
Stable	5 ( 33.3)	13 ( 65.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Worsened	3 ( 20.0)	0 ( 0.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	82.67	86.11
Standard Deviation	16.982	9.193
Median	86.67	86.67
Q1, Q3	80.0, 93.3	80.0, 90.0
Min, Max	46.7, 100.0	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	4.67	12.78
Standard Deviation	25.541	15.944
Median	0.00	6.67
Q1, Q3	-13.3, 13.3	3.3, 23.3
Min, Max	-26.7, 66.7	-6.7, 40.0
Status [3]		
Improved	4 ( 40.0)	4 ( 33.3)
Stable	3 ( 30.0)	8 ( 66.7)
Worsened	3 ( 30.0)	0 ( 0.0)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	95.00	93.33
Standard Deviation	3.333	9.428
Median	93.33	93.33
Q1, Q3	93.3, 96.7	86.7, 100.0
Min, Max	93.3, 100.0	86.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	6.67	30.00
Standard Deviation	12.172	14.142
Median	6.67	30.00
Q1, Q3	-3.3, 16.7	20.0, 40.0
Min, Max	-6.7, 20.0	20.0, 40.0
Status [3]		
Improved	2 ( 50.0)	2 (100.0)
Stable	2 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	73.33	
Standard Deviation	9.428	
Median	73.33	
Q1, Q3	66.7, 80.0	
Min, Max	66.7, 80.0	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	-3.33	
Standard Deviation	14.142	
Median	-3.33	
Q1, Q3	-13.3, 6.7	
Min, Max	-13.3, 6.7	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	93.33	67.78
Standard Deviation	9.428	16.555
Median	93.33	70.00
Q1, Q3	86.7, 100.0	53.3, 73.3
Min, Max	86.7, 100.0	46.7, 93.3
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	-3.33	-14.44
Standard Deviation	4.714	5.018
Median	-3.33	-13.33
Q1, Q3	-6.7, 0.0	-20.0, -13.3
Min, Max	-6.7, 0.0	-20.0, -6.7
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	2 (100.0)	1 ( 16.7)
Worsened	0 ( 0.0)	5 ( 83.3)
-----		
-----		
[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 4-183 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 emotionalen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visits		
-----		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	53
Mean	82.69	78.51
Standard Deviation	16.265	20.238
Median	91.67	83.33
Q1, Q3	75.0, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	41.7, 100.0	8.3, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	82.53	82.31
Standard Deviation	21.011	18.289
Median	91.67	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0	75.0, 100.0
Min, Max	8.3, 100.0	33.3, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	2.15	2.72
Standard Deviation	13.939	17.786
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-8.3, 8.3	-8.3, 16.7
Min, Max	-33.3, 33.3	-41.7, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	5 ( 16.1)	14 ( 30.4)
Stable	24 ( 77.4)	24 ( 52.2)
Worsened	2 ( 6.5)	8 ( 17.4)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	87.93	84.72
Standard Deviation	14.013	16.658
Median	91.67	91.67
Q1, Q3	83.3, 100.0	75.0, 100.0
Min, Max	41.7, 100.0	33.3, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	6.61	6.88
Standard Deviation	13.059	14.482
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 8.3
Min, Max	-16.7, 33.3	-16.7, 58.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	9 ( 31.0)	10 ( 23.8)
Stable	18 ( 62.1)	31 ( 73.8)
Worsened	2 ( 6.9)	1 ( 2.4)
<b>Cycle 7 Day 1</b>		

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by		
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
n [2]	29	40
Mean	87.07	83.54
Standard Deviation	16.605	19.836
Median	91.67	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0	70.8, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	4.31	4.72
Standard Deviation	13.478	16.645
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 8.3	-4.2, 16.7
Min, Max	-25.0, 33.3	-41.7, 50.0
Status [3]		
Improved	6 ( 20.7)	11 ( 27.5)
Stable	20 ( 69.0)	26 ( 65.0)
Worsened	3 ( 10.3)	3 ( 7.5)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	85.71	85.80
Standard Deviation	18.846	17.574
Median	83.33	91.67
Q1, Q3	83.3, 100.0	75.0, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0	25.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	1.19	4.94
Standard Deviation	14.502	15.376
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-8.3, 8.3	0.0, 16.7
Min, Max	-25.0, 33.3	-25.0, 41.7
Status [3]		
Improved	4 ( 19.0)	8 ( 29.6)
Stable	14 ( 66.7)	16 ( 59.3)
Worsened	3 ( 14.3)	3 ( 11.1)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	87.22	85.83
Standard Deviation	14.729	16.468
Median	91.67	91.67
Q1, Q3	75.0, 100.0	75.0, 100.0
Min, Max	58.3, 100.0	41.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	1.67	4.17
Standard Deviation	13.437	18.634
Median	0.00	4.17
Q1, Q3	0.0, 8.3	-8.3, 12.5
Min, Max	-25.0, 25.0	-33.3, 41.7
Status [3]		
Improved	3 ( 20.0)	5 ( 25.0)
Stable	9 ( 60.0)	12 ( 60.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by		
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Worsened	3 ( 20.0)	3 ( 15.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	85.83	84.03
Standard Deviation	13.059	25.980
Median	87.50	95.83
Q1, Q3	75.0, 100.0	79.2, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	-2.50	5.56
Standard Deviation	14.191	20.515
Median	-4.17	4.17
Q1, Q3	-8.3, 8.3	0.0, 20.8
Min, Max	-25.0, 25.0	-33.3, 33.3
Status [3]		
Improved	1 ( 10.0)	4 ( 33.3)
Stable	7 ( 70.0)	6 ( 50.0)
Worsened	2 ( 20.0)	2 ( 16.7)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	83.33	95.83
Standard Deviation	15.215	5.893
Median	83.33	95.83
Q1, Q3	70.8, 95.8	91.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	91.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	-2.08	33.33
Standard Deviation	15.775	11.785
Median	4.17	33.33
Q1, Q3	-12.5, 8.3	25.0, 41.7
Min, Max	-25.0, 8.3	25.0, 41.7
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	2 (100.0)
Stable	3 ( 75.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	87.50	
Standard Deviation	5.893	
Median	87.50	
Q1, Q3	83.3, 91.7	
Min, Max	83.3, 91.7	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	8.33	
Standard Deviation	11.785	
Median	8.33	
Q1, Q3	0.0, 16.7	
Min, Max	0.0, 16.7	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Emotional Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Status [3]		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	83.33	70.83
Standard Deviation	23.570	37.175
Median	83.33	79.17
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	4.17	-9.72
Standard Deviation	5.893	29.067
Median	4.17	-4.17
Q1, Q3	0.0, 8.3	-25.0, 8.3
Min, Max	0.0, 8.3	-58.3, 25.0
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	1 ( 16.7)
Stable	2 (100.0)	3 ( 50.0)
Worsened	0 ( 0.0)	2 ( 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 4-184 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30  
Rollenfunktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel –  
Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Baseline [1]		
n [2]	39	54
Mean	75.21	69.14
Standard Deviation	29.832	28.851
Median	83.33	75.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	33.3, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0	0.0, 100.0
Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	82.29	75.53
Standard Deviation	20.712	24.290
Median	83.33	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 3 Day 1		
n [2]	32	47
Mean	9.38	4.96
Standard Deviation	26.416	33.678
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 25.0	0.0, 16.7
Min, Max	-33.3, 100.0	-83.3, 100.0
Status [3]		
Improved	12 ( 37.5)	18 ( 38.3)
Stable	13 ( 40.6)	19 ( 40.4)
Worsened	7 ( 21.9)	10 ( 21.3)
Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	86.78	76.74
Standard Deviation	15.026	21.864
Median	100.00	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 5 Day 1		
n [2]	29	43
Mean	10.34	8.53
Standard Deviation	24.966	29.630
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 16.7
Min, Max	-16.7, 83.3	-50.0, 100.0
Status [3]		
Improved	9 ( 31.0)	15 ( 34.9)
Stable	16 ( 55.2)	18 ( 41.9)
Worsened	4 ( 13.8)	10 ( 23.3)
Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Mean	86.21	78.05
Standard Deviation	17.291	28.732
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	41
Mean	8.62	9.35
Standard Deviation	22.547	34.369
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 33.3
Min, Max	-16.7, 66.7	-83.3, 100.0
Status [3]		
Improved	10 ( 34.5)	19 ( 46.3)
Stable	14 ( 48.3)	15 ( 36.6)
Worsened	5 ( 17.2)	7 ( 17.1)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	86.36	80.95
Standard Deviation	17.545	22.090
Median	100.00	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	22	28
Mean	8.33	14.88
Standard Deviation	29.881	32.502
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 41.7
Min, Max	-50.0, 83.3	-50.0, 83.3
Status [3]		
Improved	7 ( 31.8)	13 ( 46.4)
Stable	10 ( 45.5)	9 ( 32.1)
Worsened	5 ( 22.7)	6 ( 21.4)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	85.56	90.00
Standard Deviation	19.787	15.672
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	83.3, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	50.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	10.00	20.83
Standard Deviation	28.730	37.803
Median	0.00	16.67
Q1, Q3	0.0, 33.3	-8.3, 41.7
Min, Max	-33.3, 66.7	-33.3, 100.0
Status [3]		
Improved	6 ( 40.0)	12 ( 60.0)
Stable	6 ( 40.0)	3 ( 15.0)
Worsened	3 ( 20.0)	5 ( 25.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	70.00	87.50
Standard Deviation	24.595	14.434
Median	75.00	91.67
Q1, Q3	50.0, 83.3	75.0, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	66.7, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 13 Day 1</b>		
n [2]	10	12
Mean	-6.67	23.61
Standard Deviation	36.175	37.912
Median	0.00	8.33
Q1, Q3	-33.3, 16.7	0.0, 41.7
Min, Max	-66.7, 50.0	-16.7, 100.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	3 ( 30.0)	6 ( 50.0)
Stable	3 ( 30.0)	4 ( 33.3)
Worsened	4 ( 40.0)	2 ( 16.7)
<b>Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	83.33	66.67
Standard Deviation	13.608	0.000
Median	83.33	66.67
Q1, Q3	75.0, 91.7	66.7, 66.7
Min, Max	66.7, 100.0	66.7, 66.7
<b>Change from Baseline to Cycle 16 Day 1</b>		
n [2]	4	2
Mean	-8.33	33.33
Standard Deviation	21.517	0.000
Median	-8.33	33.33
Q1, Q3	-25.0, 8.3	33.3, 33.3
Min, Max	-33.3, 16.7	33.3, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	1 ( 25.0)	2 (100.0)
Stable	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Worsened	2 ( 50.0)	0 ( 0.0)
<b>Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	83.33	
Standard Deviation	23.570	
Median	83.33	
Q1, Q3	66.7, 100.0	
Min, Max	66.7, 100.0	
<b>Change from Baseline to Cycle 19 Day 1</b>		
n [2]	2	0
Mean	0.00	
Standard Deviation	0.000	
Median	0.00	
Q1, Q3	0.0, 0.0	
Min, Max	0.0, 0.0	
<b>Status [3]</b>		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Role Function by Visits Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
Stable	2 (100.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
<b>End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	83.33	61.11
Standard Deviation	23.570	13.608
Median	83.33	66.67
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 66.7
Min, Max	66.7, 100.0	33.3, 66.7
<b>Change from Baseline to End of Treatment</b>		
n [2]	2	6
Mean	-8.33	-22.22
Standard Deviation	11.785	13.608
Median	-8.33	-25.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0	-33.3, -16.7
Min, Max	-16.7, 0.0	-33.3, 0.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 50.0)	1 ( 16.7)
Worsened	1 ( 50.0)	5 ( 83.3)
-----		
[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 4-185 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	53
Mean	87.61	86.16
Standard Deviation	16.095	18.985
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	33.3, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	85.48	85.14
Standard Deviation	19.599	20.557
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	16.7, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	-2.15	-0.72
Standard Deviation	17.608	13.589
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-50.0, 16.7
<b>Status [3]</b>		
Improved	6 ( 19.4)	9 ( 19.6)
Stable	18 ( 58.1)	30 ( 65.2)
Worsened	7 ( 22.6)	7 ( 15.2)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	88.51	83.33
Standard Deviation	17.311	18.770
Median	100.00	83.33
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	33.3, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	1.72	-3.97
Standard Deviation	18.008	12.103
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	-16.7, 0.0
Min, Max	-66.7, 33.3	-33.3, 33.3
<b>Status [3]</b>		
Improved	8 ( 27.6)	3 ( 7.1)
Stable	17 ( 58.6)	27 ( 64.3)
Worsened	4 ( 13.8)	12 ( 28.6)
<b>Cycle 7 Day 1</b>		

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by		
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
n [2]	29	40
Mean	89.66	86.67
Standard Deviation	12.921	17.378
Median	100.00	91.67
Q1, Q3	83.3, 100.0	83.3, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	2.87	-0.42
Standard Deviation	14.134	12.223
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3	-50.0, 16.7
Status [3]		
Improved	8 ( 27.6)	7 ( 17.5)
Stable	17 ( 58.6)	27 ( 67.5)
Worsened	4 ( 13.8)	6 ( 15.0)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	87.30	83.95
Standard Deviation	17.404	20.403
Median	100.00	83.33
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0	16.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	-3.17	-4.94
Standard Deviation	13.560	13.724
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	-16.7, 0.0
Min, Max	-50.0, 16.7	-33.3, 16.7
Status [3]		
Improved	2 ( 9.5)	3 ( 11.1)
Stable	15 ( 71.4)	16 ( 59.3)
Worsened	4 ( 19.0)	8 ( 29.6)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	87.78	90.00
Standard Deviation	19.382	14.710
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	75.0, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0	66.7, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	1.11	0.83
Standard Deviation	18.330	12.653
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 0.0	0.0, 0.0
Min, Max	-33.3, 33.3	-33.3, 33.3
Status [3]		
Improved	3 ( 20.0)	3 ( 15.0)
Stable	10 ( 66.7)	15 ( 75.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Worsened	2 ( 13.3)	2 ( 10.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	85.00	83.33
Standard Deviation	16.574	21.320
Median	83.33	91.67
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	-1.67	-1.39
Standard Deviation	14.593	15.006
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	-16.7, 0.0	-8.3, 8.3
Min, Max	-16.7, 33.3	-33.3, 16.7
Status [3]		
Improved	1 ( 10.0)	3 ( 25.0)
Stable	6 ( 60.0)	6 ( 50.0)
Worsened	3 ( 30.0)	3 ( 25.0)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	83.33	91.67
Standard Deviation	33.333	11.785
Median	100.00	91.67
Q1, Q3	66.7, 100.0	83.3, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	83.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	-4.17	8.33
Standard Deviation	20.972	35.355
Median	0.00	8.33
Q1, Q3	-16.7, 8.3	-16.7, 33.3
Min, Max	-33.3, 16.7	-16.7, 33.3
Status [3]		
Improved	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Stable	2 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 25.0)	1 ( 50.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	75.00	
Standard Deviation	35.355	
Median	75.00	
Q1, Q3	50.0, 100.0	
Min, Max	50.0, 100.0	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	0.00	
Standard Deviation	23.570	
Median	0.00	
Q1, Q3	-16.7, 16.7	
Min, Max	-16.7, 16.7	

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Cognitive Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Status [3]		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Stable	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	83.33	72.22
Standard Deviation	23.570	31.032
Median	83.33	75.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	50.0, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	33.3, 100.0
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	8.33	-8.33
Standard Deviation	11.785	13.944
Median	8.33	0.00
Q1, Q3	0.0, 16.7	-16.7, 0.0
Min, Max	0.0, 16.7	-33.3, 0.0
Status [3]		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 50.0)	4 ( 66.7)
Worsened	0 ( 0.0)	2 ( 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 4-186 (Anhang): Zusammenfassende Statistik der EORTC QLQ-C30 sozialen Funktionsskala aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
<b>Baseline [1]</b>		
n [2]	39	53
Mean	73.08	76.10
Standard Deviation	29.274	21.311
Median	83.33	66.67
Q1, Q3	50.0, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	0.0, 100.0	33.3, 100.0
<b>Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	83.87	77.17
Standard Deviation	22.967	23.402
Median	100.00	83.33
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	16.7, 100.0	0.0, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 3 Day 1</b>		
n [2]	31	46
Mean	12.90	0.36
Standard Deviation	27.792	29.078
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	-16.7, 16.7
Min, Max	-16.7, 100.0	-83.3, 50.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	10 ( 32.3)	17 ( 37.0)
Stable	18 ( 58.1)	16 ( 34.8)
Worsened	3 ( 9.7)	13 ( 28.3)
<b>Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	89.66	80.16
Standard Deviation	15.694	21.539
Median	100.00	83.33
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0	33.3, 100.0
<b>Change from Baseline to Cycle 5 Day 1</b>		
n [2]	29	42
Mean	16.67	3.97
Standard Deviation	24.398	24.914
Median	16.67	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	0.0, 16.7
Min, Max	-16.7, 100.0	-50.0, 50.0
<b>Status [3]</b>		
Improved	15 ( 51.7)	16 ( 38.1)
Stable	13 ( 44.8)	17 ( 40.5)
Worsened	1 ( 3.4)	9 ( 21.4)
<b>Cycle 7 Day 1</b>		

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by		
Visits	Efficacy Analysis Set by Subpopulation	
-----		
Visit	A1	A2
Statistics	(N=39)	(N=54)
-----		
n [2]	29	40
Mean	91.95	76.25
Standard Deviation	11.461	25.844
Median	100.00	75.00
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 7 Day 1		
n [2]	29	40
Mean	17.82	-1.25
Standard Deviation	25.562	30.752
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	-16.7, 16.7
Min, Max	0.0, 100.0	-100.0, 50.0
Status [3]		
Improved	14 ( 48.3)	14 ( 35.0)
Stable	15 ( 51.7)	15 ( 37.5)
Worsened	0 ( 0.0)	11 ( 27.5)
Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	91.27	80.25
Standard Deviation	15.473	25.334
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	83.3, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	50.0, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 9 Day 1		
n [2]	21	27
Mean	15.08	3.70
Standard Deviation	29.770	30.076
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 33.3	-16.7, 33.3
Min, Max	-33.3, 100.0	-50.0, 50.0
Status [3]		
Improved	8 ( 38.1)	11 ( 40.7)
Stable	11 ( 52.4)	6 ( 22.2)
Worsened	2 ( 9.5)	10 ( 37.0)
Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	87.78	88.33
Standard Deviation	16.019	19.571
Median	100.00	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	66.7, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	33.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 11 Day 1		
n [2]	15	20
Mean	18.89	10.83
Standard Deviation	30.775	23.116
Median	0.00	0.00
Q1, Q3	0.0, 50.0	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 66.7	-33.3, 50.0
Status [3]		
Improved	7 ( 46.7)	8 ( 40.0)
Stable	6 ( 40.0)	9 ( 45.0)

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Social Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Worsened	2 ( 13.3)	3 ( 15.0)
Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	85.00	84.72
Standard Deviation	14.593	29.694
Median	83.33	100.00
Q1, Q3	66.7, 100.0	75.0, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to Cycle 13 Day 1		
n [2]	10	12
Mean	13.33	13.89
Standard Deviation	34.066	27.371
Median	8.33	16.67
Q1, Q3	-16.7, 33.3	0.0, 33.3
Min, Max	-33.3, 83.3	-50.0, 50.0
Status [3]		
Improved	5 ( 50.0)	7 ( 58.3)
Stable	2 ( 20.0)	4 ( 33.3)
Worsened	3 ( 30.0)	1 ( 8.3)
Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	83.33	91.67
Standard Deviation	33.333	11.785
Median	100.00	91.67
Q1, Q3	66.7, 100.0	83.3, 100.0
Min, Max	33.3, 100.0	83.3, 100.0
Change from Baseline to Cycle 16 Day 1		
n [2]	4	2
Mean	8.33	33.33
Standard Deviation	56.928	23.570
Median	16.67	33.33
Q1, Q3	-33.3, 50.0	16.7, 50.0
Min, Max	-66.7, 66.7	16.7, 50.0
Status [3]		
Improved	2 ( 50.0)	2 (100.0)
Stable	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Worsened	1 ( 25.0)	0 ( 0.0)
Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
Mean	83.33	
Standard Deviation	23.570	
Median	83.33	
Q1, Q3	66.7, 100.0	
Min, Max	66.7, 100.0	
Change from Baseline to Cycle 19 Day 1		
n [2]	2	0
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 Social Function by		
Visits		
Efficacy Analysis Set by Subpopulation		
-----		
Visit Statistics	A1 (N=39)	A2 (N=54)
-----		
Status [3]		
Improved	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Stable	1 ( 50.0)	0 ( 0.0)
Worsened	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	83.33	63.89
Standard Deviation	23.570	37.143
Median	83.33	66.67
Q1, Q3	66.7, 100.0	50.0, 100.0
Min, Max	66.7, 100.0	0.0, 100.0
Change from Baseline to End of Treatment		
n [2]	2	6
Mean	-16.67	-8.33
Standard Deviation	23.570	34.561
Median	-16.67	-8.33
Q1, Q3	-33.3, 0.0	-16.7, 16.7
Min, Max	-33.3, 0.0	-66.7, 33.3
Status [3]		
Improved	0 ( 0.0)	2 ( 33.3)
Stable	1 ( 50.0)	1 ( 16.7)
Worsened	1 ( 50.0)	3 ( 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 4-187 (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 A1 - NSCLC 2L		Subpopulation A2 - NSCLC 3L	
	(N')	(N=64)	(N')	(N=136)
<b>EORTC QLQ-C30 - Globaler Gesundheitsstatus</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	25 (64,1)		33 (61,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	14 (35,9)		21 (38,9)	
Verschlechterung, n (%)	14 (35,9)		20 (37,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	25 (64,1)		34 (63,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	3,7 [ 1,87; 5,62]		2,1 [ 1,91; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 8,31; NE]		13,5 [ 5,62; NE]	
<b>EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen</b>				
<b>Physische Funktion</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	16 (41,0)		26 (48,1)	
Zensierte Patienten, n (%)	23 (59,0)		28 (51,9)	
Verschlechterung, n (%)	10 (25,6)		20 (37,0)	
Zensierte Patienten, n (%)	29 (74,4)		34 (63,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 3,71; NE]		5,6 [ 3,65; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	16,6 [ 9,20; NE]		NE [ 6,97; NE]	
<b>Emotionale Funktion</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	12 (30,8)		22 (40,7)	
Zensierte Patienten, n (%)	27 (69,2)		32 (59,3)	
Verschlechterung, n (%)	13 (33,3)		15 (27,8)	
Zensierte Patienten, n (%)	26 (66,7)		39 (72,2)	
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 3,81; NE]		13,8 [ 5,78; NE]	
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	NE [ 7,36; NE]		NE [ 9,30; NE]	
<b>Rollenfunktion</b>	39		54	
Patienten mit Ereignis				
Verbesserung, n (%)	19 (48,7)		28 (51,9)	

Endpunkt	Selpercatinib	
	Subpopulation A1 - NSCLC 2L	Subpopulation A2 - NSCLC 3L
	(N') (N=64)	(N') (N=136)
Zensierte Patienten, n (%)	20 (51,3)	26 (48,1)
Verschlechterung, n (%)	16 (41,0)	25 (46,3)
Zensierte Patienten, n (%)	23 (59,0)	29 (53,7)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	5,6 [ 2,00; NE]	5,6 [ 2,10; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	13,8 [ 7,36; NE]	10,2 [ 4,67; NE]
<b>Kognitive Funktion</b>	39	54
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	14 (35,9)	17 (31,5)
Zensierte Patienten, n (%)	25 (64,1)	37 (68,5)
Verschlechterung, n (%)	21 (53,8)	27 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	18 (46,2)	27 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	13,8 [ 3,78; NE]	NE [11,07; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	9,2 [ 3,71; NE]	7,4 [ 3,75; NE]
<b>Soziale Funktion</b>	39	54
Patienten mit Ereignis		
Verbesserung, n (%)	20 (51,3)	23 (42,6)
Zensierte Patienten, n (%)	19 (48,7)	31 (57,4)
Verschlechterung, n (%)	13 (33,3)	27 (50,0)
Zensierte Patienten, n (%)	26 (66,7)	27 (50,0)
Mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	5,8 [ 3,61; NE]	11,1 [ 2,10; NE]
Mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Monate) [95%-KI] <sup>a,b</sup>	11,2 [ 8,31; NE]	7,4 [ 4,27; NE]
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; 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; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; 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.</p> <p>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 <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline.</p> <p>Verschlechterung ist definiert als Reduktion im jeweiligen EORTC QLQ-C30 Score um <math>\geq 10</math> 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>		

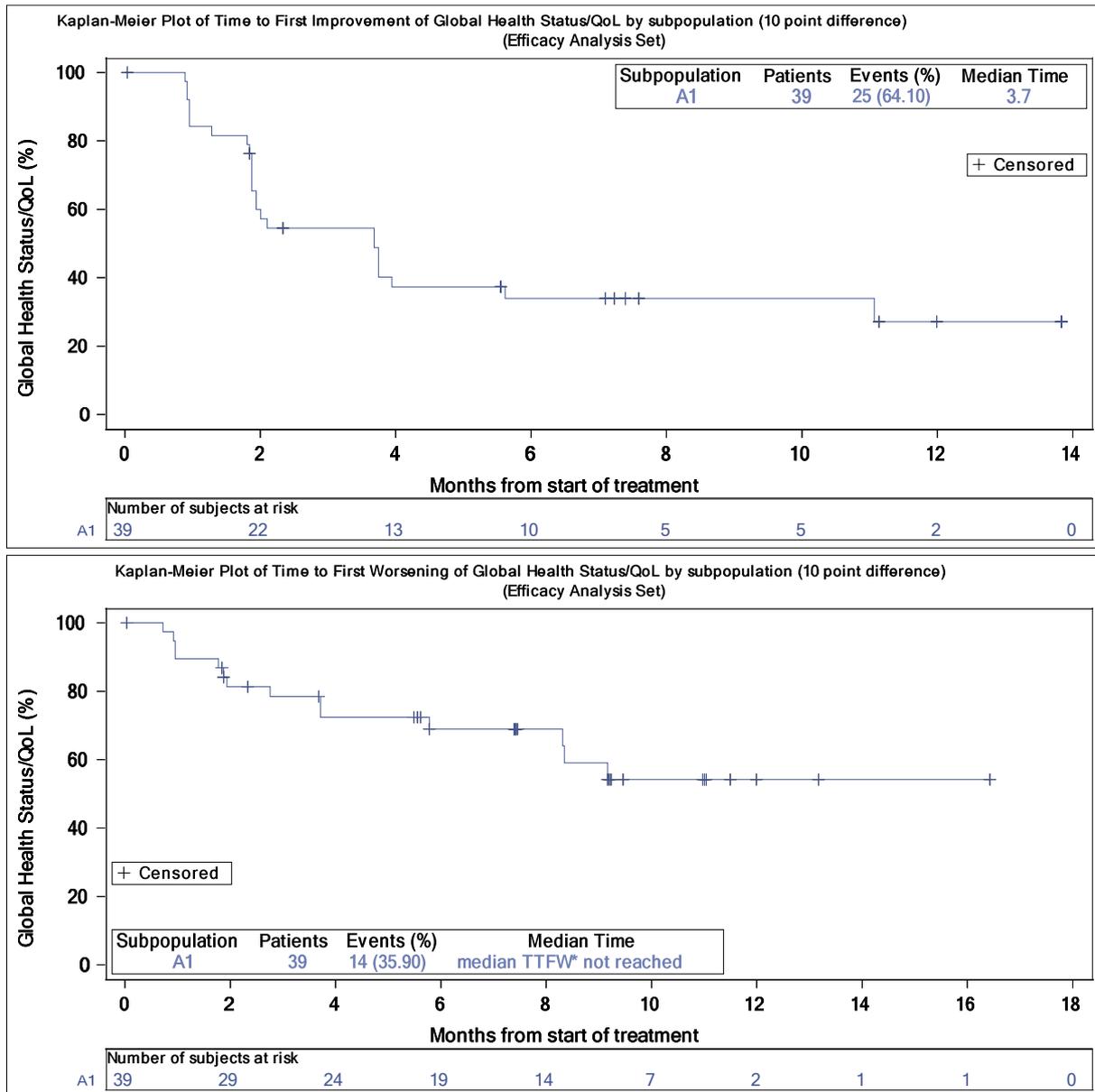
\* Es wurden Patienten berücksichtigt, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aufwiesen

**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.

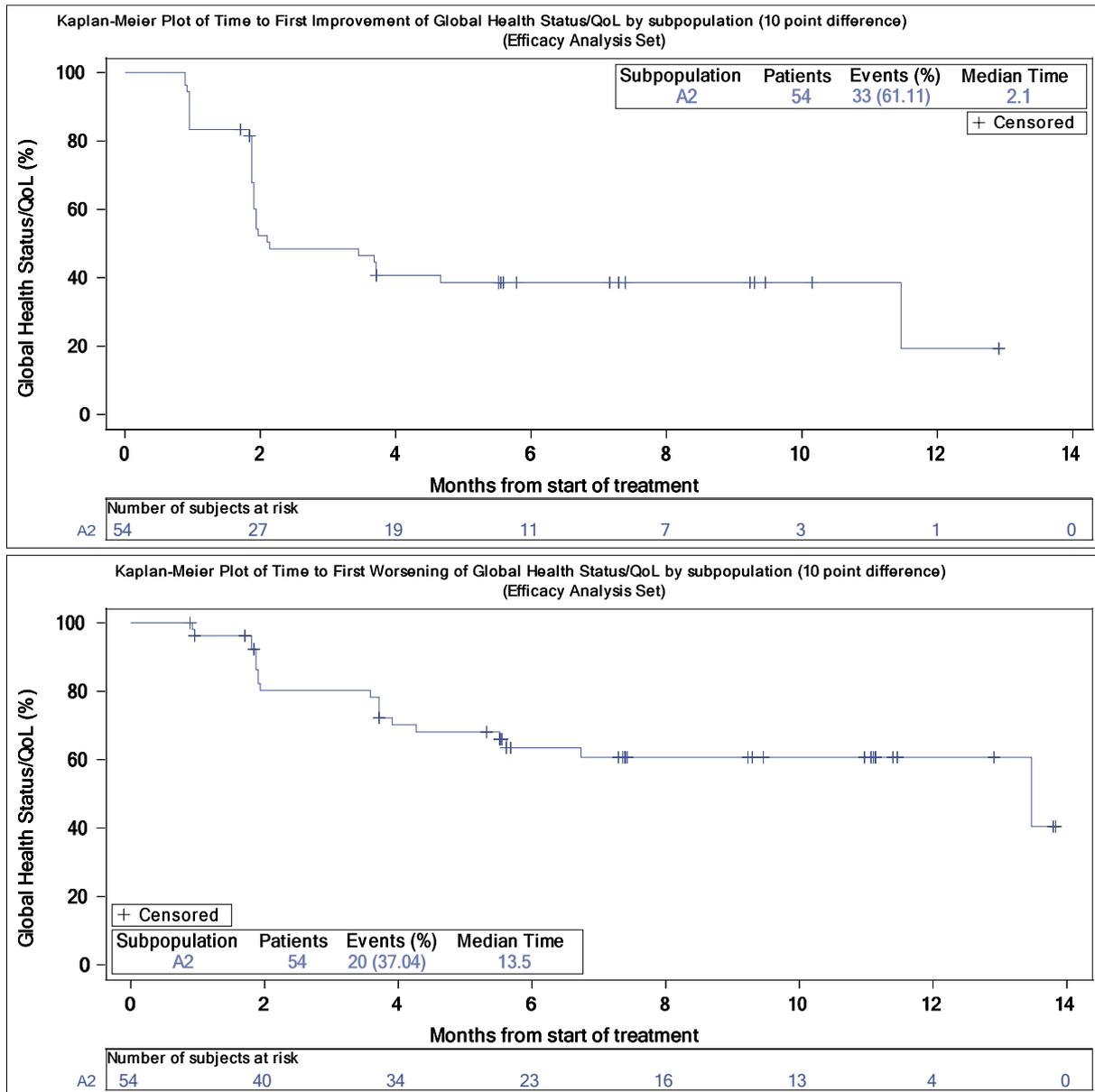
***Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30***

Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set\*).



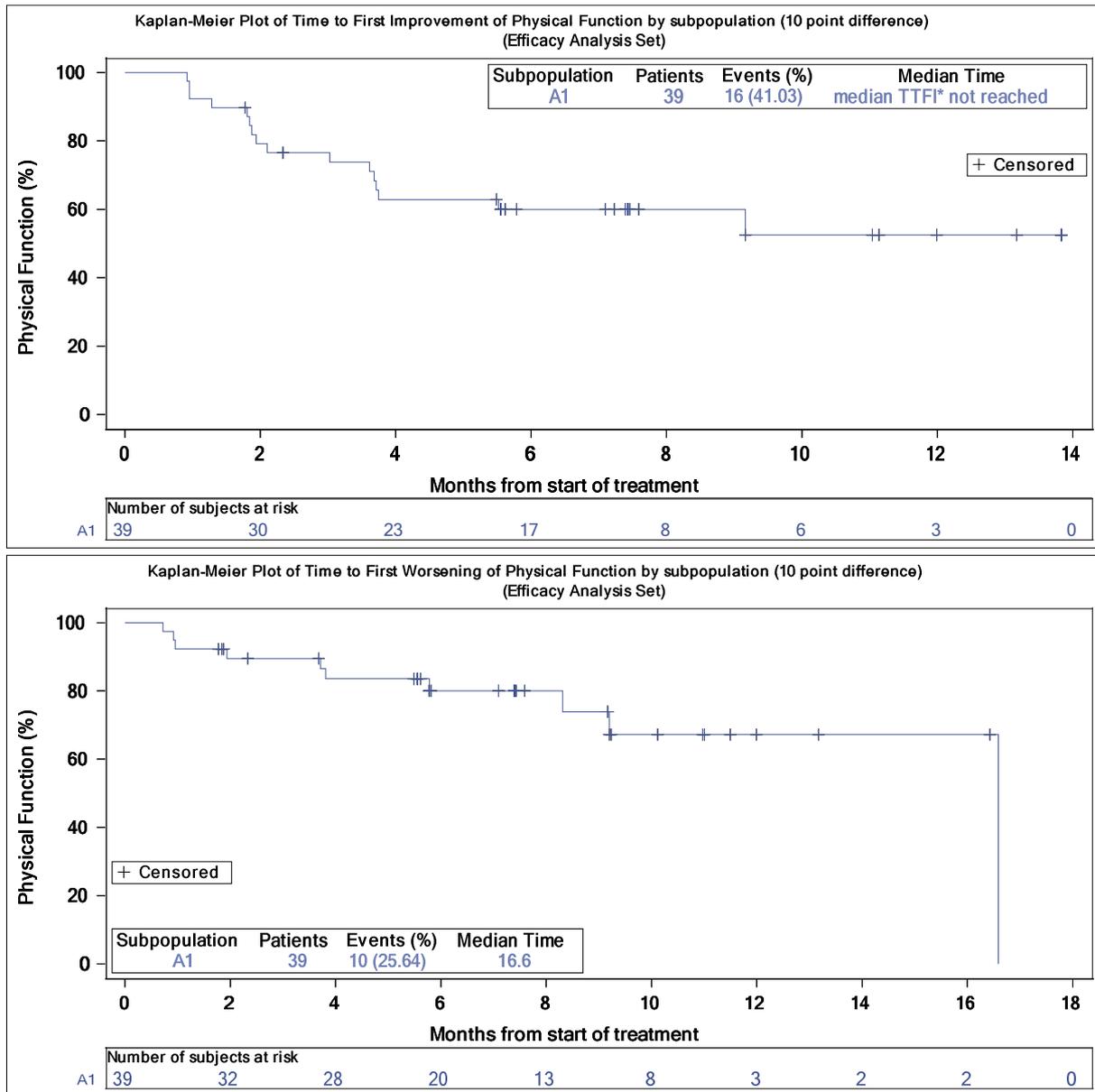
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-80 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



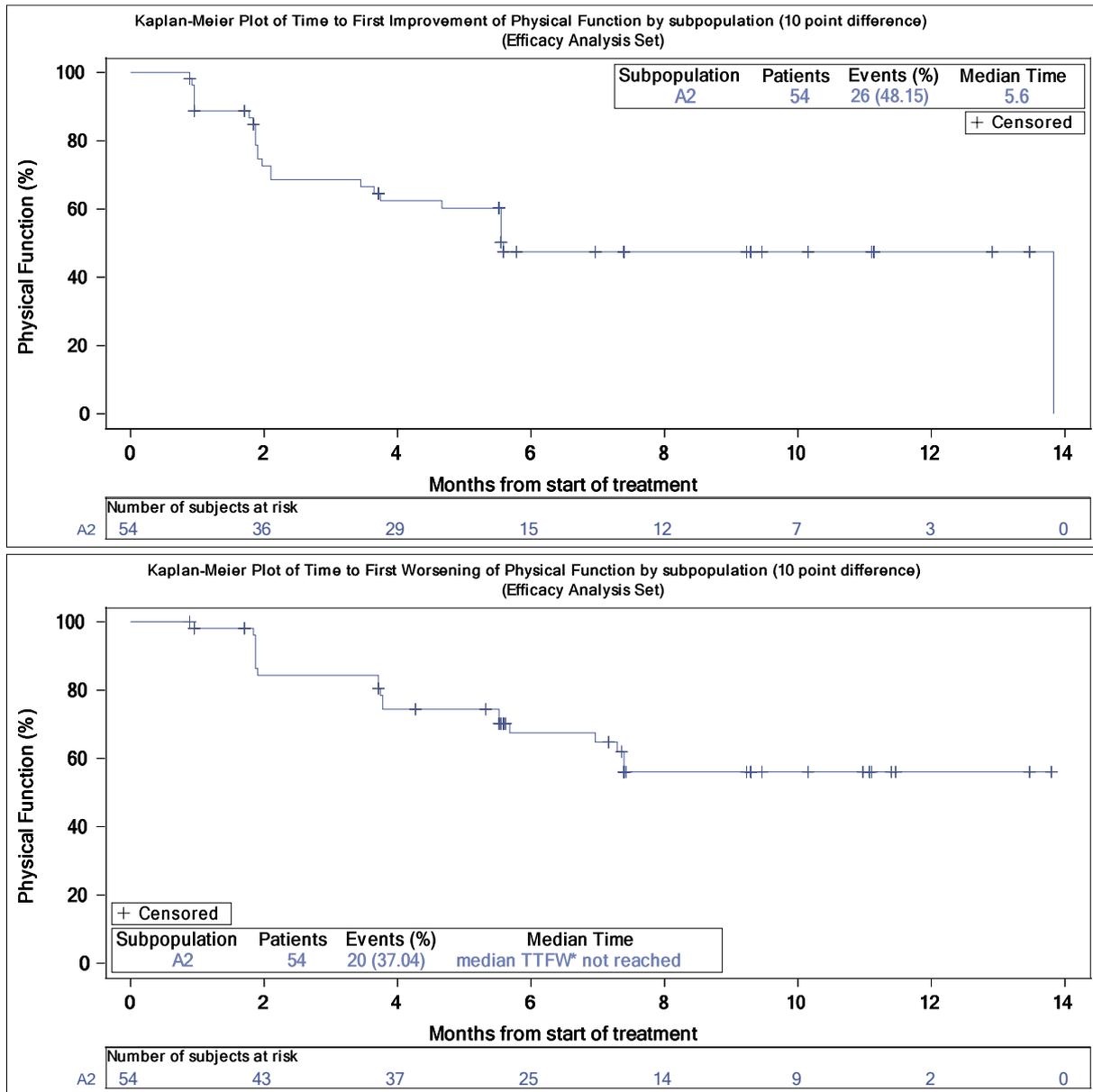
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-81 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



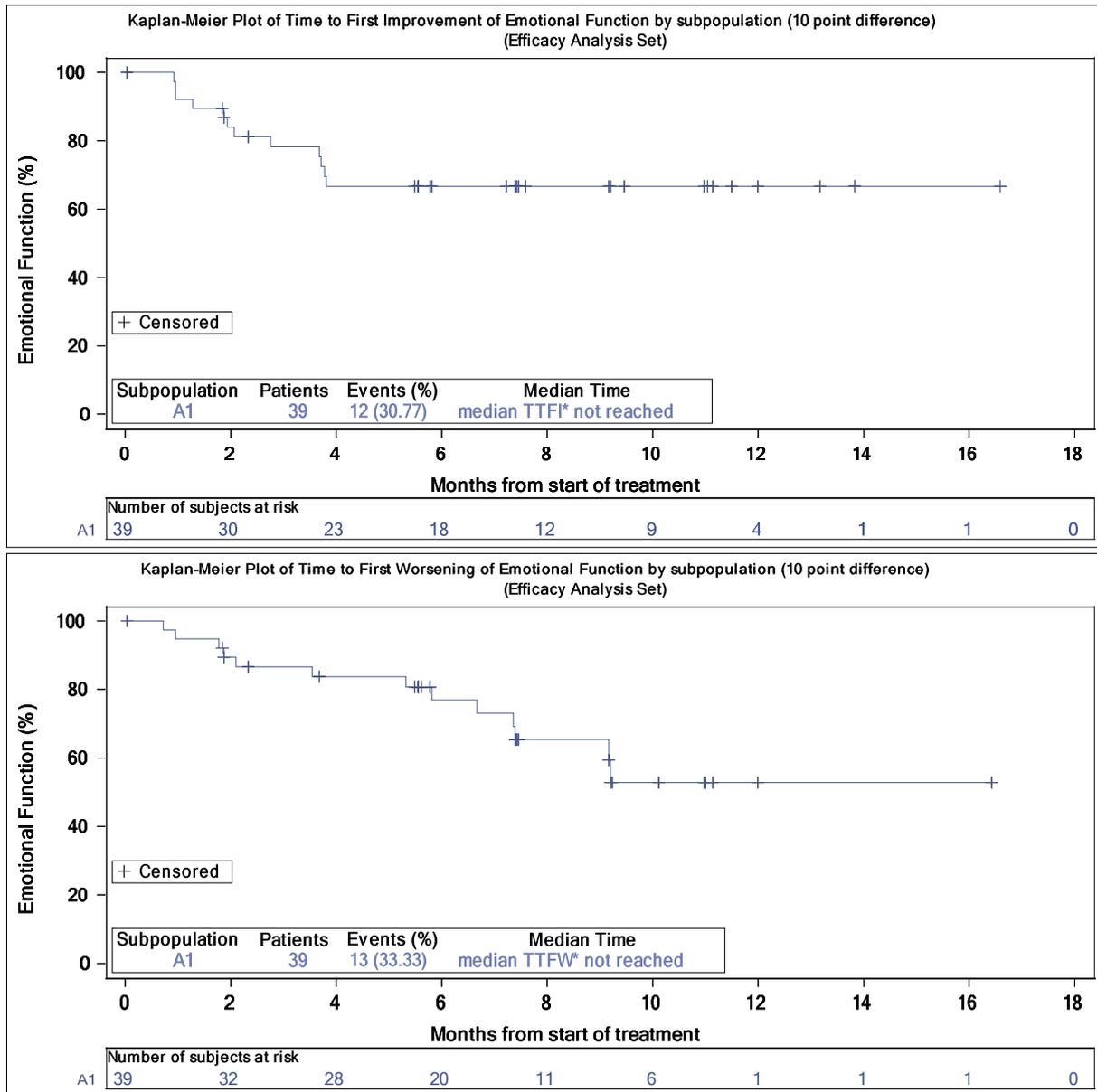
TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-82 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



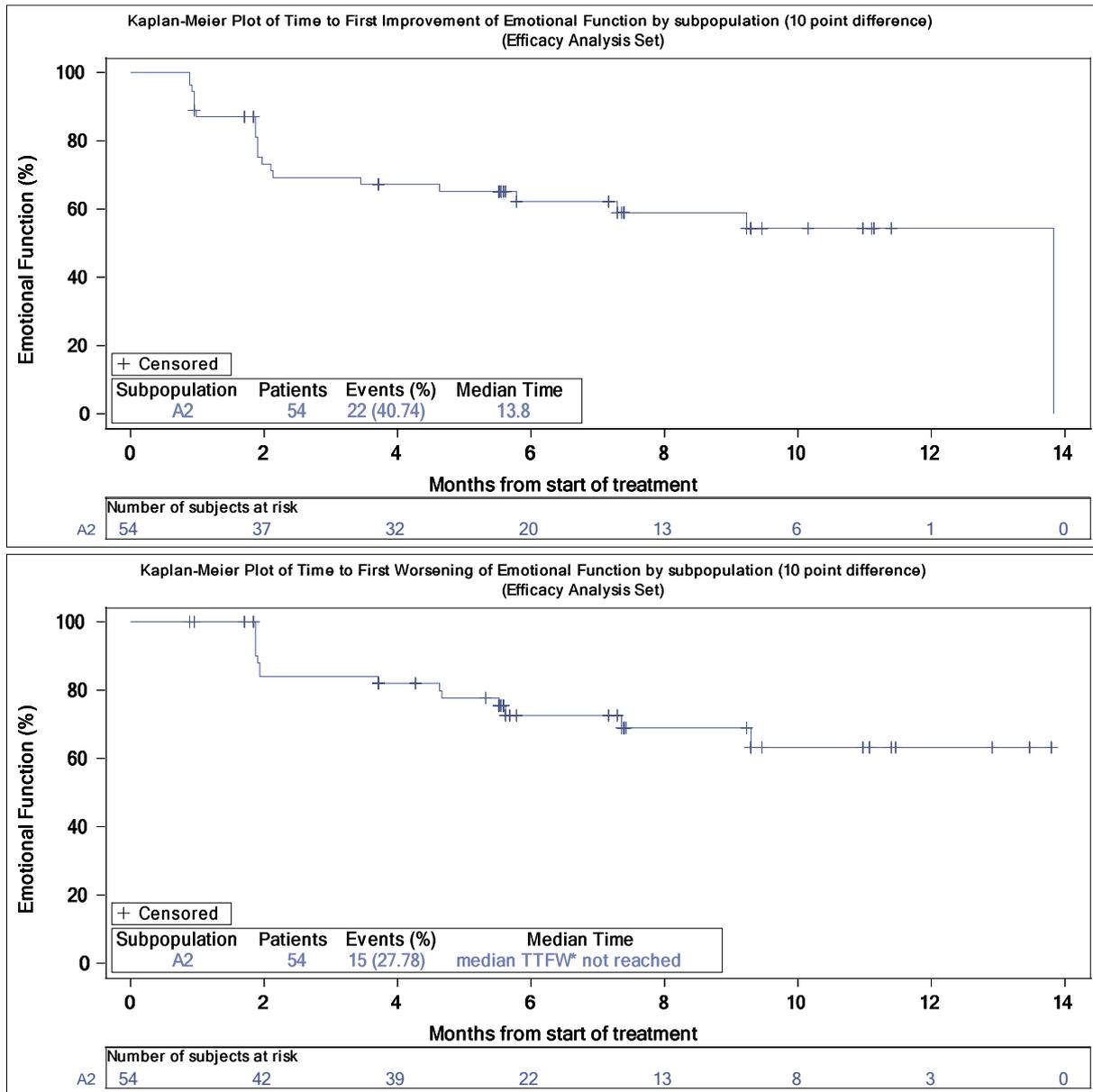
TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-83 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



TTFI = Time-to-First Improvement; TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-84 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



TTFW = Time-to-First Worsening

Abbildung 4-85 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

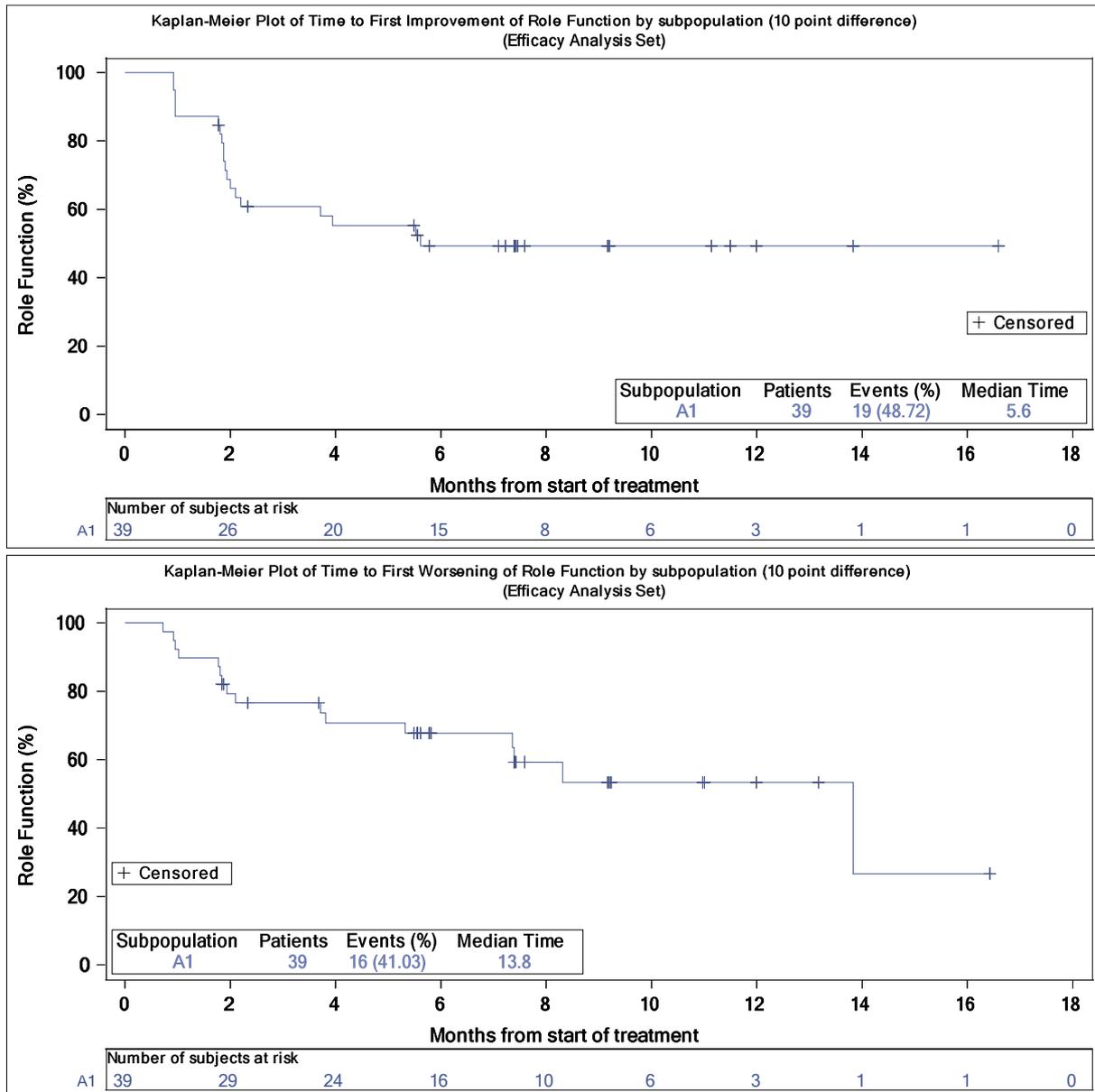


Abbildung 4-86 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*

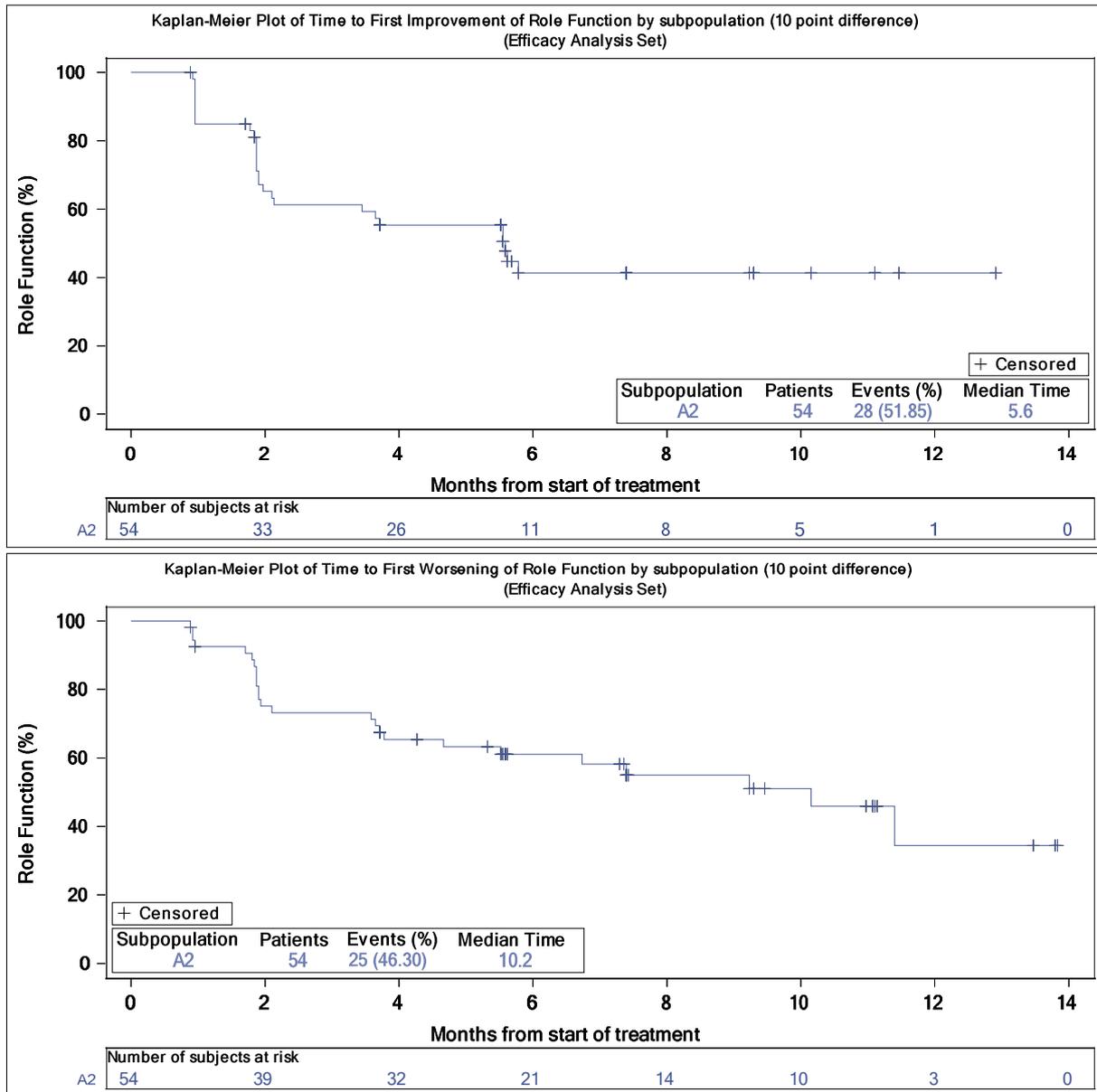


Abbildung 4-87 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Rollenfunktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

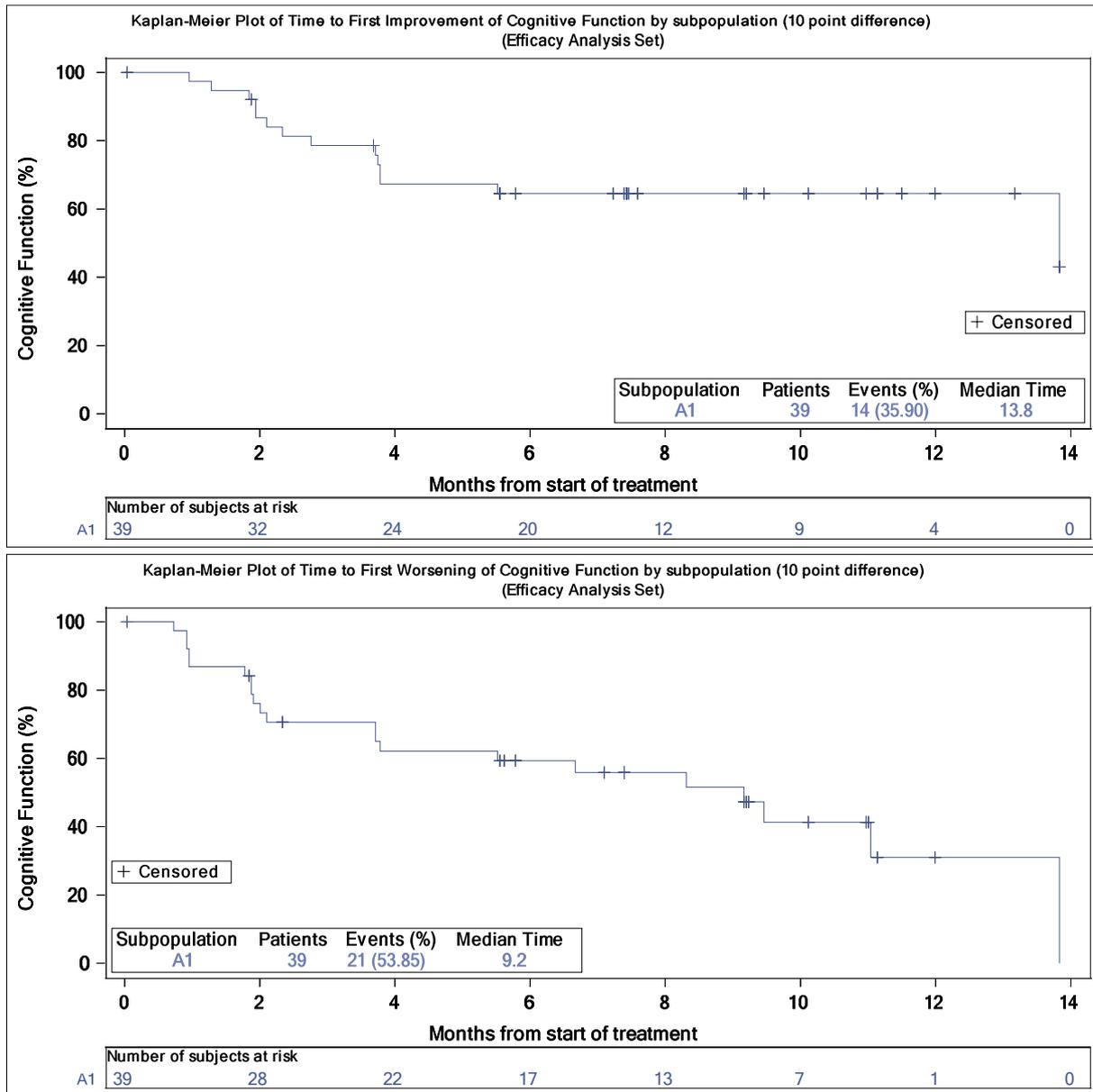
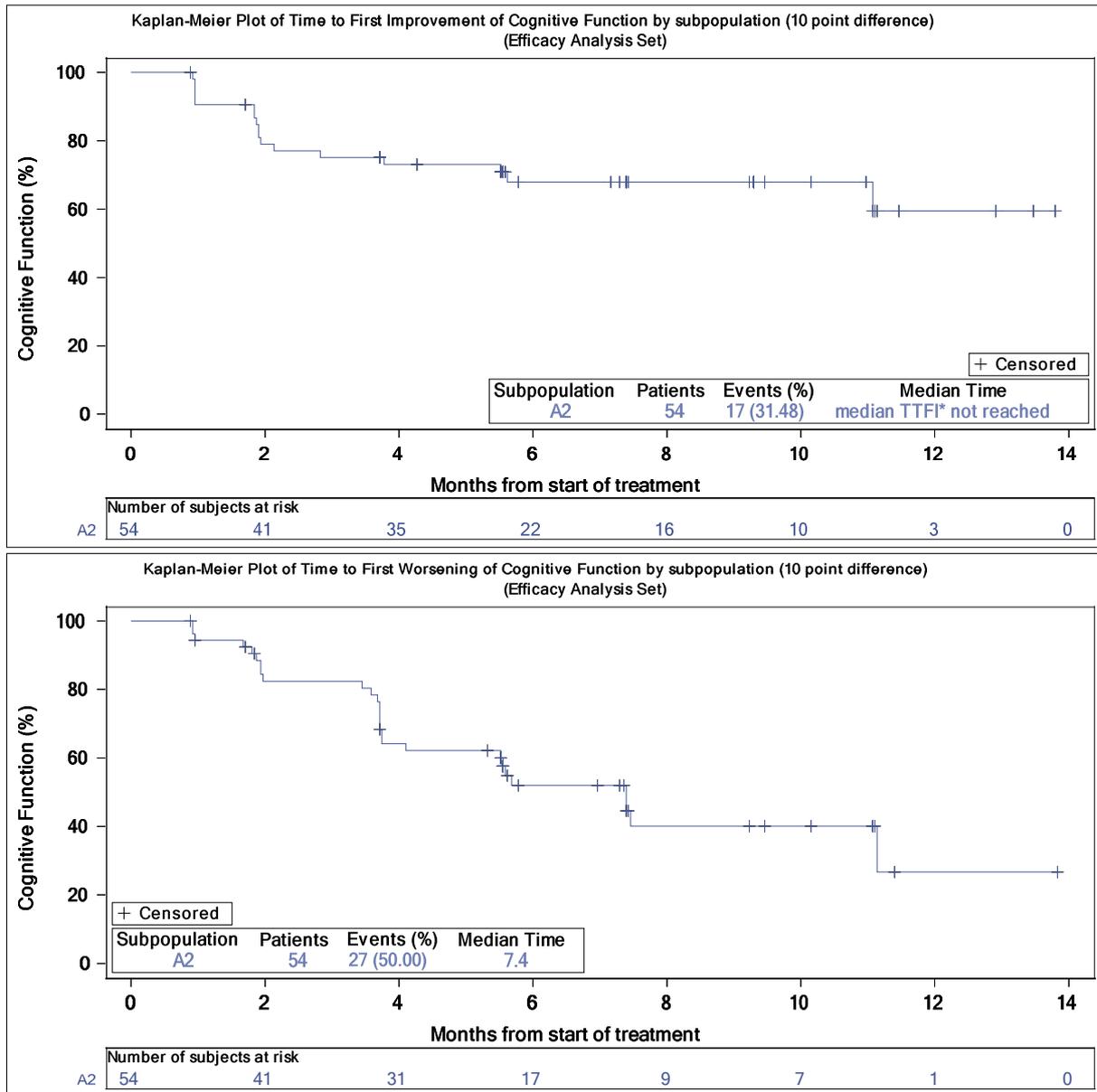


Abbildung 4-88 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der kognitiven Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



TTFI = Time-to-First Improvement

Abbildung 4-89 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

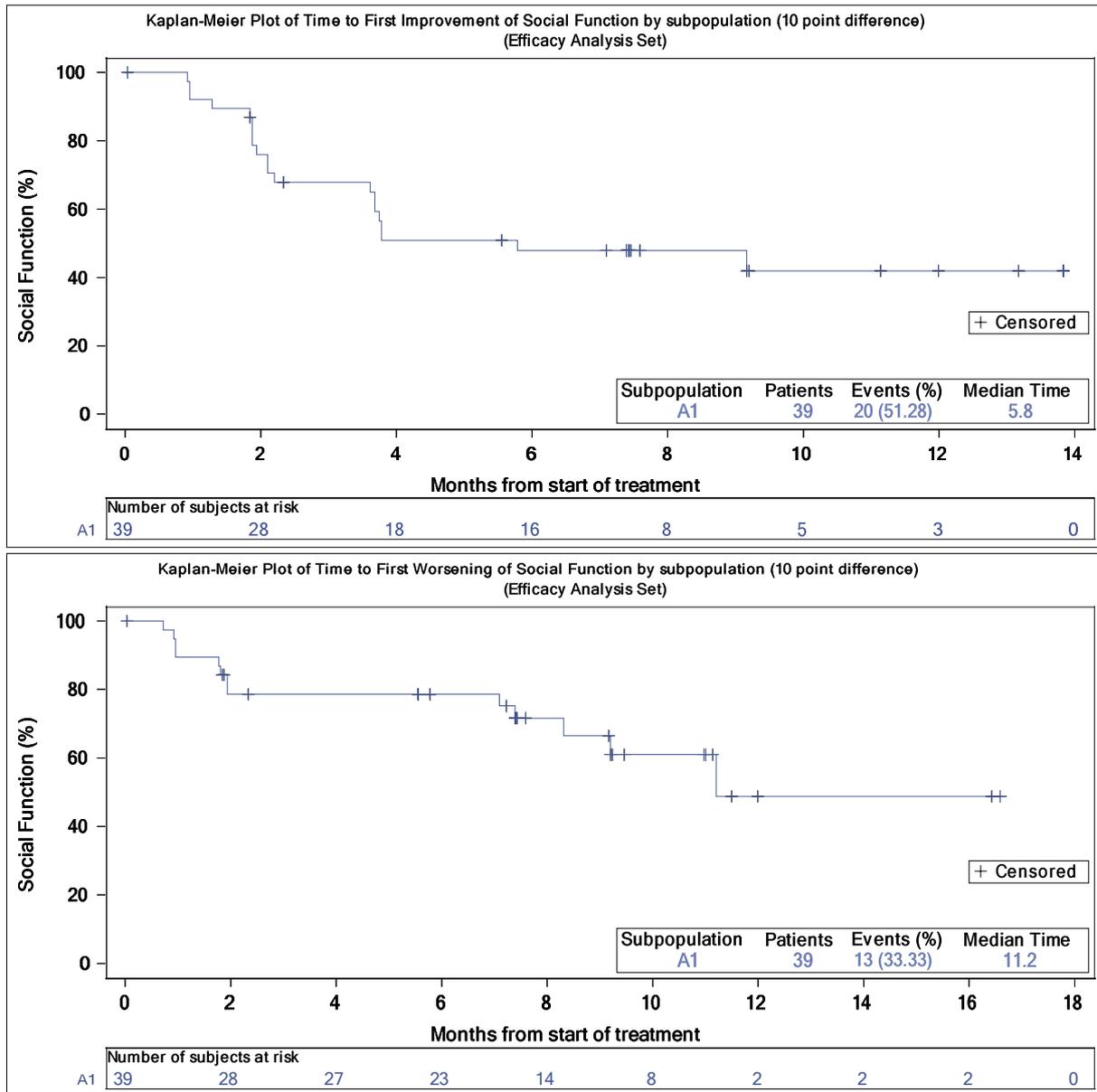


Abbildung 4-90 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*

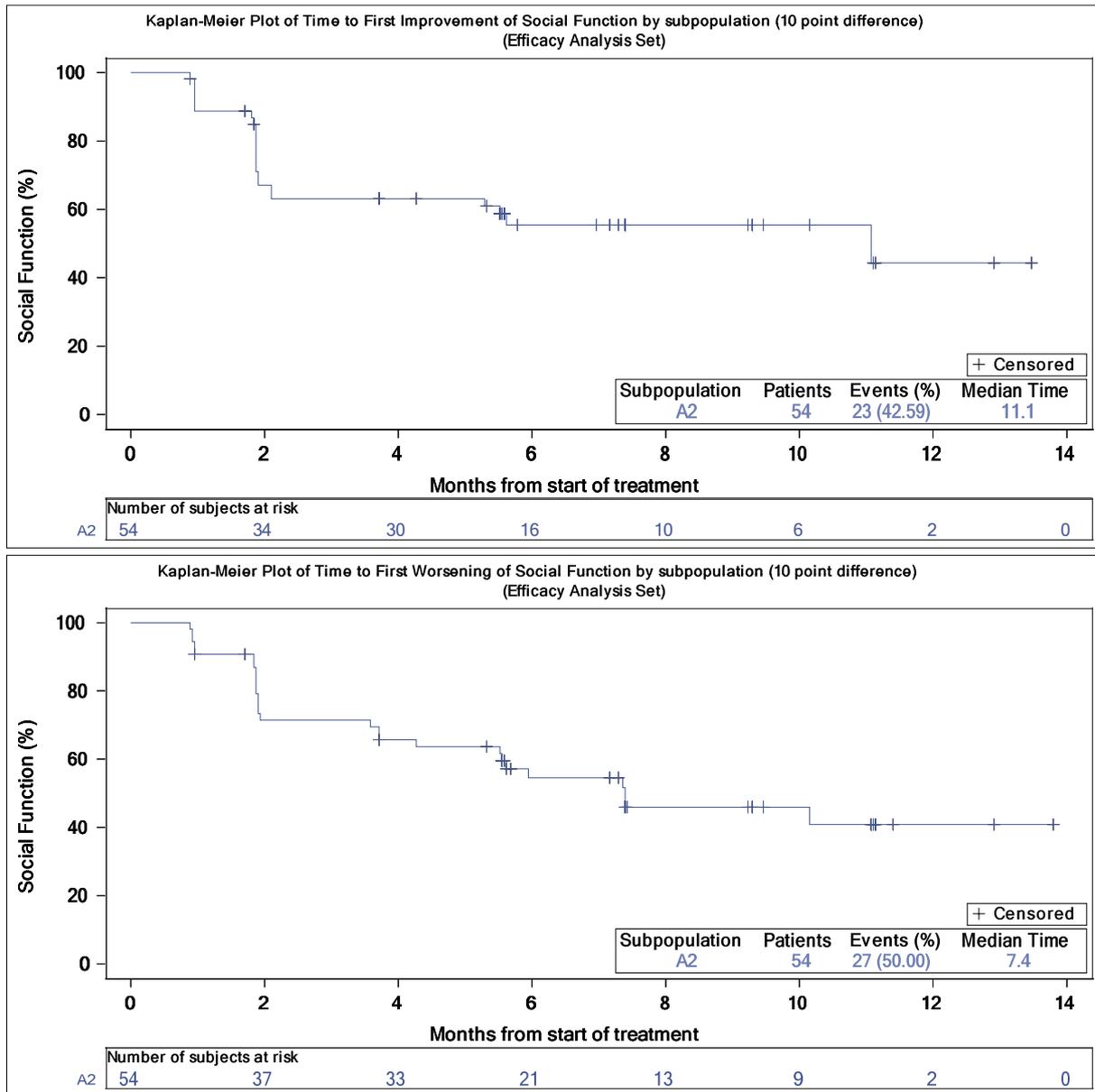
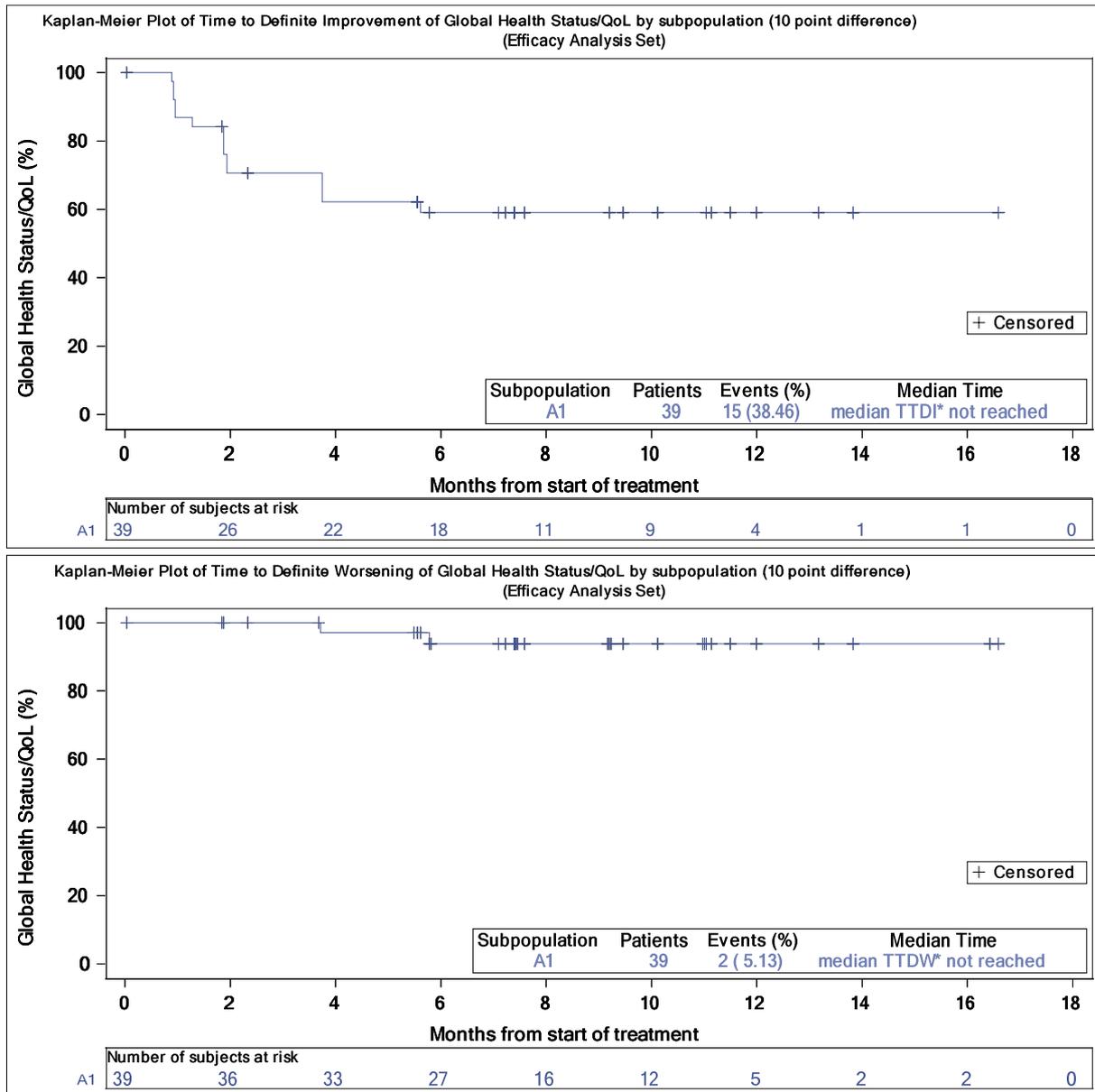


Abbildung 4-91 (Anhang): Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung der sozialen Funktion gemessen anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

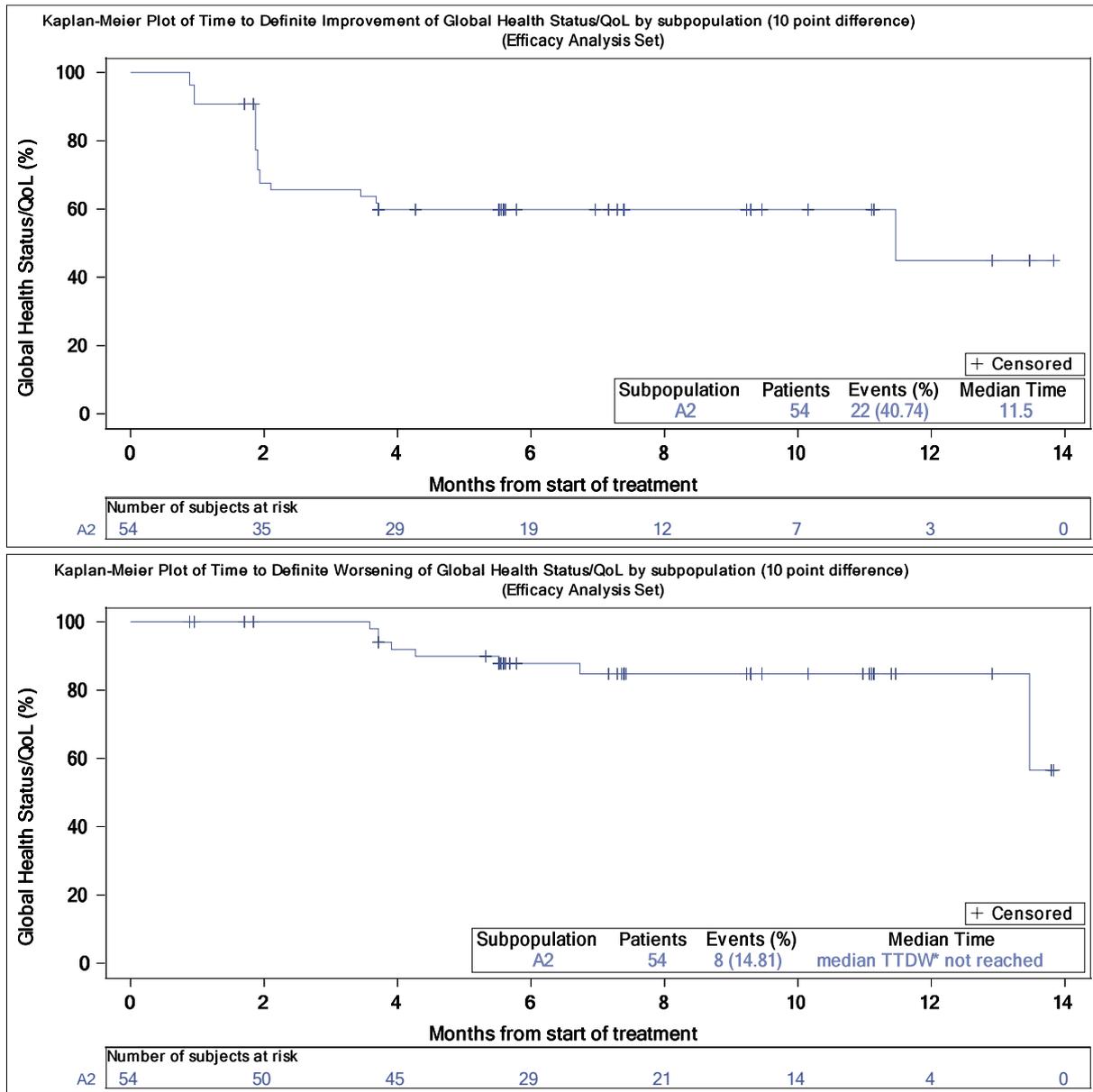
***Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung bzw. Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsscores gemessen anhand des EORTC QLQ-C30***

Alle Analysen umfassten nur behandelte Patienten, die einen Baseline- und mindestens einen Post-Baseline-Wert für den EORTC QLQ-C30 aufwiesen (Efficacy Analysis Set\*).



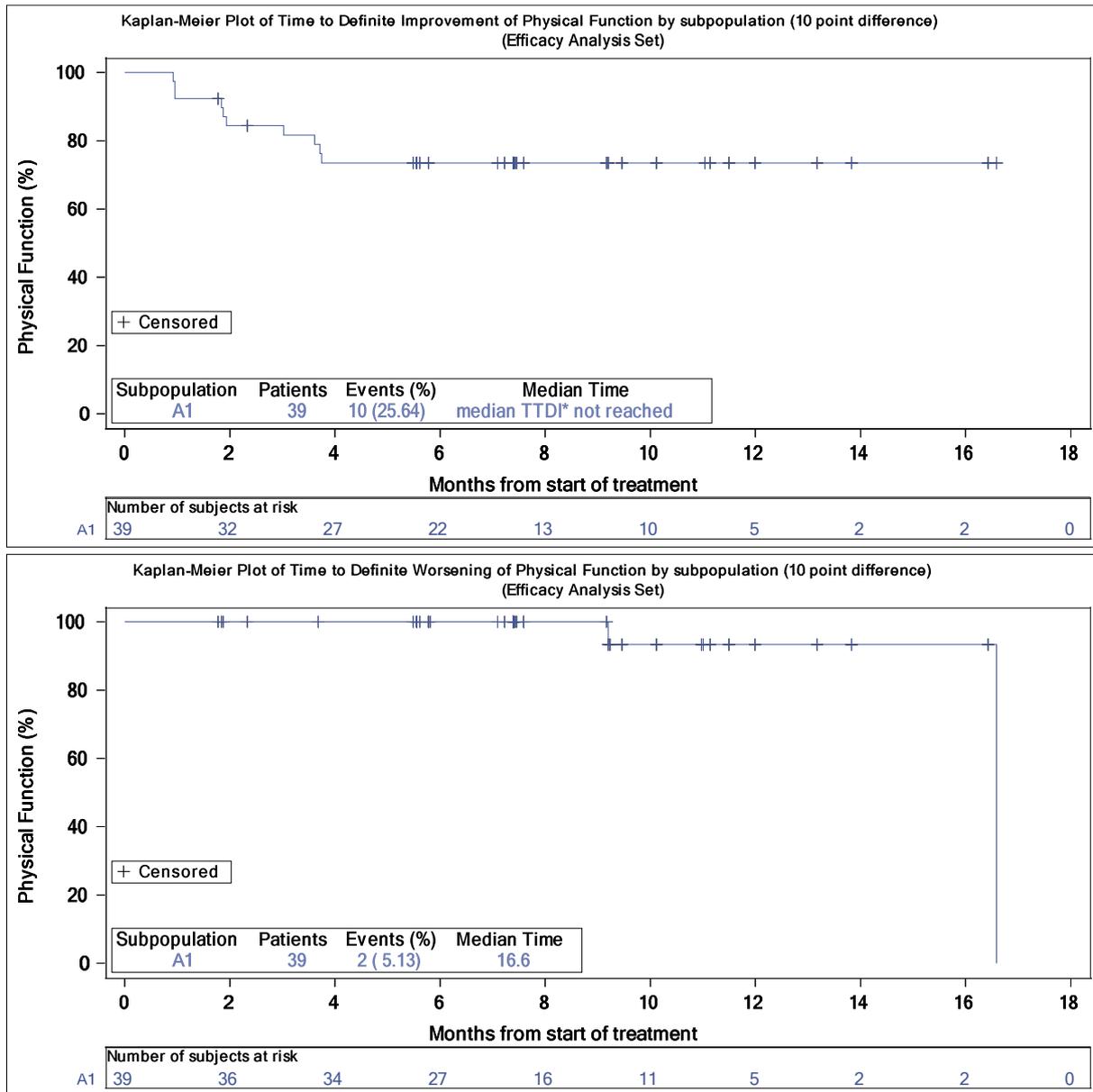
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-92 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



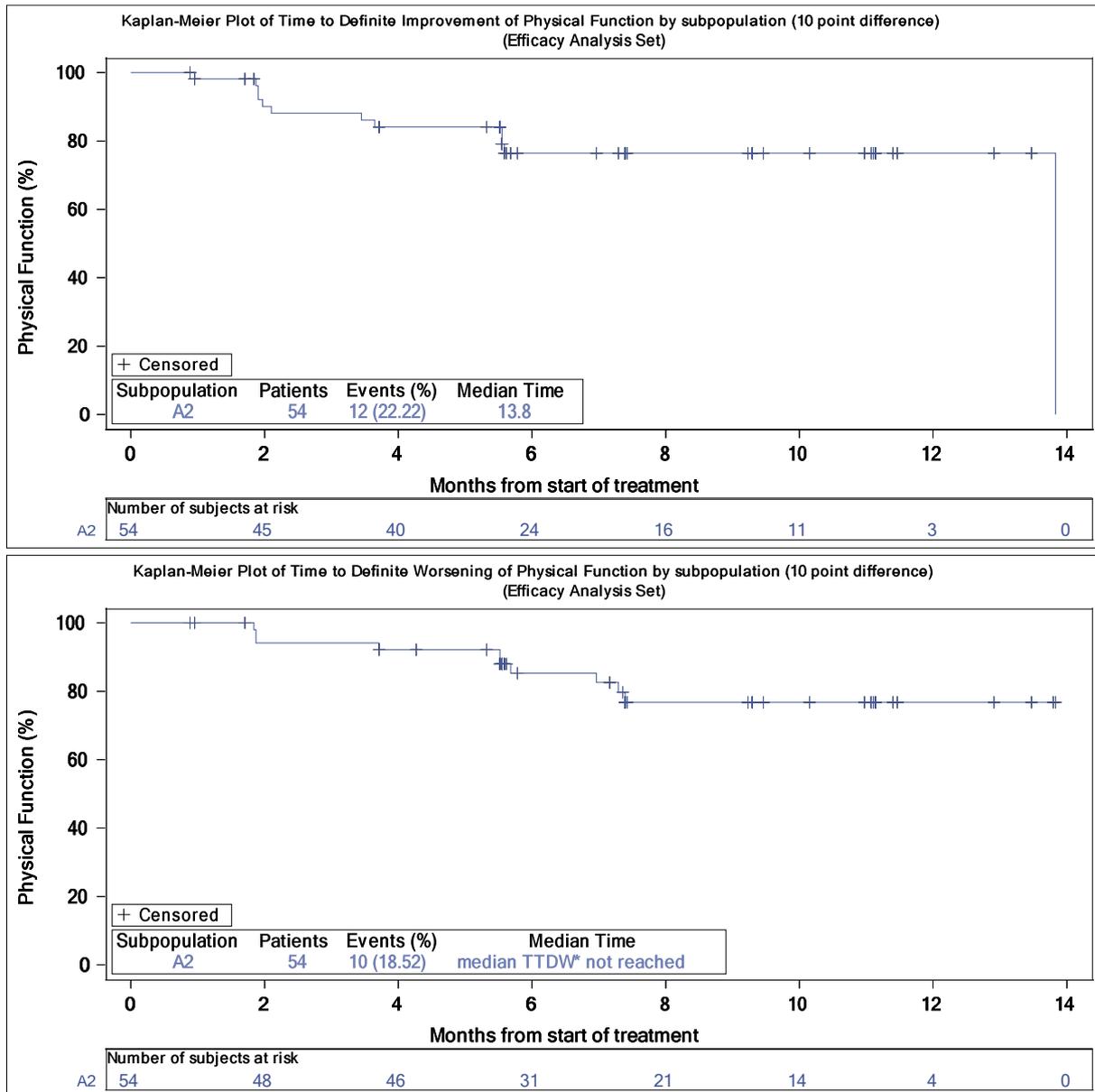
TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-93 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



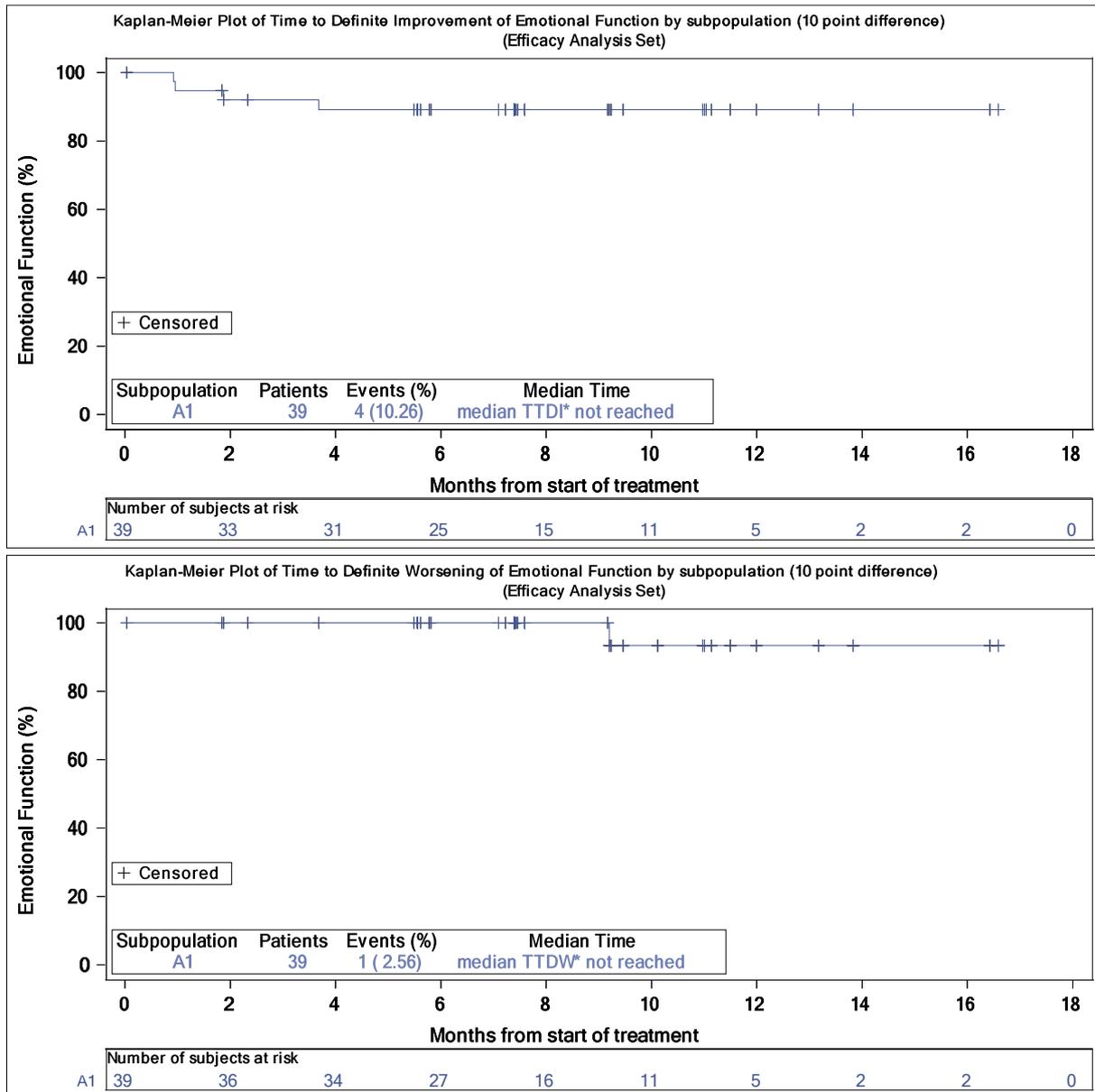
TTDI = Time-to-Definite Improvement

Abbildung 4-94 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



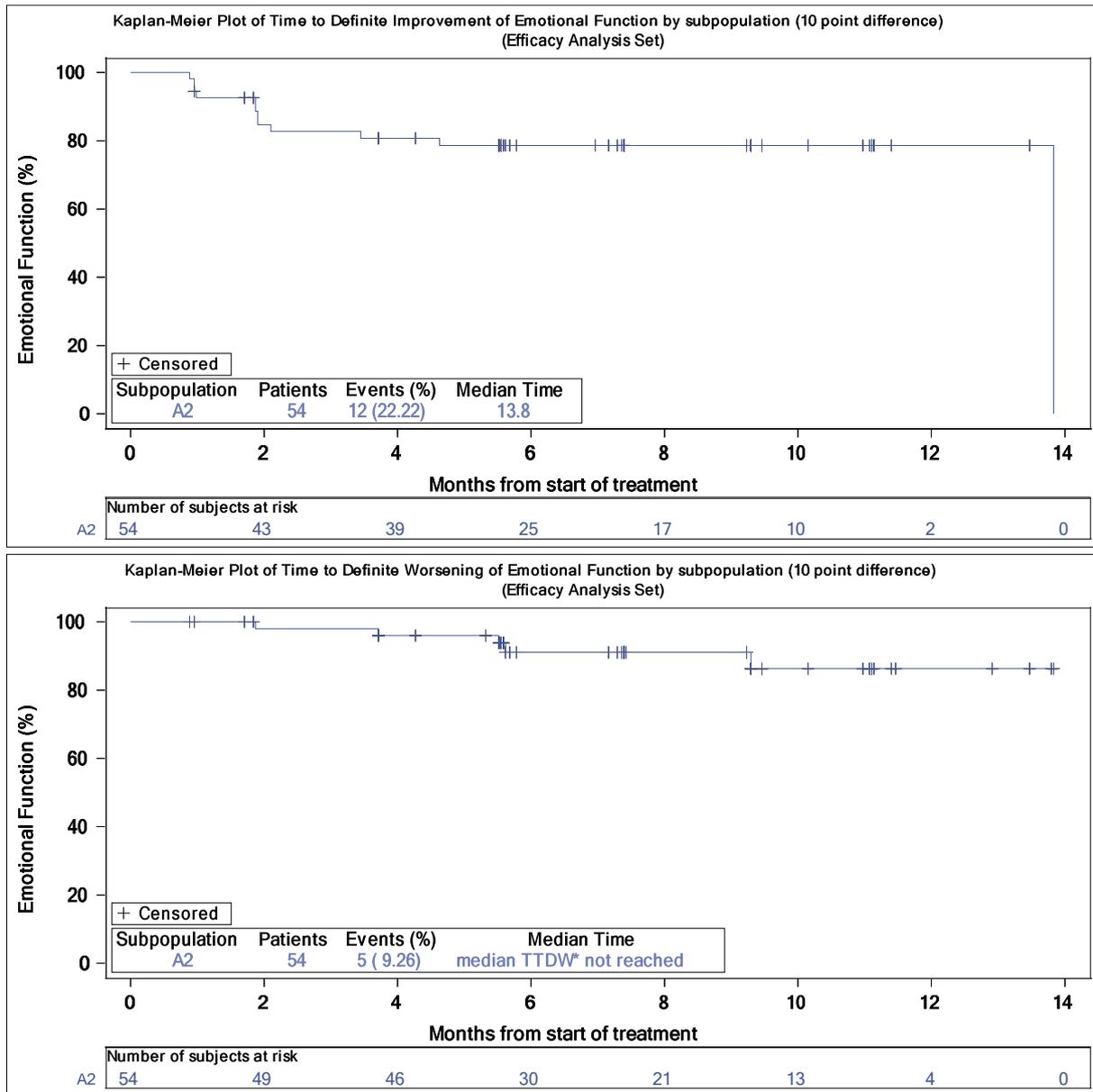
TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-95 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



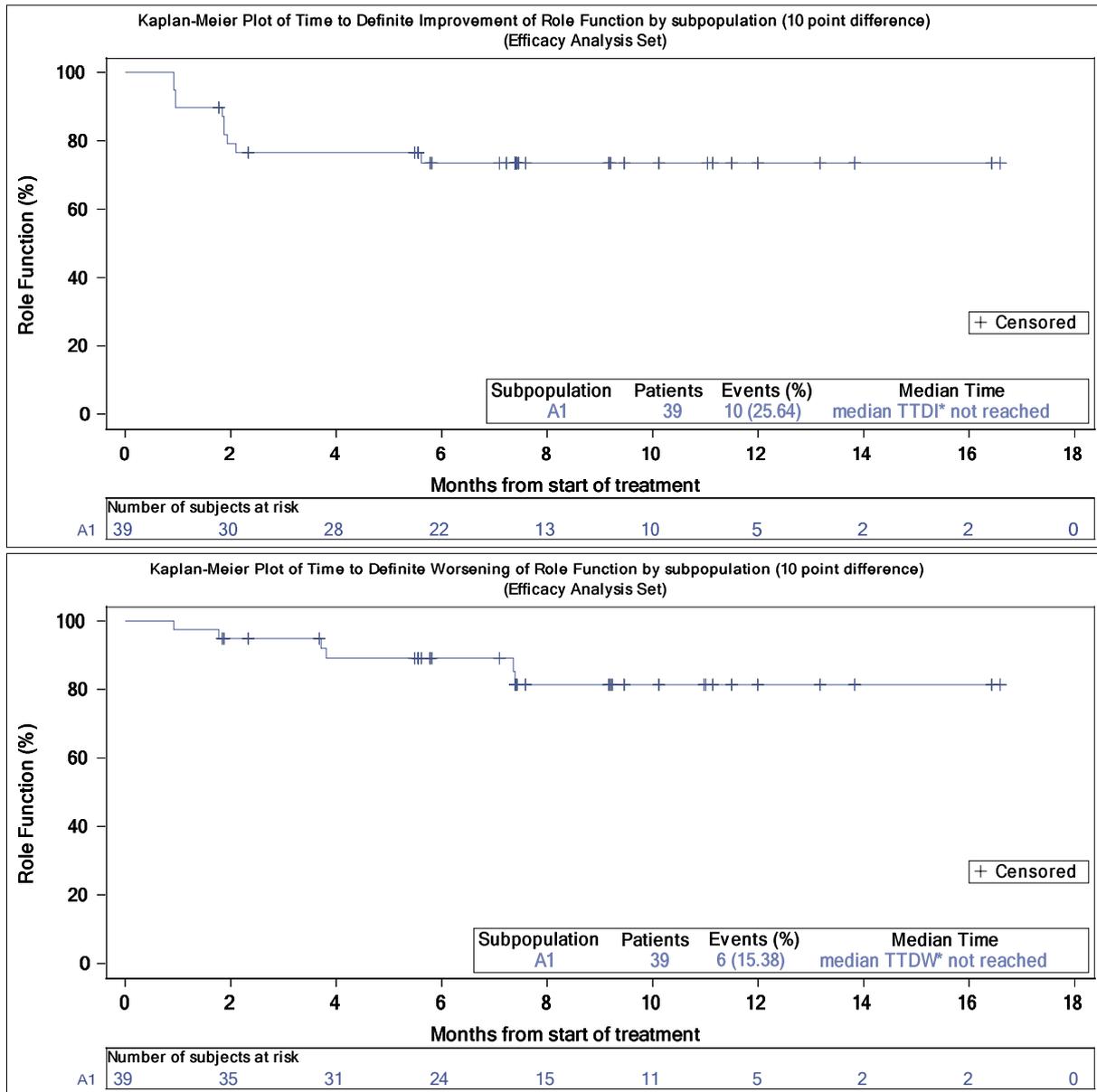
TTDI = Time-to-Definite Improvement; Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-96 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



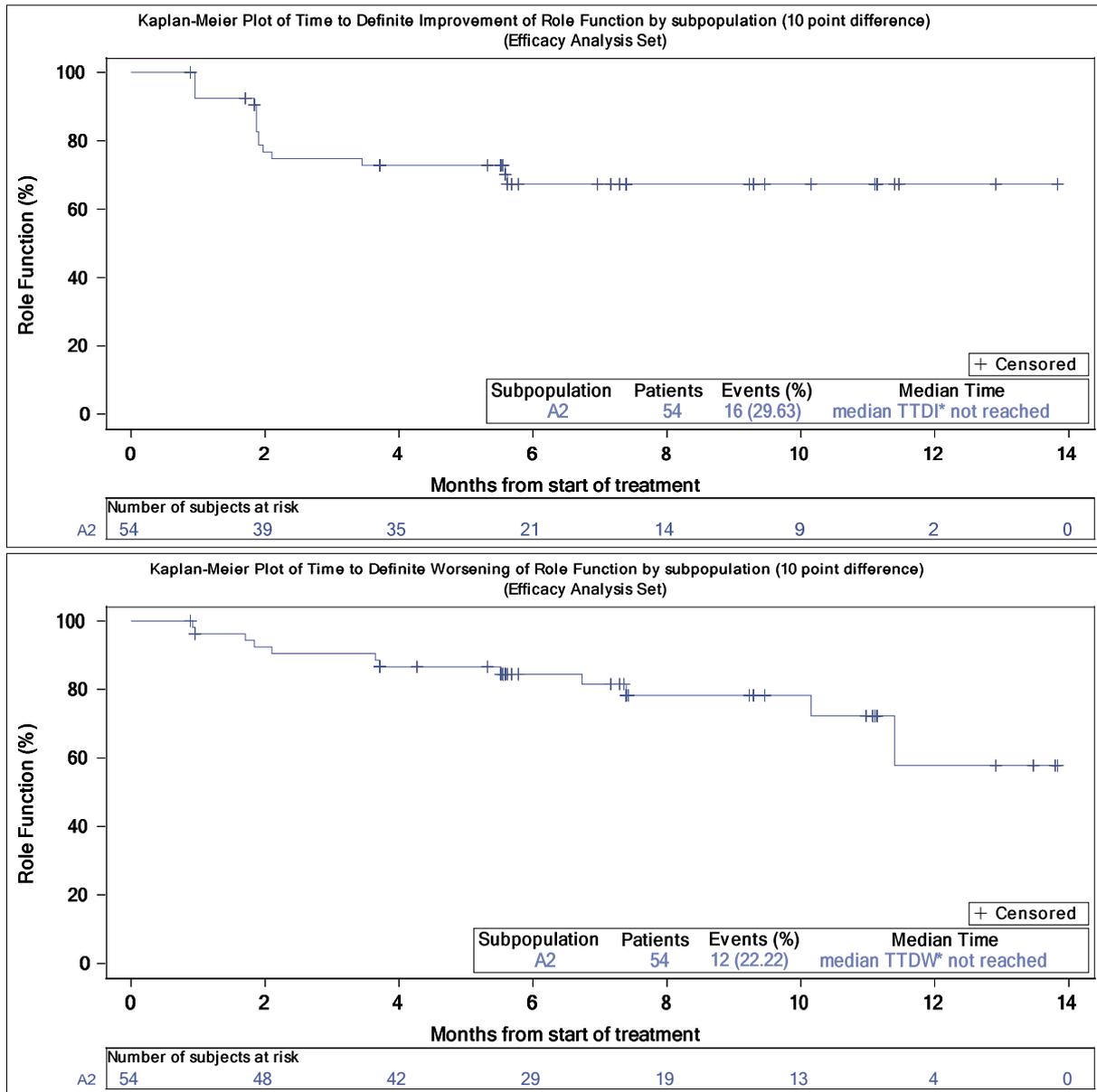
TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-97 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



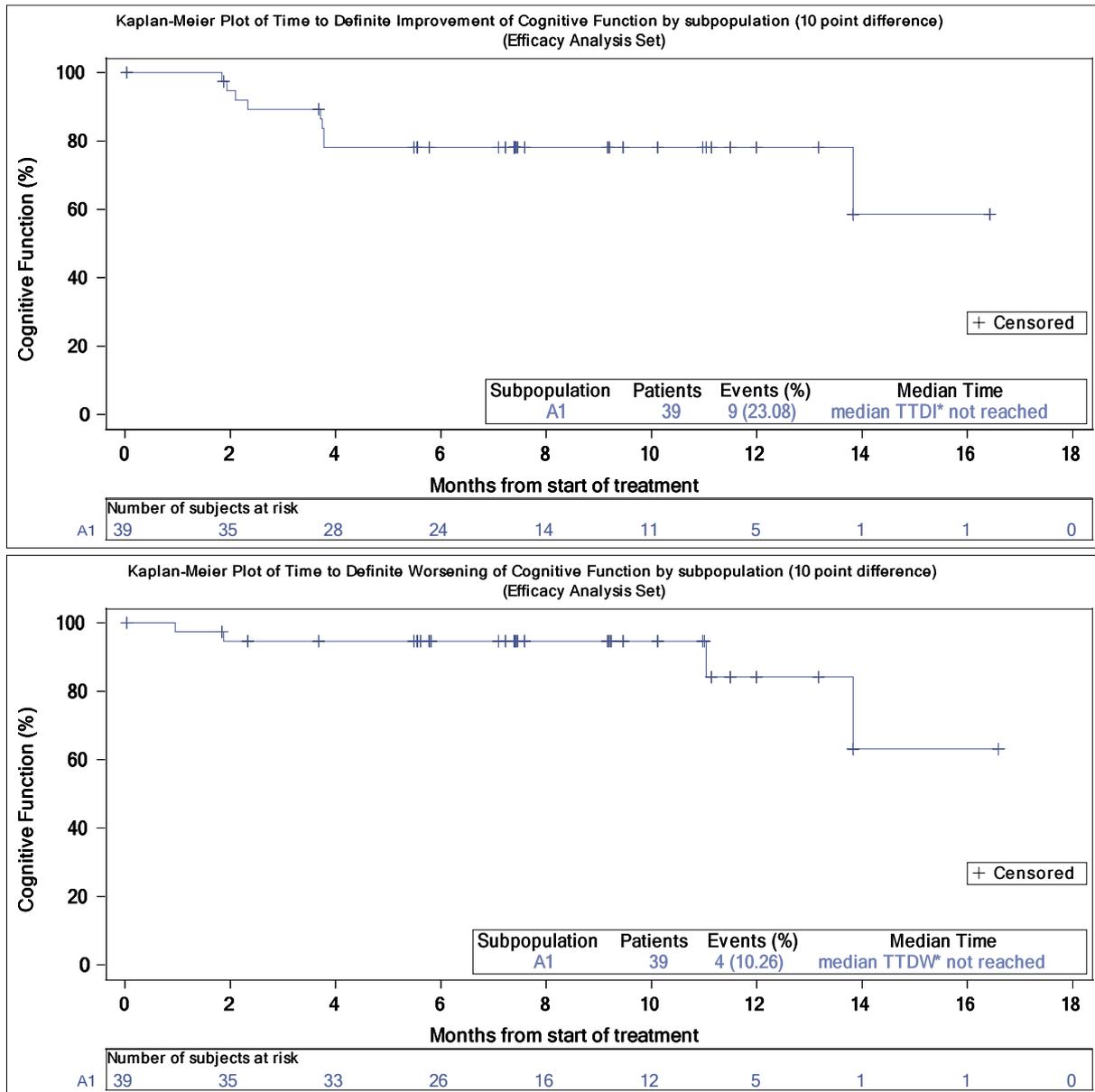
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-98 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



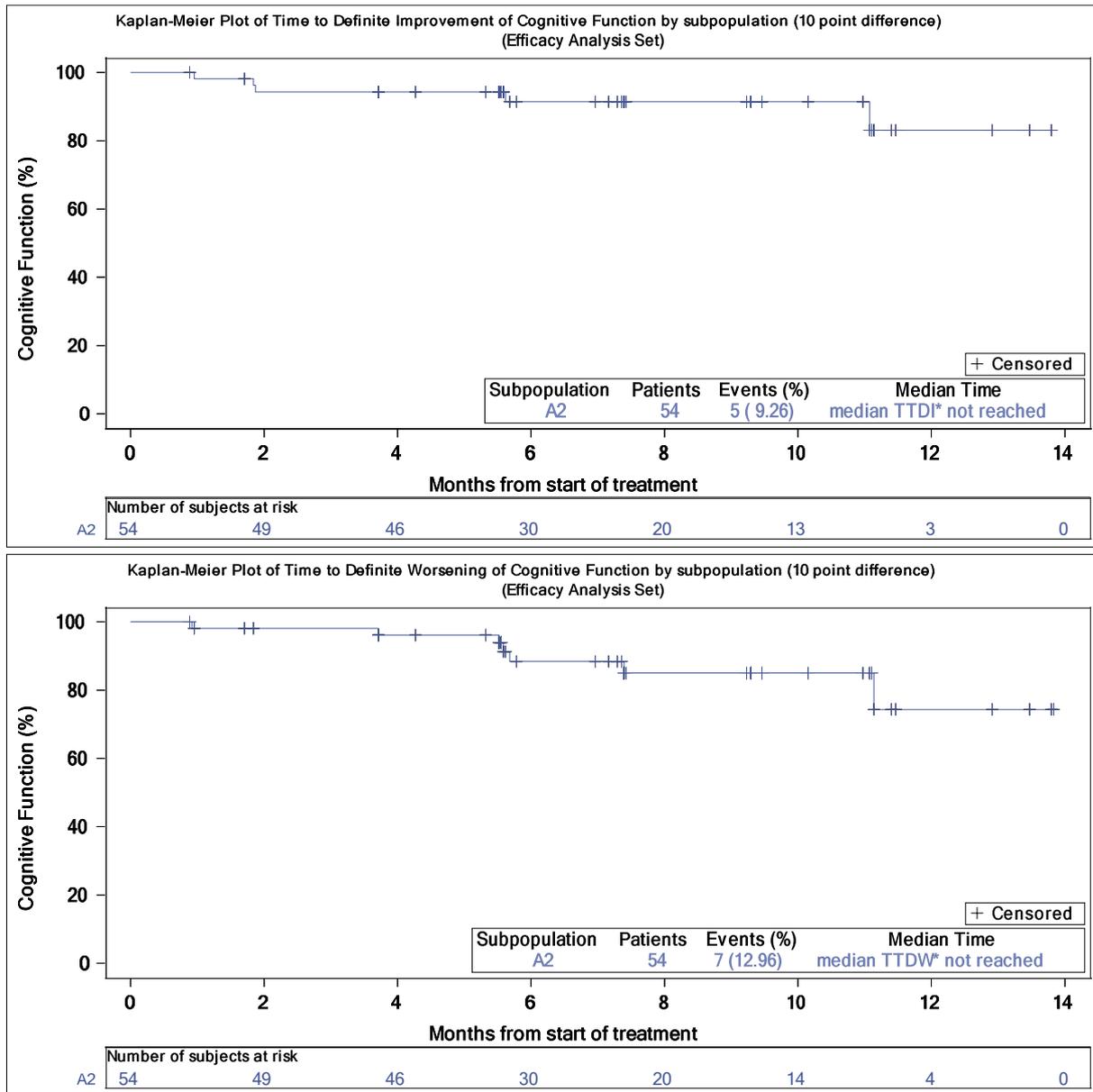
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-99 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



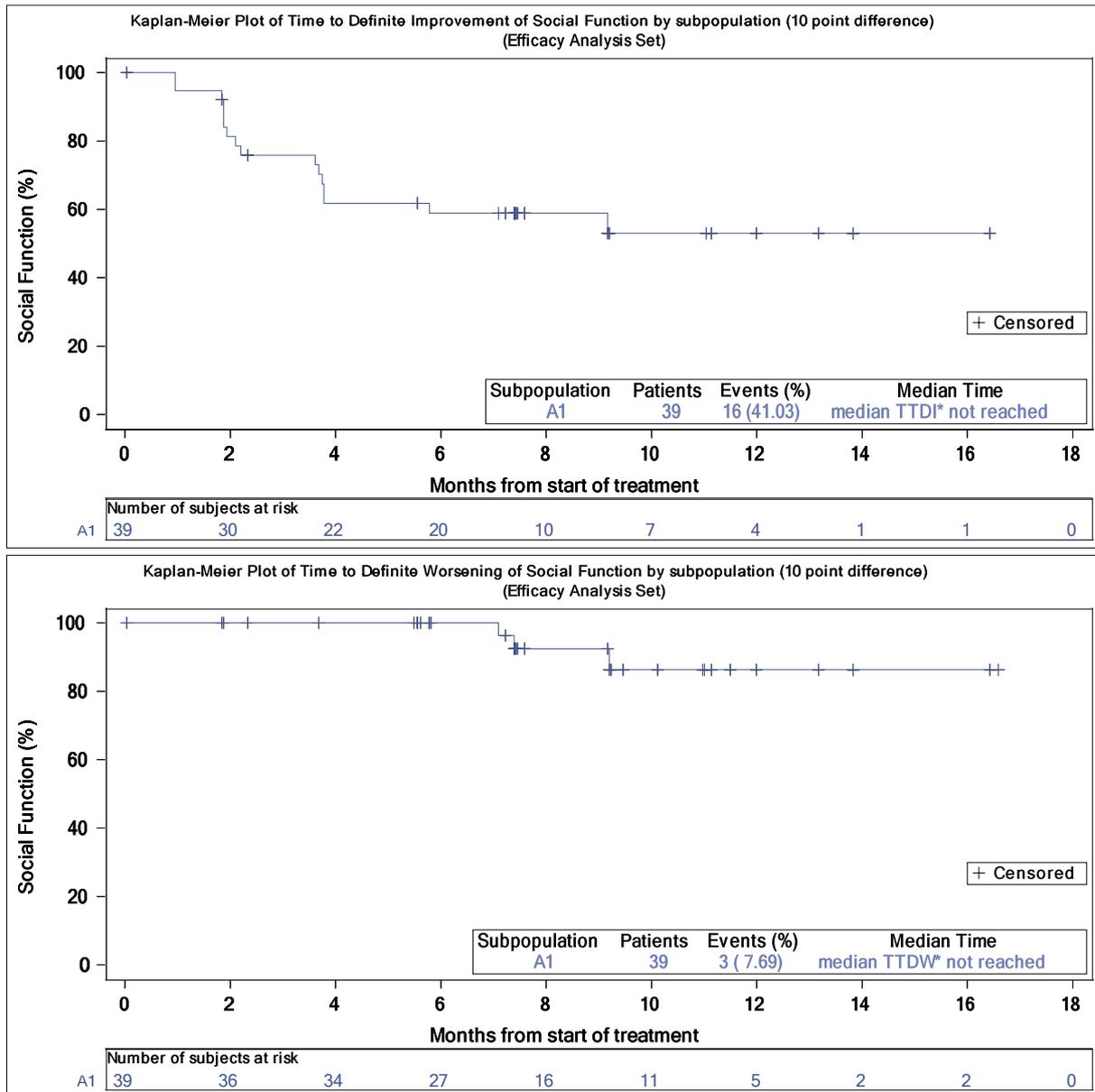
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-100 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



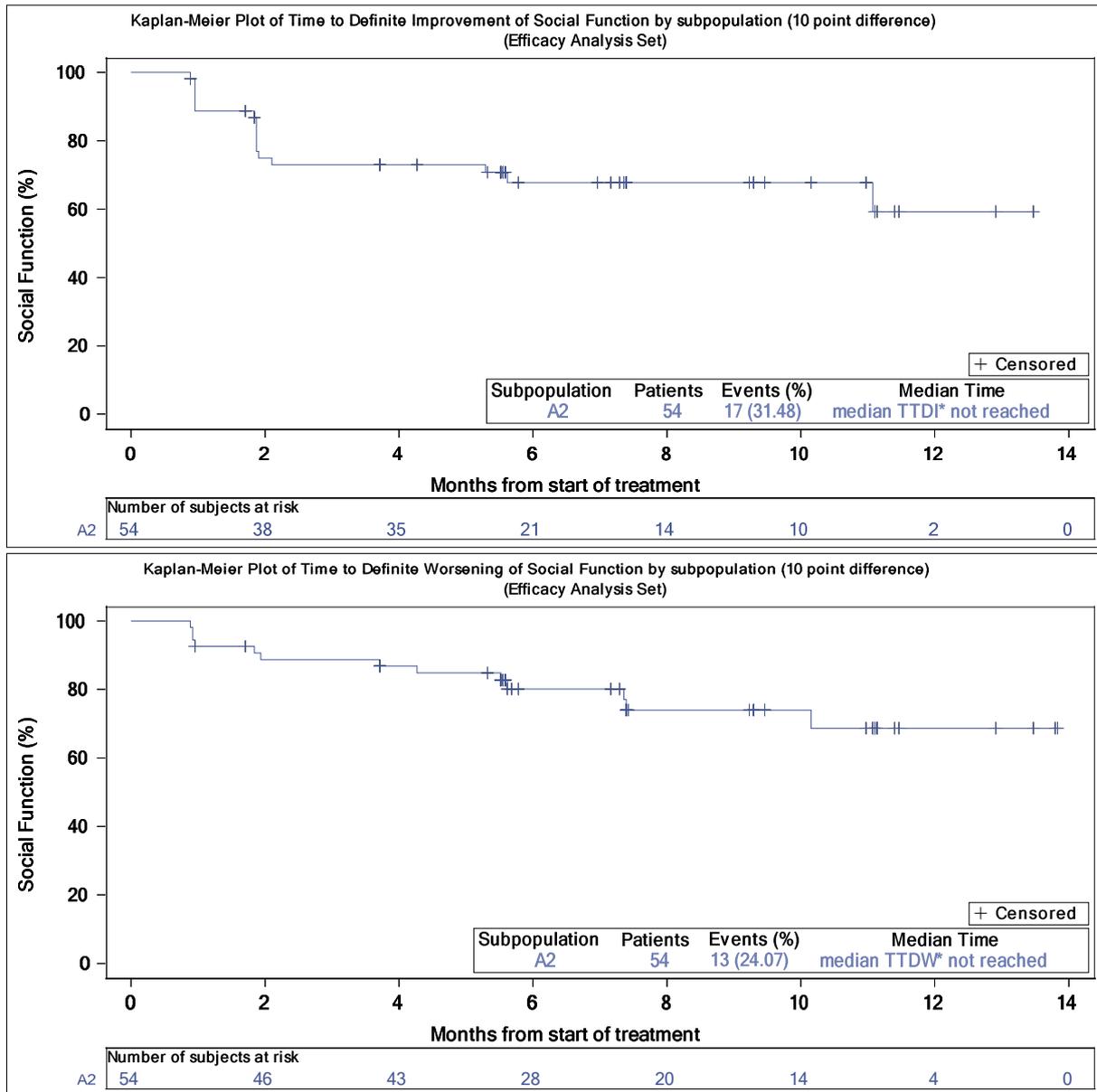
TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-101 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-102 (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) – Subpopulation A1; Efficacy Analysis Set\*



TTDI = Time-to-Definite Improvement; TTDW = Time-to-Definite Worsening

Abbildung 4-103 (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) – Subpopulation A2; Efficacy Analysis Set\*

**Anhang 4-I: Verlaufsbeobachtungen – Werte zu Studienbeginn, zu jeder Visite und zum Ende der Behandlung**









EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Dyspnoea by Visits				
(MMRM)	Efficacy Analysis Set by Subpopulation			
-----				
-----				
	----- A1 -----		----- A2 -----	
--		Change from Baseline		Change from Baseline
	Baseline	Baseline	Baseline	Baseline
	N	N	N	N
Visit	Average	LS mean	Average	LS mean
	(SD)	(95% CI)	(SD)	(95% CI)
-----				
--				
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 Symptomscores Diarrhoe aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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				
-----				
-----				
----- A1 ----- A2 -----				
--				
Visit	Baseline	Change	Baseline	Change
	N	from	N	from
	Average	Baseline	Average	Baseline
	(SD)	LS mean	(SD)	LS mean
		(95% CI)		(95% CI)
-----				
--				
CYCLE 3 DAY 1	39 6.84 (15.63)	31 4.29 (-1.93, 10.52)	53 10.06 (18.00)	46 7.67 (-1.29, 16.62)
CYCLE 5 DAY 1		29 7.18 (0.75, 13.61)		42 12.74 (3.37, 22.11)
CYCLE 7 DAY 1		29 2.58 (-3.85, 9.02)		40 15.14 (5.53, 24.74)
CYCLE 9 DAY 1		21 -2.76 (-10.31, 4.80)		27 11.24 (-0.46, 22.93)
CYCLE 11 DAY 1		15 3.20 (-5.75, 12.14)		20 17.01 (3.42, 30.60)
CYCLE 13 DAY 1		10 6.91 (-4.10, 17.92)		12 14.48 (-3.06, 32.01)
CYCLE 16 DAY 1		4 13.86 (-3.54, 31.26)		2 9.62 (-33.40, 52.63)
CYCLE 19 DAY 1		2 12.43 (-12.08, 36.95)		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		2 5.53 (-19.01, 30.07)		6 6.14 (-18.65, 30.94)
-----				
-----				
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 4-196 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 globalen Gesundheitsstatus aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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			
	A1		A2	
	Baseline N	Change from Baseline N	Baseline N	Change from Baseline N
Visit	Average (SD)	LS mean (95% CI)	Average (SD)	LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	39 65.17 (23.48)	31 8.19 (3.03, 13.34)	53 60.38 (22.64)	46 8.82 (3.67, 13.97)
CYCLE 5 DAY 1		29 14.53 (9.20, 19.87)		42 13.80 (8.42, 19.18)
CYCLE 7 DAY 1		29 11.39 (6.06, 16.72)		40 9.45 (3.94, 14.96)
CYCLE 9 DAY 1		21 14.41 (8.15, 20.68)		27 16.07 (9.36, 22.78)
CYCLE 11 DAY 1		15 12.74 (5.33, 20.15)		20 13.98 (6.18, 21.78)
CYCLE 13 DAY 1		10 12.42 (3.34, 21.49)		12 19.84 (9.75, 29.92)
CYCLE 16 DAY 1		4 12.29 (-2.13, 26.70)		2 10.11 (-14.56, 34.77)
CYCLE 19 DAY 1		2 0.43 (-19.87, 20.73)		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		2 4.91 (-15.51, 25.33)		6 -7.23 (-21.46, 6.99)

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 physischen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set

EORTC QLQ-C30 (v3.0): Summary of Physical Function by					
Efficacy Analysis Set by Subpopulation					
		A1		A2	
Visits (MMRM)	Baseline N	Change from Baseline N	Baseline N	Change from Baseline N	
Visit	Average (SD)	LS mean (95% CI)	Average (SD)	LS mean (95% CI)	
CYCLE 3 DAY 1	39 79.83 (21.00)	32 4.53 (0.22, 8.84)	54 76.05 (18.83)	47 4.76 (0.91, 8.62)	
CYCLE 5 DAY 1		29 7.51 (2.98, 12.03)		43 4.23 (0.20, 8.25)	
CYCLE 7 DAY 1		29 8.10 (3.57, 12.62)		41 7.16 (3.03, 11.28)	
CYCLE 9 DAY 1		22 5.76 (0.56, 10.95)		28 9.02 (4.03, 14.01)	
CYCLE 11 DAY 1		15 6.62 (0.33, 12.92)		20 11.76 (5.85, 17.66)	
CYCLE 13 DAY 1		10 3.57 (-4.13, 11.27)		12 11.62 (3.99, 19.24)	
CYCLE 16 DAY 1		4 12.32 (0.11, 24.52)		2 23.34 (4.63, 42.06)	
CYCLE 19 DAY 1		2 -5.30 (-22.52, 11.93)		0 N.E (N.E, N.E)	
END OF TREATMENT		2 7.76 (-9.54, 25.05)		6 -10.72 (-21.52, 0.09)	

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 emotionalen Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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				
-----				
-----				
----- A1 ----- A2 -----				
--				
	Baseline	Change	Baseline	Change
	N	from	N	from
Visit	Average	Baseline	Average	Baseline
	(SD)	LS mean	(SD)	LS mean
		(95% CI)		(95% CI)
-----				
--				
CYCLE 3 DAY 1	39 82.69 (16.27)	31 1.38 (-3.17, 5.94)	53 78.51 (20.24)	46 2.86 (-1.67, 7.39)
CYCLE 5 DAY 1		29 6.13 (1.43, 10.84)		42 6.33 (1.59, 11.07)
CYCLE 7 DAY 1		29 4.28 (-0.42, 8.98)		40 4.56 (-0.30, 9.42)
CYCLE 9 DAY 1		21 1.70 (-3.82, 7.23)		27 5.58 (-0.33, 11.50)
CYCLE 11 DAY 1		15 2.50 (-4.05, 9.04)		20 5.13 (-1.75, 12.01)
CYCLE 13 DAY 1		10 -0.81 (-8.85, 7.22)		12 5.26 (-3.62, 14.13)
CYCLE 16 DAY 1		4 -1.30 (-13.95, 11.36)		2 26.72 (4.90, 48.53)
CYCLE 19 DAY 1		2 7.19 (-10.71, 25.09)		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		2 3.03 (-14.87, 20.92)		6 -9.20 (-21.74, 3.35)
-----				
-----				
N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.				



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

Tabelle 4-200 (Anhang): Veränderung gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 kognitiven Funktionsscores aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der 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			
	A1		A2	
Visit	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)	Baseline N Average (SD)	Change from Baseline N LS mean (95% CI)
CYCLE 3 DAY 1	39 87.61 (16.09)	31 -1.96 (-7.14, 3.22)	53 86.16 (18.98)	46 -0.92 (-4.67, 2.82)
CYCLE 5 DAY 1		29 1.56 (-3.80, 6.91)		42 -3.90 (-7.81, 0.02)
CYCLE 7 DAY 1		29 2.71 (-2.65, 8.06)		40 -0.39 (-4.40, 3.62)
CYCLE 9 DAY 1		21 -1.78 (-8.09, 4.52)		27 -4.56 (-9.45, 0.32)
CYCLE 11 DAY 1		15 0.89 (-6.55, 8.34)		20 1.26 (-4.42, 6.94)
CYCLE 13 DAY 1		10 -1.88 (-11.00, 7.23)		12 -1.81 (-9.13, 5.52)
CYCLE 16 DAY 1		4 -4.03 (-18.45, 10.38)		2 7.65 (-10.29, 25.59)
CYCLE 19 DAY 1		2 -5.14 (-25.59, 15.32)		0 N.E (N.E, N.E)
END OF TREATMENT		2 3.20 (-17.26, 23.65)		6 -9.54 (-19.92, 0.83)

N is the number of subjects with both baseline and corresponding post-baseline assessment.





**Anhang 4-J: Zusatzauswertungen zur Sicherheit****Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT***UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten***Subpopulation A1**

Tabelle 4-202 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 der 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 A1

System Organ Class Preferred Term	A1 (N=81) n (%)
Patients with TEAEs	80 (98.8)
Gastrointestinal disorders	68 (84.0)
Dry mouth	38 (46.9)
Diarrhoea	34 (42.0)
Nausea	18 (22.2)
Abdominal pain	14 (17.3)
Constipation	14 (17.3)
Vomiting	13 (16.0)
Stomatitis	9 (11.1)
General disorders and administration site conditions	59 (72.8)
Fatigue	23 (28.4)
Pyrexia	22 (27.2)
Oedema peripheral	21 (25.9)
Face oedema	10 (12.3)
Investigations	54 (66.7)
Aspartate aminotransferase increased	34 (42.0)
Alanine aminotransferase increased	31 (38.3)
Blood creatinine increased	20 (24.7)
Electrocardiogram QT prolonged	10 (12.3)
Blood alkaline phosphatase increased	9 (11.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	48 (59.3)
Rash	18 (22.2)
Rash maculo-papular	9 (11.1)

System Organ Class Preferred Term	A1 (N=81) n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (55.6)
Back pain	13 (16.0)
Arthralgia	9 (11.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	42 (51.9)
Cough	13 (16.0)
Dyspnoea	11 (13.6)
Dysphonia	9 (11.1)
Nervous system disorders	38 (46.9)
Headache	15 (18.5)
Infections and infestations	37 (45.7)
Urinary tract infection	9 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	35 (43.2)
Decreased appetite	12 (14.8)
Vascular disorders	31 (38.3)
Hypertension	26 (32.1)
Blood and lymphatic system disorders	30 (37.0)
Thrombocytopenia	14 (17.3)
Neutropenia	10 (12.3)
Psychiatric disorders	17 (21.0)
Renal and urinary disorders	16 (19.8)
Eye disorders	11 (13.6)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (13.6)
Cardiac disorders	9 (11.1)
Hepatobiliary disorders	9 (11.1)

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.

***UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten***

Tabelle 4-203 (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 – Subpopulation A1 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off:  $\geq 10$  patients and  $\geq 1\%$  of patients)  
Safety Analysis Set  
by Subpopulation A1

System Organ Class Preferred Term	A1 (N=81) n (%)
Patients with TEAEs	80 (98.8)
Gastrointestinal disorders	68 (84.0)
Dry mouth	38 (46.9)
Diarrhoea	34 (42.0)
Nausea	18 (22.2)
Abdominal pain	14 (17.3)
Constipation	14 (17.3)
Vomiting	13 (16.0)
General disorders and administration site conditions	59 (72.8)
Fatigue	23 (28.4)
Pyrexia	22 (27.2)
Oedema peripheral	21 (25.9)
Face oedema	10 (12.3)
Investigations	54 (66.7)
Aspartate aminotransferase increased	34 (42.0)
Alanine aminotransferase increased	31 (38.3)
Blood creatinine increased	20 (24.7)
Electrocardiogram QT prolonged	10 (12.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	48 (59.3)
Rash	18 (22.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	45 (55.6)
Back pain	13 (16.0)

---

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

System Organ Class Preferred Term	A1 (N=81) n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	42 (51.9)
Cough	13 (16.0)
Dyspnoea	11 (13.6)
Nervous system disorders	38 (46.9)
Headache	15 (18.5)
Infections and infestations	37 (45.7)
Metabolism and nutrition disorders	35 (43.2)
Decreased appetite	12 (14.8)
Vascular disorders	31 (38.3)
Hypertension	26 (32.1)
Blood and lymphatic system disorders	30 (37.0)
Thrombocytopenia	14 (17.3)
Neutropenia	10 (12.3)
Psychiatric disorders	17 (21.0)
Renal and urinary disorders	16 (19.8)
Eye disorders	11 (13.6)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (13.6)

---

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.

**Subpopulation A2*****Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC und PT******UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10% der Patienten auftraten***

Tabelle 4-204 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Table 14.4.2.52  
Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off:  $\geq 10\%$  of patients)

Safety Analysis Set by Subpopulation A2	
System Organ Class Preferred Term	A2 (N=169) n (%)
Patients with TEAEs	167 (98.8)
Gastrointestinal disorders	130 (76.9)
Diarrhoea	72 (42.6)
Dry mouth	63 (37.3)
Nausea	35 (20.7)
Constipation	30 (17.8)
Vomiting	23 (13.6)
Abdominal pain	21 (12.4)
General disorders and administration site conditions	108 (63.9)
Oedema peripheral	45 (26.6)
Fatigue	39 (23.1)
Pyrexia	33 (19.5)
Investigations	106 (62.7)
Alanine aminotransferase increased	54 (32.0)
Aspartate aminotransferase increased	52 (30.8)
Electrocardiogram QT prolonged	33 (19.5)
Blood creatinine increased	27 (16.0)
Blood alkaline phosphatase increased	20 (11.8)
Blood bilirubin increased	20 (11.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	89 (52.7)
Rash	31 (18.3)
Dry skin	21 (12.4)

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.

System Organ Class Preferred Term	A2 (N=169) n (%)
Infections and infestations	84 (49.7)
Urinary tract infection	23 (13.6)
Nervous system disorders	75 (44.4)
Headache	36 (21.3)
Dizziness	20 (11.8)
Metabolism and nutrition disorders	74 (43.8)
Hypomagnesaemia	22 (13.0)
Decreased appetite	20 (11.8)
Hyponatraemia	17 (10.1)
Blood and lymphatic system disorders	71 (42.0)

---

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

Thrombocytopenia	35 (20.7)
Leukopenia	24 (14.2)
Lymphopenia	20 (11.8)
Neutropenia	20 (11.8)
Anaemia	18 (10.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	70 (41.4)
Dyspnoea	23 (13.6)
Cough	17 (10.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	65 (38.5)
Vascular disorders	60 (35.5)
Hypertension	48 (28.4)
Renal and urinary disorders	38 (22.5)
Eye disorders	35 (20.7)
Psychiatric disorders	31 (18.3)
Injury, poisoning and procedural complications	27 (16.0)
Cardiac disorders	20 (11.8)
Endocrine disorders	20 (11.8)

-----

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.

**UE, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten auftraten**

Tabelle 4-205 (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 – Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off:  $\geq 10$  patients and  $\geq 1\%$  of patients)

Safety Analysis Set  
by Subpopulation A2

---

System Organ Class Preferred Term	A2 (N=169) n (%)
Patients with TEAEs	167 (98.8)
Gastrointestinal disorders	130 (76.9)
Diarrhoea	72 (42.6)
Dry mouth	63 (37.3)
Nausea	35 (20.7)
Constipation	30 (17.8)
Vomiting	23 (13.6)
Abdominal pain	21 (12.4)
Stomatitis	14 ( 8.3)
General disorders and administration site conditions	108 (63.9)
Oedema peripheral	45 (26.6)
Fatigue	39 (23.1)
Pyrexia	33 (19.5)
Asthenia	12 ( 7.1)
Face oedema	11 ( 6.5)
Investigations	106 (62.7)
Alanine aminotransferase increased	54 (32.0)
Aspartate aminotransferase increased	52 (30.8)
Electrocardiogram QT prolonged	33 (19.5)
Blood creatinine increased	27 (16.0)
Blood alkaline phosphatase increased	20 (11.8)
Blood bilirubin increased	20 (11.8)

---

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

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off:  $\geq 10$  patients and  $\geq 1\%$  of patients)

Safety Analysis Set  
by Subpopulation A2

System Organ Class Preferred Term	A2 (N=169)	
	n	(%)
Weight decreased	10	( 5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	89	(52.7)
Rash	31	(18.3)
Dry skin	21	(12.4)
Rash maculo-papular	14	( 8.3)
Alopecia	11	( 6.5)
Pruritus	11	( 6.5)
Infections and infestations	84	(49.7)
Urinary tract infection	23	(13.6)
Pneumonia	14	( 8.3)
Upper respiratory tract infection	13	( 7.7)
Nervous system disorders	75	(44.4)
Headache	36	(21.3)
Dizziness	20	(11.8)
Dysgeusia	15	( 8.9)
Metabolism and nutrition disorders	74	(43.8)
Hypomagnesaemia	22	(13.0)
Decreased appetite	20	(11.8)
Hyponatraemia	17	(10.1)
Hypoalbuminaemia	15	( 8.9)
Hypokalaemia	11	( 6.5)
Hypophosphataemia	10	( 5.9)
Blood and lymphatic system disorders	71	(42.0)

Proportions of patients with AE by SOC and PT (cut-off:  $\geq 10$  patients and  $\geq 1\%$  of patients)

Safety Analysis Set  
by Subpopulation A2

System Organ Class Preferred Term	A2 (N=169)	
	n	(%)
Thrombocytopenia	35	(20.7)
Leukopenia	24	(14.2)
Lymphopenia	20	(11.8)
Neutropenia	20	(11.8)
Anaemia	18	(10.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	70	(41.4)
Dyspnoea	23	(13.6)
Cough	17	(10.1)
Oropharyngeal pain	12	(7.1)
Productive cough	10	(5.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	65	(38.5)
Arthralgia	14	(8.3)
Back pain	13	(7.7)
Myalgia	13	(7.7)
Vascular disorders	60	(35.5)
Hypertension	48	(28.4)
Renal and urinary disorders	38	(22.5)
Eye disorders	35	(20.7)
Dry eye	10	(5.9)
Vision blurred	10	(5.9)
Psychiatric disorders	31	(18.3)
Insomnia	15	(8.9)
Injury, poisoning and procedural complications	27	(16.0)
Fall	11	(6.5)
Cardiac disorders	20	(11.8)
Endocrine disorders	20	(11.8)
Hypothyroidism	14	(8.3)
Immune system disorders	14	(8.3)
Reproductive system and breast disorders	14	(8.3)
Ear and labyrinth disorders	12	(7.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	12	(7.1)

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.

***Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten***

Tabelle 4-206 (Anhang): Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, nach MedDRA SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Subpopulation A1 und Subpopulation A2 der Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set

Proportions of patients with AE leading to treatment discontinuation by SOC and PT				
Safety Analysis Set by Subpopulation				
System Organ Class Preferred Term	A1 (N=81)		A2 (N=169)	
	n	(%)	n	(%)
Patients with TEAEs	5	( 6.2)	11	( 6.5)
Blood and lymphatic system disorders	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Febrile neutropenia	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Thrombocytopenia	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Cardiac disorders	1	( 1.2)	1	( 0.6)
Cardiac failure	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Pericardial effusion	1	( 1.2)	0	( 0.0)
Tachycardia	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Gastrointestinal disorders	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Abdominal pain	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Pneumatosis intestinalis	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Retroperitoneal haematoma	0	( 0.0)	0	( 0.0)
General disorders and administration site conditions	0	( 0.0)	4	( 2.4)
Fatigue	0	( 0.0)	2	( 1.2)
Multiple organ dysfunction syndrome	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Sensation of foreign body	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Hepatobiliary disorders	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Hepatitis acute	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Immune system disorders	0	( 0.0)	2	( 1.2)
Drug hypersensitivity	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Hypersensitivity	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Infections and infestations	1	( 1.2)	1	( 0.6)
Bacteraemia	1	( 1.2)	0	( 0.0)
Pneumonia	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Sepsis	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Investigations	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Alanine aminotransferase increased	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Aspartate aminotransferase increased	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Blood bilirubin increased	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Metabolism and nutrition disorders	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Tumour lysis syndrome	0	( 0.0)	0	( 0.0)
System Organ Class Preferred Term	A1 (N=81) n (%)		A2 (N=169) n (%)	
Patients with TEAEs	5	( 6.2)	11	( 6.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Muscular weakness	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Squamous cell carcinoma	0	( 0.0)	0	( 0.0)
Nervous system disorders	1	( 1.2)	2	( 1.2)
Cerebral haemorrhage	1	( 1.2)	0	( 0.0)
Cerebral infarction	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Transient ischaemic attack	0	( 0.0)	1	( 0.6)
Renal and urinary disorders	0	( 0.0)	1	( 0.6)

---

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

Urinary retention	0 ( 0.0)	1 ( 0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 ( 2.5)	1 ( 0.6)
Hypoxia	0 ( 0.0)	1 ( 0.6)
Pleurocutaneous fistula	1 ( 1.2)	0 ( 0.0)
Pulmonary embolism	1 ( 1.2)	0 ( 0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 ( 1.2)	1 ( 0.6)
Drug eruption	1 ( 1.2)	0 ( 0.0)
Erythema	0 ( 0.0)	1 ( 0.6)
Rash	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
Skin ulcer	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

-----  
 -----  
 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).

**Anhang 4-K: Zusatzauswertungen zur Dosierung**

Tabelle 4-207 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001  
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1, Safety Analysis Set

Weight / Start Dose	160 mg BID	120 mg BID	Other	Total
< 50 kg	6 ( 7,4%)	0 ( 0,0%)	0 ( 0,0%)	6 ( 7,4%)
≥ 50 kg	64 ( 79,0%)	5 ( 6,2%)	6 ( 7,4%)	75 ( 92,6%)
Total	70 ( 86,4%)	5 ( 6,2%)	6 ( 7,4%)	81 (100,0%)

Tabelle 4-208 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001  
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A1, Efficacy Analysis Set

Weight / Start Dose	160 mg BID	120 mg BID	Other	Total
< 50 kg	6 ( 9,4%)	0 ( 0,0%)	0 ( 0,0%)	6 ( 9,4%)
≥ 50 kg	47 ( 73,4%)	5 ( 7,8%)	6 ( 9,4%)	58 ( 90,6%)
Total	53 ( 82,8%)	5 ( 7,8%)	6 ( 9,4%)	64 (100,0%)

Tabelle 4-209 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001  
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2, Safety Analysis Set

Weight / Start Dose	160 mg BID	120 mg BID	Other	Total
< 50 kg	23 ( 13,6%)	1 ( 0,6%)	2 ( 1,2%)	26 ( 15,4%)
≥ 50 kg	115 ( 68,0%)	7 ( 4,1%)	21 ( 12,4%)	143 ( 84,6%)
Total	138 ( 81,7%)	8 ( 4,7%)	23 ( 13,6%)	169 (100,0%)

Tabelle 4-210 (Anhang): Startdosis nach Körpergewicht – Studie LIBRETTO-001  
(Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Subpopulation A2, Efficacy Analysis Set

Weight / Start Dose	160 mg BID	120 mg BID	Other	Total
< 50 kg	18 ( 13,2%)	1 ( 0,7%)	2 ( 1,5%)	21 ( 15,4%)
≥ 50 kg	87 ( 64,0%)	7 ( 5,1%)	21 ( 15,4%)	115 ( 84,6%)
Total	105 ( 77,2%)	8 ( 5,9%)	23 ( 16,9%)	136 (100,0%)

**Anhang 4-L: Subgruppenanalysen zu Subpopulation A1**

Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale dargestellt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassten und im Falle von binären Ereignissen nur dann, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

**Mortalität: Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) – Subgruppeanalyse**

Tabelle 4-211 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> – NSCLC 1L (N=8)
<b>Gesamtüberleben</b>	
Überlebensstatus <sup>a</sup> , n (%)	
Tot	2 ( 25,0)
Lebend	6 ( 75,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>b,c</sup>	NE [2,3; NE]
Überlebensrate (≥ 12 Monate), % [95%-KI] <sup>b,c</sup>	75,0 [31,5; 93,1]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>b</sup>	14,3
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Status des letzten Kontaktes am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.</p> <p>c: 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>	

Tabelle 4-212 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=18)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Überlebensstatus <sup>a</sup> , n (%)	
Tot	1 ( 5,6)
Lebend	17 ( 94,4)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>b,c</sup>	NE [NE; NE]
Überlebensrate (≥ 12 Monate), % [95%-KI] <sup>b,c</sup>	94,4 [66,6; 99,2]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>b</sup>	9,0
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Status des letzten Kontaktes am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.</p> <p>c: 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>	

Tabelle 4-213 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=34)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Überlebensstatus <sup>a</sup> , n (%)	
Tot	5 ( 14,7)
Lebend	29 ( 85,3)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>b,c</sup>	NE [16,9; NE]
Überlebensrate (≥ 12 Monate), % [95%-KI] <sup>b,c</sup>	87,5 [64,4; 96,0]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>b</sup>	11,7
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Status des letzten Kontaktes am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.</p> <p>c: 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>	

Tabelle 4-214 (Anhang): Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit anderen systemischen Therapien

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=4)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>	
Überlebensstatus <sup>a</sup> , n (%)	
Tot	1 ( 25,0)
Lebend	3 ( 75,0)
Medianes Gesamtüberleben (Monate) [95%-KI] <sup>b,c</sup>	NE [2,9; NE]
Überlebensrate (≥ 12 Monate), % [95%-KI] <sup>b,c</sup>	75,0 [12,8; 96,1]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>b</sup>	8,2
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Status des letzten Kontaktes am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.</p> <p>c: 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>	

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

Tabelle 4-215 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> – NSCLC 1L (N=8)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Progressionsstatus <sup>a,c</sup> , n (%)	
Progression	1 ( 12,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	2 ( 25,0)
Zensiert	5 ( 62,5)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress <sup>b</sup>	3 ( 37,5)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress <sup>b</sup>	2 ( 25,0)
Abbruch der Studie ohne Progress <sup>b</sup>	0 ( 0,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>d,e</sup>	13,60 [2,3; NE]
Dauer des progressionsfreien Überlebens nach Kategorie, n (%)	
< 6 Monate	4 ( 50,0)
≥ 6 bis < 12 Monate	3 ( 37,5)
≥ 12 bis < 18 Monate	1 ( 12,5)
≥ 18 bis < 24 Monate	0 ( 0,0)
≥ 24 Monate	0 ( 0,0)
Progressionsfreie Überlebensrate <sup>d,e</sup> , % [95%-KI]	
≥ 6 Monate	75,0 [31,5; 93,1]
≥ 12 Monate	75,0 [31,5; 93,1]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>d</sup>	10,9

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> – NSCLC 1L (N=8)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.	
Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.	
a: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.	
b: Ohne dokumentierte Krankheitsprogression.	
c: Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).	
d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.	
e: 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.	

Tabelle 4-216 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> – NSCLC 1L (N=18)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Progressionsstatus <sup>a,c</sup> , n (%)	
Progression	4 ( 22,2)
Tod (ohne vorherigen Progress)	1 ( 5,6)
Zensiert	13 ( 72,2)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress <sup>b</sup>	11 ( 61,1)
Anschl. Krebstherapie oder krebbsbedingte Operation ohne Progress <sup>b</sup>	0 ( 0,0)
Abbruch der Studie ohne Progress <sup>b</sup>	2 ( 11,1)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>d,e</sup>	10,87 [9,0; NE]
Dauer des progressionsfreien Überlebens nach Kategorie, n (%)	

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=18)</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
< 6 Monate	5 ( 27,8)
≥ 6 bis < 12 Monate	11 ( 61,1)
≥ 12 bis < 18 Monate	2 ( 11,1)
≥ 18 bis < 24 Monate	0 ( 0,0)
≥ 24 Monate	0 ( 0,0)
<b>Progressionsfreie Überlebensrate<sup>d,e</sup>, % [95%-KI</b>	
≥ 6 Monate	94,4 [66,6; 99,2]
≥ 12 Monate	40,4 [7,1; 73,3]
<b>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)<sup>d</sup></b>	9,0
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Ohne dokumentierte Krankheitsprogression.</p> <p>c: Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).</p> <p>d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.</p> <p>e: 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>	

Tabelle 4-217 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=34)</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Progressionsstatus <sup>a,c</sup> , n (%)	
Progression	9 ( 26,5)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 ( 0,0)
Zensiert	25 ( 73,5)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress <sup>b</sup>	24 ( 70,6)
Anschl. Krebstherapie oder krebsbedingte Operation ohne Progress <sup>b</sup>	1 ( 2,9)
Abbruch der Studie ohne Progress <sup>b</sup>	0 ( 0,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>d,e</sup>	19,32 [9,3; NE]
Dauer des progressionsfreien Überlebens nach Kategorie, n (%)	
< 6 Monate	9 ( 26,5)
≥ 6 bis < 12 Monate	16 ( 47,1)
≥ 12 bis < 18 Monate	7 ( 20,6)
≥ 18 bis < 24 Monate	2 ( 5,9)
≥ 24 Monate	0 ( 0,0)
Progressionsfreie Überlebensrate <sup>d,e</sup> , % [95%-KI]	
≥ 6 Monate	87,9 [70,8; 95,3]
≥ 12 Monate	73,0 [49,8; 86,8]
Mediane Beobachtungsdauer (Monate) <sup>d</sup>	9,3

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> – NSCLC 1L (N=34)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.	
Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.	
a: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.	
b: Ohne dokumentierte Krankheitsprogression.	
c: Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).	
d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.	
e: 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.	

Tabelle 4-218 (Anhang): Subgruppenanalysen für progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit anderen systemischen Therapien

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> – NSCLC 1L (N=4)
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
Progressionsstatus <sup>a,c</sup> , n (%)	
Progression	2 ( 50,0)
Tod (ohne vorherigen Progress)	0 ( 0,0)
Zensiert	2 ( 50,0)
Grund für Zensierung, n (%)	
Am Leben ohne Progress <sup>b</sup>	2 ( 50,0)
Anschl. Krebstherapie oder krebssbedingte Operation ohne Progress <sup>b</sup>	0 ( 0,0)
Abbruch der Studie ohne Progress <sup>b</sup>	0 ( 0,0)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate) [95%-KI] <sup>d,e</sup>	NE [1,9; NE]
Dauer des progressionsfreien Überlebens nach Kategorie, n (%)	

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b>  <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=4)</b>
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	
< 6 Monate	2 ( 50,0)
≥ 6 bis < 12 Monate	1 ( 25,0)
≥ 12 bis < 18 Monate	0 ( 0,0)
≥ 18 bis < 24 Monate	1 ( 25,0)
≥ 24 Monate	0 ( 0,0)
<b>Progressionsfreie Überlebensrate<sup>d,e</sup>, % [95%-KI</b>	
≥ 6 Monate	50,0 [5,8; 84,5]
≥ 12 Monate	50,0 [5,8; 84,5]
<b>Mediane Beobachtungsdauer (Monate)<sup>d</sup></b>	13,2
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Status basiert auf der letzten Krankheitsbewertung des Patienten am oder vor dem Datenschnitt des 16. Dezember 2019.</p> <p>b: Ohne dokumentierte Krankheitsprogression.</p> <p>c: Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges Expertenkomitee (Independent Review Committee [IRC]) anhand der RECIST Kriterien (Version 1.1).</p> <p>d: Die Schätzung basiert auf der Kaplan-Meier Methode. NE = nicht schätzbar. + = zensierte Beobachtung.</p> <p>e: 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>	

**Morbidität: Tumoransprechen – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) – Subgruppenanalyse**

**Objektive Ansprechrates**

Tabelle 4-219 (Anhang): Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrates aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib  Subpopulation A1 – NSCLC 1L (N=8)</b>
<b>Objektive Ansprechrates (CR+PR), n (%)</b>	
Objektive Ansprechrates [95%-KI] <sup>a,b</sup>	5 ( 62,5) [24,5; 91,5]
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrates (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt.</p> <p>b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfmedikation mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

Tabelle 4-220 (Anhang): Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib</b> <b>Subpopulation A1</b> <b>– NSCLC 1L</b> <b>(N=18)</b>
<b>Objektive Ansprechrate (CR+PR), n (%)</b>	
Objektive Ansprechrate [95%-KI] <sup>a,b</sup>	12 ( 66,7) [41,0; 86,7]
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrate (%) ist definiert als der Anteil an Patienten mit bestätigtem komplettem Ansprechen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) als bestes Gesamtansprechen. Das Ansprechen wurde durch eine erneute Untersuchung nach mindestens 28 Tagen bestätigt.</p> <p>b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfmedikation mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

Tabelle 4-221 (Anhang): Subgruppenanalysen für objektive Ansprechrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Efficacy Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib  Subpopulation A1 – NSCLC 1L (N=34)</b>
<b>Objektive Ansprechrate (CR+PR), n (%)</b>	
Objektive Ansprechrate [95%-KI] <sup>a,b</sup>	19 ( 55,9) [37,9; 72,8]
<p>1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CR: komplettes Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Efficacy Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PR: partielles Ansprechen; RET: Rearranged during Transfection.</p> <p>Der Prozentsatz wird basierend auf der Anzahl an Patienten in der Spaltenüberschrift als Nenner berechnet.</p> <p>a: Die objektive Ansprechrate (%) 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.</p> <p>b: Das 95% Konfidenzintervall wurde mittels Clopper-Pearson Methode bestimmt.</p> <p>Patienten im Efficacy Analysis Set mussten die erste Dosis der Prüfmedikation mindestens 6 Monate vor dem Datenschnitt erhalten haben.</p>	

**Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen (LIBRETTO-001) – Subgruppenanalyse***Jegliche unerwünschte Ereignisse*

Tabelle 4-222 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich PD-L1 Antikörper

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib Subpopulation A1 - NSCLC 1L (N=10)</b>
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	10 (100)
CTCAE-Grad < 3	4 (40,0)
CTCAE-Grad ≥ 3	6 (60,0)
CTCAE-Grad 3	5 (50,0)
CTCAE-Grad 4	1 (10,0)
CTCAE-Grad 5	0
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse	10 (100)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3	3 (30,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5 (50,0)
Therapiebezogene <sup>a</sup> schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (20,0)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Tabelle 4-223 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit PD-L1 Antikörper plus platinbasierte Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib Subpopulation A1 - NSCLC 1L (N=24)</b>
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	24 (100)
CTCAE-Grad < 3	6 (25,0)
CTCAE-Grad ≥ 3	18 (75,0)
CTCAE-Grad 3	13 (54,2)
CTCAE-Grad 4	4 (16,7)
CTCAE-Grad 5	1 (4,2)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse	21 (87,5)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3	10 (41,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	12 (50,0)
Therapiebezogene <sup>a</sup> schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4 (16,7)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	3 (12,5)
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Tabelle 4-224 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit ausschließlich Chemotherapie

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib Subpopulation A1 - NSCLC 1L (N=34)</b>
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	34 (100)
CTCAE-Grad < 3	17 (50,0)
CTCAE-Grad ≥ 3	17 (50,0)
CTCAE-Grad 3	14 (41,2)
CTCAE-Grad 4	3 (8,8)
CTCAE-Grad 5	0
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse	32 (94,1)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3	12 (35,3)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	7 (20,6)
Therapiebezogene <sup>a</sup> schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	3 (8,8)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	2 (5,9)
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

Tabelle 4-225 (Anhang): Subgruppenanalysen für jegliche unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie LIBRETTO-001 (Datenschnitt: 16. Dezember 2019) – Safety Analysis Set – Vorbehandlung mit anderen systemischen Therapien

<b>Endpunkt</b>	<b>Selpercatinib Subpopulation A1 - NSCLC 1L (N=13)</b>
<b>Jegliche unerwünschte Ereignisse, n (%)</b>	
Jegliche unerwünschte Ereignisse	
Jeglicher Schweregrad	12 (92,3)
CTCAE-Grad < 3	6 (46,2)
CTCAE-Grad ≥ 3	6 (46,2)
CTCAE-Grad 3	5 (38,5)
CTCAE-Grad 4	0
CTCAE-Grad 5	1 (7,7)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse	11 (84,6)
Therapiebezogene <sup>a</sup> unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3	3 (23,1)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	2 (15,4)
Therapiebezogene <sup>a</sup> schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	0
1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Subpopulation (Safety Analysis Set); NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; RET: Rearranged during Transfection. a: In potenziellem Zusammenhang mit der Prüfmedikation stehende unerwünschte Ereignisse; die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt.	

**Anhang 4-M: Auswertungen zum Datenschnitt vom 30. März 2020**

**Anhang 4-M1: LIBRETTO-001**

**Anhang 4-M2: (Nicht-adjustierte) indirekte Vergleiche**